

Humánní inzulin vs. inzulinová analoga

doc. MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D. a spolupracovníci

3. interní klinika 1. LF UK, Praha

V letech 2008 a 2009 proběhla v České republice velká observační studie zaměřená na léčbu moderními inzuliny. Zúčastnilo se jí 266 center, ve kterých bylo zařazeno celkem 4824 pacientů. Hlavním cílem bylo sledování zlepšení hodnot HbA_{1c} (IFCC) po změně terapie z humánního inzulinu na terapii moderními inzuliny (inzulinovými analogy) při léčbě diabetu 2. typu. Vedlejšími cíly bylo sledování některých dalších parametrů kompenzace diabetu a bezpečnosti léčby inzulinovými analogy. Ve studii byly sledovány 4 skupiny pacientů podle toho, z jakého způsobu léčby humánním inzulinem (nebo inzuliny) byli převáděni na inzulinová analoga. Sledovány byly pouze „čisté převody“: A) z terapie humánními inzuliny v režimu bazál-bolus na terapii analogy v režimu bazál-bolus – NovoRapid® a Levemir®, B) z terapie humánním inzulinem v režimu bazál na terapii analogem v režimu bazál – Levemir®, C) z terapie premixovaným humánním inzulinem na terapii premixovaným analogem – NovoMix® a D) z terapie humánním inzulinem podávaným prandiálně na terapii analogem podávaným prandiálně – NovoRapid®. Ve všech skupinách došlo po 12 a 24 týdnech léčby inzulinovými analogy ke statisticky významnému poklesu hodnot glykovaného hemoglobinu, glykemie nalačno a glykemie po jídle. Závěr: Léčba inzulinovými analogy se ukázala jako bezpečná, v jejím průběhu nebyly hlášeny žádné závažné ani ostatní nežádoucí účinky. Po převedení na inzulinová analoga došlo k poklesu počtu hypoglykemií.

Klíčová slova: diabetes 2. typu, léčba inzulinem, inzulinová analoga, observační studie.

Human insulin vs. insulin analogue: results of a prospective, multi-centre, open-labelled, non-interventional, 24-week observational study in type 2 diabetics taking NovoRapid®, NovoMix® or Levemir®

A large observational study aimed at the treatment with modern insulins was carried out in the Czech Republic in the years 2008 and 2009. It included 266 centres in which a total of 4824 patients were enrolled. The primary outcome was observation of improvement in HbA_{1c} (IFCC) levels after switching from treatment with human insulin to that with modern insulins (insulin analogues) in the treatment of type 2 diabetes. The secondary outcomes were observation of some other parameters of diabetes control and the safety of treatment with insulin analogues. Four groups of patients were observed in the study according to the method of treatment with human insulin (or insulins) from which the patients were switched to insulin analogues. Only „pure switches“ were observed: A) from treatment with human insulins in a basal-bolus regimen to treatment with analogues in a basal-bolus regimen – NovoRapid® and Levemir®; B) from treatment with human insulin in a basal regimen to treatment with an analogue in a basal regimen – Levemir®; C) from treatment with premixed human insulin to that with a premixed analogue – NovoMix®; and D) from treatment with human insulin administered prandially to that with an analogue administered prandially – NovoRapid®. In all the groups, there was a statistically significant reduction in glycated haemoglobin levels, fasting glycaemia and postprandial glycaemia after 12 and 24 weeks of treatment with insulin analogues. The treatment with insulin analogues was shown to be safe with no severe or other adverse events reported during its course. After switching to insulin analogues, there was a decrease in the rates of hypoglycaemia.

Key words: type 2 diabetes, insulin treatment, insulin analogues, observational study.

Interní Med. 2011; 13(10): 409–412

Úvod

U mnoha pacientů s diabetem 2. typu se často setkáváme se situací, kdy běžná režimová opatření a léčba perorálními antidiabetiky nedokážou k uspokojivé kompenzaci diabetu. Podávání inzulinu je pak jedinou ověřenou, bezpečnou a účinnou metodou léčby hyperglykemie. Léčbu inzulinem je také nutno volit, pokud existují kontraindikace pro léčbu perorálními antidiabetiky (ať už z důvodu přítomnosti komorbidit nebo vlivem progresu diabetu a rozvoje pozdních komplikací). Cílem této observační studie bylo zhodnotit, jaké výsledky přináší v těchto situacích u pacientů s diabetem 2. typu podávání inzulinových analog (inzulin aspart – NovoRapid®, inzulin detemir – Levemir®, bifázický inzulin aspart 30 – NovoMix®). Studie byla zaměřena

na změny a dosahovaná zlepšení v kontrole plazmatických koncentrací glukózy a v parametrech bezpečnosti léčby po převedení pacientů z konvenčních humánních inzulinů na moderní inzulinová analoga v běžných klinických podmínkách v rámci České republiky.

Skupiny pacientů a vstupní kritéria

Pacienti s diabetem 2. typu léčení humánním inzulinem byli před vstupem do studie převedeni na léčbu moderními inzulinovými analogy podle zvážení lékaře. Ve studii byla shromážděna data 4824 hodnotitelných účastníků studie – pacientů s diabetem 2. typu (51 % žen, 49 % mužů), kteří byli rozděleni do 4 observačních kohort, definovaných protokolem studie podle charakteru léčby, na níž byli z léčby humánními inzuliny

převedeni. V rámci studie byla shromažďována data týkající se pouze tzv. „čistých převedení“ – pacienti byli tedy vždy převedeni na stejné schéma léčby: A) z terapie humánním inzulinem v režimu bazál-bolus na terapii analogem v režimu bazál-bolus – 3195 pacientů, B) z terapie humánním inzulinem v režimu bazál na terapii analogem v režimu bazál – 216 pacientů, C) z terapie premixovaným humánním inzulinem na terapii premixovaným analogem – 1296 pacientů a D) z terapie humánním inzulinem podávaným prandiálně na terapii analogem podávaným prandiálně – 117 pacientů.

Úroveň kontroly glykemie a výskyt nežádoucích reakcí byly hodnoceny po 12 a 24 týdnech léčby. Primárním cílem studie bylo zhodnotit úroveň dlouhodobé kompenzace diabetu na

základě hodnoty glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) a jako sekundární ukazatele byly sledovány následující parametry: procento osob, u nichž se podařilo dosáhnout poklesu hodnot HbA_{1c} na $< 5,3\%$ a $\leq 4,8\%$, změna plazmatické koncentrace glukózy nalačno ve srovnání s výchozí hodnotou, změna postprandiální plazmatické koncentrace glukózy ve srovnání s výchozí hodnotou, změna velikosti dávky a počtu denních dávek inzulínu, změna v léčbě perorálními anti-diabetiky, změna tělesné hmotnosti a obvodu pasu proti výchozí hodnotě, počet epizod hypoglykemie během čtyř týdnů předcházejících rutinní návštěvě lékaře a počet nežádoucích lékových reakcí, a to ve všech případech po 12 a 24 týdnech léčby.

Hlavními limity studie, které vyplývají z jejího observačního charakteru a neintervennčního designu, jsou chybění kontrolní skupiny, nekontrolovaná vstupní a vylučovací kritéria a absence některých dat. Data nebyla verifikována a studie nebyla sponzorem monitorována. V případě chybějících dat byla statistická analýza prováděna na základě dostupných dat a souvisejícího počtu pacientů. Statistické analýzy byly prováděny pomocí párového t-testu, kontingenčních tabulek a McNemarových testů.

Výsledky

Skupina A): Průměrné hodnoty HbA_{1c} mezi vstupem do studie a poslední návštěvou poklesly ze 7,75 % na 6,51 %, tento rozdíl je statisticky vysoce významný. Počet pacientů, kteří dosáhli hodnot $HbA_{1c} < 5,3\%$ a $\leq 4,8\%$, statisticky významně vzrostl ze 4,3 na 14,6 % a z 2,3 na 6,1 %. Průměrné hodnoty mezi vstupem do studie a poslední návštěvou poklesly u glykemie nalačno z 9,3 na 7,3 mmol/l a u glykemie po jídle z 11,4 na 9,1 mmol/l; rovněž v tomto případě šlo o statisticky významné poklesy (graf 1). Průměrná celková denní dávka inzulínu mírně vzrostla, došlo však k poklesu dávek rychle působícího inzulínu (aspart) a současně ke statisticky významnému snížení tělesné hmotnosti, obvodu pasu a BMI. Na konci 12. týdne bylo inzulínem detemir 1x denně léčeno 88,7 %, na konci 24. týdne 87,4 % pacientů.

Skupina B): Průměrné hodnoty HbA_{1c} mezi vstupem do studie a poslední návštěvou poklesly ze 7,8 % na 6,5 %. Tento rozdíl je statisticky významný. Počet pacientů, kteří dosáhli hodnot $HbA_{1c} < 5,3\%$ a $\leq 4,8\%$, statisticky významně vzrostl ze 3,8 na 14,8 % a z 1,4 na 6,1 %. Průměrné hodnoty mezi vstupem do studie a poslední návštěvou poklesly u glykemie nalačno z 9,4

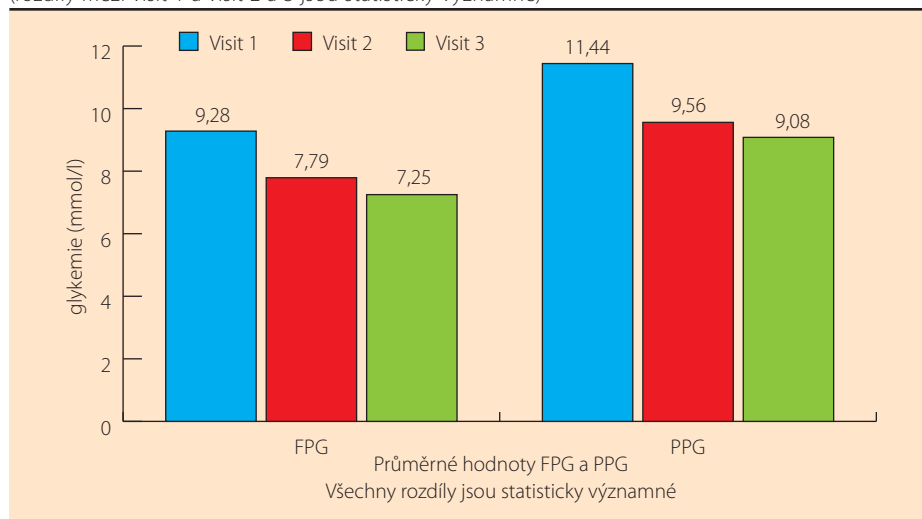
na 7,2 mmol/l a u glykemie po jídle z 11,5 na 9,3 mmol/l; rovněž v tomto případě šlo o statisticky významné poklesy. Průměrná denní dávka bazálního inzulínu (detemir) mírně vzrostla, došlo však ke statisticky významnému zmenšení obvodu pasu, tělesné hmotnosti a BMI (graf 2). Na konci 12. týdne bylo inzulínem detemir 1x denně léčeno 89,4 %, na konci 24. týdne 88,9 % pacientů.

Skupina C): Průměrné hodnoty HbA_{1c} mezi vstupem do studie a poslední návštěvou poklesly ze 7,5 % na 6,3 %, tento rozdíl je statisticky významný. Počet pacientů, kteří dosáhli hodnot $HbA_{1c} < 5,3\%$ a $\leq 4,8\%$, statisticky významně vzrostl z 5,9 na 17,3 % a z 3,2 na 8,8 %. Průměrné hodnoty mezi vstupem do studie a poslední návštěvou poklesly u glykemie nalačno z 9,1 na 7,4 mmol/l a u glykemie po jídle z 11,3 na

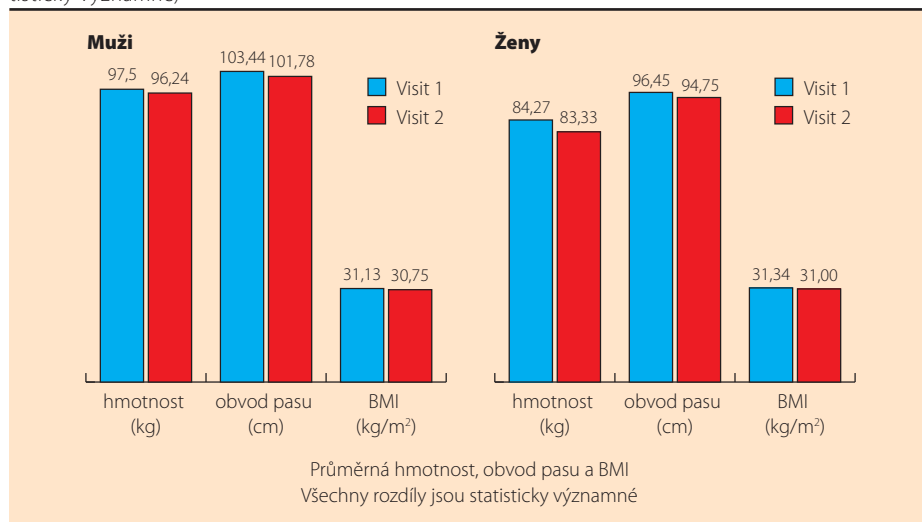
9,2 mmol/l; rozdíly byly statisticky významné. Průměrná denní dávka inzulínu biaspart ve srovnání s humánním bifázickým inzulínem mírně vzrostla, došlo však ke statisticky významnému snížení tělesné hmotnosti a BMI (u žen nikoli statisticky významně) a obvodu pasu.

Skupina D): Průměrné hodnoty HbA_{1c} mezi vstupem do studie a poslední návštěvou poklesly ze 7,3 % na 6,2 %, tento rozdíl je statisticky významný. Počet pacientů, kteří dosáhli hodnot $HbA_{1c} < 5,3\%$ a $\leq 4,8\%$, statisticky významně vzrostl z 8,7 na 19,8 % a z 6,1 na 14,2 %. Průměrné hodnoty mezi vstupem do studie a poslední návštěvou poklesly u glykemie nalačno z 8,4 na 7,2 mmol/l a u glykemie po jídle z 10,8 na 8,9 mmol/l; rozdíly jsou statisticky významné. Průměrná denní dávka inzulínu aspart ve srovnání s humánním inzulínem během studie mírně

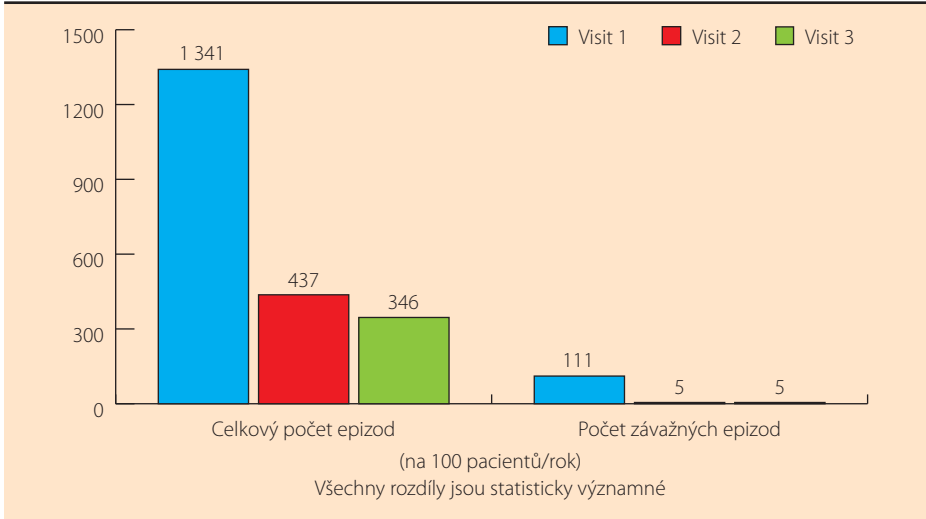
Graf 1. Průměrné hodnoty glykemie nalačno (FPG) a po jídle (PPG) ve skupině A (bazál – bolus) před léčbou (visit 1) a po 12 (visit 2) a 24 týdnech (visit 3) léčby inzulínovými analogy Novorapid a Levemir (rozdíly mezi visit 1 a visit 2 a 3 jsou statisticky významné)



Graf 2. Průměrné hodnoty hmotnosti, obvodu pasu a BMI ve skupině B (bazál) před léčbou (visit 1) a po 24 týdnech (visit 2) léčby inzulínovým analogem Levemir (rozdíly mezi visit 1 a visit 2 jsou statisticky významné)



Graf 3. Počet epizod hypoglykemie (všech – vlevo a závažných – vpravo) ve skupině A (bazál – bolus) před léčbou (visit 1) a po 12 (visit 2) a 24 týdnech (visit 3) léčby inzulinovými analogy Novorapid a Levemir (rozdíly mezi visit 1 a visit 2 a 3 jsou statisticky významné)



Tabulka 1. Souhrn změn některých parametrů sledovaných ve studii NN304-3517. V tabulce jsou uvedené rozdíly v glykovaném hemoglobinu, BMI, obvodu pasu, glykemii nalačno a po jídle, počtu hypoglykemií mezi kontrolou před zahájením léčby (visit 1) a po 24 týdnech léčby inzulinovými analogy (visit 3). Dále je uveden přehled dávek inzulinu a dávkování inzulinu Levemir 1x denně při visit 1 a visit 3

	NovoRapid® Levemir® (n = 3195)	Levemir® (n = 216)	NovoMix® (n = 1296)	NovoRapid® (n = 117)
HbA _{1c} (%)	-1,24	-1,23	-1,18	-1,15
BMI (kg.m ⁻²)	-0,25	-0,35	-0,18	-0,06
Obvod pasu (cm)	-1,01	-1,72	-0,74	-0,88
FPG (mmol/l)	-2,03	-2,11	-1,77	-1,26
PPG (mmol/l)	-2,36	-2,24	-2,18	-1,94
Hypoglykemie na 100 pacientů/rok (celkem/závažné)	-995/-106	-400/-11	-726/-19	-554/-10
Dávka humánního inzulinu 1. návštěva (IU)	60,1/21,1 (celkem/bazál)	22,6	41,0	33,6
Dávka inzulinového analoga 3. návštěva (U)	61,8/25,2 (celkem/bazál)	26,5	44,1	36,2
Levemir 1x denně (%) (při 1. a 3. návštěvě)	90,1/87,4	90,7/88,9	–	–

vzrostla, došlo však ke statisticky významnému zmenšení obvodu pasu u mužů (u žen nikoli statisticky významně). Tělesná hmotnost a BMI zůstaly beze změny.

Bezpečnost léčby: Léčba inzulinovými analogy se ukázala jako bezpečná. Frekvence epizod lehké i těžké hypoglykemie se při vstupu do

studie pohybovala v rozmezí od 16,7 % v kohortě B až do 32,4 % v kohortě A a po nasazení analog frekvence hypoglykemických epizod ve srovnání s výchozími hodnotami statisticky významně poklesla již ve 12. týdnu (všechny a těžké hypoglykemie, skupina A – 18,1 % a 1,3 % (graf 3), B – 8,3 % a 0 %, C – 11,3 % a 1,4 %, D – 15,4 %

a 4 %). Další pokles pak byl zaznamenán na konci 24. týdne s výjimkou kohorty D, kde zůstala frekvence všech epizod hypoglykemie ve 24. týdnu stejná jako ve 12. týdnu (všechny a těžké hypoglykemie, skupina A – 13,3 % a 1,5 %, B – 5,1 % a 0 %, C – 9,4 % a 0,5 %, D – 15,4 % a 0 %).

Perorální léčba: V žádné skupině pacientů nebyly v perorální antidiabetické léčbě na konci 12. ani 24. týdne léčby pozorovány žádné hodnotitelné změny. Lékové reakce: V průběhu studie nebyly zaznamenány žádné závažné ani ostatní nežádoucí lékové reakce.

Závěr

Ve všech skupinách pacientů došlo po 12 a 24 týdnech léčby ke statisticky významnému poklesu hodnot glykovaného hemoglobinu, glykemie nalačno i postprandiální glykemie. Při léčbě analogy rovněž došlo k poklesu tělesné hmotnosti (v režimu bazál-bolus a bazál; u premixovaného analoga byl pokles zaznamenán pouze u mužů, při prandiální aplikaci inzulinového analoga k poklesu hmotnosti nedošlo), obvodu pasu a BMI (tabulka 1). Na základě výsledků této studie vycházející z reálných podmínek v diabetologických ambulancích v ČR lze inzulinová analoga označit jako účinnou alternativu k humánním inzulinům. Navíc je nutno zdůraznit jejich bezpečnost odrážející se především v poklesu výskytu hypoglykemií.

Děkujeme všem kolegům a spolupracovníkům za účast při provádění této studie. Sponzorem studie byla firma Novo Nordisk s.r.o. ČR, která také poskytla technickou asistenci a pomoc při zpracování dat.

Registrační identifikační číslo studie:
www.clinicaltrials.gov/NCT00670722

Článek přijat redakcí: 22. 8. 2011
Článek přijat k publikaci: 4. 10. 2011

doc. MUDr. Martin Prázný, CSc.
3. interní klinika 1. LF UK, Praha
U Nemocnice 2, 128 01 Praha 2
mpra@lf1.cuni.cz