

Aszpart inzulín a diabetológiai gyakorlatban

Jermendy György

Az aszpart inzulín (B28 Asp-inzulín) rekombináns DNS-technológiával előállított, gyors hatású inzulínanalóg, kémiai szerkezetének jellegzetessége, hogy az inzulín B-láncának 28. helyén szereplő prolint aszpartáttal cserélték ki. E változtatás folytán az inzulínmolekula önasszociációs készsége gyengül, a subcutan beadott aszpart inzulín gyorsan dimer és monomer formává disszociál, s ez utóbbi könnyen, rövid idő alatt felszívódik. Az aszpart inzulín hatása – a humán reguláris inzulínhoz viszonyítva – hamarabb kezdődik, az inzulínszűcs magasabb, a hatástartam rövidebb. Az aszpart inzulín hatáskinetikája összességében véve jobban közelíti az élettani, étkezést követő inzulínválasztását. Mindezekből adódóan az aszpart inzulín az étkezés utáni vércukorértéket kifejezettebben csökkenti. Az aszpart inzulínt közvetlenül az étkezés megkezdése előtt kell beadni, azonban egyes megfigyelések szerint adható az étkezés befejezésekor is. E körülmény a betegek számára bizonyos könnyebbséget jelent az étkezési előírások időbeni betartása terén. Az aszpart inzulín egyaránt jól használható 1-es típusú és 2-es típusú cukorbeteg kezelésekben. Aszpart inzulín mellett (humán reguláris inzulinnal összehasonlítva) a HbA_{1c} -érték szerény csökkenése és az éjszakai hypoglykaemiák ritkábbá válása remélhető. Az aszpart inzulín megbízhatóan alkalmazható inzulinpumpákban is. Terhesek kezelésére a közelmúltban engedélyezték, gyermekek és serdülők kezelésekben a várható előny és a rendelkezésre álló szerényebb tapasztalat mérlegelése után célszerű dönteni. Aszpart inzulín vonatkozásában (más inzulínanalógokhoz hasonlóan) nem állnak rendelkezésre hosszú távú, a diabetes szövődésmélységeinek alakulását vizsgáló tanulmányok eredményei.

inzulinterápia, inzulínanalógok, aszpart inzulín, postprandialis hyperglykaemia, hypoglykaemia

INSULIN ASPART IN THE CLINICAL PRACTICE

Insulin aspart (B28 Asp-insulin), which is produced by recombinant DNA technology, is a fast-acting insulin analogue. Due to the aspartate for proline substitution at position 28 of the B-chain, the insulin molecule's tendency for self-association is diminished, therefore, insulin aspart rapidly dissociates into dimeric and monomeric forms and absorbs quickly and easily after subcutaneous administration. Compared to human regular insulin, insulin aspart has a faster onset of activity, a higher plasma peak and a shorter duration of action. Overall, the pharmacokinetic profile of insulin aspart better mimics the physiological postprandial insulin secretion. Therefore, insulin aspart can be used for prandial insulin substitution in order to decrease postprandial blood glucose excursion. It should be administered immediately before meals, but some observations suggest that it can also be used after finishing meal. This allows a more flexible lifestyle for patients. Insulin aspart can be used in both type 1 and type 2 diabetes. Compared to regular human insulin, a moderate decrease in the HbA_{1c} values and fewer nocturnal hypoglycaemic events are expected from insulin aspart use. Insulin aspart is appropriate for pump treatment as well. It has recently been approved for use in pregnancy, whereas for children and adolescents the expected benefits should be weighed against the more modest clinical experience available. Similarly to other insulin analogues, results of long-term clinical investigations with insulin aspart with regard to the development of complications are not yet available.

insulin treatment, insulin analogues, insulin aspart, postprandial hyperglycaemia, hypoglycaemia

dr. Jermendy György (levelezési cím/correspondence): Fővárosi Bajcsy-Zsilinszky Kórház, III. Belgyógyászati Osztály/Bajcsy-Zsilinszky Teaching Hospital, 3rd Medical Department; 1106 Budapest, Maglódi út 89–91. E-mail: gyjermendy@mail.datanet.hu

Érkezett: 2006. augusztus 28. Elfogadva: 2006. október 3.

Az inzulinterápia lehetőségei az inzulinanalógok megjelenésével az elmúlt néhány évben jelentősen bővültek. Először a gyors hatású inzulinanalógok jelentek meg a piacon, majd újabban a hosszú hatástartamú inzulinanalógok is elérhetővé váltak. A gyors hatású inzulinanalógok első képviselőjével, a lizpro inzulinnal már jelentősebb hazai tapasztalat áll rendelkezésre. A gyors hatású inzulinanalógok között az aszpart inzulin (NovoRapid®) másodikként került forgalomba néhány éve, e készítménnyel hazánkban jelenleg gyűlnek a tapasztalatok. A szakirodalomban azonban az aszpart inzulin farmakodinamikai jellemzői alapján várható klinikai előnyöket 1-es és 2-es típusú diabetesben szenvedők körében végzett számos tanulmányban vizsgálták.

Szerkezet, farmakodinamikai jellemzők

Az aszpart inzulin rekombináns DNS-technológiával előállított gyors hatású inzulinanalóg, kémiai szerkezetének (B28 Asp-inzulin) jellegzetessége, hogy az inzulin B-láncának 28. helyén szereplő prolint aszpartát helyettesíti (1. ábra). Emiatt az inzulinmolekula önasszociációs készsége gyengül, a subcutan beadott aszpart inzulin gyorsan dimer és monomer formává disszociál, s ez utóbbi könnyen, rövid idő alatt felszívódik (1, 2).

A közti étkezések elhagyása hosszabb távon előnyös hatású lehet a cukorbetegek testsúlyának alakulására.

Az aszpart inzulin hatáskezdet (hasfalba subcutan beadást követően) 10–20 percnél, hatásmaximuma 60–180 perc között van, a hatástartama három–öt órára tehető. Az aszpart inzulin megbízhatóan szívódik fel a szokásos beadási helyekről (hasfal, comb, felkar, tompor). A hasfal területén alkalmazva valamivel gyorsabb a felszívódása és rövidebb a hatástartama, mint a comb és a felkar területein beadva (3). Lipohyper-

trophias területről felszívódása csökken (4). Az aszpart inzulin farmakokinetikája nem változik renalis elégtelenség, hepaticus károsodás vagy nagyobb testtömegindex esetén (5).

Az aszpart inzulint humán reguláris inzulinnal összehasonlítva jellegzetesek a különbségek (2. ábra): hatása hamarabb kezdődik, az inzulincsúcs magasabb, hatástartama rövidebb (3, 6). Az aszpart inzulin hatáskinetikája összességében véve jobban megközelíti az élettani, étkezést követő inzulinválasztást (7, 8).

Lizpro inzulinnal összehasonlítva egészséges egyéneknél minimális különbséget észleltek, az aszpart inzulin gyorsabban szívódott fel és magasabb széruminzulinszintet eredményezett (9). Egy másik, 1-es típusú cukorbeteg körében tett megfigyelés éppen az ellenkezőjét találta: a lizpro inzulin minimálisan gyorsabban szívódott fel és magasabb volt a széruminzulinszintje (10). Ezen adatok ellenére az irodalomban egyetemes az az álláspont, amely szerint a klinikai gyakorlatban a két inzulinanalóg között nincs értékelhető különbség a hatás jellegzetességeit tekintve. Ezt a vélemlényt támogatja Homko és munkatársai 1-es típusú cukorbeteg körében végzett tanulmánya (11), amely szerint a két gyors hatású inzulinanalóg között gyakorlatilag nem mutatkozik különbség sem a széruminzulinszintek (3. ábra), sem a glükóz- és zsírsanyagcsereparaméterek alakulása terén. Hasonló megfigyelést tettek Plank és munkatársai is (12).

Klinikai tapasztalatok

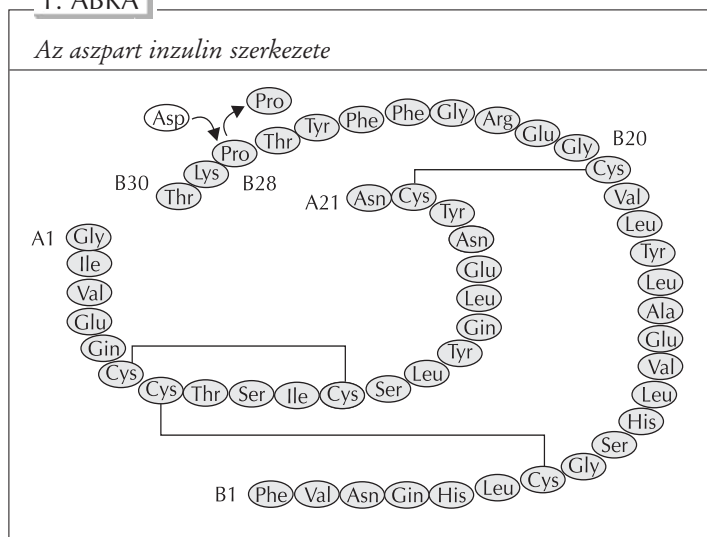
Az aszpart inzulin farmakodinamikai jellegzetességei alapján a beadás és az étkezés megkezdése között nem kell kivárni, az aszpart inzulint az étkezés megkezdésekor közvetlenül be lehet adni. Ez a humán reguláris inzulin alkalmazásánál általánosan javasoltól eltérő körülmény. E látszólag kis különbségnek mégis nagy a gyakorlati jelentősége, elég, ha az iskolában tanulóakra vagy a rohanó életformát élő cukorbetegre gondolunk. Vannak adatok arra nézve is, hogy az aszpart inzulint be lehet adni közvetlenül az étkezés befejezésekor is, amikor a dózist az elfogyasztott ételmennyiség ismeretében jobban meg lehet választani (13, 14). Ennek ismét csak a gyermekek, a serdülők (15), illetve a voluminózusabb ételt fogyasztó felnőttek esetében van jelentősége (16).

Ugyancsak az aszpart inzulin farmakodinamikai jellemzőiből adódik, hogy alkalmazásakor (szemben a humán reguláris inzulinnal) az étkezést követő vércukor-emelkedés kevésbé lesz kifejezett. Az alacsonyabb postprandialis vércukorszint egyrészt befolyással van a HbA_{1c}-érték alakulására, másrészt valószínű, hogy hosszabb távon az idült szövődmények kialakulása terén is előnyös. Ceriello és munkatársai igazolták, hogy aszpart inzulin mellett a postprandialis állapotra jellemző endotheldiszfunkció kevésbé markánsan alakul ki (17).

Aszpart inzulin mellett (a humán reguláris inzulinnal szemben) a beadást követő gyorsabb inzulinszint-

1. ÁBRA

Az aszpart inzulin szerkezete



emelkedésből és a rövidebb hatástartamból adódóan, az alacsonyabb interprandialis (következő étkezést megelőző) inzulinszinttel összefüggésben a hypoglykaemiás epizódok száma csökkenhet. Vannak megfigyelések, amelyek szerint a késő esti és hajnali órákban ritkábban fordul elő hypoglykaemia. Ennek magyarázata az, hogy az aszpart inzulin kevésbé interferál az intermedier vagy a hosszú hatástartamú inzulinnal. Az aszpart inzulin rövidebb hatástartama miatt azonban a bázisinzulin pótlása kiemelt jelentőségű az 1-es típusú cukorbetegség körében. Megfelelő bázisinzulin nélkül ugyanis e betegcsoportban nem remélhető az anyagcseréjének javulása, mert a lecsengő aszpartinzulin-hatás praepandialisán vércukorszint-emelkedést eredményezhet. Ez a gond áthidalható, régebben az NPH (neutrális protamin Hagedorn) -inzulin naponta többszöri, újabban hosszú hatástartamú inzulinanalóg (glargin, detemir) naponta egyszeri vagy kétszeri adásával (18).

Az aszpart inzulin mellett a főétkezések közötti kis étkezések (tízórai, uzsonna) általában elhagyhatók. Ennek oka az aszpart inzulin rövidebb hatástartamában rejlik, ugyanis az étkezést szükségessé tevő relatív hyperinsulinaemia a főétkezések közötti félidőben nem észlelhető. A közti étkezések elhagyása hosszabb távon előnyös hatású lehet a cukorbetegség testsúlyának alakulására.

Fontos körülmény, hogy az aszpart inzulin alkalmazása során esetleg fellépő hypoglykaemia tünettana és az ellenregulációs válasz lényegében azonos a reguláris humán inzulin okozta hypoglykaemia jellemzőivel (19).

Az aszpart inzulin jól alkalmazható diabeteses ketoacidosis kezelése során is, óránkénti vagy kétóránkénti subcutan adása a hagyományos humán reguláris inzulin infúzióban történő adagolásának alternatíváját jelentheti (20).

Klinikai vizsgálatok

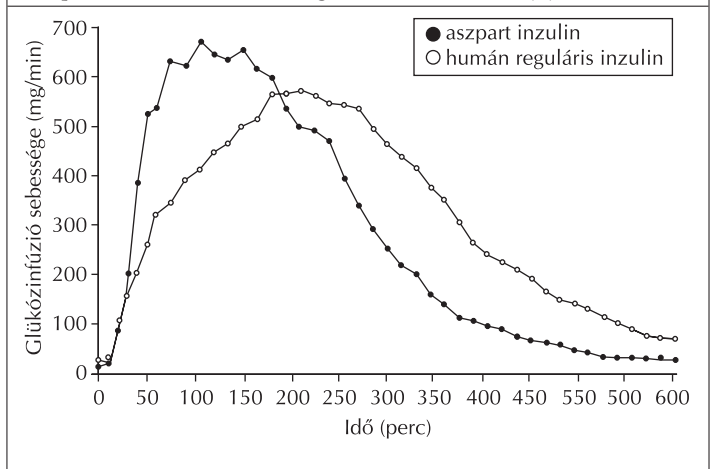
1-es típusú diabetes

Bevezetését követően az első vizsgálatok az aszpart inzulin hatásait a humán reguláris inzulinéval hasonlították össze. Napjainkban a bázis-bolus terápia rendszer újabb és régebbi módosításait (aszpart inzulin+detemir versus humán reguláris inzulin+NPH-inzulin) vetik egybe.

Home és munkatársai keresztezett, kétszer négy hét időtartamú, 1-es típusú cukorbetegség körében (n=90) végzett összehasonlító vizsgálatukban igazolták, hogy az aszpart inzulin a napközben észlelhető hypo- és hyperglykaemiás kitéréseket kedvezően befolyásolja, a napszaki görbét „kisimítja” (21). A postprandialis vércukorértékek emelkedését 1-es típusú cukorbetegség körében az aszpart inzulin jobban „megfogja”, mint a humán reguláris inzulin (22, 23), és ez a gyermekgyógyászati gyakorlatban is igazolható volt (24). Home és munkatársai prospektív, hat hónap időtartamú, multicentrikus (88 centrum), randomizált, nyílt klinikai

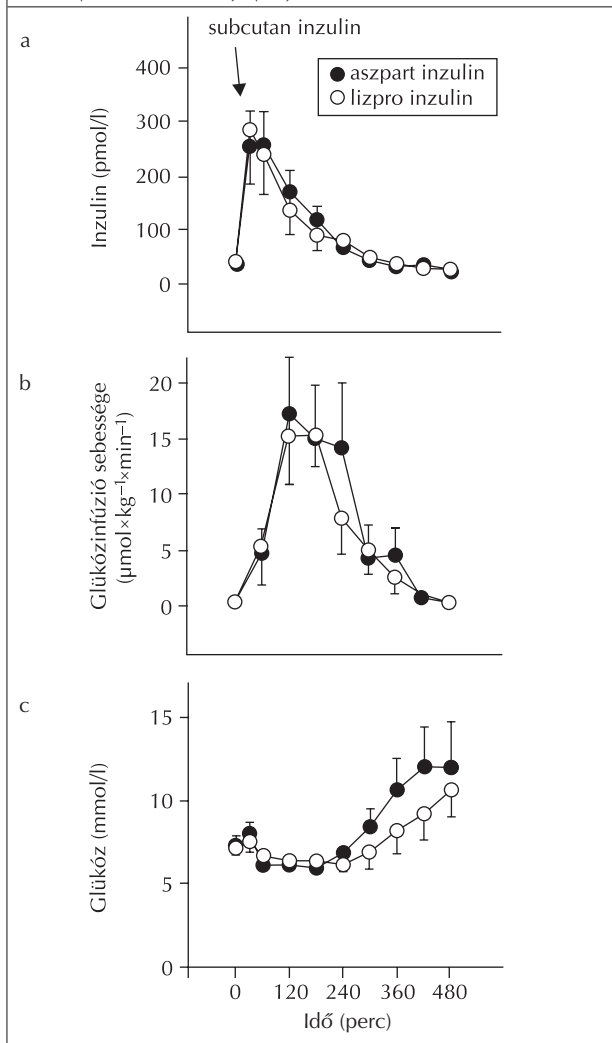
2. ÁBRA

Euglykaemiás clamp vizsgálat nem cukorbeteg egyéneknél: a glükózinfúzió sebessége subcután, a hasfal területén beadott aszpart inzulin és humán reguláris inzulin után (3)



3. ÁBRA

Aszpart inzulin és lizpro inzulin subcután beadását követő változások 1-es típusú diabeteses betegekben. a) A széruminzulin szint alakulása. b) A hypoglykaemiát kivédő glükózinfúzió sebessége. c) Vércukorértékek (n=7; x±SEM) (11)



Az aszpart inzulint az étkezés befejezését követően is adható.

vizsgálat keretén belül az 1-es típusú cukorbetegség körében ($n=1070$) a HbA_{1c} -érték minimálisan előnyösebb változását (a különbség $-0,12\%$, $p<0,02$), valamint a súlyos, éjszakai hypoglykaemiák számának csökkenését ($1,8\%$ versus $5,0\%$, $p<0,005$) észlelték aszpart inzulinnal mellett a humán reguláris inzulinnal összehasonlítva (25). A HbA_{1c} -érték előnyösebb alakulása a vizsgálat 30 hónapos kiterjesztése végén is detektálható volt (HbA_{1c} -különbség $-0,16\%$, $p=0,035$) (26). Heller és munkatársai kettős vak, randomizált, keresztezett vizsgálatban ($n=155$) az aszpart inzulint *versus* humán reguláris inzulint hatását vizsgálták, s azt találták, hogy noha a HbA_{1c} -értékben nem mutatkozott értékelhető különbség a két csoport között, de az éjszakai súlyos hypoglykaemiás epizódok, illetve az enyhe hypoglykaemiás tünetek száma jelentősen csökkent aszpart inzulinnal (27). Tamás és munkatársai multicentrikus vizsgálatában az 1-es típusú cukorbeteg (n=423) egy része aszpart inzulint, másik részük humán reguláris inzulint kapott, a bázisinzulint optimalizálása mellett. Az aszpart inzulintot kapók HbA_{1c} -értéke 12 hét után szignifikánsan alacsonyabb volt (a különbség átlagértéke $0,17\%$; $p<0,05$), aszpart inzulinnal mellett a reggeli és a vacsora utáni vércukorértékek alacsonyabbak voltak, a hypoglykaemiák számát tekintve nem volt különbség a két csoport között (28).

Hermansen és munkatársai 18 hetes, randomizált, nyílt, párhuzamos vizsgálatban, 1-es típusú cukorbeteg (n=595) körében igazolták, hogy a bázisbolus terápia keretén belül alkalmazott aszpart inzulint + detemir (összehasonlítva a humán reguláris + NPH-inzulinnal) kedvezőbb volt az anyagcserekontrollt tekintve (a HbA_{1c} -szint különbsége a tanulmány végén $-0,22\%$, $p<0,001$ az aszpart inzulint + detemir javára) (29). A napközben észlelt vércukor-ingadozások átlaga kisebb ($2,88$ mmol/l *versus* $3,12$ mmol/l, $p<0,001$), az összes és az éjszakai hypoglykaemiák relatív gyakorisága kisebb (21% , $p=0,036$; illetve 55% , $p<0,001$), a testsúlygyarapodás kevésbé kifejezett volt az aszpart + detemir inzulinnal csoportban.

Az életminőséget vizsgáló tanulmányokból kiderül, hogy a betegek kedvelik az aszpart inzulint, elsősorban az időben szabadabb és jobban tervezhető étkezések, illetve az inzulinnal beadását követő kivárási szükségtségek miatt (30).

2-es típusú diabetes

Az aszpart inzulint a postprandialis vércukorértéket 2-es típusú cukorbetegség körében is jobban csökkenti, mint a humán reguláris inzulint (31, 32). Bretzel és munkatársai három hónapra terjedő, összehasonlító vizsgálatukban ($n=231$) azt találták, hogy a postprandialis vércukor és a HbA_{1c} -érték statisztikailag értékelhetően, nagyobb mértékben csökkent aszpart inzulinnal (33).

Metaanalízisek eredményei

A tapasztalatok bővülése, a közlések növekvő száma folytán ma már a gyors hatású inzulinalógokkal kapcsolatos megfigyelések metaanalízisei is rendelkezésre állnak. Az analízisekben a lizpro és aszpart inzulinnal nem különböznek el, egyes esetekben a diabetes két típusát együttesen, máshol külön-külön vizsgálták.

Plank és munkatársai 2005-ben publikált metaanalízise a Cochrane-adatbázisban 2004-ben, Siebenhofer első szerzőségével publikált metaanalízisen alapul (34, 35). Mivel a Cochrane-adatbázist független, mértékadó és szakmai irányelvek megfogalmazásakor nélkülözhetetlen forrásnak tartjuk, érdemes röviden áttekinteni ezt a metaanalízist, amelyben a gyors hatású inzulinalógok (lizpro és aszpart inzulinnal) és a humán reguláris inzulinnal hatékonyságát vetették egybe.

A HbA_{1c} átlagértékének változása 1-es típusú, felnőtt cukorbetegség körében (gyors hatású inzulinnal *versus* humán reguláris inzulinnal) $-0,12\%$ (95%-os megbízhatósági tartomány: $-0,17\%$ és $-0,07\%$), az összes hypoglykaemia-előfordulás (epizód/beteg/hó) átlagos különbsége $-0,05$ volt (95%-os megbízhatósági tartomány: $-0,22$ és $0,11$). A súlyos hypoglykaemia gyakorisága (epizód/100 betegév) a gyors hatású inzulinnalókkal kezelt csoportjában 0 és $247,3$ között változott (medián $20,3$), ez a szám 0 és 544 (medián: $37,2$) volt a hagyományos inzulinnal kezelt között. Gyermekkori diabetesben a kétféle kezelés eredménye között nem volt igazolható különbség. Az életminőség javulása csak nyílt vizsgálatokban volt kimutatható, kettős vak vizsgálatokban e téren különbség nem mutatkozott.

A HbA_{1c} átlagértékének változása 2-es típusú cukorbetegség körében (gyors hatású inzulinnal *versus* humán reguláris inzulinnal) $-0,02\%$ (95%-os megbízhatósági tartomány: $-0,10\%$ és $0,07\%$), az összes hypoglykaemia-előfordulás (epizód/beteg/hó) átlagos különbsége $-0,04$ volt (95%-os megbízhatósági tartomány: $-0,12$ és $0,04$). Mindazonáltal súlyos hypoglykaemia ritkábban fordult elő [átlagos incidenciája $0,6$ (szélső értékek $0-30,3$)] gyors hatású inzulinnal, mint humán reguláris inzulinnal mellett [$2,8$ ($0-50,4$)]. A súlyos hypoglykaemia gyakorisága (epizód/100 betegév) a gyors hatású inzulinnalókkal kezelt csoportjában 0 és $30,3$ között változott (medián: $0,6$), ez a szám 0 és $50,4$ (medián: $2,8$) volt a hagyományos inzulinnal kezelt között. Az életminőséget tekintve nem volt kimutatható különbség a két kezelési mód között a 2-es típusú cukorbetegség körében.

A szerzők végkövetkeztetése szerint csak minimális előny írható a gyors hatású inzulinnalókok javára a humán reguláris inzulinnal szemben.

Siebenhofer és munkatársai 2004-ben egy további metaanalízist publikáltak, amiben a gyors hatású inzulinnalókokat (lizpro és aszpart inzulinnal) a humán reguláris inzulinnal hasonlították össze, külön vizsgálva 1-es típusú diabetesben a pumpakezelést és az intenzív konzervatív inzulinkezelést (36). A hypoglykaemiás epizódokat tekintve nem volt különbség a gyors hatá-

sú inzulinalóggal és a humán reguláris inzulinnal folytatott kezelés között, akár a pumpakezeléssel, akár az intenzív konzervatív inzulinkezeléssel folytatott tanulmányokat tekintették. A HbA_{1c}-érték vonatkozásában a helyzet valamivel kedvezőbb: HbA_{1c}-különbség inzulinalóg *versus* humán reguláris inzulin $-0,19\%$ (95%-os megbízhatósági tartomány $-0,27$ és $-0,12$) volt a pumpakezeléssel és $-0,08\%$ (95%-os megbízhatósági tartomány $-0,15$ és $-0,02$) az intenzív konzervatív inzulinkezeléssel folytatott tanulmányokban.

További alkalmazások

Aszpart inzulin 2-es típusú cukorbetegség hármas kezelési kombinációjának tagjaként

Metformin és rosiglitazon mellé inzulint adva a 2-es típusú cukorbetegség patofiziológiai eltéréseit (hepaticus inzulinrezisztencia, perifériás inzulinrezisztencia, inzulinszekréciós zavar) egyszerre több úton lehet korrigálni. Egy kis esetszámú ($n=16$), elhízott 2-es típusú cukorbetegek körében folytatott, hat hónapra terjedő tanulmányban azt találták, hogy a kombinált orális szerek mellé adott aszpart inzulin a HbA_{1c}-értéket jelentősen ($8,8\%$ *versus* $6,8\%$, $p<0,01$) csökkentette, szemben a kontrollcsoportban használt terápiával (NPH-inzulin vagy premix inzulin folytatása), ahol az inzulin dózisok növelése ellenére az anyagcserehelyzetben nem mutatkozott javulás (37).

Aszpart inzulin gyermek- és serdülőkorban

Gyermek- és serdülőkorú betegeken kevés klinikai vizsgálatot végeztek. Az aszpart inzulin farmakodinamikai jellegzetességei azonosak gyermek-, serdülő- és felnőttkorban. Az életkori jellegzetességekből adódóan a gyermekgyógyászati gyakorlatban nagyobb jelentősége lehet annak, hogy az aszpart inzulin az étkezés befejezését követően is adható.

Az alkalmazási előirat az alábbiak szerint fogalmaz: „Kétévesnél fiatalabb gyermekek körében nem végeztek vizsgálatokat. Gyermekek esetében az oldható humán inzulin helyett előnyben részesíthető a Novo Rapid, ha a gyorsabb hatáskezdést valamilyen okból előnyösebb, például az injekciózás étkezéshez történő időzítése szempontjából.”

Aszpart inzulin terhességben és szoptatás alatt

Az aszpart inzulin terhesség alatti alkalmazását a bevezetését követő időszakban kerülendőnek tartották, mert ilyen alkalmazásával csak korlátozott klinikai tapasztalat állt rendelkezésre (szemben a humán inzulin készítményekkel szerzett több évtizedes tapasztalattal). Egy multinacionális, nagy esetszámú, prospektív klinikai megfigyelés (jelenleg előzetes közlésként érté-

RENDELHETŐSÉG

Az aszpart inzulin hazánkban penfill kiszerelésben, 100 NE/ml erősségben áll a betegek rendelkezésére. A beadáshoz Novopen és Novofine tű használható. A készítményt (2006-ban) 100%-os támogatással Eü. Rend. 3. a) pont alapján a diabetológiai szakrendelés szakorvosa rendelheti „Cukorbeteg részére, aki naponta három vagy több alkalommal szorul inzulinkezelésre, és kizárólag intenzív inzulinkezelés alatt álló olyan, diabetes mellitusban szenvedő beteg részére, akinél a postprandialis túlzott vércukorszint-emelkedés dokumentáltan más módon nem szabályozható.”

kelhető) eredményei azonban igen kedvezőek voltak (38). Ez is szerepet játszhatott abban, hogy a közelmúltban engedélyezték az aszpart inzulin alkalmazását terhesség alatt. A szoptatás ideje alatt az aszpart inzulin alkalmazását nem kell korlátozni.

Pumpakezelés aszpart inzulinnal

Az aszpart inzulinról kimutatták, hogy 1-es típusú cukorbeteg pumpakezelésének céljára jól használható, mert hatékony, biztonságos és a pumpaszerezellel kompatibilis (39). Egy későbbi megfigyelés azt is igazolta, hogy az aszpart inzulin és a lizpro inzulin között nincs érdemi különbség a pumpakezelés eredményességét és esetleges szövődményeit tekintve (40).

DeVries és munkatársai az aszpart inzulinnal folytatott pumpakezelést és az aszpart inzulin+NPH-inzulint alkalmazó bázis-bolus kezelési rendszert hasonlították össze 1-es típusú diabetesben (41). A Hollandia 11 centrumában ellenőrzött 79 cukorbeteg keresztezett vizsgálatának eredménye szerint a pumpakezelés alacsonyabb HbA_{1c}-értéket eredményezett, a csökkenés különösen azon betegek esetében volt kifejezett, ahol a kiindulási érték magas volt.

Az inzulinhatás csúcsa hamarabb alakul ki, mint reguláris humán inzulin esetén.

Az aszpart inzulinnal folytatott terápia kockázata

A testsúlygyarapodás és a hypoglykaemia előfordulása az inzulinkezelés régóta ismert velejárói. Aszpart inzulin mellett is általában nő a testtömeg (az inzulin adása előtti időponthoz viszonyítva). Egyelőre nem igazolt az a várakozás, amely szerint a köztes étkezések (tízórai és uzsonna) elhagyhatósága a testsúly

előnyösebb alakulását eredményezné. Ezen a téren a tisztánlátáshoz – néhány kedvező, kisebb megfigyelés (33) ellenére – további szisztematikus adatgyűjtésre és megfelelően tervezett vizsgálatokra van szükség. A hypoglykaemiás epizódok jellege és a kiváltott ellenreguláció tekintetében nincs különbség az aszpart inzulinnal és a humán reguláris inzulinnal között. A hypoglykaemiák számát tekintve azonban az aszpart inzulinnal előnyét több tanulmány igazolta (a humán reguláris inzulinnal szemben). Azonban e téren a vizsgálatok eredménye nem teljesen egybehangzó, a legkonzekvensebb megfigyelésnek talán az éjszakai hypoglykaemiák számának csökkenése tartható.

Lokális reakció aszpart inzulinnal mellett is előfordulhat, ezeket a megfigyeléseket ritkaságuk miatt még mindig esetközlésként szokás publikálni (42). Ugyanakkor van olyan tapasztalat is, amely az aszpart inzulinnal alkalmazhatóságára hívja fel a figyelmet más inzulinnal okozta allergiás reakciók esetén (43).

A fizikai aktivitás időzítésénél figyelemmel kell lenni arra, hogy az inzulinhatal csúcsa hamarabb alakul ki, mint reguláris humán inzulinnal esetén. Inzulincsúcshatal ideje alatt nem szerencsés a fizikai aktivitás jelentős fokozása, mert az egybeesés nem kívánatos mértékű vércukorcsökkenést eredményezhet.

Összegzés

A rendelkezésre álló számos klinikai megfigyelést összegezve megállapítható (44), hogy az aszpart inzulinnal hatékony és biztonságos új inzulinkészítmény, amelynek jellegzetessége, hogy – humán reguláris inzulinnal viszonyítva – hatása hamarabb áll be, hatásmaximuma kifejezettebb és hatástartama rövidebb. Mindezekből adódóan az aszpart inzulinnal az étkezés utáni vércukorszintet kifejezettebben csökkenti. Az aszpart inzulinnal közvetlenül az étkezés megkezdése előtt kell beadni, azonban egyes megfigyelések szerint az étkezés befejezésekor is adható. Ez a betegek számára bizonyos könnyebbéget jelent az étkezési előírások időbeni betartása terén. Az aszpart inzulinnal egyaránt jól használható 1-es és 2-es típusú cukorbetegség kezelésében. Aszpart inzulinnal adása mellett (a humán reguláris inzulinnal képest) a HbA_{1c}-érték szerény csökkenése és az éjszakai hypoglykaemiák ritkábbá válása remélhető. Az aszpart inzulinnal megbízhatóan alkalmazható inzulinpumpákban is. Terhesek kezelésére engedélyezett, gyermekek és serdülők esetében a várható előny és a rendelkezésre álló szerényebb tapasztalat mérlegelése után célszerű dönteni.

Köszönetnyilvánítás

A 2. és 3. ábrát az American Diabetes Association engedélyével a *Diabetes Care* folyóiratból vettük át.

IRODALOM

- Gammeltoft S, Hansen BF, Dideriksen L, Lindholm A, Schaffer L, Trub T, et al. Insulin aspart: a novel rapid-acting human insulin analogue. *Expert Opin Investig Drugs* 1999;8:1431-42.
- Lindholm A, Jacobsen LV. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin aspart. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:641-59.
- Mudaliar SR, Lindberg FA, Joyce M, Beerdsen P, Strange P, Lin A, et al. Insulin aspart (B28 Asp-insulin): a fast-acting analog of human insulin. Absorption kinetics and action profile compared with regular human insulin in healthy nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 1999;22:1501-6.
- Johansson UB, Amsberg S, Hannerz L, Wredling R, Adamson U, Arnqvist HJ, et al. Impaired absorption of insulin aspart from lipohypertrophic injection sites. *Diabetes Care* 2005;28:2025-7.
- Holmes G, Galitz L, Hu P, Lyness W. Pharmacokinetics of insulin aspart in obesity, renal impairment, or hepatic impairment. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:469-76.
- Osterberg O, Erichsen L, Inqwersen SH, Plum A, Poulsen HE, Vicini P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of insulin aspart and human insulin. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2003;30:221-35.
- Heinemann L, Heise T, Jorgensen LN, Strake AA. Action profile of the rapid acting insulin analogue: human insulin B28Asp. *Diabet Med* 1993;10:535-9.
- Home PD, Barriocanal L, Lindholm A. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel rapid-acting analogue, insulin aspart, in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:199-203.
- Mach MA von, Brinkmann C, Hansen T, Weilemann LS, Beyer J. Differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin lispro and aspart in healthy volunteers. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002;110:416-9.
- Hedman CA, Lindstrom T, Arnqvist HJ. Direct comparison of insulin lispro and aspart shows small differences in plasma insulin profiles after subcutaneous injection in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1120-21.
- Homko C, Deluzio A, Jimenez C, Kolaczynski JW, Boden G. Comparison of insulin aspart and lispro. Pharmacokinetic and metabolic effects. *Diabetes Care* 2003;26:2027-31.
- Plank J, Wutte A, Brunner G, Siebenhofer A, Semlitsch B, Sommer R, et al. A direct comparison of insulin aspart and insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2053-7.
- Jungmann E. Intensified insulin therapy of type 2 diabetes mellitus: pre- or postprandial injection of aspart insulin? *Dtsch Med Wochenschr* 2005;130:1254-7.
- Brunner GA, Hirschberger S, Sendlhofer G, Wutte A, Ellmerer M, Balent B, et al. Post-prandial administration of the insulin analogue insulin aspart in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000;17:371-5.
- Danne T, Aman J, Schober E, Deiss D, Jacobsen JL, Friberg HH, Jensen LH, ANA 1200 Study Group. A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2359-64.
- Jovanovic L, Giammattei J, Acquistapace M, Bornstein K, Sommermann E, Pettitt DJ. Efficacy comparison between preprandial and postprandial insulin aspart administration with dose adjustment for unpredictable meal size. *Clin Ther* 2004;26:1492-7.
- Ceriello A, Cavarape A, Martinelli L, Da Ros R, Marra G, Quagliaro L, et al. The post-prandial state in type 2 diabetes and endothelial dysfunction: effects of insulin aspart. *Diabet Med* 2004;21:171-5.
- DeVries JH, Lindholm A, Jacobsen JL, Heine RJ, Home PD, Tri-Continental Insulin Aspart Study Group. A randomized trial of insulin aspart with intensified basal NPH insulin supplementation in people with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2003;20:312-8.
- Frier BM, Ewing FM, Lindholm A, Hylleberg B, Kanc K. Symptomatic and counterregulatory hormonal responses to acute hypoglycaemia induced by insulin aspart and soluble human insulin in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16:262-8.
- Umpierrez GE, Cuervo R, Karabell A, Latof K, Freire AX, Kitabchi AE. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diabetes Care* 2004;27:1873-8.
- Home PD, Lindholm A, Hylleberg B, Round P. Improved glycaemic control with insulin aspart: a multicenter randomized double-blind crossover trial in type 1 diabetic patients. UK Insulin Aspart Study Group. *Diabetes Care* 1998;21:1904-9.
- Lindholm A, McEwen J, Riis AP. Improved postprandial glycaemic control with insulin aspart. A randomized double-blind cross-over trial in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:801-5.

23. Raskin P, Guthrie RA, Leiter L, Riis A, Jovanovic L. Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23:583-5.
24. Mortensen HB, Lindholm A, Olsen BS, Hylleberg B. Rapid appearance and onset of action of insulin aspart in paediatric subjects with type 1 diabetes. *Eur J Pediatr* 2000;159:483-8.
25. Home PD, Lindholm A, Riis A, European Insulin Aspart Study Group. Insulin aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2000;17:762-70.
26. Home PD, Hallgren P, Usadel KH, Sane T, Faber J, Grill V, et al. Pre-meal insulin aspart compared with pre-meal soluble human insulin in type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;71:131-9.
27. Heller SR, Colagiuri S, Vaaler S, Wolfenbuttel BH, Koelendorf K, Friberg HH, et al. Hypoglycaemia with insulin aspart: a double-blind, randomised, crossover trial in subjects with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2004;21:869-775.
28. Tamas G, Marre M, Astorga R, Dedov I, Jacobsen J, Lindholm A, Insulin Aspart Study Group. Glycaemic control in type 1 diabetic patients using optimised insulin aspart or human insulin in a randomised multinational study. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 54:105-14.
29. Hermansen K, Fontaine P, Kukolja KK, Peterkova V, Leth G, Gall MA. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004;47:622-9.
30. Bott U, Ebrahim S, Hirschberger S, Skovlund SE. Effect of the rapid-acting insulin analogue insulin aspart on quality of life and treatment satisfaction in patients with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2003;20:626-34.
31. Perriello G, Pampanelli S, Procellati S, Avogaro A, Bosi E, Petrella G, et al. Insulin aspart improves meal time glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized, stratified, double-blind and cross-over trial. *Diabet Med* 2005;22:606-11.
32. Rosenfalck AM, Thorsby P, Kjems L, Birkeland K, Dejgaard A, Hanssen KF et al. Improved postprandial glycaemic control with insulin aspart in type 2 diabetic patients treated with insulin. *Acta Diabetol* 2000;37:41-46.
33. Bretzel RG, Arnolds S, Medding J, Linn T. A direct efficacy and safety comparison of insulin aspart, human soluble insulin, and human premix insulin (70/30) in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1023-7.
34. Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Mrak P, et al. Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005;27:1337-44.
35. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Narath M, Gfrerer R, Pieber TR. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD003287.
36. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Horvath K, Sawicki PT, Beck P, et al. Meta-analysis of short-acting insulin analogues in adult patients with type 1 diabetes: continuous subcutaneous insulin infusion versus injection therapy. *Diabetologia* 2004;47:1895-905.
37. Poulsen MK, Henriksen JE, Hother-Nielsen O, Beck-Nielsen H. The combined effect of triple therapy with rosiglitazone, metformin, and insulin aspart in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:3273-9.
38. Hod M, Visser GHA, Damm P, Kaaja R, Dunne F, Hansen AP, et al. Safety and perinatal outcome in pregnancy: a randomized trial comparing insulin aspart with human insulin in 322 subjects with type 1 diabetes. *Diabetes* 2006;55(Suppl1):A417.
39. Bode BW, Strange P. Efficacy, safety, and pump compatibility of insulin aspart used in continuous subcutaneous insulin infusion therapy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24:69-72.
40. Bode B, Weinstein R, Bell D, McGill J, Nadeau D, Raskin P, et al. Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion. A randomized study in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:439-44.
41. DeVries JH, Snoek FJ, Kostense PJ, Masurei N, Heine RJ, Dutch Insulin Pump Study Group. A randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion and intensive injection therapy in type 1 diabetes for patients with long-standing poor glycaemic control. *Diabetes Care* 2002;25:2074-80.
42. JiXiong X, Jianying L, Yulan C, Huixian C. The human insulin analog aspart can induce insulin allergy. *Diabetes Care* 2004; 27:2084-5.
43. Airaghi L, Lorini M, Tedeschi A. The insulin analog aspart: a safe alternative in insulin allergy. *Diabetes Care* 2001;24:2000.
44. Reynolds NA, Wagstaff AJ. Insulin aspart: a review of its use in the management of type 1 or type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2004; 64:1957-74.



TISZTELT OLVASÓINK!

KÉT ÚJ ROVAT: FARMAKOTERÁPIA ÉS DILEMMÁK

Ha végiglapozzák e havi számunkat, az eddigiek mellett két új tudományos rovattal is találkozhatnak. *Farmakoterápia* rovatunkat az a tény inspirálta, hogy a gyógyszerkészítmények számának bővülésével párhuzamosan értelemszerűen egyre erősödik az eligazodás igénye is. Az újabb és újabb nagy tudományos vizsgálatok eredményei láttán a gyakorló orvos néha tanácstalan: módosítson-e kialakult gyógyszerírási szokásain. Olyan továbbképző célú összefoglalókat közzéünk itt, amelyek egy-egy teljesen új vagy esetleg már ismert, de az tapasztalatok gyarapodásával esetenként új megvilágításba került terápiás irányzat, gyógyszercsoport, hatóanyag terápiában való alkalmazhatóságát helyezi célkeresztbe (941. és 949. oldal).

Dilemmák címmel engedjük útjára másik rovatunkat. Az itt megjelenő cikkek nem sorolhatók be a tudományos közlemények megszokott műfajai közé. Ezekben az írásokban az orvosi gyakorlatban felmerülő problémák, diagnosztikai, terápiás és más kérdések pró és kontra érveit mutatja be a szerző. A neves szakértőket arra biztatjuk, hogy a tényeken alapuló medicina világában nézzenek az adatok mögé, osszák meg velünk gondolataikat, kételyeiket, írják le az aktuális probléma megoldásával kapcsolatban körvonalazódó, esetleg még kellő evidenciákkal nem alátámasztható véleményüket is. Tehát ezek a szakmai töprengések szubjektív elemeket, egyéni nézőpontokat is tükrözhetnek (957. oldal).

Reméljük, hogy az új rovatainkban megjelenő írásokat gondolatébresztőnek találják majd. Az egyes témákkal kapcsolatos észrevételeiket, véleményüket érdeklődéssel várjuk.

A szerkesztőség