

ФГБОУ ВО ЮУГМУ
МИНЗДРАВА РФ



Инсулины

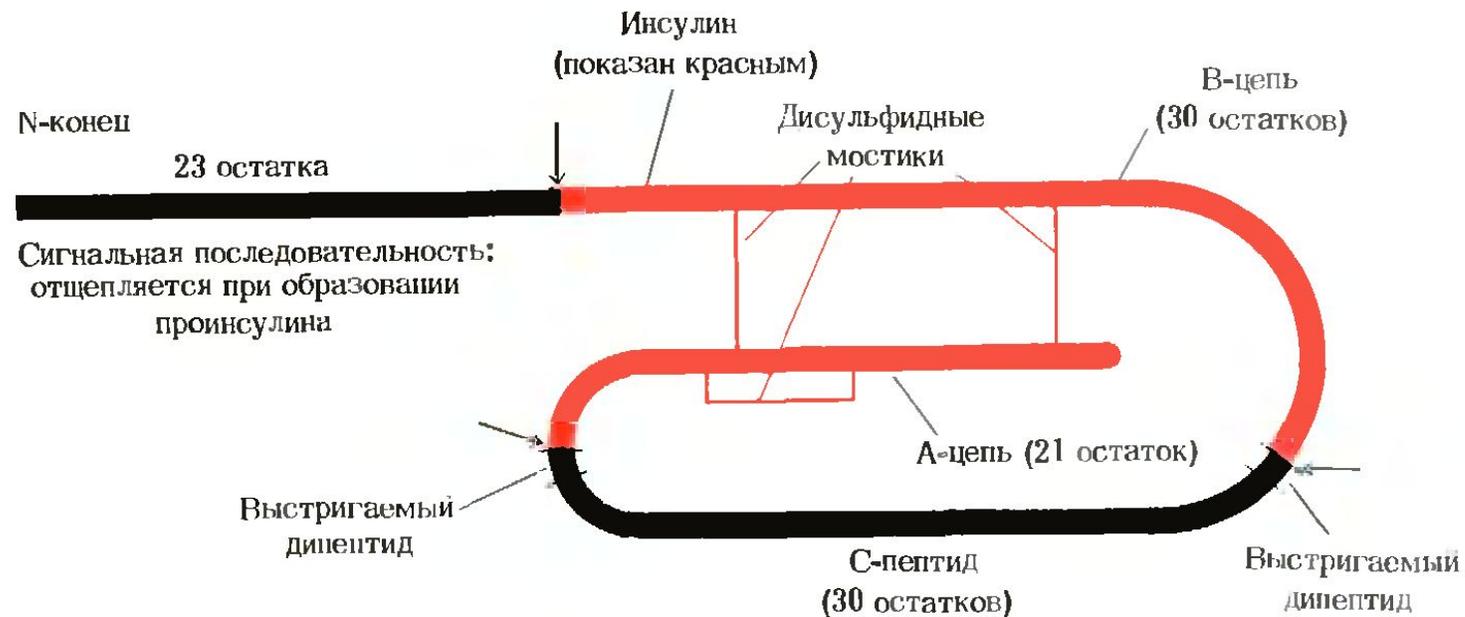
Выполнили ординаторы 1 го года по
профилю «Эндокринология»

Челябинск, 2021

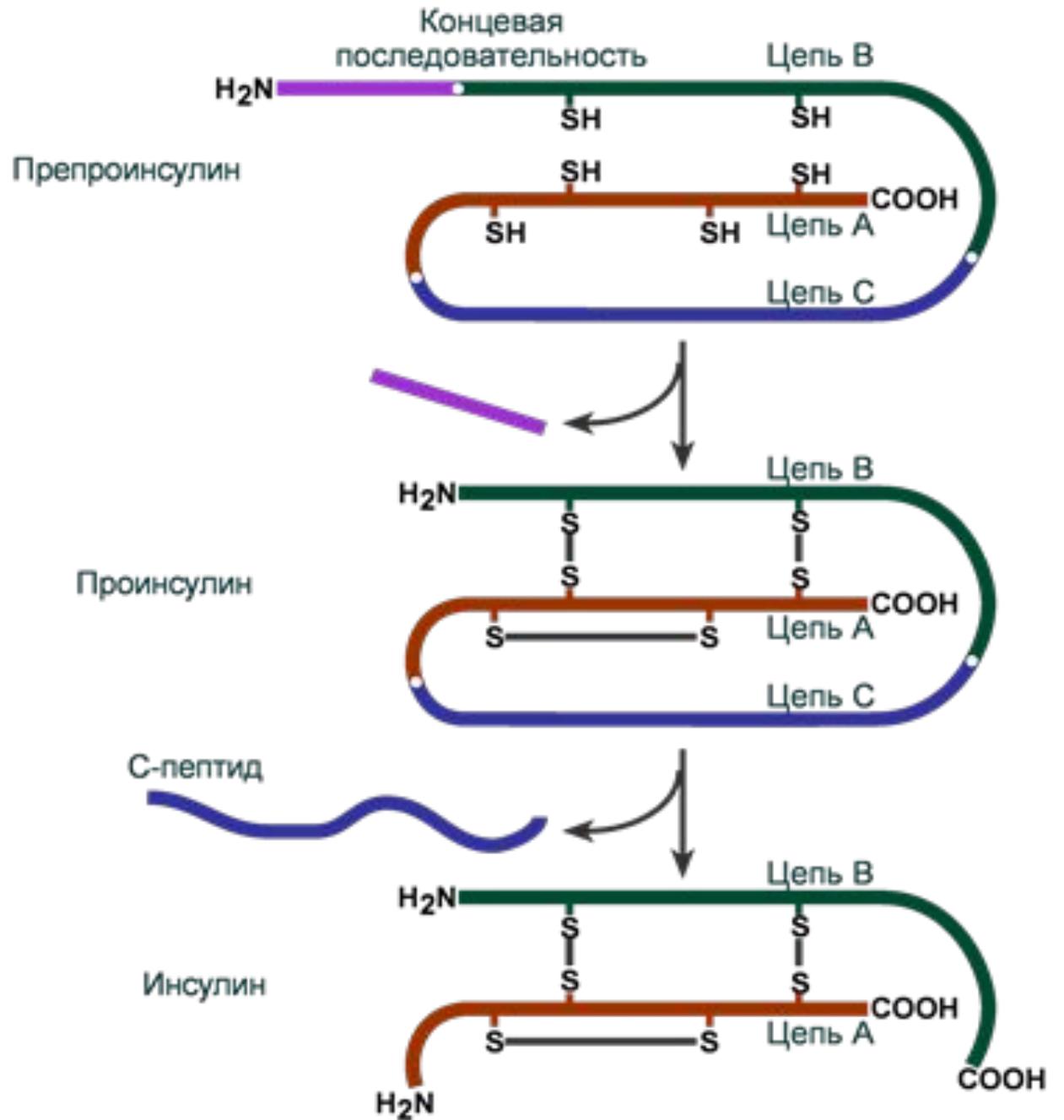
Характеристика инсулина, механизм действия

Инсулин представляет собой белок, состоящий из двух пептидных цепей **A** (21 аминокислота) и **B** (30 аминокислот), связанных между собой дисульфидными мостиками.

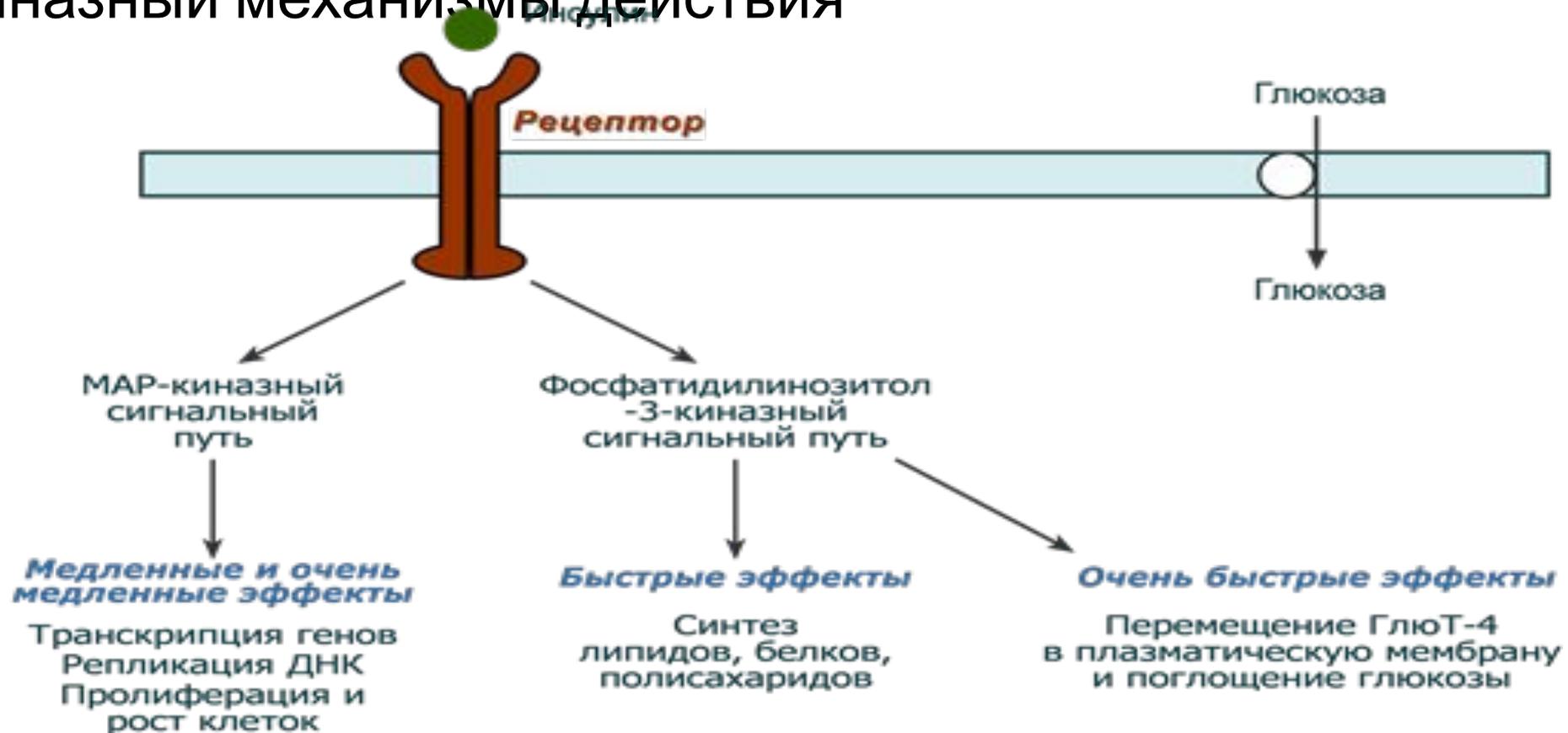
Инсулин синтезируется в β -клетках поджелудочной железы в виде препроинсулина, на N-конце которого находится концевая сигнальная последовательность, служащая проводником всей молекулы в полость эндоплазматической сети. Здесь концевая последовательность сразу отщепляется и



В аппарате Гольджи проинсулин упаковывается в секреторные гранулы вместе с ферментами, необходимыми для "созревания" гормона. По мере перемещения гранул к плазматической мембране образуются дисульфидные мостики, вырезается связующий С-пептид (31 аминокислота) и формируется готовая молекула инсулина. В готовых гранулах инсулин находится в кристаллическом состоянии.



После связывания инсулина с рецептором активируется ферментативный домен рецептора. Так как он обладает тирозинкиназной активностью, то фосфорилирует внутриклеточные белки - субстраты инсулинового рецептора. Дальнейшее развитие событий обусловлено двумя направлениями: MAP-киназный путь и ФИ-3-киназный механизмы действия



Быстрые эффекты заключаются в изменении скоростей фосфорилирования и дефосфорилирования метаболических ферментов и регуляторных белков.

Печень

- **торможение эффектов адреналина и глюкагона** (активация фосфодиэстеразы),
- **ускорение гликогеногенеза** (гликогенсинтаза),
- **активация гликолиза** (фосфофруктокиназа, пируваткиназа),
- **увеличение превращения пирувата в ацетил-SКоА** (ПВК-дегидрогеназа),
- **усиление синтеза жирных кислот** (ацетил-SКоА-карбоксилаза),
- **формирование ЛПОНП,**
- **повышение синтеза холестерина** (ГМГ-SКоА-редуктаза),

Мышцы

- **торможение эффектов адреналина** (активация фосфодиэстеразы),
- **стимулирует транспорт глюкозы** в клетки (активация ГлюТ-4),
- **стимуляция гликогеногенеза** (гликогенсинтаза),
- **активация гликолиза** (фосфофруктокиназа, пируваткиназа),
- **увеличение превращения пирувата в ацетил-SКоА** (ПВК-дегидрогеназа),
- **усиливает транспорт нейтральных аминокислот** в мышцы,
- **стимулирует трансляцию** (рибосомальный синтез белков)

Жировая ткань

- **стимулирует транспорт глюкозы** в клетки (активация ГлюТ-4),
- **активирует запасание жирных кислот в тканях** (липопротеинлипаза),
- **активация гликолиза** (фосфофруктокиназа, пируваткиназа),
- **усиление синтеза жирных кислот** (активация ацетил-SКоА-карбоксилазы),
- **создание возможности для запасания ТАГ** (инактивация гормон-чувствительной-липазы).

Медленные эффекты заключаются в изменении скорости транскрипции генов белков, отвечающих за обмен веществ, за рост и деление клеток, например:

1. Индукция синтеза ферментов в печени
2. **Индукция** в адипоцитах синтеза глицеральдегидфосфат-дегидрогеназы и синтазы жирных кислот.
3. **Репрессия** синтеза мРНК, например, для ФЕП-карбоксикиназы (**глюконеогенез**).
4. Обеспечивает процессы **трансляции**, повышая фосфорилирование по серину рибосомального белка S6.

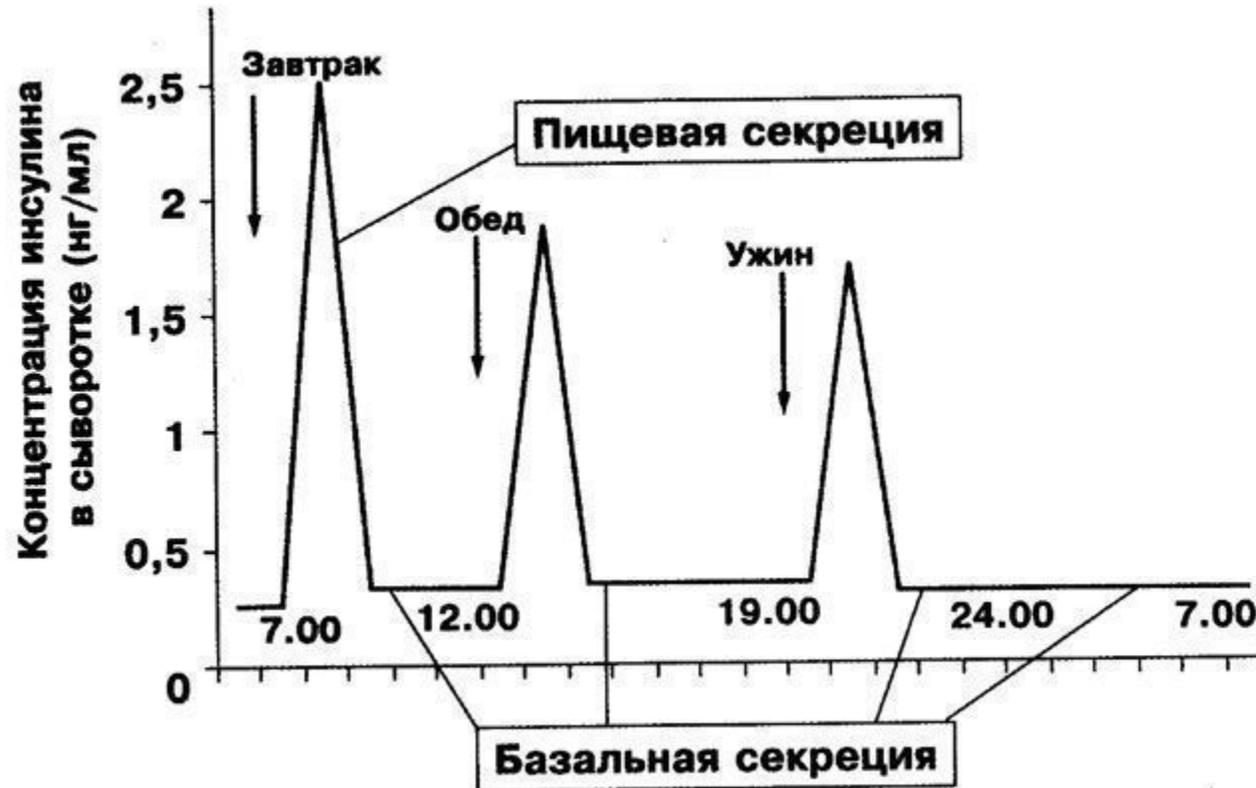
Очень медленные эффекты реализуют митогенез и размножение клеток. Например, к этим эффектам относятся

1. Повышение в печени синтеза соматомедина, зависящего от гормона роста.
2. Увеличение роста и пролиферации клеток в синергизме с соматомединами.
3. Переход клетки из G1-фазы в S-фазу клеточного цикла.



Именно группой **медленных эффектов** объясняется "парадокс" наличия инсулинорезистентности адипоцитов (при сахарном диабете 2 типа) и одновременное увеличение массы жировой ткани и запасание в ней липидов под влиянием гипергликемии и инсулина

- Выделяют два вида секреции инсулина:
- Базальная (постоянная) – не зависит от уровня гликемии
 - Стимулированная (пищевая) – ответ на гипергликемию



Инсулины короткого действия

Инсулин растворимый

В зависимости от способа получения выделяют следующие ИКД:

- Инсулин человеческий генно-инженерный
- Инсулин человеческий полусинтетический
- Инсулин свиной (моноинсулин)

Инсулин человеческий генно-инженерный

Для получения инсулина человеческого генно-инженерного используют штамм-продуцент бактерии E.coli 21PINSO7.

В ДНК бактерии встраивается белок, отвечающий за синтез проинсулина. Бактерии культивируют, затем путем ультразвуковой дезинтеграции разрушают клетки, отделяют включения, содержащие гибридный белок, отмывают его, очищают с помощью афинной хроматографии, восстанавливают дисульфидные связи, получая проинсулин.

Затем производят расщепление проинсулина трипсином и карбоксипептидазой, выделяя инсулин

Инсулин свиной (моноинсулин)

- Получают путем выделения инсулина из свиных поджелудочных желез, очищают путем афинной хроматографии.
- Из 3 килограмм свиных поджелудочных желез получают около 1 литра неочищенного инсулина.
- Такие инсулины часто вызывают аллергические реакции, используются в настоящее время крайне редко.

Инсулин человеческий полусинтетический

- Свиной инсулин отличается от человеческого тем, что в 30 положении на С-конце В-цепи находится аланин. С помощью отщепления аланина и присоединение на его место защищенного по карбоксильной группе остатка треонина, получают человеческий полусинтетический инсулин.

Торговые названия ИКД

- Актрапид НМ
- Хумулин Регуляр
- Биосулин Р
- Росинсулин Р
- Инсуман Рапид ГТ
- Моноинсулин (свиной)



Фармакокинетика ИКД

- ИКД начинают свое действие через 20-30 мин после введения, пик действия через 2-3 часа, длительность действия 5-6 часов.
- Наиболее часто ИКД вводят п/к за 20-30 мин до еды в область рук и живота, реже в бедренную и ягодичную область.
- ИКД вводят в/в капельно при коме или прекоме (неотложных состояниях), кетоацидозе в отличие от других инсулинов

- В крови ИКД связываются с альфа и бета глобулинами, период полувыведения из крови около 5 минут.
- Полнота всасывания зависит от места введения и температуры инсулина (вводится инсулин комнатной температуры)
- Являются растворами, обладающими нейтральным рН (6,6-8,0).

Форма выпуска ИКД: раствор для инъекций 100 МЕ/мл

- Флакон 10 мл
- Картридж 3 мл



Инсулины ультракороткого действия

Инсулины ультракороткого действия — аналоги инсулина человека. Известно, что эндогенный инсулин в β -клетках поджелудочной железы, а также молекулы гормона в выпускаемых растворах инсулина короткого действия полимеризованы и представляют собой гексамеры. При п/к введении гексамерные формы всасываются медленно и пик концентрации гормона в крови, аналогичный таковому у здорового человека после еды, создать невозможно. Первым коротко действующим аналогом инсулина, который всасывается из подкожной клетчатки в 3 раза быстрее, чем человеческий инсулин, был **инсулин лизпро**. Инсулин лизпро — производное человеческого инсулина, полученное путем перестановки двух аминокислотных остатков в молекуле инсулина (лизин и пролин в положениях 28 и 29 В-цепи). Модификация молекулы инсулина нарушает образование гексамеров и обеспечивает быстрое поступление препарата в кровь. Почти сразу после п/к введения в тканях молекулы инсулина лизпро в виде гексамеров быстро диссоциируют на мономеры и поступают в кровь. Другой аналог инсулина — **инсулин аспарт** — был создан путем замены пролина в положении В28 на отрицательно заряженную аспарагиновую кислоту. Подобно инсулину лизпро, после п/к введения он также быстро распадается на мономеры. В **инсулине глулизине** замещение аминокислоты аспарагин человеческого инсулина в позиции В3 на лизин и лизина в позиции В29 на глутаминовую кислоту также способствует более быстрой абсорбции. Аналоги инсулина ультракороткого действия можно вводить непосредственно перед приемом пищи или после еды.

Инсулины обычно классифицируют по происхождению (бычий, свиной, человеческий, а также аналоги человеческого инсулина) и продолжительности действия.

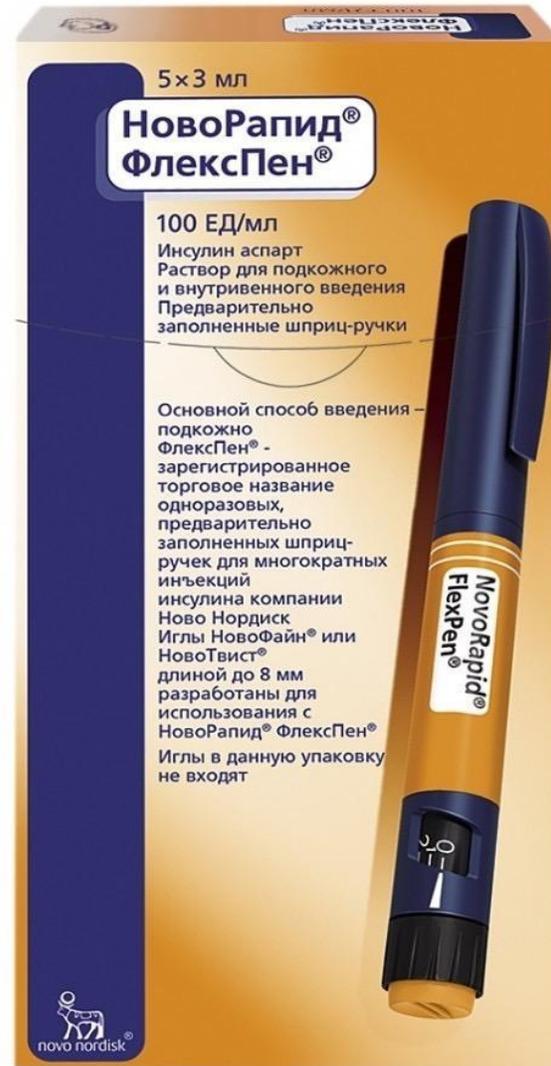
В зависимости от источников получения различают инсулины животного происхождения (главным образом препараты свиного инсулина), препараты инсулина человека полусинтетические (получают из свиного инсулина методом ферментативной трансформации), препараты инсулина человека генно-инженерные (ДНК-рекомбинантные, получаемые методом генной инженерии).

Инсулины ультракороткого действия (гипогликемический эффект развивается через 10–20 мин после п/к введения, пик действия достигается в среднем через 1–3 ч, длительность действия составляет 3–5 ч):

- инсулин лизпро;



- - инсулин аспарт



- инсулин глужизин.



Форма выпуска ИУКД: раствор для инъекций 100 МЕ/мл

- Флакон 10 мл
- Картридж 3 мл



По способу получения ИСПД
разделяются на:

- Инсулин-изофан человеческий генно-инженерный
- Инсулин-изофан человеческий полусинтетический
- Инсулин-изофан свиной монокомпонентный
- Инсулин-цинк суспензия составная

Получение инсулина средней продолжительности действия

- Инсулин НПХ (инсулин-изофан) - нейтральный протамин Хагедорна

Получен путем рекомбинантной ДНК с присоединением к обычному инсулину белка протамина, получаемого из молок одного из видов форели (*Salmo irideus*).

Избыток протамина в препарате образует нерастворимое соединение инсулина с протромбином, которое закупоривает лимфатические сосуды в зоне его введения и нарушает всасывание.

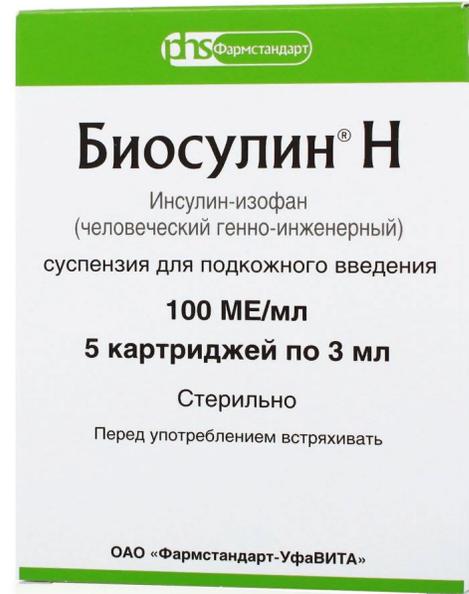
- Инсулин-цинк суспензия составная

Кроме того, замедление действия препаратов инсулина достигалось путём соединения инсулина с хлоридом цинка с получением кристаллов инсулина. Небольшое количество ионов цинка, добавленное к протамин-инсулину, позволяет получить стабильный нейтральный препарат с длительностью действия до 72 часов.

Его нельзя смешивать в одном шприце с препаратами инсулина короткого действия (который будет связываться избытком протамина).

Торговые названия

- Биосулин Н
- Возулим Н
- Генсулин Н
- Инсуман Базал ГТ
- Протафан НМ
- Росинсулин С
- Хумулин НПХ
- Хумодар Б 100



Фармакокинетика ИСПД

- ИСПД начинают действовать через 1,5-2 часа после п/к введения; пик действия наступает спустя 3–12 ч; продолжительность действия 8–12 ч.
- Способ введения инсулина средней продолжительности действия – п/к в переднюю брюшную стенку, плечо, бедро, ягодичную область 2 раза в день (утром, вечером).
- ИСПД являются нейтральными (рН 6,6-8,0).
- ИСПД возможно смешивать с ИКД в одном шприце (комбинированные инсулины).
- После введения связываются с альфа и бета глобулинами, распределяется в тканях неравномерно, не проникает через плацентарный барьер и не выделяется с грудным молоком. Разрушается инсулиназой в основном в печени и почках. Выводится с мочой - 30-80%.

Форма выпуска

- Суспензия для п/к введения 100 МЕ/1 мл: фл. 5 мл или 10 мл
- Суспензия для п/к введения 100 МЕ/1 мл: картриджи 3 мл



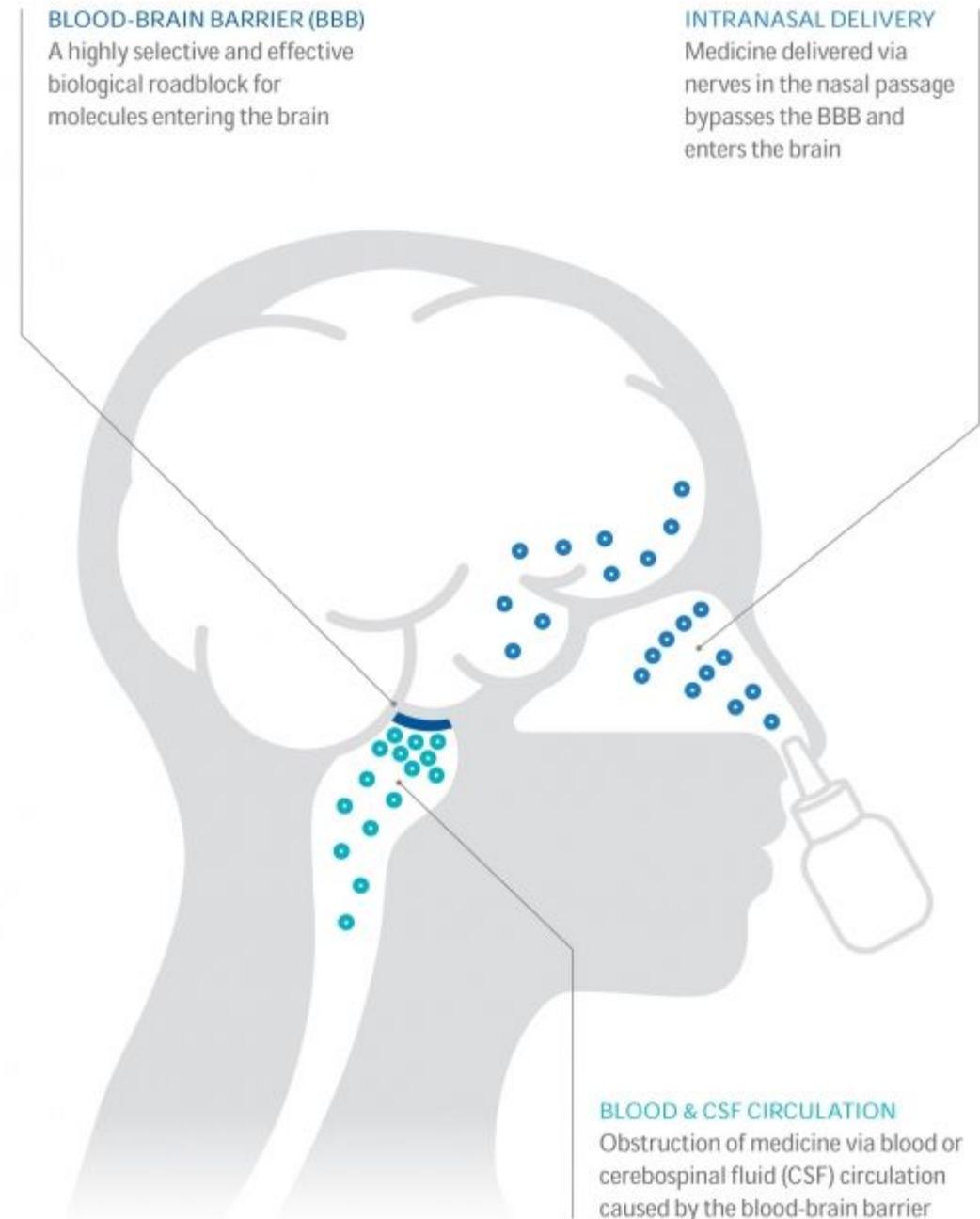
Инсулины длительного действия

В настоящее время выпускается значительное число инсулиновых препаратов, в т. ч. полученных из поджелудочных желез животных и синтезированных методами генной инженерии. Препаратами выбора для проведения инсулинотерапии являются генно-инженерные высокоочищенные человеческие инсулины, обладающие минимальной антигенностью (иммуногенной активностью), а также аналоги человеческого инсулина.

Препараты инсулина выпускаются в стеклянных флаконах, герметически закупоренных резиновыми пробками с алюминиевой обкаткой, в специальных т.н. инсулиновых шприцах или шприц-ручках. При использовании шприц-ручек препараты находятся в специальных флаконах-картриджах.



Разрабатываются интраназальные формы инсулина и препараты инсулина для приема внутрь. При комбинации инсулина с детергентом и введении в виде аэрозоля на слизистую оболочку носа эффективный уровень в плазме достигается так же быстро, как и при в/в болюсном введении. Препараты инсулина для интраназального и перорального применения находятся на стадии разработки или проходят клинические испытания.



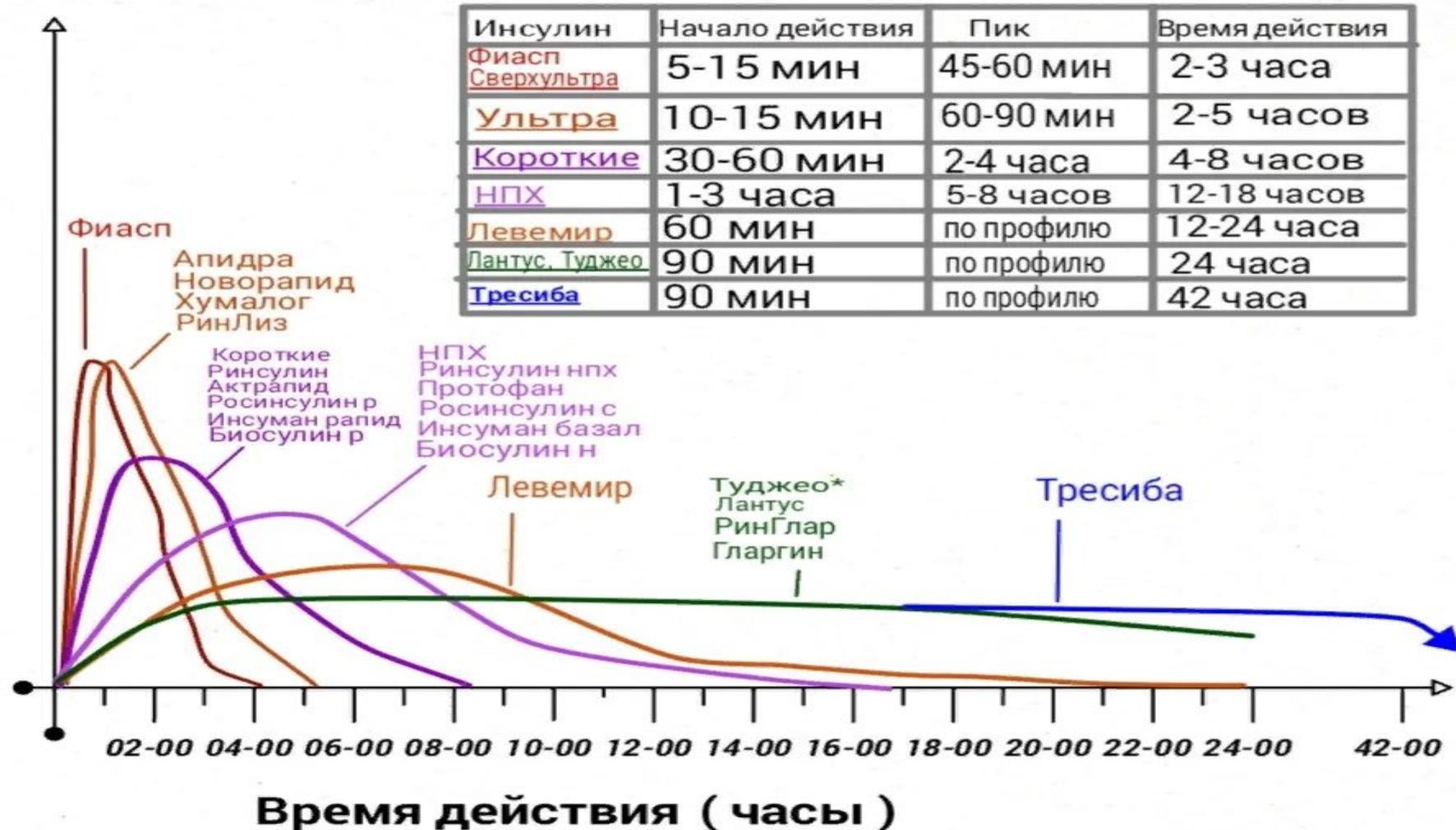
- **К инсулинам длительного действия** относится инсулин гларгин — аналог человеческого инсулина, полученный методом ДНК-рекомбинантной технологии — первый препарат инсулина, который не имеет выраженного пика действия. Инсулин гларгин получают путем двух модификаций в молекуле инсулина: заменой в позиции 21 А-цепи (аспарагин) на глицин и присоединением двух остатков аргинина к С-концу В-цепи. Препарат представляет собой прозрачный раствор с рН 4. Кислый рН стабилизирует гексамеры инсулина и обеспечивает длительное и предсказуемое всасывание препарата из подкожной клетчатки. Однако из-за кислого рН инсулин гларгин нельзя комбинировать с инсулинами короткого действия, которые имеют нейтральный рН. Однократное введение инсулина гларгина обеспечивает 24-часовой беспиковый гликемический контроль. Большинство препаратов инсулина обладают т.н. «пиком» действия, отмечающимся, когда концентрация инсулина в крови достигает максимума. Инсулин гларгин не обладает выраженным пиком, поскольку высвобождается в кровоток с относительно постоянной скоростью.

Препараты инсулина пролонгированного действия выпускаются в различных лекарственных формах, оказывающих гипогликемический эффект разной продолжительности (от 10 до 36 ч). Пролонгированный эффект позволяет уменьшить число ежедневных инъекций. Выпускаются они обычно в виде суспензий, вводимых только подкожно или внутримышечно. При диабетической коме и прекоматозных состояниях пролонгированные препараты не применяют.

Длительного действия (аналоги инсулина человека)	Инсулин гларгин100 Е Д/мл	<ul style="list-style-type: none"> ● ЛантусСоло Стар♠. ● Инсулин гларгин♠. ● РинГлар♠. ● Базаглар♠ 	Начало действия Через 1–2 ч	Пик Не выражен	Длительность До 29 ч
	Инсулин гларгин300 Е Д/мл	<ul style="list-style-type: none"> ● ТуджеоСол оСтар♠ 			До 36 ч
	Инсулин детемир	<ul style="list-style-type: none"> ● Левемир Пенфилл ● Левемир ФлексПен 			До 24 ч

Сверхдлительно го действия (аналоги инсулина человека)	Инсулин дегludeк	• ТресибаФлекс Тач	Начало действия Через 30–90 мин	Отсутствует	Более 42 ч
--	--------------------------------------	-----------------------	---------------------------------------	-------------	------------

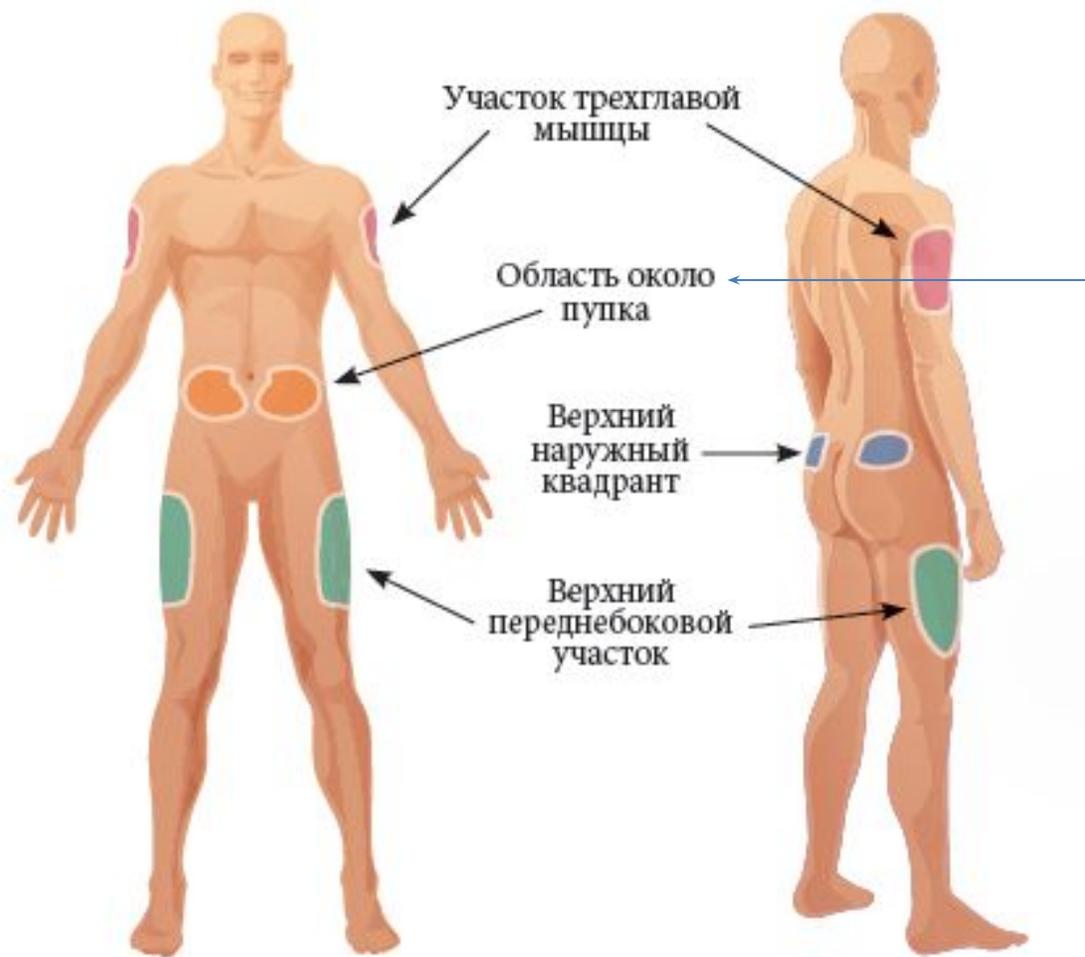
Уровень инсулина в крови



*Туджео 300 ед/мл не рекомендуется использовать в шприцах U 40 и U 100.

Факторы, влияющие на фармакокинетику инсулина

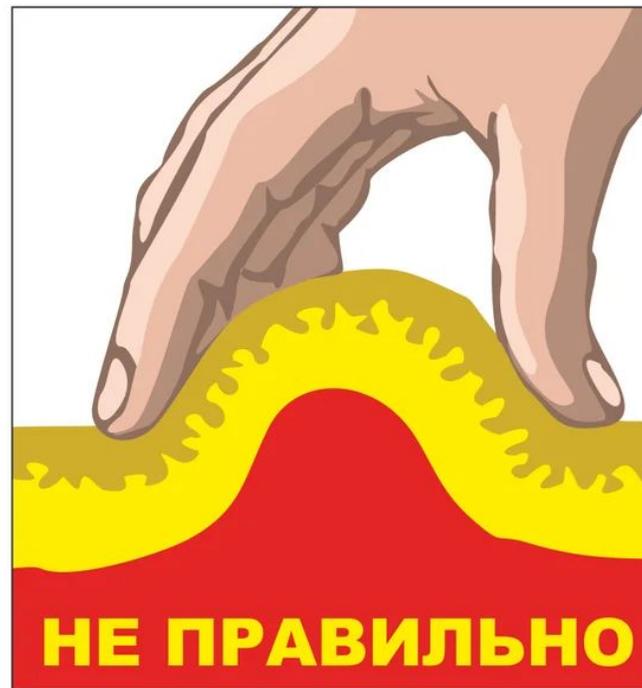
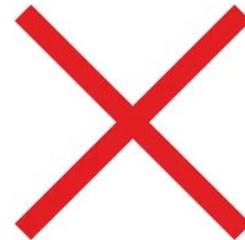
- 1) температура препарата, теплый(комнатная температура) всасывается лучше, чем холодный
- 2) место введения
- 3) способ введения- самый доступный подкожный, возможен внутривенный
- 4)доза(объем вводимого инсулина)
- 5)концентрация инсулина в препарате



ОПТИМАЛЬНО

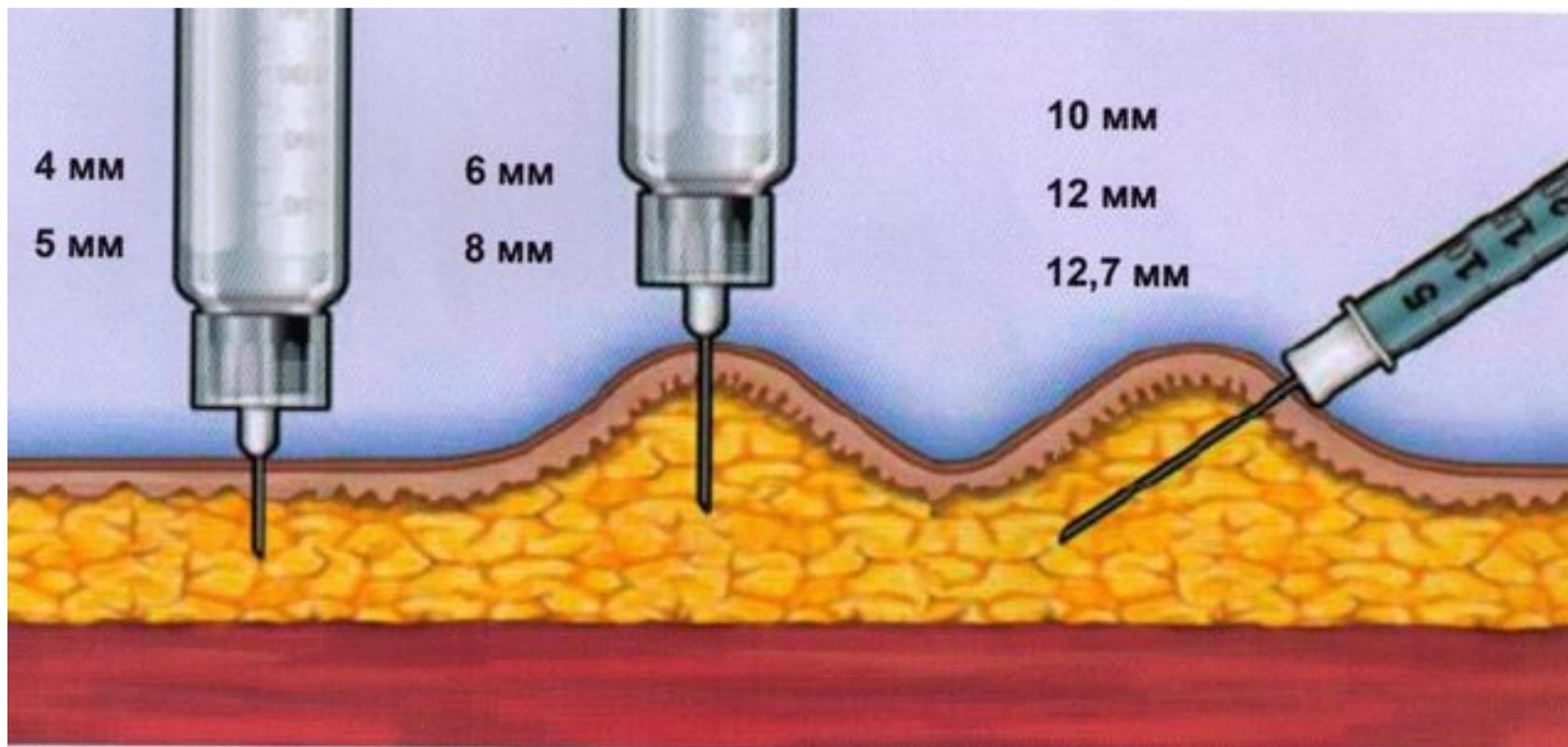


Захватили только
подкожную клетчатку



Захватили мышцу,
получится внутри мышечный
укол,
слишком быстрое
всасывание инсулина

Разница направления иглы при различных размерах



Взаимодействие

- 1) Альфа-адреноблокаторы и бета-адреномиметики увеличивают секрецию эндогенного инсулина и усиливают действие препарата.
- 2) Гипогликемическое действие инсулина усиливают пероральные гипогликемические средства, салицилаты, ингибиторы МАО (включая фуразолидон, прокарбазин, селегилин), ингибиторы АПФ, бромокриптин, октреотид, сульфаниламиды, анаболические стероиды (особенно оксандролон, метандиенон) и андрогены (повышают чувствительность тканей к инсулину и увеличивают резистентность тканей к глюкагону, что и приводит к гипогликемии, особенно в случае инсулинорезистентности; может потребоваться снижение дозы инсулина), аналоги соматостатина, гуанетидин, дизопирамид, клофибрат, кетоконазол, препараты лития, мебедазол, пентамидин, пиридоксин, пропоксифен, фенилбутазон, флуоксетин, теофиллин, фенфлурамин, препараты лития, препараты кальция, тетрациклины.

- 3) Хлорохин, хинидин, хинин снижают деградацию инсулина и могут повышать концентрацию инсулина в крови и увеличивать риск гипогликемии.
- 4) Ингибиторы карбоангидразы (особенно ацетазоламид), стимулируя панкреатические β -клетки, способствуют высвобождению инсулина и повышают чувствительность рецепторов и тканей к инсулину; хотя одновременное использование этих ЛС с инсулином может повышать гипогликемическое действие, эффект может быть непредсказуемым.

Гипогликемическое действие инсулина ослабляют

- 1) Антиретровирусные ЛС, аспарагиназа, пероральные гормональные контрацептивы, глюкокортикоиды, диуретики (тиазидные, этакриновая кислота), гепарин, антагонисты H₂-рецепторов, сульфипиразон, трициклические антидепрессанты, добутамин, изониазид, кальцитонин, ниацин, симпатомиметики, даназол, клонидин, БКК, диазоксид, морфин, фенитоин, соматотропин, тиреоидные гормоны, производные фенотиазина, никотин, этанол.