

Respirační infekce a terapie inhalačním inzulinem

Š. Svačina

III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN, Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn: V brzké době lze očekávat jednu z nejvýznamnějších změn v diabetologii – uvedení inhalačního inzulinu na trh. Zkušenosti s touto léčbou jsou 4leté a během léčby se nevyskytují významné komplikace. Léčba nevede k častějšímu výskytu respiračních infekcí a během těchto infekcí není nutno zásadně měnit inhalační dávky inzulinu. U kuřáků se inhalační inzulin vstřebává více. Výzkum inhalačního inzulinu ukázal znovu na existenci klinicky nevýznamné diabetické pneumopatie, která však nemá žádný vztah k inhalační léčbě.

Klíčová slova: inhalační inzulin – komplikace léčby – frekvence infekcí – diabetická pneumopatie – kouření

Respiratory infections and inhalation insulin therapy

Summary: A very important change in diabetology will come soon – introduction of inhalation insulin to the market. Experiences with this therapy are now more than 4 years long and no severe complications are present. Respiratory infections are not more frequent and it is not necessary to change insulin dosing during these infections. Insulin is more absorbed in smokers. The research of inhalation insulin brought again attention to diabetic pneumopathy. This disease has no clinical importance as has no relation to inhalation insulin therapy.

Key words: inhalation insulin – complications of treatment – frequency of infections – diabetic pneumopathy – smoking

Úvod

Injekční léčba inzulinem ve 20. letech minulého století začala rychle zachraňovat životy diabetiků a postupně významně měnila i kvalitu jejich života. Aplikace inzulinu byla zatím v běžné klinické praxi po více než 80 letech užívání možná stále jen injekčně. Jiné možnosti aplikace inzulinu byly ještě nedávno nepředstavitelné. První pokusy o léčbu inhalačním inzulinem se však překvapivě datují již do roku 1924. I ty svědčí o staré potřebě hledání nových forem inzulinoterapie, kterou si lékaři uvědomili ihned po klinickém použití inzulinu. Technologická složitost podávání inhalačního inzulinu je však v současnosti taková, že 80 let staré pokusy musely nutně skončit nezdarem [6].

Veškeré studie provedené dosud s inhalačním i orálně podaným inzulinem se shodují v tom, že pacienti

v psychologických dotaznících dávají této léčbě přednost. Dosud běžná injekční aplikace inzulinu, jak u diabetiků 1., tak u diabetiků 2. typu, je totiž prakticky všemi pacienty vnímána jako zatěžující a komplikující život [2]. To platí i přes rozsáhlý technologický pokrok v aplikacích inzulinu – užívání inzulinových per, inzulinových pump, i přes pokrok ve vývoji inzulinu – humánní inzulin, krátkodobě i dlouhodobě působící inzulinová analoga [8].

Brzké zavedení inhalačního a snad i orálního (bukálního) inzulinu je očekáváno s velkými nadějemi zejména pacienty. Jiné formy inzulinoterapie, jako je například transdermální, či dokonce tabletový inzulin, jsou klinické praxi ještě velmi vzdálené, nejsou však již nejistou fantazií, jakou byly ještě před několika lety [podrobně v 3,10].

Inhalační inzulin

Dnes se očekává uvedení inhalačního inzulinu na trh již brzy a avizováno bylo původně již na rok 2003. Probíhá mnoho studií fáze III. Provedené studie ukázaly, že inhalačním podáním inzulinu je možné dobře cukrovku léčit. Je nutný dobrý zácvik pacientů. Používané elektronicky řízené inhalátory jsou zařízení složitější než používáme například při léčbě astmatu. Jsou schopny podat inzulin v přesné a stabilní dávce. Inhalační inzulin působí srovnatelně rychle s krátce působícími inzulinovými analogy a rychleji než klasický krátkodobě působící inzulin. Velmi efektivně tak ovlivňuje i postprandiální glykemie [7,9].

Inhalačně používaný inzulin je použitelný jako bolusová dávka několikrát denně. U pacientů vyžadujících podání depotního inzulinu na noc

Tab. 1. Respirační infekce během roční léčby inhalačním inzulinem Exuberou v severoamerických studiích.

	DM1	DM2
Počet léčených	275	492
Počet respiračních infekcí	375	389
Přechodné přerušení	5	6
Trvalé přerušení	1	2

musí být tato dávka inzulinu podávána injekčně. Teoreticky by v budoucnu mohla být tato léčba kombinována s transdermálním či tabletovým inzulinem [10].

Klinické inhalační využití inzulinu umožnily zejména tzv. promotory vstřebávání, což jsou například žlučové kyseliny, kyselina olejová či různé enzymy. Dále pokračuje i technologický vývoj inhalátorů.

Klinické testování proběhlo úspěšně jak u diabetiků 1., tak i u diabetiků 2. typu. Nejblíže uvedení do běžné klinické praxe je přípravek EXUBERA, který je výsledkem společného vývoje společností Pfizer a Aventis [6]. Jde o suchý prášek v blistrech, který se vdechuje. Na Evropském diabetologickém kongresu v Mnichově v září roku 2004 bylo prezentováno dokonce již 4leté podání inhalačního inzulinu u diabetiků 1. i 2. typu bez závažných změn plicních funkcí a s dobrou kompenzací diabetu. Jiné kratší studie celkově provedené u několika tisíců pacientů v trvání mnoha měsíců srovnávající léčbu inhalačním inzulinem se subkutánní léčbou ukázaly, že léčba je lépe tolerována a kompenzace diabetu je buď lepší, nebo srovnatelná s konvenční injekční léčbou. Řada studií proběhla i u diabetiků 2. typu a srovnávala léčbu inhalačním inzulinem v monoterapii či s depotním injekčním inzulinem na noc s léčbou konvenčními injekcemi nebo s léčbou různými typy perorálních antidiabetik. Firma Novo vyvíjí systém AER-IDMS, což je mikroprocesorem kontrolovaná inhalace roztoku s inzulinem. Zkuš-

nosti jsou menší, ale podobné zkušenostem s Exuberou.

Podání inhalačního inzulinu má v databázi COCHRANE institutu jasně vědecky prokázaný účinek u diabetiků obou typů. Vědecky uznává i větší spokojenost pacientů s inhalací než injekcemi.

Uplatnění inhalačního inzulinu bude samozřejmě záviset i na jeho ceně. Předpokládá se, že by takto brzy mohly být léčena více než čtvrtina diabetiků 2. typu a snad většina diabetiků 1. typu. [podrobněji např. v 8,9,10]. Pokusy využít inhalační inzulin v prevenci diabetu selhaly [11].

Plicce a inhalační inzulin

Biologická vstřebatelnost inhalačního inzulinu je pouze 10–15%. To ale stabilitě léčby nevádí, ač zůstane větší část aplikovaného inzulinu nevyužita. Inzulin se dostává ze 30 % do orofaryngu, z 20 % do bronchů, z 25 % do menších dýchacích cest a jen z méně než 25 % do alveolů, v nichž se vstřebává především. Kašel se vyskytuje v 10–25 %, není obvykle důvodem k přerušení léčby a také nesouvisí se zhoršením plicních funkcí. Dušnost je přítomna v 1–3 % a jen ojediněle je důvodem přerušení léčby. Plicní fibróza a plicní nádory se vyskytly ojediněle a srovnatelně v kontrolní skupině i skupině léčených inhalačním inzulinem [10].

Opakovaně bylo prokázáno, že vstřebatelnost je vyšší u kuřáků o 5 až 10 %. Je třeba počítat s mírným zvýšením dávek u kuřáků, mírným snížením dávek při přerušení kouření a eventuálním novým zvýšením při obnovení kouření.

Plicní bezpečnost byla potvrzena podáváním po dobu 4 let, ale málo je známo o konkrétních plicních onemocněních přítomných již před léčbou (např. o astmatu či chronické bronchitidě). Tito pacienti nebyly zatím do studií zahrnováni. Naopak výskyt nových onemocnění během léčby a jejich význam byl pečlivě sledován.

Diabetické postižení plic

Podrobnější výzkum pacientů na inhalačním inzulinu znovu otevřel otázku existence diabetické pneumopatie či plicní diabetické mikronagropatie [1,4]. V plicních arteriolách se obecně nacházejí stejné změny jako v ledvinách či retině. Toto onemocnění se běžně vyskytuje u diabetiků symptomaticky a současně zcela nepochybně existuje i diabetická plicní neuropatie s nejasným, ale pravděpodobně také minimálním klinickým významem.

Diabetickou pneumopatii lze zjistit například vyšetřováním plicní difúzní kapacity. Důležité je, že se vyvíjí nezávisle na inhalaci inzulinu a nemá žádný klinický význam. U diabetické pneumopatie lze snad jen prokázat větší susceptibilitu k respiračním infekcím atypickými mikroorganismy, což však možná platí o diabetu obecně [1].

Respirační infekce

Uspokojivě a stabilní je vstřebání inzulinu i během běžných respiračních infekcí [6]. I u nediabetických dobrovolníků byly sledovány plicní funkce při běžné respirační infekci a podání inhalačního inzulinu [5]. Stejná je zde dynamika vstřebání na počátku, během infekce i při rekovalenci po dobu 3týdenního sledování.

U diabetiků není třeba měnit dávkování během běžných respiračních infekcí [4]. Druhou otázkou je problém, zda respirační infekce nejsou za léčby inhalačním inzulinem častější.

Sumárně byl výskyt podle souhrnu firemních studií s Exuberou ní-

ký (tab), což odpovídá výskytu infekcí v průměru asi o něco více než 1krát za rok, což zcela odpovídá normální populaci. Přechodné přerušení léčby bylo zcela ojedinělé a týkalo se jen několika procent pacientů.

Bronchopneumonie se nevyskytly a obecně je o nich málo známo. V léčbě je samozřejmě vhodné upravit dávkování podle glykemií.

Závěr

Otázkou zodpovězenou již ve studiích je otázka, zda budou nové formy inzulinoterapie výhodnější než klasické. Zcela jistě budou. To platí zcela jistě o inhalační formě podání inzulinu nejen z důvodů srovnatelné kompenzace, ale zejména z důvodů psychologických.

Léčba inhalačním inzulinem je stabilním a bezpečným léčebným postupem. V krátké době ovlivní pravděpodobně celou diabetologii. Nejčastější plicní onemocnění, kterým jsou respirační infekty, tuto léčbu neovlivňuje. Zároveň platí, že výskyt

respiračních infekcí není u léčby inhalačním inzulinem častější.

Tzv. diabetická pneumopatie existuje zcela nezávisle na této léčbě a není touto léčbou ovlivňována. Velká většina diabetiků 1. a 2. typu nemá manifestní plicní onemocnění, a proto nevádí, že zatím je málo známo o interakci této léčby s jinými plicními onemocněními, například s astmatem.

Literatura

1. Ardigo D et al. Pulmonary complications in diabetes mellitus: the role of glycaemic control. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2004; 3: 3.
2. Heinemann L, Heiser T. Current Status of the Development of Inhaled Insulin. *J Diabetes Vasc Dis* 2004; 4: 295–301.
3. Heinemann L et al. Alternative routes of administration as an approach to improve insulin therapy: update on dermal, oral, nasal and pulmonary insulin delivery. *Curr Pharm Des* 2001; 7: 1327–1351.
4. Hsia CC, Raskin P. The diabetic lung: relevance of alveolar microangiopathy for the use of inhaled insulin. *Am J Med* 2005; 118: 205–211.
5. McElduff A et al. Influence of acute upper respiratory tract infection on the

absorption of inhaled insulin using the AER insulin Diabetes Management System. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59: 546–551.

6. Odegard PS, Capoccia KL. Inhaled insulin: exubera. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 843–853.

7. Quattrin T et al. Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2622–2627.

8. Svačina Š. Nové trendy v diabetologii. *Vnitř Lék* 2004; 50(Suppl 1): 76–80.

9. Svačina Š. Léčba inhalačním inzulinem. *Farmakoterapie* 2005; 1: 18–25.

10. Svačina Š. Nové formy inzulinoterapie (inhalační, orální, transdermální a tabletový inzulin). In: *Trendy v diabetologii*. Praha: Galén 2005, vol. 10.

11. Svačina Š. *Prevence diabetu*. Praha: Galén 2003.

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA
www.vfn.cz
e-mail: svacinas@lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce: 19. 8. 2005

Přijato k otištění: 19. 8. 2005

www.kardiologickeforum.cz