

Možnosti flexibilního podávání inzulinu

MUDr. Marcela Szabó

Diabetologická ambulance, Poliklinika Barrandov, Praha

Inzulinová analogia jsou biosynteticky vyráběné inzuliny, které se od humánních inzulinů liší záměnou aminokyselin v řetězci na určitých pozicích. Důvodem pro tuto modifikaci je změna farmakokinetiky inzulinu, která tak více napodobuje fyziologickou sekreci endogenního inzulinu. Z toho plynoucí výhodou inzulinových analogů oproti humánním inzulinům při jejich klinickém použití je menší kolísání glykemií a u dlouhodobých inzulinových analogů zejména nižší riziko hypoglykemií, především nočních, nižší hmotnostní přírůstky pacientů a flexibilita podávání inzulinu.

Klíčová slova: dlouhodobá inzulinová analogia, farmakokinetika inzulinových analogů, nový dlouhodobý inzulinový analog degludek, flexibilita aplikace inzulinu.

Options of flexible insulin administration

Insulin analogs are biosynthetically made insulins that differ from human insulins in the modification of amino acids in the chains at certain positions. The reason for this modification is altered insulin pharmacokinetics that, as a result, imitates the physiological secretion of endogenous insulin to a higher extent. A resulting advantage of insulin analogs in comparison to human insulins in their clinical use is reduced blood glucose fluctuation and, in the case of long-acting insulin analogs, particularly a lower risk of hypoglycemia, especially nocturnal ones, lower weight gain in patients, and flexible insulin administration.

Key words: long-acting insulin analogs, pharmacokinetics of insulin analogs, novel long-acting insulin analog degludek, flexible insulin administration.

Interní Med. 2013; 15(11–12): 346–348

Recentně se při výběru inzulinového režimu pro diabetiky všech typů snažíme volit takové preparáty, které mají co nejnižší riziko hypoglykemie. V moderní diabetologii již hypoglykemie není vnímána jako nevýznamný problém, ale jako závažná komplikace léčby, která významně snižuje kvalitu života diabetika a zhoršuje jeho zdravotní prognózu. Specifickým problémem jsou noční hypoglykemie, které jsou často bez varovných příznaků, projeví se až jako závažné či naopak mnohdy zůstanou zcela nedetekovány. Nejúčinnější prevenci výskytu hypoglykemií, zejména nočních, u pacientů léčených inzulinem, představuje terapie dlouhodobými inzulinovými analogy.

V klinickém použití máme v České republice již řadu let dvě dlouhodobá inzulinová analogia – inzulin detemir a inzulin glargin. Oba prokázaly své hlavní výhody oproti bazálnímu humánnímu inzulinu – nižší riziko hypoglykemií a váhových přírůstků. V blízké budoucnosti však na český farmaceutický trh míří další inzulinový analog – inzulin degludek, který díky svému ultradlouhému působení k benefitům nízkého výskytu hypoglykemií a nízkého váhového přírůstku přidá ještě výhodu flexibilního podávání.

Nový dlouhodobý inzulinový analog degludek

Dne 21. ledna 2013 udělila Evropská komise marketingovou autorizaci novému inzulinovému analogu degludek. Degludek je dlouhodobý inzulinový analog vyráběný firmou Novo Nordisk,

který bude distribuován pod obchodním názvem Tresiba. Patří mezi novou generaci dlouhodobě účinkujících inzulinových analogů s vyrovnaným působením, u nichž pravidelnost aplikace dávky nemá výrazný vliv na kolísání glykemií.

Při modifikaci lidského inzulinu na dlouhodobý inzulinový analog degludek byla v molekule inzulinu odstraněna koncová aminokyselina treonin na pozici B30. Dále byl na arginin v pozici B29 navázán zbytek kyseliny glutamové, který je nutný pro tvorbu dimerů, společně s šestnácti-uhlíkatou mastnou kyselinou. Po aplikaci degludeku do podkožního tuku se vazebná místa uvolní a hexamery se vzájemně propojí, čímž vznikne multihexamer (5). Tato obrovská molekula se pomalu rozpadá na dimery a monomery, které jsou postupně a dlouho uvolňovány do krevního oběhu. Díky této pomalé absorpci se poločas účinku degludeku pohybuje kolem 24 hodin a doba jeho účinku kolem 42 hodin. Po celou dobu působení se degludek uvolňuje rovnoměrně a na rozdíl od jiných inzulinů nemá žádný vrchol působení.

Klinické použití inzulinového analogu degludek

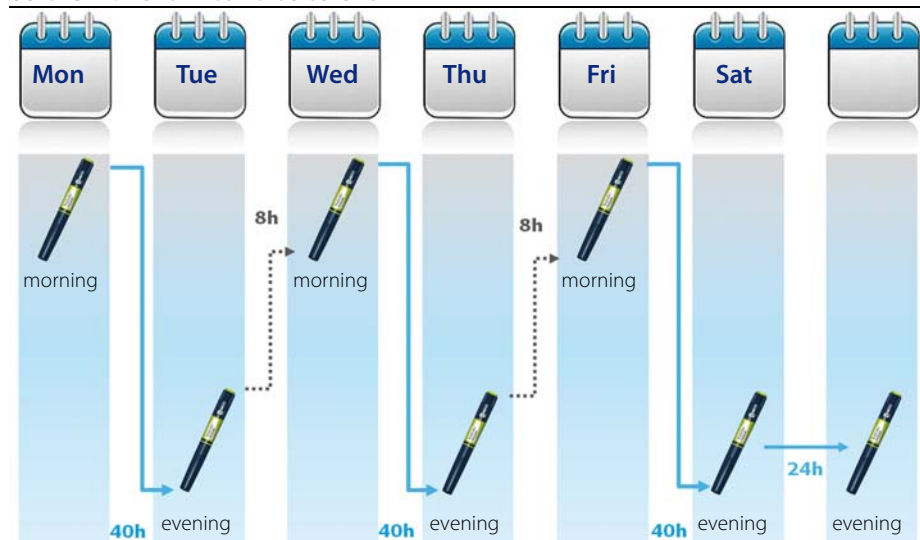
Inzulin degludek je určen k léčbě dospělých pacientů s diabetes mellitus 1. typu i 2. typu. U diabetu 1. typu se přípravek degludek kombinuje s rychle působícím humánním inzulinem nebo prandiálním inzulinovým analogem jako součást režimu bazál-bolus. V této kombinaci může být použit i u pacientů s diabetes mellitus 2. typu,

kterí jsou již na plné inzulinové léčbě pro vyčerpání sekrece endogenního inzulinu B-buňkami pankreatu nebo pro přítomné kontraindikace perorálních antidiabetik. U diabetiků 2. typu může být inzulin degludek použit i samostatně nebo v kombinaci s perorálními antidiabetiky (9).

Flexibilita aplikace inzulinového analogu degludek

Degludek je bazální inzulinový analog určený k subkutánnímu podání jednou denně kdykoli v průběhu dne, přednostně ve stejnou denní dobu (9). Ze zkušeností však víme, že existují pacienti, u nichž aplikace ve stejnou dobu dne není možná. Takovou skupinou pacientů jsou především diabetici pracující ve směnných provozech, u kterých je nutno aplikaci inzulinu vzhledem k jejich dennímu režimu často posunovat i o řadu hodin. Výše popsany dlouhý účinek inzulinového analogu degludek umožňuje pacientovi výrazně uvolněný režim ve srovnání s aplikací lidského NPH-inzulinu. Jelikož postačí dodržet mezi dvěma aplikacemi inzulinu degludek rozestup 40 hodin (= maximální doporučený rozestup), může pacient aplikovat dávku dle schématu na obrázku 1. Nezbytnou nutností je dodržet alespoň osmihodinovou prodlevu mezi dvěma aplikacemi inzulinu degludek (=minimální doporučený rozestup).

Flexibilní aplikaci inzulinu však ocení i ostatní pracující diabetici, u nichž se režim pracovního dne podstatně liší od režimu dne mimopracovního. Pacienti s diabetem v posledních le-

Obrázek 1. Flexibilní dávkovací schéma

tech také častěji než dříve cestují – ať již služební či soukromě. Uvolněná aplikace degludeku jim komfortně umožní řešit problém, s nímž se až dosud obtížně potýkali – časový posun mezi jednotlivými státy a kontinenty.

Dlouhodobý efekt inzulínu degludek představuje také vyšší bezpečnost pro starší pacienty – pokud si diabetik zapomene aplikovat depotní inzulín v pravidelném čase a podá jej i o mnoho hodin později, jeho hladina je díky vytvořenému depu stále dostatečná.

Klinické studie

Možnost flexibilního podávání degludeku byla potvrzena také klinickými studiemi. Studie byly designovány treat to target – jejich cílem bylo potvrzení non-inferiority degludeku k inzulínu glargin (glargin byl volen jako komparátor k degludeku). Výsledky dosavadních studií u diabetiků 1. a 2. typu potvrzují dosažení srovnatelných hodnot HbA_{1c} při léčbě inzulínem degludek ve srovnání s inzulínem glargin (byla potvrzena non-inferiorita vůči glarginu).

26týdenní studie zkoumala flexibilitu dávkování, účinnost a bezpečnost inzulínu degludek proti inzulínu glargin u **diabetiků 1. typu**. Oba

inzuliny byly podávány 1× denně, glargin fixně a degludek fixně a flexibilně. V závěru inzulín degludek dávkovaný flexibilně potvrdil non-inferioritu v účinku na kompenzaci diabetu 1. typu oproti inzulínu glargin stejně jako oproti inzulínu degludek podávanému fixně. Celkový počet hypoglykemií nebyl rozdílný u flexibilního a fixního dávkování inzulínu degludek a pacienti s flexibilním dávkováním inzulínu degludek měli o 40 % nižší riziko nočních hypoglykemií ve srovnání s inzulínem glargin (6, 8).

Stejný design měla 26týdenní studie zkoumající flexibilitu dávkování, účinnost a bezpečnost inzulínu degludek u **diabetiků 2. typu**, kde byl rovněž jako komparátor použit inzulín glargin. V závěru inzulín degludek dávkovaný flexibilně potvrdil non-inferioritu v účinku na kompenzaci diabetu 2. typu oproti inzulínu glargin stejně jako oproti inzulínu degludek podávanému fixně. Hodnota glykémie nalačno byla nižší (o 0,42 mmol/l; $p < 0,05$) u flexibilně dávkovaného inzulínu degludek než u inzulínu glargin. Celkový počet hypoglykemií byl podobný ve všech třech větvích, počet nočních hypoglykemií byl o 23 % nižší u flexibilně podávaného inzulínu degludek než u inzulínu glargin (1, 2, 3, 7).

Recentně je u pacientů léčených inzulínem kladen důraz nejen na vysokou účinnost při nízkém riziku hypoglykemií, ale je požadována také nízká variabilita glykemií. Ve studii Heise a spol. prokázali, že inzulín degludek vykazuje u diabetiků 1. typu čtyřikrát nižší mezidenní variabilitu účinku na snížení glukózy ve srovnání s inzulínem glargin (4).

Závěr

V současné době se již v diabetologii nespojujeme pouze s tím, že použitá farmaka vedou ke snížení glykemie. Nároky na nová léčiva jsou mnohem vyšší – zajímá nás nejen jejich vysoká účinnost, ale také bezpečnost, minimalizace rizika vzniku hypoglykemií, možnost použití u starších a/nebo polymorbidních pacientů. Inzulín degludek nám také nabízí vyšší komfort pro pacienta – možnost flexibilní aplikace inzulínu při jeho vysoké účinnosti, nízké variabilitě glykemií a nízkém riziku hypoglykemie.

Literatura

1. Atkin, et al. *Diabetologia* 2011; 54(Suppl. 1): S53.
2. Birkeland, et al. *IDF* 2011:P-1443; Bain et al. *IDF* 2011:O-0508.
3. Birkeland, et al. *Diabetologia* 2011; 54(Suppl. 1): S423.
4. Heise T, et al. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 859–864.
5. Jonassen et al. *Pharm Res*, DOI 10.1007/s11095-012-0739
6. Mathieu, et al. *Diabetes* 2012; 61(Suppl. 1): A550.
7. Meneghini, et al. *Diabetes* 2011; 60(Suppl. 1A): LB10.
8. Russell-Jones, et al. *Diabetes* 2012; 61(Suppl. 1): A91.
9. Souhrn údajů o přípravku Tresiba (poslední revize textu 01/2013).

Článek přijat redakcí: 8. 10. 2013

Článek přijat k publikaci: 16. 11. 2013

MUDr. Marcela Szabó
Diabetologická ambulance
Poliklinika Barrandov
Kršková 807, 150 00 Praha 5
mszabo@seznam.cz

