

Един аналог е като друг аналог, но...

Проф. Сабина Захариева

Клиничен център по ендокринология, Медицински университет, София

Един призрак броду. Този път не само из Европа. И името му е друго – захарен диабет тип 2.

Светът е изправен пред огромен и, за съжаление, нарастващ здравен проблем, който е в състояние да затъмни дори глобалната епидемия СПИН. А ние едва започваме да говорим за него, въпреки многото данни, събрани в последните 15 години.

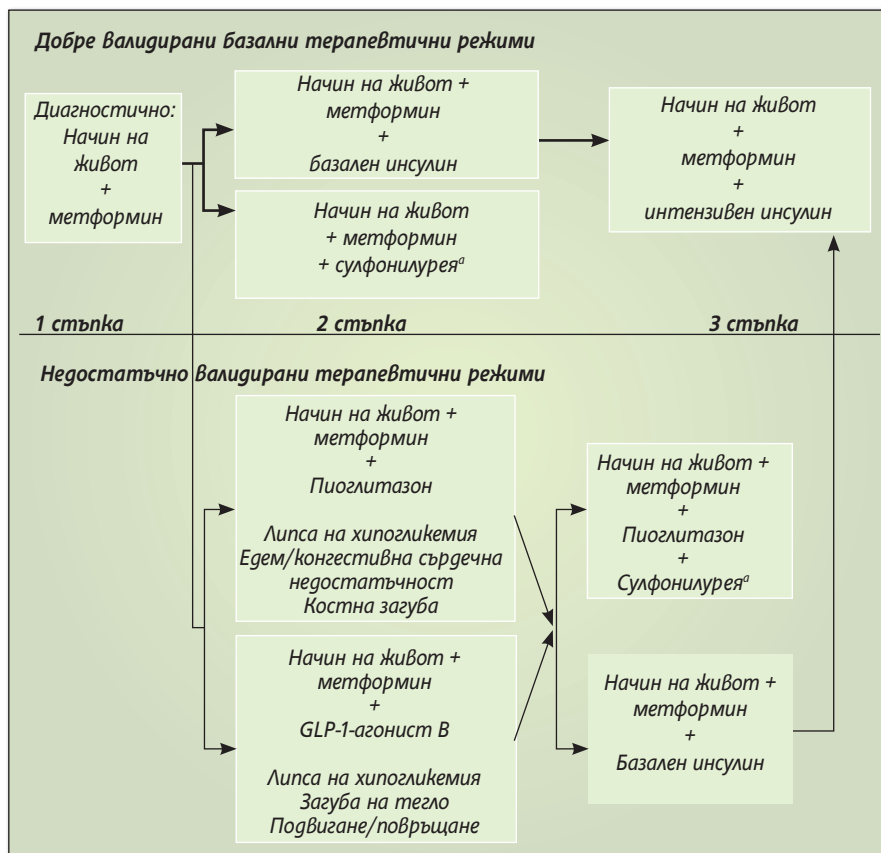
През 1993 г. в *The New England Journal of Medicine* излезе мащабното американско проспективно проучване DCCT.¹ Резултатите недвусмислено показват предимството на „агресивния“ контрол на гликемията при захарния диабет (ЗД) тип 1. Няколко години по-късно, през 1998 г., *Lancet* публикува ключовото за познаването на ЗД тип 2 проучване UKPDS.² Изводите отново дават предимство на стриктния контрол на гликемията и гликирания хемоглобин, особено при стремежа да бъдат предотвратени усложненията на захарния диабет (сърдечно-съдови, неврологични, офталмологични, бъбречни и фатални). Вече 15 години продължават анализите, оценките на субпопулации и рискове, базирани на данните от тези две фундаментални проучвания.

2006 година може да бъде наречена историческа в областта на диабетологията. Това е годината, в която двете най-влиятелни диабетни асоциации, ADA и EASD, постигнаха консенсус по отношение на терапевтичното поведение при контрола на хиперглике-

мията при ЗД тип 2. Динамиката на развитие на клиничното познание наложи тяхната редакция само две години по-късно. Към момента алгоритъмът за контрол на хипергликемията при ЗД тип 2 е отразен на фиг. 1.³

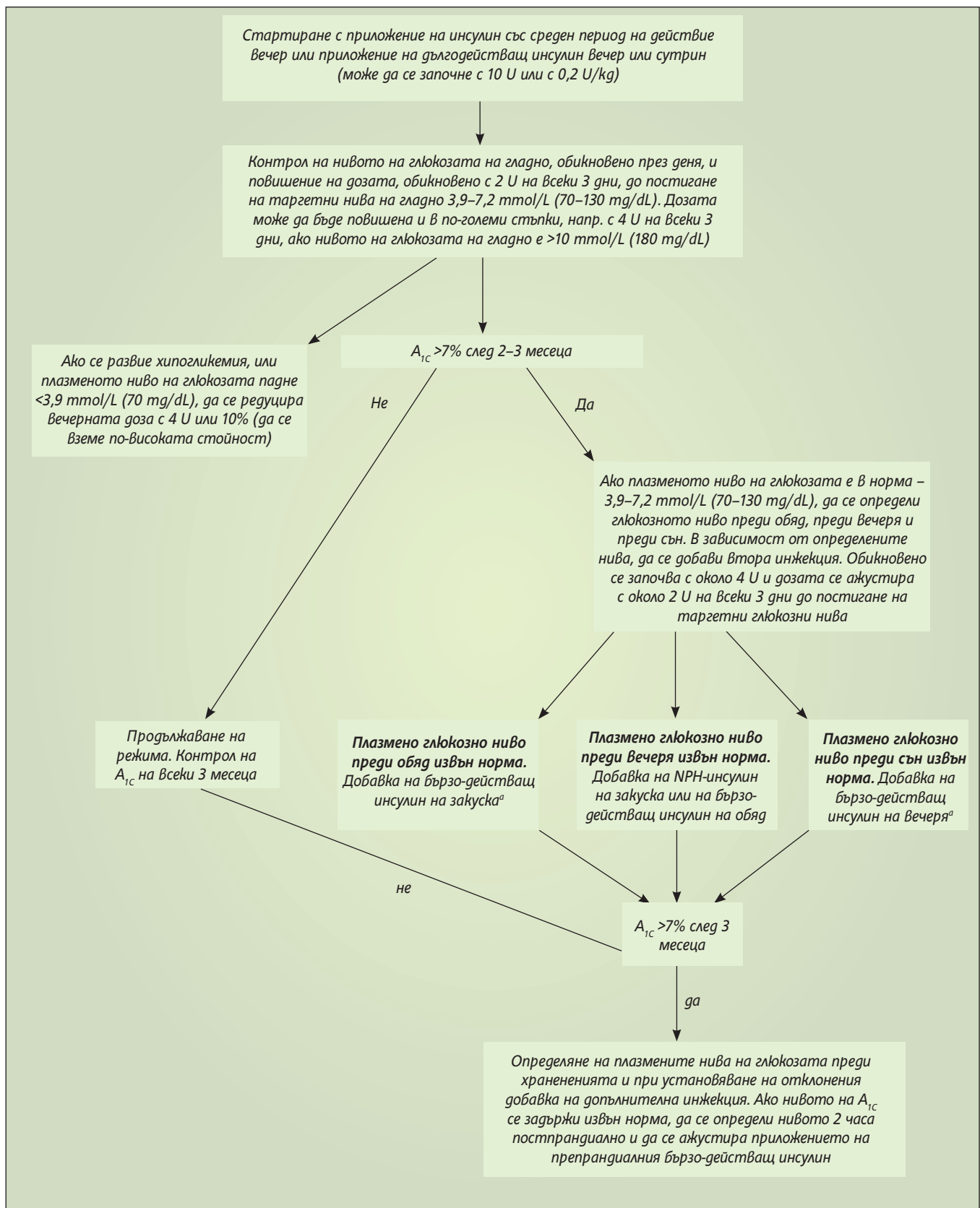
Още в първата редакция е отхвърлена възможността за компенсирани на хипергликемията само с диета и повишена физическа активност при вече поставена диагноза. Това, което прави вне-

чатление, е, че терапевтът има възможност още на втора стъпка (като добре проучено основно лечение) да избира между добавяне на СУП (сулфанилуреен продукт) или базален инсулин, като при определени условия ($HbA_{1c} \geq 8,5\%$) базално-инсулиновото лечение е с предимство. Следваща стъпка, при неуспех на лечението, е интензифициране на инсулиновото лечение, с препоръчван алгоритъм, представен на фиг. 2.³



Фиг. 1. Алгоритъм за метаболитна терапия на диабет тип 2. На всеки контролен преглед трябва да бъдат утвърждавани интервенциите за промяна на начина на живот и на всеки 3 месеца трябва да бъде контролирано нивото на A_{1c} до достигане на стойност $<7\%$, след което контролът продължава на 6-месечен период. Интервенцията може да бъде променена, ако нивото на $A_{1c} >7\%$.

^aСулфонилуреини препарати, различни от глибенкламид (глибурид) или хлорпропамид
^bНедостатъчно клинично приложение, липса на достатъчно данни за сигурност



Фиг. 2. Стартиране и ажустиране на инсулиновия режим. Инсулиновият режим трябва да бъде назначен, вземайки в съображение начина на живот и хранителния режим. Този алгоритъм е само ориентировъчна препоръка за стартирането и ажустирането на инсулиновата терапия.

^aПремиксираните инсулини не се препоръчват по време на ажустиране на дозата; те могат да бъдат прилагани конвенционално, обикновено преди закуска и/или вечеря, ако съотношението на инсулин с бързо или междинно действие е подобно на наличното фиксирано отношение

Не може да не направи впечатление, че и в първата, и във втората редакция не се препоръчва започване и интензифициране на инсулиново лечение с предварително смесени инсулини (според статистиката⁴ в Р България над 60% от използваните инсулини са предварително смесени, за разлика от т.нар. „базално-болусни“ държави като Унгария, Германия и др.). Удобството на предварително смесените инсулини (обичайно две приложения дневно) може да бъде използвано едва след постигане на добър ($HbA_{1c} \leq 7\%$) контрол със стабилно съотношение на дозите бърз/базален инсулин. Освен това, препоръките не правят разлика между човешки инсулини и инсулинови аналози (и двата вида препарати са поставени в параграфа „Инсулини“).

Ако терапевтът избере да включи базален инсулин, съществуват две възможности – да избере човешки базален инсулин или да избере дългодействащ инсулинов аналог. Предимствата на инсулиновите аналози са добре документирани. Въпреки че нямат сигнификантно по-голямо понижение на нивата на HbA_{1c} , дългодействащите безпикови аналози значимо намаляват риска от хипогликемия.

Ако изборът е инсулинов аналог, отново има две възможности. Към момента ендокринолозите разполагат с insulin glargine (Lantus®) и insulin detemir (Levemir®).

„Какво да избера?“

Отговорът на този въпрос може би се крие в преките сравнителни проучвания между двата аналога. Досега са публикувани две такива „head-to-head“ сравнения.^{5,6}

В проучването на Rosenstock⁵ insulin glargine и insulin detemir са

сравнявани като част от базално асистирана перорална терапия (БОТ), т.е. добавени са към ОАС (орални антидиабетни средства), без последните да бъдат спрени.

В проучването на Hollander⁶ insulin glargine и insulin detemir са сравнявани като част от базално-болусен режим \pm ОАС, като след рандомизацията са спирани секретазите и α -глюкозидазите инхибитори.

Резултатите и в двете проучвания се възпроизвеждат с видимо постоянство.

И двата инсулинови аналога значимо намаляват нивата на HbA_{1c} спрямо изходните. И двата инсулинови аналога значимо намаляват нивата на КЗГ спрямо изходните. И двата инсулинови аналога имат съпоставима честота на хипогликемия.

По-подробният анализ обаче показва, че тези резултати са постигнати по различен начин. И в двете проучвания съпоставим процент пациенти в групата на insulin detemir са прилагали базален инсулин двукратно (55% и 57,2% съответно). И в двете проучвания дозите на прилагания базален инсулин са по-високи в групата на insulin detemir спрямо

insulin glargine (0,78 U/kg и 0,44 U/kg, съответно,⁵ 77,27% по-висока доза; 0,82 U/kg и 0,59 U/kg съответно,⁶ 38,98% по-висока доза). По отношение на прилагания прандиален инсулин също съществува разлика в групата на insulin detemir спрямо insulin glargine (0,36 U/kg и 0,32 U/kg⁶ съответно, 12,5% по-висока доза). По-малкото наддаване на тегло в групата на insulin detemir спрямо insulin glargine губи своята статистическа значимост при двукратно приложение на insulin detemir.⁵ И в двете проучвания се подчертава, че механизмите на по-малкото наддаване на тегло все още са обект на спекулации⁵ и неясното значение за клиницистите на този факт.⁶

В заключение бихме могли да кажем, че като цяло съпоставимостта в ефекта на двата инсулинови аналога по отношение на гликемичния контрол се постига с по-често инжектиране (двукратно при повече от половината пациенти), по-високи дози на базалния и прандиалния инсулин (а може би и на общата дневна инсулинова доза), наблюдавани в групата на insulin detemir спрямо insulin glargine.

Литература

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial. *N Engl J Med* 329:978–986, 1993
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837–853, 1998
3. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes *Diabetes Care* 31:1–11, 2008
4. IMS data 2008
5. Rosenstock et al., A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes *Diabetologia* (2008) 51:408–416
6. Hollander et al., A 52-Week, Multinational, Open-Label, Parallel-Group, Noninferiority, Treat-to-Target Trial Comparing Insulin Detemir with Insulin Glargine in a Basal-Bolus Regimen with Mealtime Insulin Aspart in Patients with Type 2 Diabetes *Clin Ther.* 2008; 30:1976-1987