

ЛЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА: ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ



Цели инсулинотерапии при сахарном диабете

- сохранение жизни
- устранение симптомов заболевания
- профилактика острых и хронических осложнений
- снижение смертности
- лечение сопутствующих заболеваний
- улучшение качества жизни



Задачи лечения сахарного диабета

- ❑ достижение метаболического контроля
- ❑ профилактика гипогликемии
- ❑ профилактика сосудистых осложнений



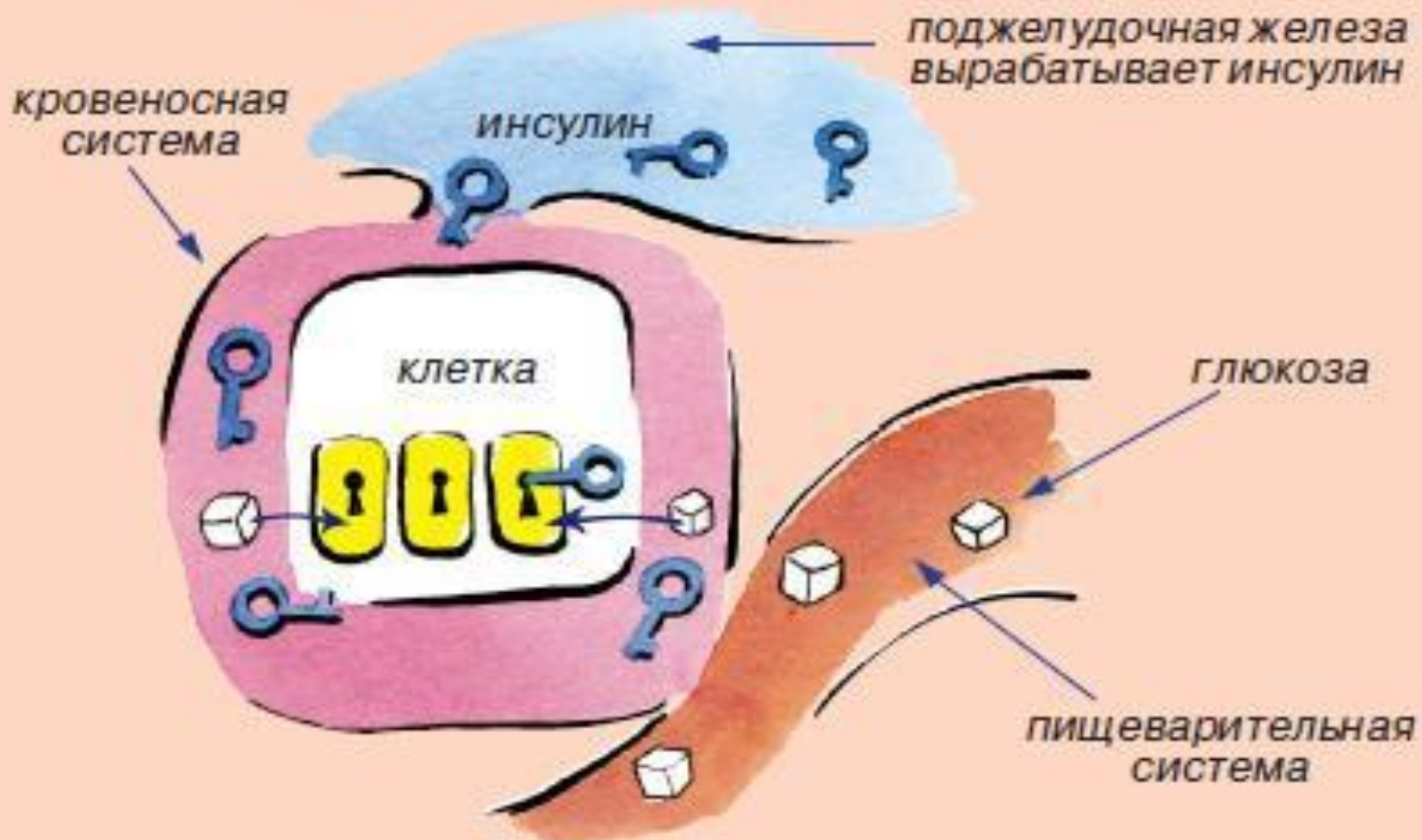
Суть заместительного введения
инсулина состоит в имитации,
посредством инъекций, его
нормальной секреции, имеющей
место у здорового человека, т.е.
так называемого
физиологического поступления
инсулина.

Инсулин

- Инсулин - пептидный гормон, вырабатываемый в островках Лангерганса поджелудочной железы.
- В молекулу инсулина входит 51 аминокислотный остаток 16 различных аминокислот. Аминокислоты в молекуле инсулина составляют 2 цепочки - короткую цепь А (21 аминокислотный остаток) и длинную цепь В (30 аминокислотных остатков), соединенные между собой двумя дисульфидными мостиками.

Инсулин

СХЕМА ДЕЙСТВИЯ ИНСУЛИНА



БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИНСУЛИНА

1. Угнетение гликогенолиза и глюконеогенеза
2. Усиленное использование глюкозы инсулин-зависимыми тканями

Стимулирует
липогенез в жировой ткани,
гликогенез в печени
биосинтез белков в мышцах

Стимулирует
пролиферацию клеток
in vitro и *in vivo*

**Гипогликемическое
действие**

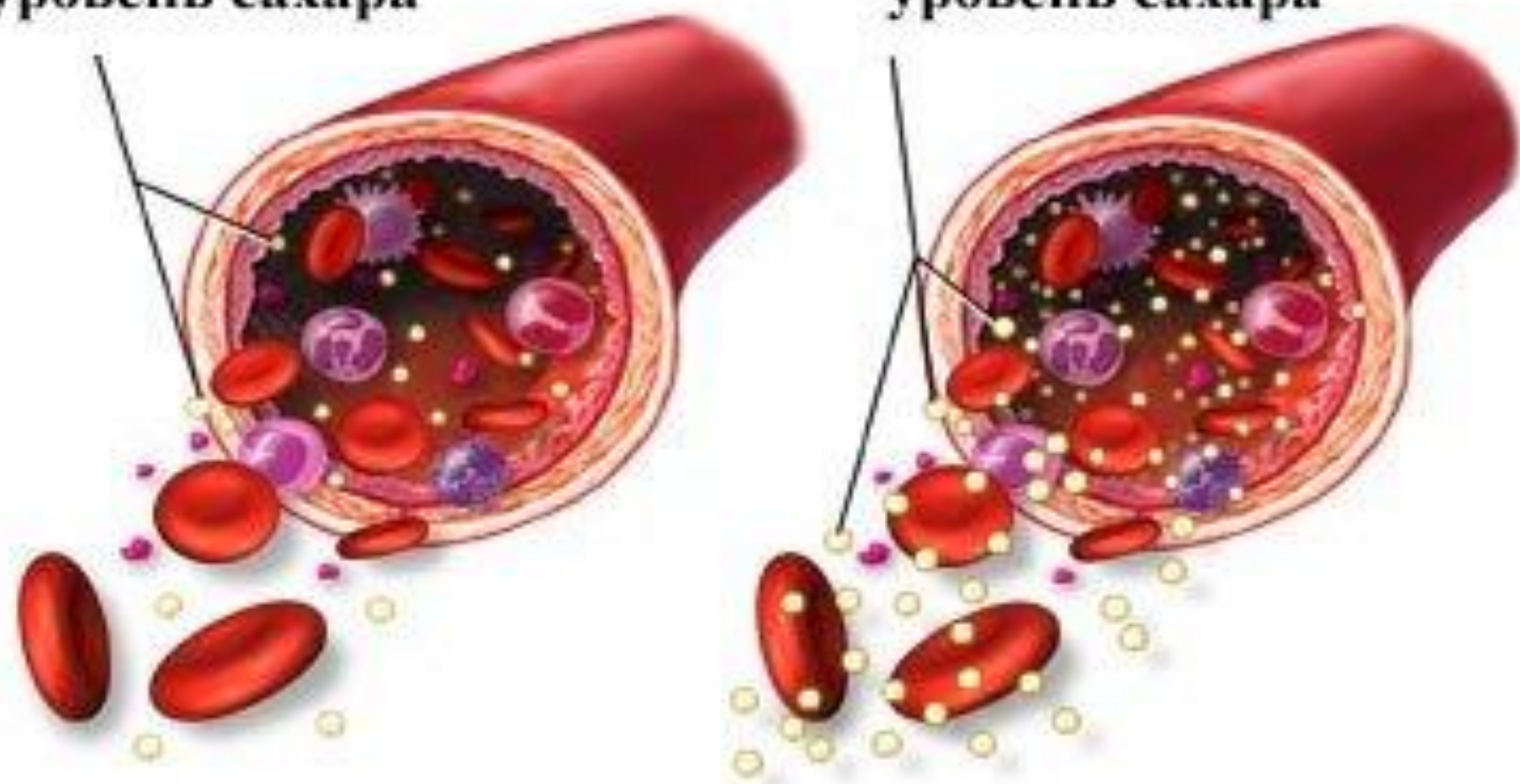
**Анаболическое
действие**

**Митогенное
действие**



**Нормальный
уровень сахара**

**Повышенный
уровень сахара**



Инсулин переносит сахар из крови в клетки. Диабет возникает, когда поджелудочная железа не может вырабатывать инсулин, либо производит его в недостаточном количестве, в результате чего сахар накапливается в крови.

Какие инсулины используют в настоящее время?

- До 1980-х гг. инсулин получали из поджелудочных желез свиней и крупного рогатого скота (инсулины животного происхождения).
- В настоящее время основным препаратом является человеческий инсулин. Обычно его получают с помощью методики рекомбинантной ДНК, т.е. путем внедрения синтетических генов А- и В-цепей и гена проинсулиноподобного предшественника в бактерии *Escherichia coli* или дрожжевые клетки. В процессе ферментации образуется большое количество белка, который преобразуют в инсулин и подвергают очистке.

Ультракороткий инсулин (аналоговый, соответствует человеческому)

- Ультракороткий инсулин начинает действовать через 15 минут, пик через 2 часа, исчезают из организма через 4 часа.
- Он более физиологичный и его можно вводить непосредственно перед приёмом пищи (за 5-10 минут) или сразу после еды.

Инсулин короткого действия

- Обычный или растворимый инсулин, представляет собой неизмененный инсулин в растворе с нейтральным рН.
- Продолжительность его максимального действия составляет 1–3 ч, поэтому его обычно вводят подкожно за 30 мин до еды, чтобы максимальная концентрация в крови приходилась на повышение концентрации после приема пищи.

Инсулин короткого действия

- Обычный или растворимый инсулин, представляет собой неизмененный инсулин в растворе с нейтральным рН.
- Продолжительность его максимального действия составляет 1–3 ч, поэтому его обычно вводят подкожно за 30 мин до еды, чтобы максимальная концентрация в крови приходилась на повышение концентрации после приема пищи.

Инсулины короткого и ультракороткого действия

Инсулин по длительности действия	Препараты	Начало действия	Пик действия	Длительность действия
Ультракороткого действия (аналоги инсулина человека)	Хумалог (лизпро), Новорапид (аспарт), Апидра(глулизин)	15 мин	30 минут-2 часа	3-4 часа
Короткого действия	Актрапид НМ, хумулин R, инсуман рапид	30 минут	1-3 часа	4-8 часов

Инсулины средней или промежуточной продолжительности действия

- Изофан – нерастворимая суспензия инсулина. Он известен также как НПХ (нейтральный протамин Хагедорна, по названию лаборатории Hagedorn'a в Копенгагене, где он был разработан в 1940-х гг.).
- Инсулины ленте представляют собой нерастворимые инсулины, получаемые добавлением к инсулину избыточного количества ионов цинка.

Инсулины длительного действия

- Выпускаются в форме растворов, но осаждаются из них после подкожной инъекции, получают методами белковой инженерии.
- К ним относится инсулин гларгин (ЛАНТУС) (НОЕ 901, Aventis), инсулин детемир (ЛЕВЕМИР), инсулин деглудек (англ. *insulin degludec*) – новый инсулин длительного (до 40 часов) действия (ТРЕСИБА).



Инсулины средней (промежуточной) продолжительности и длительного действия

Инсулин по длительности действия	Препараты	Начало действия	Пик действия	Длительность действия
Средней продолжительности действия	Изофан (НПХ)	1 час	4-6 часов	18-12 часов
	Протафан,	2,5 часа	7-9 часов	12-14 часов
	Хумулин Н	1,5 часа	4-6 часов	18-20 часов
	Ленте	1 час	4-8 часов	10-24 часа
Длительного действия	Гларгин (Лантус), Детемир (Левемир) Деглудек (Тресиба)	30 минут		24 часа до 40 часов

Двухфазные инсулины

- Для лечения больных сахарным диабетом 2 типа выпускают инсулины комбинированного действия (бифазные препараты), которые представляют собой готовые смеси пролонгированного и короткого инсулинов. Они обозначаются дробью, например, 25/75 (где 25% — это короткий инсулин, а 70% — это пролонгированный инсулин).
- Введение инсулина в виде смеси осуществляется 2 или 3 раза в день.
- Вводят микст-инсулины за 30 мин до еды (это продиктовано тем, что в состав этих препаратов входит инсулин короткого действия).

Двухфазные инсулины

□ Представители:

- ✓ Инсулин двухфазный (человеческий полусинтетический) — Биосулин 70/30, Хумалог микс 25, Хумодар К25
- ✓ Инсулин двухфазный (человеческий генно-инженерный) — Гансулин 30Р, Генсулин М 30, Инсуман Комб 25 ГТ, Микстард 30 НМ, Хумулин М3
- ✓ Инсулин аспарт двухфазный — НовоМикс 30 Пенфилл, НовоМикс 30 ФлексПен
- ✓ Инсулин деглюдек + инсулин аспартат (торговое наименование **Райзодег**)

Характеристика препаратов инсулина

Вид инсулина	Международное непатентованное название	Торговые названия, зарегистрированные в России	Действие		
			начало	пик	длительность
Ультракороткого действия (аналоги инсулина человека)	Инсулин лизпро	Хумалог	через 5-15 мин	через 1-2 ч	4-5 ч
	Инсулин аспарт	НовоРапид			
	Инсулин глулизин	Апидра			
Короткого действия	Инсулин растворимый человеческий генно-инженерный	•Актрапид НМ •Хумулин Регуляр •Инсуман Рапид ГТ •Биосулин Р •Инсуран Р •Генсулин Р •Гансулин Р •Ринсулин Р •Хумодар Р	через 20-30 мин	через 2-4 ч	5-6 ч
Средней продолжительности действия	Изофан-инсулин человеческий генно-инженерный	•Протафан НМ •Хумулин НПХ •Хумалог Базаль # •Инсуман Базал ГТ •Инсуран НПХ •Биосулин Н •Генсулин Н •Гансулин Н •Ринсулин НПХ •Хумодар Б	через 2 ч	через 6-10 ч	12-16 ч

Характеристика препаратов инсулина

Вид инсулина	Международное непатентованное название	Торговые названия, зарегистрированные в России	Действие		
			начало	пик	длительность
Длительного действия (аналоги инсулина человека)	Инсулин гларгин	Лантус	через 1–2 ч	не выражен	до 24 ч
	Инсулин детемир	Левемир			
Смеси* инсулинов короткого действия и НПХ-инсулинов**	Инсулин двухфазный человеческий генно-инженерный	•Микстард НМ 30 •Хумулин Мз •Инсуман Комб 25 ГТ •Биосулин 30/70 •Генсулин М30 •Гансулин 30Р •Хумодар К25-100	Такие же, как у инсулинов короткого действия и НПХ-инсулинов, то есть в смеси они действуют отдельно		

* Первая цифра – доля инсулина короткого действия, вторая цифра – доля НПХ-инсулина.

** Перед введением следует тщательно перемешать.

*** Первая цифра – доля инсулина ультракороткого действия, вторая цифра – доля протаминированного аналога.

Находятся на стадии регистрации

Характеристика препаратов инсулина

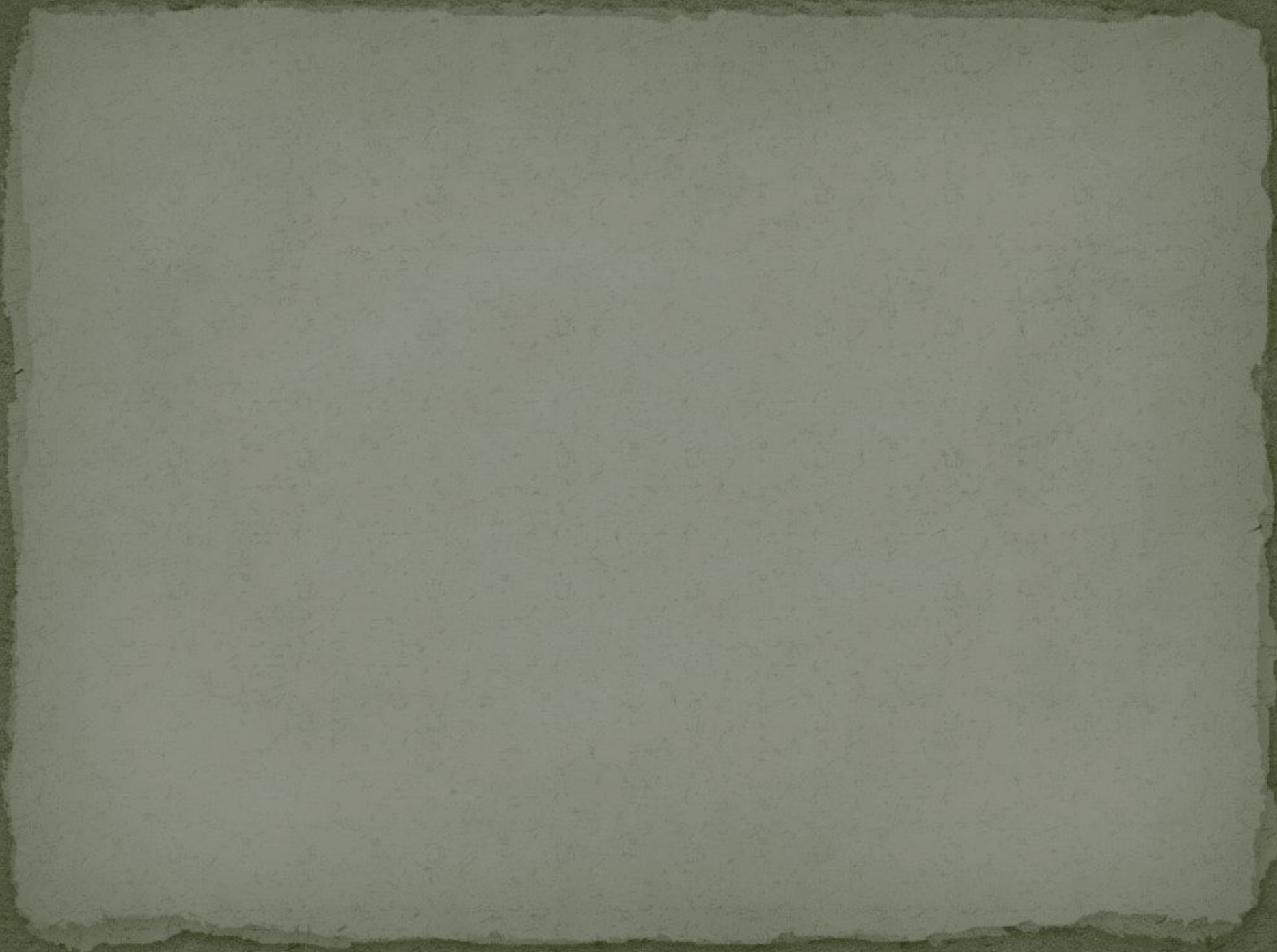
Вид инсулина	Международное непатентованное название	Торговые названия, зарегистрированные в России	Действие		
			начало	пик	длительность
Смеси*** ультракоротких аналогов инсулина и протаминированных аналогов инсулина**	Двухфазный инсулин лизпро	•Хумалог Микс 25 •Хумалог Микс 50 #	Такие же, как у аналогов ультракороткого действия и НПХ-инсулинов, то есть в смеси они действуют отдельно		
	Двухфазный инсулин аспарт	•Новомикс 30 •Новомикс 50 •Новомикс 70			
Смеси ультракоротких аналогов инсулина и инсулинов длительного действия	Инсулин деглюдек (Тресиба) + Инсулин аспарт (НовоРapid)	•Райзодег ФлексТач •Райзодег Пенфилл	Такие же, как у аналогов ультракороткого действия и НПХ-инсулинов, то есть в смеси они действуют отдельно		

* Первая цифра – доля инсулина короткого действия, вторая цифра – доля НПХ-инсулина.

** Перед введением следует тщательно перемешать.

*** Первая цифра – доля инсулина ультракороткого действия, вторая цифра – доля протаминированного аналога.

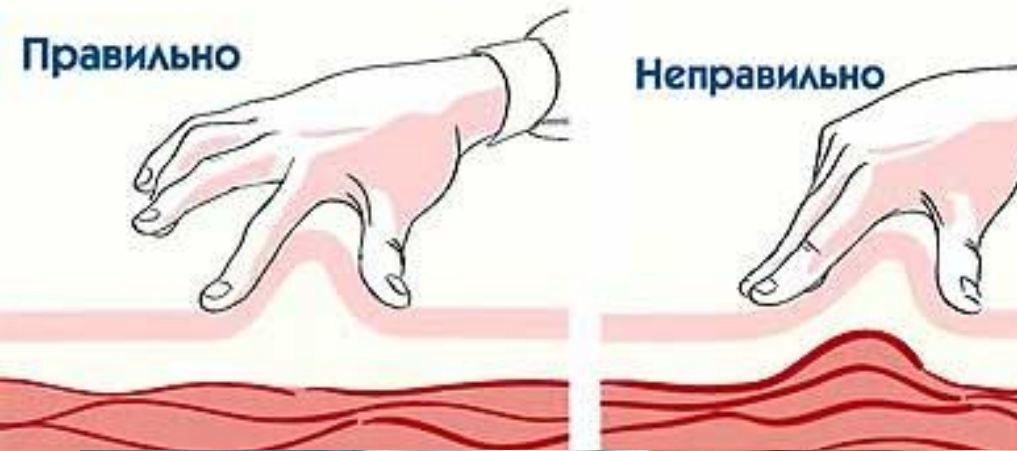
Находятся на стадии регистрации



Техника инъекций инсулина

- Инсулин короткого действия должен вводиться за 30 минут до приема пищи, ультракороткого действия непосредственно перед ним
- Инъекции инсулина короткого действия рекомендуется делать в подкожно жировую клетчатку живота, средней продолжительности действия – бедер или ягодиц
- Инъекции инсулина рекомендуется делать глубоко в подкожно жировую клетчатку через широко сжатую кожу под углом 45° и 90° – в том случае если подкожно-жировой слой толще, чем длина иглы
- Рекомендуется ежедневная смена мест введения инсулина в пределах одной области в целях предупреждения развития липодистрофий и других осложнений

Техника инъекций инсулина



Инсулиновые шприц-ручки

- В последнее время в инъекционной инсулинотерапии получили распространение инсулиновые шприц-ручки
- Они представляют собой заполненные инсулином емкости в форме авторучек, имеющие тонкую иглу
- Необходимая доза инсулина подбирается несколькими нажатиями на кнопку поршня или поворотом головки до введения иглы в подкожную ткань

Инсулиновые шприц-ручки

Преимущества инсулиновых шприц-ручек:

- удобство и простота инъекции
- уменьшение болевых ощущений (поскольку игла дольше не тупится из-за повторных проколов резиновой пробки флакона с инсулином)
- приемлемость для больных (что благоприятствует применению режима множественных инъекций)



Инсулиновые шприц-ручки

Преимущества инсулиновых шприц-ручек:

- она снабжена специальной иглой, что делает инъекцию инсулина почти безболезненной
- ее можно носить с собой (просто в кармане) без боязни разрушения инсулина под влиянием температуры окружающей среды

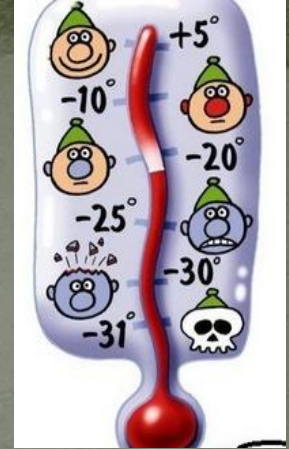


Хранение инсулина

- ❑ Препараты инсулина (как флаконы, так и картриджи), которые не используются, должны храниться при температуре 2—8°C в холодильнике (желательно на нижней полке), подальше от морозильника.
- ❑ Инсулин нельзя сдавать в багаж при полетах на самолете во избежание риска замораживания.
- ❑ Слишком высокая температура, действие прямых солнечных лучей приводит к постепенному снижению биологической активности препарата.
- ❑ Флакон с инсулином, которым пользуется больной, может храниться при комнатной температуре не выше 25°C, в защищенном от света месте до 6 недель. Этот период сокращается до 4 недель при использовании картриджей Пенфилл, поскольку шприц-ручки часто носят в кармане при температуре близкой к температуре

Хранение инсулина

- ❑ Флаконы инсулина могут храниться в холодильнике в течение 3-х месяцев после первого использования.
- ❑ Замороженный инсулин нельзя использовать после его размораживания. Особенно это касается суспензий.
- ❑ Прозрачные виды инсулина при изменении цвета, помутнении или появлении взвешенных частиц нельзя использовать.
- ❑ Суспензии инсулина, которые после перемешивания не образуют однородной белесоватой взвеси или содержат комочки, волокна, изменяют цвет, непригодны для использования.



Осложнения инсулинотерапии

- гипогликемия
- аллергические реакции
- постинъекционные
липодистрофии
- инсулинорезистентность
- инсулиновый отек

Гипогликемия



- Может быть проявлением лабильного течения диабета. **Но чаще всего** обусловлена нарушением диетического режима, неадекватной физической нагрузкой, передозировкой инсулина, одновременным приемом алкоголя или некоторых лекарственных препаратов, усиливающих сахароснижающий эффект препаратов инсулина.
- Гипогликемия возникает вскоре после введения инсулина (не позднее 6 – 7 часов после введения).
- **Признаки гипогликемии:** беспокойство, возбуждение, чувство голода, общая слабость, сердцебиение, дрожание рук и всего тела, потливость.

Симптомы гипогликемии



дрожь



потливость



состояние патологического страха



головокружение



чувство голода



сердцебиение



ослабление зрения



слабость
утомляемость



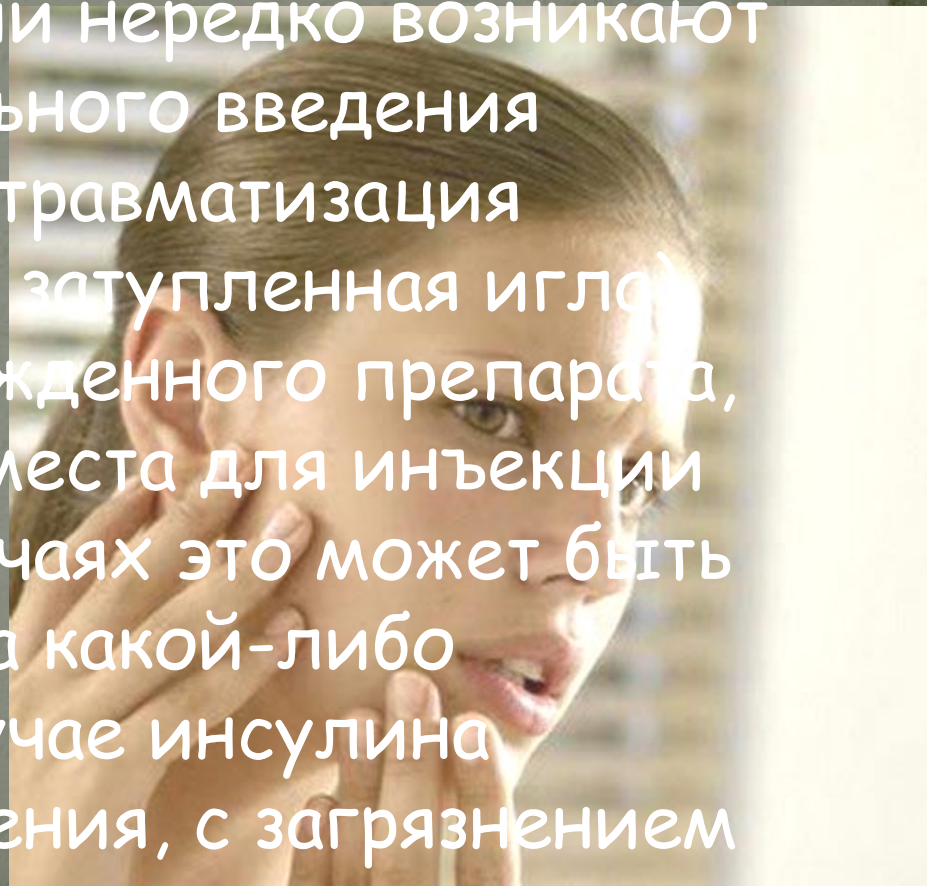
головная боль



раздражительность

Аллергические реакции

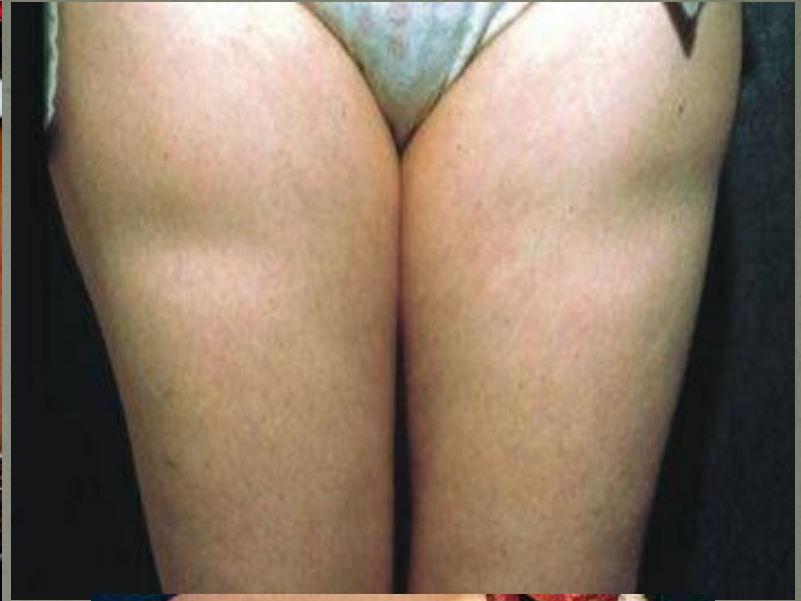
- ❑ Кожный зуд, высыпания в месте инъекции, реже системные аллергические реакции.
- ❑ Аллергические реакции нередко возникают в результате неправильного введения инсулина: чрезмерная травматизация (слишком толстая или затупленная игла), введение сильно охлажденного препарата, неправильный выбор места для инъекции и т.п. В некоторых случаях это может быть связано с аллергией на какой-либо ингредиент, или, в случае инсулина животного происхождения, с загрязнением белка.



Постинъекционные липодистрофии

- Это изменение кожи и исчезновение подкожно-жировой клетчатки в месте инъекций.
- К развитию этого осложнения приводит неправильное введение инсулина (частые инъекции в одни и те же области, введение холодного инсулина и последующее охлаждение области его введения, недостаточное массирование после инъекции и т.п.).
- При склонности к образованию липодистрофий следует тщательнее соблюдать правила введения инсулина, правильно чередуя места его ежедневных инъекций.

Постинъекционные липодistroфии



Инсулинорезистентность

- Нередко больные нуждаются в количестве инсулина, превышающем физиологические потребности здорового человека (50 – 60 ЕД).
- Таких больных называют инсулинрезистентными, им вне состояния кетоацидоза или наличия сопутствующей инфекции приходится вводить большие дозы инсулина. У них отмечается не отсутствие реакции организма на вводимый инсулин, а пониженная чувствительность к этому препарату.

Инсулинорезистентность

- **Причины развития инсулинорезистентности:**
образование в организме большого количества антагонистов инсулина, антител к этому гормону, разрушение инсулина инсулиназой, нарушение всасывания инсулина из подкожной клетчатки.
- У некоторых больных диабетом увеличение дозы инсулина не только не дает ожидаемого эффекта, а, наоборот, оказывает парадоксальное действие, выражающееся в ухудшении показателей углеводного обмена. Такое действие продолжается различное время. Называется оно **«противорегуляционным синдромом»**. Встречается он у 10% больных СД при лечении их инсулином.

Инсулиновый отек

- Этот симптом является преходящим.
- Появление отеков нижних конечностей связано с задержкой натрия и воды в организме в результате начала инсулинотерапии.
- Постепенно организм больного адаптируется к новым условиям, и отечный синдром купируется самостоятельно.
- По этой же причине в самом начале инсулинотерапии может наблюдаться преходящее повышение артериального давления.

Инсулиновый отек



Спасибо за внимание!

