



رویکردهای فارماکولوژیک برای درمان گلیسمی (قسمت پایانی)

دکتر گیتی حاجبی

گروه بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

انسولین درمانی

بسیاری از بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ نهایتاً به انسولین درمانی نیاز دارند و از آن سود می‌برند (شکل ۴ به قسمت دوم مراجعه شود). برای راهنمایی در مورد نحوه تجویز ایمن و مؤثر انسولین به بخش تکنیک تزریق انسولین مراجعه کنید. ماهیت پیشرونده دیابت نوع ۲ باید به‌طور منظم و عینی برای

بیماران توضیح داده شود و پزشکان باید از استفاده از انسولین به‌عنوان تهدید یا توصیف آن به‌عنوان نشانه‌ای از شکست یا مجازات شخصی خودداری کنند. در عوض، فایده و اهمیت انسولین برای حفظ کنترل قند خون پس از غلبه پیشرفت بیماری بر اثر سایر عوامل باید مورد تأکید قرار گیرد. آموزش و مشارکت بیماران در مدیریت انسولین مفید

مقایسه با U-100 glargine در ترکیب با عوامل خوراکی ایجاد کنند. پزشکان باید از پتانسیل افزایش بیش از حد بازالیزاسیون با انسولین درمانی آگاه باشند. سیگنال‌های بالینی که ممکن است باعث ارزیابی سریع از بازالیزاسیون بیش از حد شوند، عبارتند از: دوز بازال بیشتر از ۰/۵ واحد در کیلوگرم، دیفرانسیل بالای قند صبح ناشتا یا گلوکز بعد از غذا (به‌عنوان مثال، دیفرانسیل گلوکز صبح ناشتا برابر یا بیش از ۵۰ میلی‌گرم/دسی‌لیتر)، هیپوگلیسمی (آگاه یا ناآگاه) و تغییرپذیری زیاد. نشانه‌های بیش از حد بازالیزاسیون باید باعث ارزیابی مجدد برای فردی کردن بیشتر درمان شود.

هزینه انسولین در دو دهه گذشته به‌طور پیوسته در حال افزایش بوده است، با سرعتی چند برابر هزینه‌های پزشکی دیگر. این هزینه بار قابل توجهی را به بیماران وارد می‌کند، زیرا انسولین به یک هزینه رو به رشد "از جیب" برای افراد مبتلا به دیابت تبدیل شده است و هزینه‌های مستقیم بیمار به عدم پایبندی به درمان کمک می‌کند. بنابراین، در نظر گرفتن هزینه جزء مهم مدیریت اثربخشی است. برای بسیاری از افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ (به‌عنوان مثال، افرادی با اهداف ملایم A1C، میزان پایین هیپوگلیسمی و مقاومت به انسولین برجسته و همچنین کسانی که نگران هزینه هستند)، انسولین انسانی (NPH و رگولار) ممکن است انتخاب مناسبی برای درمان باشد. و پزشکان باید با کاربرد آن آشنا باشند. انسولین رگولار انسانی، NPH و محصولات توجهی کمتر از قیمت‌های AWP و NADAC

است. به‌عنوان مثال، آموزش بیماران به خود تیتراژ کردن دوزهای انسولین براساس پایش گلوکز، کنترل قند خون را در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ شروع‌کننده انسولین بهبود می‌بخشد. آموزش جامع در مورد خودارزیابی قند خون، رژیم غذایی و پرهیز و درمان مناسب هیپوگلیسمی در هر بیماری که از انسولین استفاده می‌کند، بسیار مهم است.

انسولین بازال

انسولین بازال به تنهایی راحت‌ترین رژیم اولیه انسولین است و می‌تواند به متفورمین و سایر داروهای خوراکی اضافه شود. دوزهای شروع را می‌توان براساس وزن بدن (۰/۳-۰/۱ واحد بر کیلوگرم در روز) و درجه هیپوگلیسمی، با تیتراژهای فردی طی روزها تا هفته‌ها در صورت نیاز تخمین زد. عمل اصلی انسولین بازال محدود کردن تولید گلوکز کبدی و محدود کردن قند خون در طول شب و بین وعده‌های غذایی است. کنترل گلوکز ناشتا را می‌توان با انسولین NPH انسانی یا آنالوگ انسولین طولانی‌اثر به دست آورد. در کارآزمایی‌های بالینی، آنالوگ‌های بازال طولانی‌اثر (U-100) (detemir یا glargine نشان داده‌اند که خطر ابتلا به هیپوگلیسمی علامت‌دار و شبانه را در مقایسه با انسولین NPH کاهش می‌دهند، اگرچه این منافع متوسط هستند و ممکن است ادامه پیدا نکنند. آنالوگ‌های بازال با اثر طولانی‌تر (U-300 glargine یا degludec) ممکن است خطر هیپوگلیسمی کمتری را در

فهرست شده در جدول (۴) در داروخانه‌های منتخب خریداری کرد. علاوه بر این، تأیید بیولوژیک‌های بعدی برای انسولین گلازژین، اولین محصول گلازژین انسولین قابل تعویض و ورژن‌های ژنریک انسولین‌های آنالوگ ممکن است گزینه‌های مقرون به صرفه را گسترش دهند.

جدول ۴- هزینه متوسط محصولات انسولین در ایالات متحده به صورت AWP و NADAC به ازای هر ۱۰۰۰ واحد از شکل دارویی مشخص شده/ محصول

Insulins	Compounds	Dosage form/product	Median AWP (min, max)*	Median NADAC*
Rapid-acting	• Lispro follow-on product	U100- vial	157\$	125\$
		U100- prefilled pen	202\$	161\$
		U100- vial	165\$†	132\$†
	• Lispro	U100- cartridge	408\$	325\$
		U100- prefilled pen	212\$†	170\$†
		U200- prefilled pen	424\$	339\$
	• Lispro-aabc	U100- vial	330\$	N/A
		U100- prefilled pen	424\$	N/A
		U200- prefilled pen	424\$	N/A
	• Glulisine	U100- vial	341\$	272\$
		U100- prefilled pen	439\$	352\$
	• Aspart	U100- vial	174\$†	139\$†
		U100- cartridge	215\$	172\$
		U100- prefilled pen	223\$†	179\$†
		U100- vial	347\$	278\$
• Aspart ("faster acting product")	U100- cartridge	430\$	N/A	
	U100- prefilled pen	447\$	356\$	
	• Inhaled insulin	Inhalation cartridges	1,325\$	606\$
Short-acting	• human regular	U100- vial	165\$††	132\$††
		U100- prefilled pen	208\$	167\$
Intermediate-acting	• human NPH	U100- vial	165\$††	132\$††
		U100- prefilled pen	208\$	167\$
Concentrated human regular insulin	• U500- human regular insulin	U500- vial	178\$	143\$
		U500- prefilled pen	230\$	184\$
Long-acting	• Glargine follow-on products	U100- prefilled pen	118\$	96\$
		U100- vial	261 , 118 190\$}	95\$
	• Glargine	U100- vial; U100- prefilled pen	340\$	277\$
		U300- prefilled pen	340\$	272\$
	• Detemir	U100- vial; U100- prefilled pen	370\$	296\$
	• Degludec	U100- vial; U100- prefilled pen; U200- prefilled pen	407\$	325\$

جدول ۴- هزینه متوسط محصولات انسولین در ایالات متحده به صورت AWP و NADAC به ازای هر ۱۰۰۰ واحد از شکل دارویی مشخص شده/ محصول (ادامه)

Insulins	Compounds	Dosage form/product	Median AWP (min, max)*	Median NADAC*
Premixed insulin products	• NPH/regular 30/70	U100- vial	165\$††	133\$††
		U100- prefilled pen	208\$	167\$
	• Lispro 50/50	U100- vial	342\$	274\$
		U100- prefilled pen	424\$	338\$
	• Lispro 25/75	U100- vial	152\$	273\$
		U100- prefilled pen	212\$	170\$
	• Aspart 30/70	U100- vial	180\$	144\$
		U100- prefilled pen	224\$	179\$
Premixed insulin/GLP1- RA products	• Glargine/Lixisenatide	33/100 µg prefilled pen	619\$	495\$
	• Degludec/Liraglutide	3.6/100 µg prefilled pen	917\$	732\$
Insulins	Compounds	Dosage form/product	Median AWP (min, max)*	Median NADAC*
Rapid-acting	• Lispro follow-on product	U100- vial	157\$	125\$
		U100- prefilled pen	202\$	161\$
	• Lispro	U100- vial	165\$†	132\$†
		U100- cartridge	408\$	325\$
		U100- prefilled pen	212\$†	170\$†
		U200- prefilled pen	424\$	339\$
	• Lispro-aabc	U100- vial	330\$	N/A
		U100- prefilled pen	424\$	N/A
		U200- prefilled pen	424\$	N/A
	• Glulisine	U100- vial	341\$	272\$
		U100- prefilled pen	439\$	352\$
	• Aspart	U100- vial	174\$†	139\$†
		U100- cartridge	215\$	172\$
		U100- prefilled pen	223\$†	179\$†
	• Aspart ("faster acting product")	U100- vial	347\$	278\$
		U100- cartridge	430\$	N/A
		U100- prefilled pen	447\$	356\$
	• Inhaled insulin	Inhalation cartridges	1,325\$	606\$
Short-acting	• human regular	U100- vial	165\$††	132\$††
		U100- prefilled pen	208\$	167\$
Intermediate-acting	• human NPH	U100- vial	165\$††	132\$††
		U100- prefilled pen	208\$	167\$
Concentrated human regular insulin	• U500- human regular insulin	U500- vial	178\$	143\$
		U500- prefilled pen	230\$	184\$

جدول ۴- هزینه متوسط محصولات انسولین در ایالات متحده به صورت AWP و NADAC به ازای هر
۱۰۰۰ واحد از شکل دارویی مشخص شده/ محصول (ادامه)

Insulins	Compounds	Dosage form/product	Median AWP (min, max)*	Median NADAC*
Long-acting	• Glargine follow-on products	U100- prefilled pen	118\$	96\$
		U100- vial	261, 118 190\$	95\$
	• Glargine	U100- vial; U100- prefilled pen	340\$	277\$
		U300- prefilled pen	340\$	272\$
	• Detemir	U100- vial; U100- prefilled pen	370\$	296\$
	• Degludec	U100- vial; U100- prefilled pen; U200- prefilled pen	407\$	325\$
Premixed insulin products	• NPH/regular 30/70	U100- vial	165\$††	133\$††
		U100- prefilled pen	208\$	167\$
	• Lispro 50/50	U100- vial	342\$	274\$
		U100- prefilled pen	424\$	338\$
	• Lispro 25/75	U100- vial	152\$	273\$
		U100- prefilled pen	212\$	170\$
	• Aspart 30/70	U100- vial	180\$	144\$
		U100- prefilled pen	224\$	179\$
Premixed insulin/GLP1- RA products	• Glargine/Lixisenatide	33/100 µg prefilled pen	619\$	495\$
	• Degludec/Liraglutide	3.6/100 µg prefilled pen	917\$	732\$

AWP، متوسط قیمت عمده فروشی؛ GLP-1 RA، آگونیست گیرنده پپتید ۱ شبه-گلوکاگون؛ N/A، در دسترس نیست. NADAC، میانگین ملی هزینه تامین دارو.

* AWP یا NADAC مطابق جدول (۳) محاسبه شده است.

† قیمت‌های ژنریک در صورت موجود بودن استفاده می‌شوند.

†† داده‌های AWP و NADAC ارائه شده شامل ویال‌های انسولین رگولار انسانی و NPH قابل دسترس در Walmart با قیمت تقریبی ۲۵ دلار برای هر ویال نمی‌شود. میانگین زمانی که فقط یک محصول و/یا قیمت به تنهایی ذکر شده است.

انسولین پرانديال

وعده با بیشترین گشت گلوکز پلاسما پس از غذا (PPGE)، تخمین مطمئنی برای شروع درمان است. رژیم انسولین پرانديال بعد از آن می‌تواند براساس نیازهای فردی تشدید شود (شکل ۴). افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ به‌طور کلی نسبت به افراد مبتلا به دیابت

بسیاری از افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ برای رسیدن به اهداف گلیسمیک، علاوه بر انسولین پایه، به دوزهای انسولین قبل از غذا نیاز دارند. دوز ۴ واحد یا ۱۰ درصد از مقدار انسولین پایه در بزرگ‌ترین وعده غذایی یا

شده دارد. FDA همچنین فرمول کنسانتره‌ای از انسولین سریع الاثر lispro U-200 (۲۰۰ واحد/میلی‌لیتر) و انسولین lispro- (U-200) را تایید کرده است. این فرآورده‌های غلیظ ممکن است برای تزریق مناسب‌تر و راحت‌تر باشند و ممکن است پایداری را در افرادی که مقاومت به انسولین دارند و به دوزهای زیادی از انسولین نیاز دارند، بهبود بخشند، در حالی که انسولین رگولار U-500 به‌صورت دو فرم قلم از پیش پر شده و ویال موجود است، سایر انسولین‌های کنسانتره فقط در فرم قلم از پیش پر شده موجود هستند تا خطر اشتباهات دوز را به حداقل برسانند.

انسولین استنشاقی

انسولین استنشاقی به‌عنوان یک انسولین سریع‌الاثر در دسترس است، مطالعات انجام شده در افراد مبتلا به دیابت نوع ۱، فارماکوکینتیک سریع را نشان می‌دهد. یک مطالعه پایلوت شواهدی را نشان می‌دهد که در مقایسه با انسولین سریع اثر تزریقی، دوزهای مکمل انسولین استنشاقی که براساس سطح گلوکز پس از غذا مصرف می‌شوند، ممکن است مدیریت گلوکز خون را بدون هیپوگلیسمی اضافی یا افزایش وزن بهبود بخشند، اگرچه نتایج مطالعه بزرگ‌تری برای تأیید مورد نیاز می‌باشند. استفاده از انسولین استنشاقی ممکن است منجر به کاهش عملکرد ریه شود [کاهش حجم بازدم اجباری در ثانیه اول (FEV1)]. انسولین استنشاقی در افراد مبتلا

نوع ۱ مقاومت بیشتری به انسولین دارند و به دوزهای روزانه بالاتر نیاز دارند (تقریباً ۱ واحد/کیلوگرم) و میزان هیپوگلیسمی کمتری دارند. تیتراسیون می‌تواند براساس پایش گلوکز خانگی یا A1C باشد. با افزودن قابل توجهی به دوز انسولین پرانیدیل به ویژه در وعده عصر، باید به کاهش انسولین بازال توجه کرد. متآنالیز از کارآزمایی‌هایی که آنالوگ‌های انسولین سریع الاثر را با انسولین رگولار انسانی در دیابت نوع ۲ مقایسه می‌کنند، تفاوت‌های مهمی را در A1C یا هیپوگلیسمی گزارش نکرده‌اند.

انسولین کنسانتره

در حال حاضر چند فرآورده انسولین کنسانتره در دسترس است. انسولین رگولار U-500، طبق تعریف، پنج برابر غلظت انسولین رگولار U-100 است. انسولین رگولار U-500 دارای فارماکوکینتیک متمایز با شروع اثر تاخیری و دوره عمل طولانی‌تر است، ویژگی‌هایی شبیه انسولین متوسط اثر (NPH) دارد و می‌تواند به‌صورت دو یا سه تزریق در روز استفاده شود. U-300 glargine و U-200 degludec به ترتیب سه و دو برابر نسبت به فرمولاسیون U-100 خود غلیظ‌تر هستند و اجازه می‌دهند دوزهای بالاتری از تجویز انسولین بازال در هر حجم مورد استفاده قرار گیرد. U-300 glargine طول مدت اثر بیشتری نسبت به گلارژین U-100 دارد، اما اثربخشی نسبتاً کمتری در هر واحد تجویز

انسولین گلارژین + lixisentide (iGlarLixi) و انسولین degludec+liraglutide (IDegLira). تشدید درمان با انسولین را می‌توان با افزودن دوزهای انسولین پرانندیال به انسولین بازال انجام داد. شروع با یک دوز پرانندیال با بزرگ‌ترین وعده غذایی در روز ساده و موثر است و در صورت لزوم می‌توان آن را به یک رژیم با دوزهای پرانندیال متعدد ارتقا داد. متناوباً، در فرد تحت انسولین بازال که پوشش پرانندیال بیشتری در آن مورد نظر است، می‌توان رژیم را به دو دوز انسولین پیش مخلوط تبدیل کرد. هر رویکردی دارای مزایا و معایبی است. به‌عنوان مثال، رژیم‌های بازال/ پرانندیال انعطاف‌پذیری بیشتری را برای افرادی که در برنامه‌های نامنظم غذا می‌خورند، ارائه می‌دهند. از سوی دیگر، دو دوز انسولین مخلوط شده یک وسیله ساده و راحت برای پخش انسولین در طول روز است. علاوه بر این، انسولین‌های انسانی، به‌صورت جداگانه، سلف میکس، یا به‌عنوان فرمولاسیون از پیش مخلوط شده NPH/ regular (۳۰/۷۰)، جایگزین‌های ارزان‌تری برای آنالوگ‌های انسولین هستند. شکل (۴) این گزینه‌ها و همچنین توصیه‌هایی را برای تشدید بیشتر، در صورت نیاز، برای دستیابی به اهداف گلیسمیک نشان می‌دهند. هنگام شروع درمان تزریقی ترکیبی، درمان با متفورمین باید ادامه یابد، در حالی که سولفونیل اوره‌ها و مهارکننده‌های DPP-4 معمولاً قطع می‌شوند. در افرادی که کنترل

به بیماری مزمن ریوی مانند آسم و بیماری انسدادی مزمن ریه منع مصرف دارد و در افرادی که سیگار می‌کشند یا اخیراً سیگار را ترک کرده‌اند، توصیه نمی‌شود. همه افراد برای شناسایی بیماری احتمالی ریه قبل و بعد از شروع درمان با انسولین استنشاقی به تست اسپرومتری (FEV1) نیاز دارند.

درمان تزریقی ترکیبی

اگر انسولین بازال به سطح گلوکز ناشتا قابل قبولی تیترا شده است (یا اگر دوز بیش از ۰/۵ واحد در کیلوگرم در روز با نشانه‌های نیاز به درمان دیگر باشد) و A1C بالاتر از هدف باقی می‌ماند، به درمان تزریقی ترکیبی توجه کنید. این رویکرد می‌تواند از یک RA-1 GLP اضافه شده به انسولین پایه یا دوزهای متعدد انسولین استفاده کند. ترکیب انسولین پایه و RA-1 GLP دارای اثرات قوی کاهش‌دهنده گلوکز و افزایش وزن و هیپوگلیسمی در مقایسه با رژیم‌های تشدید انسولین است. کارآزمایی تصادفی شده و کنترل شده DUAL VIII دوام بیشتری از اثر درمان گلیسمی را با درمان ترکیبی - GLP-1 RA انسولین در مقایسه با افزودن انسولین بازال به تنهایی نشان داد. در افراد منتخب، رژیم‌های پیچیده انسولین را می‌توان با درمان ترکیبی - GLP-1 RA انسولین در دیابت نوع ۲ ساده کرد. دو محصول مختلف یک بار در روز و با ترکیب دوتایی ثابت حاوی انسولین بازال به همراه RA-1 GLP موجود است:

تنظیماتی که هم در انسولین‌های پران‌دیال و هم در انسولین‌های بازال براساس سطح گلوکز خون و درک مشخصات فارماکودینامیک هر فرمول انجام می‌شود (به‌عنوان کنترل الگو یا مدیریت الگو نیز شناخته می‌شود). با افزایش سن افراد مبتلا به دیابت نوع ۲، ممکن است به دلیل کاهش توانایی خودمدیریتی، ساده کردن رژیم‌های پیچیده انسولین ضروری شود.

قند خونشان پایین‌تر از حد مطلوب است، به ویژه آن‌هایی که به دوزهای زیاد انسولین نیاز دارند، استفاده کمی از یک تیاژولیدین دیون یا یک مهارکننده SGLT2 ممکن است به بهبود کنترل و کاهش میزان انسولین مورد نیاز کمک کند، اگرچه عوارض جانبی بالقوه باید در نظر گرفته شود. هنگامی که یک رژیم انسولین بازال/بولوس شروع می‌شود، تیتراژ دوز مهم است، با

منبع

1. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. https://diabetesjournals.org/care/article/Supplement_1; 2022.