



انواع انسولین‌های مورد استفاده در درمان دیابت

دکتر فاطمه شفیعی^۱، دکتر رسول سلطانی^۲

۱ و ۲. دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

■ مقدمه

دیابت شیرین (Diabetes mellitus) که یکی از بیماری‌های شایع جهان می‌باشد و به‌عنوان ششمین علت مرگ در سراسر جهان شناخته می‌شود، ناشی از کمبود نسبی یا کامل انسولین می‌باشد. مهم‌ترین ویژگی این بیماری، افزایش میزان قند خون و عدم تحمل گلوکز است. مهم‌ترین انواع دیابت شامل دیابت نوع ۱ و نوع ۲ می‌باشد؛ دیابت نوع ۱ که از سنین کودکی و نوجوانی آغاز می‌شود، ناشی از تخریب خودایمن سلول‌های بتای پانکراس که ترشح‌کننده انسولین هستند می‌باشد و درمان آن فقط با تجویز انسولین انجام می‌شود اما دیابت نوع ۲ در سنین بالا و به دنبال افزایش وزن و تا حدودی به دلیل اختلال در عملکرد سلول‌های بتای پانکراس رخ می‌دهد و گاهی اوقات نیز مقاومت به انسولین می‌تواند دلیل بروز این نوع از دیابت باشد.

■ انسولین

انسولین هورمونی است که به واسطه سلول‌های بتای پانکراس ترشح شده و دارای دو زنجیره A (با بیست و یک آمینواسید) و زنجیره B (با سی آمینواسید) می‌باشد. قسمت عمده انسولین اندوژن بعد از ترشح از پانکراس از طریق ورید باب وارد کبد شده و متابولیزه می‌گردد. انسولین اگزوژن نیز که به‌صورت فرآورده‌های انسولین تجویز می‌شود، پس از تزریق، وارد خون شده و بسته به نوع فرآورده انسولینی نیمه عمر متفاوتی خواهد داشت. دفع انسولین اگزوژن عمدتاً از طریق کلیه‌ها صورت می‌پذیرد و به این ترتیب بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی به مقدار مصرف کمتری از انسولین نیاز دارند.

■ انواع انسولین

فرآورده‌های انسولینی مختلفی از طریق تغییر در

توالی آمینواسیدی انسولین انسانی به دست آمده‌اند که این تغییرات منجر به به تغییر در خصوصیات فارماکوکینتیکی آن شده است. این فرآورده‌ها با توجه به زمان شروع اثر و طول مدت اثر به چهار نوع مختلف تقسیم می‌شوند:

۱ - سریع‌ال‌اثر (Rapid acting)

۲ - کوتاه‌اثر (Short acting)

۳ - متوسط‌ال‌اثر (Intermediate acting)

۴ - طولانی‌اثر (Long acting)

انسولین‌های سریع‌ال‌اثر شامل آسپارت (Aspart)، لیسپرو (Lispro)، گلولایزین (Glulisine) و انسولین استنشاقی (Inhalable insulin) می‌باشند که از این بین انسولین استنشاقی از بازار دارویی جهان حذف شده است.

□ انسولین آسپارت (Aspart)

انسولین آسپارت با جایگزینی آسپارتیک‌اسید به جای بیست و هشتمین آمینواسید زنجیره B به دست می‌آید. همین تغییر کوچک موجب می‌شود که آسپارت ویژگی‌هایی متفاوت از انسولین انسانی از جمله زمان شروع اثر حدود ۱۵ دقیقه و طول اثر بین ۳ تا ۴ ساعت داشته باشد. تجویز این نوع انسولین در افراد بالاتر از شش سال تایید شده است. انسولین آسپارت (با نام تجاری NovoRapid®)، به شکل پن‌های سرمه‌ای با برچسب نارنجی‌رنگ موجود است که حجم آن‌ها ۳ میلی‌لیتر و غلظت آن‌ها ۱۰۰ واحد به ازای هر میلی‌لیتر می‌باشد. ذکر این نکته ضروری است که همه فرآورده‌های انسولینی حاوی غلظتی معادل صد واحد در میلی‌لیتر هستند. از طرف دیگر، همه پن‌های انسولین حجم سه میلی‌لیتر (هر پن در مجموع ۳۰۰ واحد انسولین دارد) دارد. هم‌چنین همه

ویال‌های انسولین حجمی معادل ده میلی‌لیتر دارند (هر ویال در مجموع ۱۰۰۰ واحد انسولین دارد).



□ انسولین لیسپرو (Lispro)

در این نوع انسولین یک جابه‌جایی کوچک بین آمینواسید شماره ۲۸ و ۲۹ زنجیره B ایجاد شده است و به جای پرولین-لیزین در انسولین طبیعی، یک لیزین-پرولین جایگزین شده است. شروع اثر انسولین لیسپرو حدود پانزده دقیقه است، هرچند که ممکن است این زمان بسیار کوتاه‌تر (در حدود پنج دقیقه) نیز باشد. با توجه به زمان شروع اثر، لیسپرو بلافاصله پیش از غذا و یا حتی پس از وعده غذایی مثلاً در مواردی که الگوی غذا خوردن بیمار نامنظم باشد، قابل تجویز است. اوج اثر این انسولین بین ۶۰ تا ۹۰ دقیقه پس از تجویز بوده و طول اثری بین ۳ تا ۴ ساعت دارد. چنین ویژگی‌هایی لیسپرو را برای پوشش گلوکز هر وعده غذا مناسب نموده است. در حال حاضر، مصرف این انسولین برای افراد بالاتر از سه سال تایید شده است. در حال حاضر، فرآورده دارویی لیسپرو در بازار دارویی ایران موجود نمی‌باشد.

□ انسولین گلولایزین (Glulisine)

گلولایزین ویژگی‌های کینتیکی مشابه با لیسپرو و آسپارت دارد. تجویز انسولین گلولایزین برای افراد بزرگسال تأیید شده است. از این نوع انسولین، فرآورده دارویی به شکل پن‌های آبی‌رنگ سه میلی‌لیتری با نام تجاری آپیدرا (Apidra) در

انسولین‌های متوسط‌الاث‌ر شامل انسولین NPH (Neutral Protamine Hagedorn: NPH) بوده که به انسولین ایزوفان (Isophane) نیز معروف است.

□ انسولین NPH

(Neutral Protamine Hagedorn: NPH)

NPH در واقع انسولین رگولاری است که به فرمولاسیون آن پروتامین افزوده شده و این امر موجب افزایش طول اثر آن می‌گردد. در واقع، انسولین NPH به شکل سوسپانسیون فرموله شده و از این رو ظاهری شیری‌رنگ دارد و تنها انسولینی است که به شکل تنها، ظاهر شیری دارد (چنانچه به نام انسولین شیری هم شناخته می‌شود). شروع اثر انسولین NPH نسبت به دو دسته دیگر بسیار کندتر بوده (حدود ۲ ساعت) و اوج اثر آن بین ۶ تا ۱۴ ساعت پس از تجویز می‌باشد که محدوده وسیعی است و البته، طول مدت اثر بیشتری (حدود ۱۲ تا ۲۴ ساعت) دارد و به‌طور معمول روزانه دو بار تجویز می‌گردد. بیشترین تفاوت‌های بین فردی و درون‌فردی (در یک فرد و در زمان‌های مختلف) با انسولین NPH دیده می‌شود.



انسولین NPH نیز به دو شکل دارویی ویال‌های ده میلی‌لیتری و کارتریج‌های سه میلی‌لیتری در بازار دارویی ایران موجود است. کارتریج‌های انسولین NPH تنها نمونه خارجی داشته و با نام تجاری Insulatard® شناخته می‌شود.

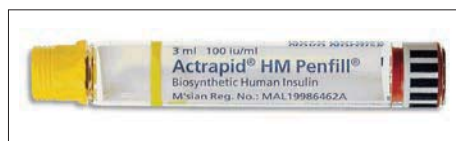
بازار دارویی ایران موجود می‌باشد.



□ انسولین رگولار (Regular)

انسولین رگولار، در دسته انسولین‌های کوتاه‌اثر طبقه‌بندی می‌شود که نسبت به دسته اول شروع اثر کوتاه‌تر و طول اثر بیشتری دارد. انسولین رگولار به روش نوترکیب تولید می‌گردد و زمان شروع اثر آن بین ۳۰ تا ۶۰ دقیقه است. از همین رو، به‌طور معمول حدود ۳۰ دقیقه پیش از صرف غذا تجویز می‌شود. زمان اوج اثر انسولین رگولار بین ۲ تا ۴ ساعت پس از تجویز بوده و طول اثر آن در افراد مختلف متفاوت و بین ۵ تا ۷ ساعت گزارش شده است (هر چند ممکن است در برخی بیماران طول اثر کوتاه‌تر یا طولانی‌تر باشد). رگولار نیز به‌عنوان انسولین پوشش‌دهنده گلوکز وعده غذایی قابل تجویز است. از بین تمام فرآورده‌های انسولینی، تنها رگولار به‌صورت وریدی نیز تجویز می‌شود و بقیه تنها از طریق زیرجلدی قابل مصرف هستند.

انسولین رگولار دارای دو شکل دارویی ویال ۱۰ میلی‌لیتری (با غلظت ۱۰۰ واحد در میلی‌لیتر) و کارتریج‌های ۳ میلی‌لیتری (با غلظت ۱۰۰ واحد در میلی‌لیتر) می‌باشد.



شکل قلم طوسی و کارتریج‌های ۳ میلی‌لیتری می‌باشد. در حال حاضر، ویال گلازژین در بازار دارویی ایران موجود نیست و فقط قلم آن موجود می‌باشد.



□ انسولین دتمیر (Detemir)

انسولین دتمیر همان انسولین انسانی است که یک اسید چرب چهارده کربنه به آمینواسید انتهایی زنجیره B آن افزوده شده است. به این ترتیب با افزایش لیئوفیلیسیته، اتصال پروتئینی در محل تزریق و در خون بیشتر شده که باعث آزادسازی تدریجی آن و افزایش نیمه‌عمر می‌گردد. زمان طول اثر دتمیر متغیر بوده و در برخی موارد به ۲۴ ساعت نیز می‌رسد و با توجه به این مطلب یک یا دوبار در روز تجویز خواهد شد (البته، به طور کلی طول اثر آن کوتاه‌تر از گلازژین بوده و معمولاً دوبار در روز استفاده می‌شود). باید گفت کینتیک دتمیر در بین بیماران مختلف نسبت به سایر فرآورده‌های انسولینی تغییرات کمتری دارد. انسولین دتمیر با نام تجاری Levemir® شناخته شده و برای مصرف در بارداری در رده C قرار دارد. انسولین دتمیر در بازار دارویی ایران موجود نمی‌باشد.

□ انسولین‌های مخلوط

علاوه بر انسولین‌های ذکر شده، یک سری از انسولین‌های مخلوط نیز در بازار دارویی

انسولین‌های طولانی‌اثر شامل دتمیر (Detemir) و گلازژین (Glargine) می‌باشند.

□ انسولین گلازژین (Glargine)

گلازژین با تغییر توالی آمینواسیدی به گونه‌ای تهیه شده که تنها در pH برابر ۴ محلول بوده و با قلیایی شدن محلول رسوب می‌نماید. فرمولاسیون گلازژین در همین pH تهیه شده و بنابراین محلول و کاملاً شفاف است. به دنبال تجویز با تغییر pH، گلازژین رسوب کرده و به تدریج آزاد خواهد شد. از آن جایی که این فرمولاسیون pH اسیدی دارد، درد محل تزریق بسیار بیشتر از سایر فرآورده‌های انسولینی است. زمان طول اثر این انسولین ۲۴ ساعت می‌باشد و بنابراین تجویز یک‌بار در روز دارد. با توجه به آزادسازی تدریجی، گلازژین پیک غلظت بارزی ایجاد نمی‌کند که از دیگر مزایای این انسولین به شمار می‌آید، چرا که باعث کاهش خطر هیپوگلیسمی (به خصوص هیپوگلیسمی شبانه که ممکن است تشخیص داده نشود) خواهد شد. در مواقعی که با تجویز NPH، بیمار به هیپوگلیسمی شبانه دچار می‌شود، می‌توان گلازژین را جایگزین نمود. مصرف این انسولین در درمان دیابت نوع ۱ در افراد بزرگ‌تر از شش سال، و در درمان دیابت نوع ۲ تنها در افراد بزرگسال تأیید شده است. گلازژین را می‌توان صبح یا شب استفاده نمود (تفاوتی ندارد، هر طور که بیمار مایل است). همچنین به دلیل مطالعه‌های اندک، گلازژین برای مصرف در بارداری در رده C قرار دارد.

انسولین گلازژین با نام تجاری Lantus® دارای سه شکل دارویی شامل ویال‌های ده میلی‌لیتری، پن‌های سه میلی‌لیتری با نام تجاری SoloStar به

وسیله آن می‌توان بین ۱ تا ۶۰ واحد انسولین مورد نیاز برای تزریق را جدا نمود. در مورد پن NovoMix®، مخلوط دو انسولین متوسط‌الاثرو سریع‌الاثرو اسپارت، ابتدا در محفظه به صورت یک مایع شفاف دیده می‌شود. به دنبال اختلاط، مایع موجود در محفظه به شکل یک سوسپانسیون کدر خواهد شد. عملیات اختلاط دارای دو مرحله است: ابتدا قلم باید بین دو کف دست و در وضعیت افقی نگه داشته شده و ده مرتبه بین دو کف دست به عقب و جلو حرکت داده می‌شود. در مرحله دوم، باید دستی که قلم را نگه داشته برای ده مرتبه از آرنج به جلو و عقب حرکت داده شود تا در نهایت مایع درون محفظه به شکل سوسپانسیون یکنواخت و سفید درآید.

پوشش سرسوزن قلم برداشته شده و در جهت عقربه‌های ساعت پیچانده می‌شود تا محکم گردد. باید به این نکته توجه داشت که سوزن‌ها برای یک‌بار مصرف در نظر گرفته شده و نباید از آن‌ها برای مرتبه دوم استفاده نمود. برای هواگیری و اطمینان از وجود یا عدم وجود هوا در محفظه، لازم است که به آرامی با نوک انگشت به انتهای محفظه ضربه وارد گردد. برای خروج هوای اندکی که ممکن است در محفظه باشد، به اندازه ۲ واحد انسولین جدا شده و در حالی که نوک سوزن به سمت بالا است، دکمه تزریق تا انتها باید فشار داده شود. باید در نوک سوزن یک قطره انسولین دیده شود. در غیراین صورت، هواگیری را می‌توان تا شش مرتبه تکرار نمود.

برای تعیین مقدار مصرف انسولین مورد نیاز، ابتدا لازم است از صفر بودن صفحه نمایشگر

موجود هستند. هدف از تهیه انسولین‌های مخلوط این است که با مجاور نمودن یک انسولین طولانی‌اثر و یک انسولین کوتاه‌اثر، از تزریق‌های مکرر و نیز مشکلات بیمار در تهیه مقدار مصرف مناسب از دو انسولین متفاوت پیشگیری شود اما اشکال عمده انسولین‌های مخلوط، عدم انعطاف‌پذیری آن‌ها در تعیین مقدار مصرف می‌باشد.

یکی از انواع انسولین‌های مخلوط «اسپارت پروتامینه‌شده» است که در واقع، انسولینی طولانی‌اثر می‌باشد که به همراه اسپارت به شکل قلم کاملاً سرمه‌ای و با نام تجاری NovoMix® (با نسبت ۷۰ درصد اسپارت پروتامینه‌شده و ۳۰ درصد اسپارت) به بازار عرضه می‌شود. پن این فرآورده نیز سه میلی‌لیتری و حاوی ۱۰۰ واحد انسولین مخلوط به ازای هر میلی‌لیتر می‌باشد.



مثال دیگر از انسولین‌های مخلوط، ترکیب انسولین ایزوفان و انسولین رگولار با نام تجاری Lansulin® ۳۰/۷۰ می‌باشد که محصول شرکت اکسیر است و نمونه خارجی آن با نام Mixtard® ۳۰ شناخته می‌شود.

■ روش استفاده از پن انسولین

هر قلم انسولین حاوی ۳۰۰ واحد بوده و به

پس از تزریق، ابتدا باید درب سوزن را در جای خود قرار داده و سپس سوزن را در خلاف عقربه‌های ساعت بچرخاند تا از قلم جدا شود. برای هر بار تزریق باید از یک سوزن جدید استفاده کرد. نگهداری قلم باید در یخچال و در دمای بین ۲ تا ۸ درجه و به دور از یخ‌زدگی انجام گیرد.

■ روش استفاده از سرنگ انسولین

هر سرنگ انسولین یک میلی‌لیتر و در واقع ۱۰۰ واحد گنجایش دارد. هر سرنگ توسط خطوط بزرگ به ده قسمت بزرگ‌تر تقسیم شده، و هر قسمت بزرگ‌تر توسط خطوط کوچک به پنج قسمت کوچک‌تر تقسیم گردیده‌اند. به این ترتیب، دقت اندازه‌گیری (یعنی کمترین مقدار قابل برداشت) هر سرنگ انسولین برابر ۲ واحد معادل با ۰/۰۲ میلی‌لیتر می‌باشد.

انسولین به‌طور عمده به‌صورت زیرجلدی تزریق می‌شود (مگر در مورد انسولین رگولار که در شرایط اورژانسی نظیر کتواسیدوز دیابتی به‌صورت انفوزیون وریدی تجویز می‌گردد). توصیه می‌شود که برای تزریق ابتدا محل با گرفتن توسط انگشتان کمی برآمده شود و پس از ورود سرسوزن، محل رها گردد.

تزریق زیرجلدی می‌تواند روی ران، دور ناف (بیشترین محل مورد استفاده)، روی بازو و در نواحی باسن انجام گیرد. ماساژ محل بعد از تزریق اکیداً ممنوع است اما به منظور جلوگیری از نشست انسولین، محل تزریق با نوک انگشت بین ۵ تا ۱۰ ثانیه به آرامی فشار داده شود. هم‌چنین پس از هر بار تزریق پیش از بیرون کشیدن باید سرنگ چند

مقدار مصرف اطمینان حاصل کرد. سپس به تعداد واحدهای انسولین موردنظر، باید انتخاب‌کننده مقدار مصرف را چرخاند. هر صدای کلیک، معادل با یک واحد انسولین است. در صورت نیاز به تصحیح، با چرخاندن انتخاب‌کننده مقدار مصرف به هر دو جهت، می‌توان مقدار انسولین بیشتر یا کمتری را انتخاب کرد. ذکر این نکته ضروری است که در حین تعیین مقدار مصرف، دکمه تزریق را نباید فشار داد. واضح است که نمی‌توان مقدار مصرف بیشتری از تعداد واحدهای باقی‌مانده در قلم را انتخاب نمود. مقدار مصرف مورد نیاز انسولین روی بازو، ران، یا شکم تزریق می‌شود. بهتر است هر بار تزریق در ناحیه متفاوتی صورت گیرد. در صورت انتخاب بازو، لازم است محل تزریق به اندازه چهار انگشت از آرنج و شانه‌ها فاصله داشته و در وسط بازو انجام گیرد. در صورت انتخاب ران، لازم است محل تزریق به اندازه چهار انگشت از زانو بالاتر باشد و در صورت انتخاب شکم، فاصله محل تزریق از ناف شکم باید به اندازه چهار انگشت باشد.

برای تزریق، لازم است سوزن به پوست وارد شده و دکمه انتهایی فشار داده شود. بعد از تزریق، تا زمان خارج شدن سوزن از پوست، دکمه انتهایی باید به‌طور کامل فشرده نگه داشته شود. سوزن باید حداقل شش ثانیه زیر پوست بماند تا از تزریق مقدار مصرف کامل انسولین اطمینان حاصل گردد. اگر سوزن زودتر خارج شود، احتمال این که تمام مقدار مصرف دارو تزریق نشده باشد، وجود دارد. بعد از تزریق، باید از ماساژ دادن محل یا استفاده از الکل و صابون خودداری شود و تنها می‌توان با نوک انگشت فشار ملایمی روی محل وارد آورد.

هنوز مقداری انسولین در شکل دارویی قبلی باقی مانده باشد). واضح است در صورتی که انسولین‌های شفاف کدر شده یا NPH کریستاله شده باشند، باید از مصرف آن‌ها خودداری نمود.

بعد از شروع به استفاده، ویال‌ها تا یک ماه در دمای اتاق پایدار هستند (بعد از این مدت بهتر است دور ریخته شود، چرا که قدرت اثر فرآورده کاهش پیدا کرده است). در صورتی که ویال باز شده در یخچال نگهداری شود، تا مدت بیشتری پایدار خواهد ماند.

بعد از شروع به استفاده، پن‌های انسولین را نباید در یخچال نگهداری کرد (فقط در دمای اتاق). در چنین شرایطی پن‌ها حداکثر تا یک هفته قابل مصرف هستند. هم‌چنین ذکر این نکته ضروری است که بهتر است برای کاهش درد تزریق، انسولین پیش از تزریق تا دمای بدن گرم شود.

■ عوارض انسولین

هیپوگلیسمی، واکنش‌های آلرژیک که البته امروزه به دلیل کیفیت بالای فرآورده‌ها و عدم استفاده از منابع حیوانی مطرح نمی‌باشند، لیپودستروفی (Lipodystrophy)، هیپرتروفی بافت چربی (Lipohypertrophy) یا آتروفی آن (Lipoatrophy) در محل تزریق از عمده‌ترین عوارض مصرف انسولین به دنبال تزریق‌های مکرر می‌باشد.

لحظه در جای خود نگه داشته شود (در مورد پن، این زمان حداقل شش ثانیه است).

محل تزریق باید به صورت مداوم تغییر کند. توصیه می‌شود که انسولین در وقت مشخصی از روز، در جای ثابتی تزریق شود. برای مثال، انسولین صبح همواره دور ناف، و انسولین ظهر همواره روی بازو تزریق گردد، زیرا تفاوت‌های کینتیکی بین سرعت جذب از محل‌های مختلف وجود داشته که با این کار به حداقل خواهد رسید. سرعت جذب از محل شکم بیشتر از بازو، و از محل بازو بیشتر از ران است. با توجه به این موضوع، تزریق نامنظم می‌تواند کنترل قند خون را مختل کند.

سرسرنگ‌های پن‌ها و سرسنگ‌های انسولین هر کدام فقط برای یک‌بار تزریق هستند. واضح است که چنین کاری از نظر اقتصادی اصلاً به صرفه نیست. از این رو، در همه کشورهای جهان معمول است که از هر سوزن یا سرسنگ چندین بار استفاده می‌شود. با این وصف، لازم است بیمار محل‌های تزریق را به صورت مداوم از نظر تورم، قرمزی و سایر نشانه‌های عفونت بررسی نموده و در صورت مشاهده، علایم را گزارش نماید. به این نکته نیز باید توجه داشت که تمیز بودن محل تزریق کافی است و نیازی به ضدعفونی کردن با الکل نمی‌باشد.

■ نگه‌داری و پایداری فرآورده‌های انسولین

لازم است ویال و قلم‌های انسولینی که هنوز باز نشده‌اند، در یخچال نگهداری شوند. در این صورت، فرآورده تا زمان انقضای مصرف ثبت‌شده روی محصول، پایدار می‌باشد. توصیه می‌شود فرآورده انسولینی به صورت ماهیانه تجدید گردد (حتی اگر

منابع

1. Koda-Kimble and Young's Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs. 10th Edition.
2. Pharmacotherapy, A Pathophysiologic Approach. 9th Edition.