

Diyabet Tedavisinde İn hale İnsülinlerin Etkinlik ve Güvenilirliği

Efficacy and Safety of Inhaled Insulins in Treatment of Diabetes

Dr. Hakan TEREKECİ,^a
Dr. Cihan TOP^a

^aİç Hastalıkları Kliniği,
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi,
İSTANBUL

Geliş Tarihi/Received: 05.04.2007
Kabul Tarihi/Accepted: 26.06.2007

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Cihan TOP
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi,
İç Hastalıkları Kliniği, İSTANBUL
tcihan@gmail.com

ÖZET FDA, tip 1 ve tip 2 diyabetik olgularda öğün öncesi glisemik kontrol için inhalasyon sistemlerine onay vermiştir. Etkisinin hızlı başlaması nedeniyle inhale insülinler preprandiyal kullanım amacıyla uygundur, bazal etki için kullanılamazlar. Sadece oral ajanlarla suboptimal kontrol sağlanan diyabetik hastalarda, subkutan NPH veya glargin insülin eklenerek başarılı kontrol sağlanabilir. Bu nedenle inhale insülinler gibi preprandiyal etkili insülinler, bazal insülinlerle açlık glikozları kontrole alınan fakat glikozile hemoglobin değerleri halen yüksek hastalar için uygundur. İn hale insülinler, gebe kadınlar, çocuklar ve adolösanlarda kullanım için onay almamışlardır. Sigara içimi inhale insülin kullanımı için kontrendikasyon oluşturur. İn hale insülinlerin dozu üniteden ziyade miligram olarak ölçülür. İn hale insülin kullanımı düşünülen hastalarda eğitim kritik öneme sahiptir. İn hale insülinler öğün öncesi diğer insülinlere oranla daha pahalıdır. Çalışmalar inhale insülinlerin insülin enjeksiyonlarına tercih edilebileceğini destekler niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 diyabet; insülin

ABSTRACT The FDA approved inhalation delivery system for the preprandial treatment of patients with type 1 or 2 diabetes. Because of its rapid onset of activity, inhaled insulin is suitable for preprandial but not for basal use. Patients with diabetes that is suboptimally controlled with the use of oral agents alone can usually be successfully treated at the outset by adding a single subcutaneous dose of either NPH or glargine insulin. Preprandial insulins such as inhaled insulin are therefore most suitable for patients with glycated hemoglobin levels that remain elevated after fasting glucose levels have been controlled with a basal insulin. Inhaled insulin is not approved for use in pregnant women, children, or adolescents, yet. Smoking is a contraindication to the use of inhaled insulin. The dose of inhaled insulin is measured in milligrams rather than in units. Patients education regarding the use of inhaled insulin is critical. Inhaled insulin is more expensive than other mealtime insulin. Studies have suggested that patients with diabetes are likely to prefer inhaled insulin over insulin injection.

Key Words: Diabetes mellitus, type 2; insulin

Türkiye Klinikleri J Endocrin 2008;3:59-62

Diyabetes mellitus (DM) bütün dünyada ölüm ve hastalıklarda sağlık harcamalarında önemli bir yer tutmaktadır. ABD'de 5 milyon insan insülin kullanmaktadır. Çok sayıda subkutan (s.c.) yolla uygulanan insülin preparatı mevcuttur. Kullanımı kolaylaştıran kalem benzeri cihazlara rağmen, hem tip 2 Diabetes mellitus hastalarında insüline direnç gelişmekte, hem de enjeksiyonların yarattığı ağrı, hipoglisemi ve kilo alma korkusu, hastaları insülin tedavisinden uzaklaştırmaktadır.¹ Gerçekte insülin ve iğne fobisi sık değildir. Pek çok hastada insülinde kaçınmanın sebebi anksiyedir.

Çok genç ve çok yaşlı hastalar insülin tedavisine daha fazla direnç göstermekte ve bu durum doktor ile hasta arasında tartışmaya yol açmaktadır.

Eğitimle hasta direnci aşılabilmekle beraber, hastaları s.c. enjeksiyonlardan kurtaracak olan oral, nazal, inhale formları üzerinde çalışmalar sürmektedir.¹

PATOFİZYOLOJİ VE TEDAVİNİN ETKİLERİ

İnsülin tip 2 Diabetes mellitusda hayat kurtarıcıdır. Diabetes mellitusda insülin desteği oral antidiyabetik (OAD) ilaç kombinasyonlarına rağmen HbA1c seviyeleri istenen düzeye düşürülemezse başlanır.

Sistemik terapötik amaçlarla kullanılan pek çok peptitde olduğu gibi, insülin de yüksek molekül ağırlığa sahiptir. Hidrofiliktir ve bu sebeble tek uygun kullanım yolu enjeksiyondur. Buna karşılık akciğerler büyük bir mikrovasküler ağa sahip olduğundan alveollere ulaşacak şekilde düzenlenmiş preparatlar, inhalasyon yoluyla sistemik dolaşıma geçebilmektedir. Akciğer yoluyla kullanılacak ilaçlarda ideal çap 1-5 mikron arasındadır.²

Inhalasyon yoluyla kullanılan pek çok ilaçta doz ayarlaması insülinde gerektiği kadar hassas değildir. Bu sebeble inhale ilaçlarda kullanılan standart sistemler insülin için uygun değildir. İnsülin kullanımında uygun inhale cihazların üretilmesi önemli bir basamaktır.¹ FDA onayı almış tek inhale insülin uygulayıcısı rekombinant insülini kuru toz halinde veren bir cihazdır (Exubera, pfizer). Bu cihazlarla verilen insülinin yaklaşık %40'ı akciğere ulaşmakta, %10'u biyolojik olarak etkili olmaktadır. Bununla beraber orofarenkse ulaşan ve yutulan kısmın da etkili olduğu düşünülmektedir.³

Kullanım ile glukoz düşürücü etkinin başlaması arasındaki süre inhale insülinde lispro, glulizin, aspart gibi kısa etkili insülinlerde olduğu gibi regüler insüline göre daha hızlıdır (10-20 dakika). Bu farmakokinetik özellikler inhale insülini preprandiyal kullanım için uygun bir preparat haline getirmektedir. Etki süresi, hızlı insülin analogları ile regüle insülinler arasındadır.^{3,4}

Inhale insülinin tip 1 DM ve tip 2 DM hastalarında s.c. insülin enjeksiyonu ve OAD ajanlar ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, katılanların %90'dan

fazlası beyaz olup bu çalışma 6 aydan kısa sürmüştür. Çalışmaya katılan tip 1 veya tip 2 DM'li hastalar NPH veya regüler insülini günde 2-3 kez alan hastalar ile ultralente insülini her gece alıp yemeklerden önce de inhale insülin alan hastalardan oluşmuşlar. Hastalar 6 ay sonunda kıyaslandığında HbA1c seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunmamış sadece ultralente ve inhale insülin kullanan hasta grubunda hipoglisemi oranları hafifçe daha düşük saptanmıştır.⁵

Oral tedaviye inhale insülin eklenmesi, 12-24 haftalık periyodlar boyunca tedaviye ikinci bir OAD eklenmesi ya da OAD'nin günde 2 kez alınmasına göre daha üstün bulunmuştur. Buna karşılık OAD'ler ile kıyaslandığında inhale insülin kullanımında belirgin olarak daha yüksek hipoglisemi insidansı vardır.⁶

Klinik çalışmalarda hastaların inhale insülin-den, s.c. insüline kıyasla çok daha memnun kaldıkları gösterilmiştir.

KLİNİK KULLANIM

FDA ve Avrupa, exubera inhale insülini tip 1 ve tip 2 DM'li hastalarda preprandiyal tedavide kabul etmektedir. Bu sebeble inhale insülin hakkında en fazla bilgi bu iki kuruluşun çalışmalarında bulunmaktadır.

Hızlı etkisi sebebi ile inhale insülin preprandiyal kullanımda uygun fakat bazal kullanımda uygun değildir. Suboptimal kontrolde olan DM'li hastalarda oral ajanların tek doz NPH veya glarjin insülinle birlikte verilmesi sıklıkla başarıyla sonuçlanır. Bu yaklaşıma direnç gösteren ve HbA1c seviyeleri yüksek olan hastalar preprandiyal insülin tedavisinden fayda görebilirler. Bu sebeble inhale insülin en fazla tokluk glukoz seviyeleri bazal insülin ile kontrol altında olan HgbA1c'si yüksek hastalarda faydalıdır.⁷

Inhale insülinlerin gebelerde, çocuklarda ve adolosanlarda kullanılmaları onaylanmamaktadır. Sigara içmek inhale insülin için bir kontrendikasyondur. Aktif sigara içiciliği insülin absorpsiyonunu artırır.⁸ Buna zıt olarak sigara içmeyenlerin, pasif içiciliği inhale insülinin emilimini azaltır.

Inhale insülinin astım ve KOAH hastalarında kullanımı önerilmez. Bunun nedeni insülin absorbe-

siyonunun miktarının tahmin edilememesidir. İn-hale bronkodilatörler ile absorpsiyon miktarı de-ği-şir. Basit üst solunum yolu enfeksiyonları ise önemli bir problem yaratmaz. Exuberanın üretici-leri, deneysel olarak rhinovirüs enfeksiyonunun absorpsiyonu engellemediğini söylemektedirler. Pnömoni gibi daha ciddi solunum yolu enfeksi-yonlarının inhale insülinin absorpsiyonuna etkisi konusunda yeterli bilgi yoktur. Bu sebeple inhale insülin kullanacak hastalar, pulmoner absorpsiyonu de-ğiştirebilecek durumlara karşı mutlaka s.c. enjeksiyon konusunda eğitilmeli, inhale insülin te-davisine aday olan herkes mutlaka kendi glukoz se-viyelerini ölçebilmeli, ayrıca bunlara spirometri ölçümü öğretilmelidir.⁹

Bu hastalarda FEV1 normalin %70 altında ise bu ilaçlar kullanılmamalıdır. İn-hale insülin dozu milig-ram (mg) olarak ölçülür. Üretici firma kilogram ba-şına 0.05 mg önermektedir. Örneğin 100 kiloluk bir kişinin bu durumda her yemekten önce 5 mg inhale insülin alması gerekir. İn-hale insülinde 1mg (3Ü) ve 3mg (8Ü) olmak üzere 2 sabit doz vardır. Sadece bir blister kullanılabildiğinden 1 veya 3 mg üzerinde ge-rekiyorsa multipl inhalasyon yapılmalıdır.

1 mg'lık 3 tanesinin kullanımında 3 mg'lık tek blister kullanımına göre %30-40 daha fazla emilim olmaktadır. Bu yüzden bu hastalar 3 mg'lık dozu 1 mg'lık 3 doz halinde almamalıdır.

Başlangıçta 6 ayda bir, daha sonra yılda bir spi-rometrik ölçüm yapılarak hastalar takip edilmeli-dir. Hastalarda FEV1'de %20'den daha fazla düşüş olursa inhale insülin tedavisi kesilmelidir.

İnhale insülin diğer preprandiyal preparatlara göre daha pahalıdır. 100 kiloluk hasta için aylık in-hale insülin masrafı yaklaşık 112 dolar, aynı hasta için regüler insülin masrafı 33 dolar, hızlı etkili analog için ise bu rakam 76 dolardır. Hızlı etkili ve analog insülinde, insülin kalemi kullanıldığında ise 102 dolarlık bir harcama gerekmektedir.¹⁰

YAN ETKİLER

İnhale insülin kullanan tip 1 ve tip 2 DM'li hasta-larda hipoglisemi oranı enjeksiyonlara göre daha

düşüktür. Buna karşılık derin hipoglisemi oranı da-ha fazla görülmektedir.^{5,11}

DM'li hastalarda zaten bozulmuş bir akciğer fonksiyonu beklendiğinden inhale insülin kullanı-mında da CO₂ difüzyonunda ve FEV1'de hafif bir azalma görülmektedir. İn-hale insülin kullanımının hava yolu düz kas fonksiyonları üzerine akut yan etkileri bildirilmiştir. Bunlar en sık hava yolu düz kas kontraksiyonlarıdır.¹²

AÇIK OLMAYAN NOKTALAR

İnsülin, insülin benzeri büyüme faktör-1 reseptö-rüne bağlandığında zayıf bir büyüme faktörü gibi davranır. Kısa süreli hayvan çalışmalarında alveo-lar veya bronşiyoller alanda hücre proliferasyonu arttırdığına dair bir bulguya rastlanmamıştır. Akciğer dokusunda ve akciğer kanserinde insüli-nin suprafizyolojik dozlarda göstereceği etki bi-linmemektedir.⁹ Tip 1 ve tip 2 DM'li hastalarda inhale insülin kullanımını takiben, insülin anti-akorlarında hızla artış görülmektedir.^{5,11} Antikor seviyeleri tedaviye başladıktan 9 ya da 12 ay son-ra plato çizmekte ve sonrasında azalmaktadır. An-cak tedavi kesilse bile normale dönmemektedir. Antikor seviyeleri özellikle tip1 DM'li hastalarda yükselmektedir. İnsülin antikorlarının varlığında ciddi hipoglisemi sıklığında, inhale insülinin et-kisinin başlaması ve süresinde bir de-ğişiklik göz-lenmemiştir. Exuberada dışındaki inhale insülin preparatları henüz geliştirme aşamasındadır. So-nuç olarak bu tedavinin uzun vadeli etkinliği ve güvenilirliği henüz tam netleşmemiştir.

ÖNERİLER

İnhale insülin fikri pek çok insana çekici gelse de, öncelikle preprandiyal bir insülin olarak kulanıl-ması daha uygun olacaktır. İn-hale insülinlerin kul-lanımı hipoglisemi riski, ilave maliyet, bilinen ve bilinmeyen uzun dönem yan etkileri nedeniyle sı-nırlıdır. Diyabet tedavisinde uykudan önce yapılan bazal insülin (s.c.) ile birlikte kan glukozunu 100 mg/dl civarında tutacak bir tedavi protokolü öne-rilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Sicat BL, Morgan LA. New therapeutic options for the management of diabetes. *Consult Pharm* 2007;22:45-56.
2. Agu RU, Ugwoke MI, Armand M, Kinget R, Verbeke N. The lung as a route for systemic delivery of therapeutic proteins and peptides. *Respir Res* 2001;2:198-209.
3. Patton JS, Byron PR. Inhaling medicines: delivering drugs to the body through the lungs. *Nat Rev Drug Discov* 2007;6:67-74.
4. Rave K, Bott S, Heinemann L, Sha S, Becker RH, Willavize SA, et al. Time-action profile of inhaled insulin in comparison with subcutaneously injected insulin lispro and regular human insulin. *Diabetes Care* 2005;28:1077-82.
5. Hollander PA, Blonde L, Rowe R, Mehta AE, Milburn JL, Hershon KS, et al. Efficacy and safety of inhaled insulin (exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 2 diabetes: results of a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care* 2004;27:2356-62.
6. Ceglia L, Lau J, Pittas AG. Meta-analysis: efficacy and safety of inhaled insulin therapy in adults with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2006;145:665-75.
7. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:3080-6.
8. Becker RH, Sha S, Frick AD, Fountaine RJ. The effect of smoking cessation and subsequent resumption on absorption of inhaled insulin. *Diabetes Care* 2006;29:277-82.
9. Graham T. McMahon. Inhaled Insulin for Diabetes Mellitus. *N Engl Med* 2007;356:497-502.
10. Sanderson I, Cacciatore K, Goater J, Scala S, Fernandez S. Exubera pricing more competitive than forecast. 1st ed. New York: S.G. Cowen, 2006. p.22-4.
11. Skyler JS, Weinstock RS, Raskin P, Yale JF, Barrett E, Gerich JE, et al. Use of inhaled insulin in a basal/bolus insulin regimen in type 1 diabetic subjects: a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care* 2005;28:1630-5.
12. Schaafsma D, Gosens R, Ris JM, Zaagsma J, Meurs H, Nelemans SA. Insulin induces airway smooth muscle contraction. *Br J Pharmacol* 2007;150:136-42.