

Text **MUDr. Alena Adamíková, prof. MUDr. Michal Anděl, CSc., prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MUDr. Jindřich Olšovský, prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc., MUDr. Eva Račická, Doc. MUDr. Zdeněk Rušavý, Ph.D.**

Konsensus k léčbě inzulinovými analogy u diabetu 1. typu

Inzulinová analoga se v západní Evropě a v USA stávají postupně standardem inzulinové léčby diabetu. Jejich vývoj podnítila nedokonalá farmakokinetika a farmakodynamika humánních inzulinů.

Analoga inzulinu

Inzulinová analoga mají obecně nižší intraindividuální variabilitu účinku a proto také mají lepší predikovatelnost metabolického efektu. Nástup účinku **krátkodobě působících analog** je do 15 minut po jejich aplikaci, konec relevantního účinku za 2 hodiny po aplikaci. Tím se krátkodobě působící analoga odlišují od krátkodobě působících inzulinů humánních, jejichž nástup je v průměru za 30 minut a doba účinku do 4–6 hodin po aplikaci. Důsledkem kratší doby účinkování je, že při převodu na krátkodobě působící analoga po druhé hodině od aplikace je nemocný již bez účinku inzulinu, který posiluje inzulin bazální. Proto je vhodné při převodu na analoga dávku inzulinu krátkodobého snížit o jednu pětinu až jednu třetinu, většinou je však současně potřeba zvýšit dávku inzulinu bazálního. Krátkodobá analoga inzulinu se aplikují patnáct minut před jídlem, je možné je aplikovat i se začátkem jídla, eventuálně i během jídla a po jídle. Ke snížení postprandiální glykémie však dojde pouze při aplikaci patnáct minut před jídlem.

Dlouhodobá analoga inzulinu mají predikovatelnější stabilnější postupné

uvolňování do krevního oběhu. Díky tomu je možné 1–2 dávkami mnohem lépe napodobit bazální sekreci inzulinu, než je tomu u inzulinů humánních. U některých pacientů je při převodu na léčbu inzulinovými analogy možno očekávat i snížení celkové dávky inzulinu při zachování nebo dokonce i zlepšení kompenzace diabetu. Pro svou charakteristickou farmakokinetiku jsou krátkodobě účinná analoga v současnosti jednoznačně typem inzulinu volby pro použití do tzv. inzulinových pump (kontinuální subkutánní infuze inzulinu; CSII). Dlouhodobá inzulinová analoga mají zřetelně plošší průběh účinku ve srovnání s klasickým humánním NPH inzulinem. Samozřejmostí při podávání jak humánních inzulinů, tak inzulinových analog je jejich podávání pomocí inzulinových aplikátorů, což představuje přesnou a pro pacienty šetrnou metodu aplikace inzulinu.

Premixovaná analoga snižují náročnost na léčbu zejména pacientů vyššího věku se stabilním způsobem života. Vlastností těchto inzulinů, které mají nástup účinku za 10–20 minut po podání s maximem účinku 1–4 hodiny dle poměru rychle působícího analoga a pomalu pů-

sobícího analoga, je prokázané snížení rizika hypoglykémie u starších pacientů. Tato léčba většinou umožňuje používat jeden druh inzulinového aplikátoru.

Bezpečnost inzulinových analog je diskutována především s ohledem na jejich možné promitogenní působení. Z tohoto hlediska jsou vyřazována již z preklinických studií analoga s tímto účinkem a firmy vyrábějící tyto léky zodpovědně prohlašují, že jejich podávání nepředstavuje riziko z hlediska možné kancerogeneze. Pro běžné použití byla již povolena krátkodobá analoga inzulinu ve všech stádiích těhotenství. U analog dlouhodobých s ohledem na podání v těhotenství kontrolované studie zatím probíhají, k běžnému užití pro gravidní zatím ještě nejsou uvolněna.

Cíle léčby diabetu je nutno vždy stanovovat individuálně, s ohledem na individuální profil nemoci u daného pacienta, individuální riziko komplikací a jeho prognózu. Tak indikací k léčbě analogy inzulinu může být u jednoho nemocného zejména zlepšení kompenzace a u druhého pak snížení rizika hypoglykémie.

Řada studií prokázala, že prosté převedení na léčbu analogy humánních

Analoga vytvářejí prostor potřebný

inzulinů sice nevede jednoznačně k lepším hodnotám HbA_{1c}, ale že **při stejné úrovni kompenzace výrazně snižuje riziko hypoglykémie**, což má důsledky jak zdravotní, tak ekonomické. Analoga tak vytvářejí prostor pro zlepšení kompenzace diabetu, neboť u většiny pacientů je právě otevřená nebo skrytá obava z hypoglykémie nejzávažnější překážkou pro dosažení cílových hodnot glykémie a glykovaného hemoglobinu.

Léčba inzulínovými analogy u pacientů s diabetes mellitus 1. typu

Diabetes mellitus 1. typu (DM 1) je důsledek autoimunní inzulinodystázie – zánětu Langerhansových ostrůvků pankreatu, v jejímž důsledku sekrece inzulinu klesá, až většinou postupně vymizí. Toto onemocnění se vyskytuje ve všech věkových obdobích, zhruba v 30 % ve věku do 30 let, výjimkou není ani manifestace v sedmém či osmém decéniu.

U starších osob je rozvoj příznaků diabetu často velmi pozvolný a nemocní někdy v počátečních stádiích onemocnění nejsou vždy léčeni inzulínem. Ten se však stává po několika týdnech či měsících nutnou léčbou. Absolutní nedostatek inzulinu má celou řadu důsledků, spojených s rozvojem hyperglykémie, polyurie, ketoacidózy, katabolismu a s relativním nadbytkem glukagonu.

Zavedení inzulínové léčby Bantingem a Bestem v letech 1921/22 znamenalo skutečnou záchranu života milionům diabetiků 1. typu na celém světě. Teprve objev radioimunoeseje pro inzulin Bersonem a Yalowovou v roce 1959 dovolil kvantifikovat inzulínovou sekreci, popsat její bazální i stimulovanou složku a otevřít tak prostor pro fyziologickou substituci inzulinu. Principiálním přístupem pro terapii diabetu 1. typu se stala fyziologická substituce inzulinu, prováděná na podkladě simulace fyziologické sekrece inzulinu u zdravých. Díky tomu je u většiny nemocných diabetem 1. typu podáván inzulin v systému intenzifikované terapie,

kteřá je charakterizována podáváním inzulinu bazálního, zpravidla v 1–2 dávkách (většinou před spaním a ráno) a inzulinu preprandiálního, podávaného 30–15 minut před jídlem. Podobný režim můžeme nabídnout i nemocným léčeným inzulinovou pumpou, v odborné terminologii mluvíme o bazální rychlosti inzulinu (v IU/hod) a o bolusové dávce (v IU).

Systémy podávání inzulinu intenzifikovanou terapií či pumpou jsou základem požadavkem pro dosažení glykémie a glykovaného hemoglobinu co nejbližší normálním hodnotám. Dobrá kontrola hodnot glykémie a glykovaného hemoglobinu je vedle nutnosti udržení normálního arteriálního krevního tlaku zásadním předpokladem pro prevenci specifických chronických komplikací diabetu, tedy diabetické nefropatie, retinopatie a neuropatie včetně prevence diabetické nohy.

Indikace k terapii inzulínovými analogy

Lékem první volby jsou inzulínová analoga u těch recentních diabetiků 1. typu, kde je předpoklad potřeby flexibility inzulínového režimu z důvodu pracovních aktivit, sportu, koníčků atd. s výhodou edukace zaměřené přímo k této léčbě (dieta, čas aplikace inzulinu apod).

K převodu z humánních inzulinů na analoga jsou **obecně** indikováni ti pacienti, u kterých nelze stávající léčbou dosáhnout cílových hodnot metabolické kompenzace. Cílem převodu na inzulínová analoga je také řešení specifických problémů terapie:

- Krátkodobá inzulínová analoga je možné využívat s výhodou v případě postprandiální hyperglykémie, nebo interprandiální hypoglykémie
- Cílem převodu na léčbu analogy může být potřeba redukce hmotnosti
- Dlouhodobá analoga je nutno upřednostňovat v případech, kdy za pomoci humánních inzulinů nelze dosáhnout

uspokojivých glykemií ráno nalačno, případně u nočních hypoglykemií

- Plné využití výhod léčby inzulínovými analogy je možné pouze v případě, že jsou k terapii DM 1 použita současně krátkodobě účinná i dlouhodobě účinná analoga, proto je indikací převodu z humánního inzulinu NPH na dlouhodobě účinný analog i stávající léčba krátkodobě účinným analogem
- Typickou indikací k převodu na léčbu analogy je tzv. labilní diabetes mellitus
- Hypoglykémie při sportu – vstřebávání inzulinu glarginu není ovlivněno intenzitou fyzické aktivity

Zahájení terapie inzulínovými analogy u recentního pacienta s diabetem 1. typu

V případě iniciace inzulínové terapie (recentní DM 1) je nutno zahajovat malými dávkami (4–6 IU) krátkodobého analoga preprandiálně a tyto individuálně upravovat dle citlivosti nemocného na účinek inzulinu na základě hodnocení postprandiální glykémie ve vztahu k hodnotě nalačno. Při rovnoměrném rozložení celodenního příjmu potravy budou tyto dávky velmi podobné před hlavními jídly, v případě odlišných zvyklostí nemocného musí velikost dávek inzulinu kopírovat proporcionalitu rozdělení jídla v průběhu dne. Současně zahajujeme i podávání malé dávky (8–10 IU) dlouhodobého analoga, jehož dávku titrujeme na dosažení optimální glykémie ráno nalačno. Poměr krátkodobého a dlouhodobého analoga by měl být optimálně 50:50 (s možností individuálních odchylek, zejména při zachovalé zbytkové sekreci inzulinu). Při aplikaci inzulinu glarginu stačí v naprosté většině případů aplikace jednou denně, u inzulinu detemiru je u pacientů s vyhaslou sekrecí nutná aplikace dvakrát.

V případě převodu z humánního inzulinu na analoga většinou vycházíme z dosavadní dávky inzulinu. Úpravy provádíme podle stejných pravidel. Poměr potřeby krátkodobého a dlouhodobého

pro zlepšení kompenzace diabetu

analogu se blíží 50:50 (odpovídá fyziologickému poměru sekrece bazální a postprandiální u zdravé osoby). V případě, že byl pacient na dvou dávkách inzulinu NPH, se tedy obvykle výrazně nemění, v případě, že měl jen jednu dávku NPH inzulinu, dochází většinou k navýšování dlouhodobě působícího analoga na úkor snižování krátkodobě působícího analoga. Je však nutné respektovat individuální rozdíly.

Principy terapie analogy u pacientů s diabetem 1. typu

Taktika převodu z terapie humánními inzuliny (krátce působící inzuliny + NPH inzulin) na inzulínová analoga (ultrakrátce působící inzuliny + detemir/glargin) se liší podle počtu aplikací bazálního analoga inzulinu.

Jedna dávka bazálního analoga inzulinu

Při návrhu léčby analogy je vhodné vycházet z následujících principů

- Celková denní dávka inzulinu se nezmění
- Poměr bazální a bolusové dávky bude asi 50:50 celkové denní dávky
- Dávka bazálního inzulinu

Pokud měl nemocný NPH v 1 dávce na noc, pak je úvodní dávka bazálního analoga stejná nebo asi o 10–20 % vyšší než původní dávka NPH inzulinu

Pokud měl nemocný NPH ve 2 dávkách denně, pak je úvodní dávka bazálního analoga asi o 30% nižší, než byla celková dávka NPH za den (při použití detemiru je vhodné ponechat inzulin rozdělený do dvou denních dávek)

- Doba aplikace: Na rozdíl od NPH inzulinu, který v intenzifikovaném režimu musíme podávat na noc, je možné bazální analog aplikovat již ve večerních hodinách před večerí. Inzulin glargin můžeme podávat libovolně
- Dávkování ultrakrátce působících analogů přizpůsobíme změnám v dávce bazálního inzulinu

Další postup vychází z principu titrace základní dávky inzulinu.

- Doladíme dávky bazálního a ultrakrátce působícího inzulinu. Úpravy dávek provádí nemocný sám na základě selfmonitoringu glykemií
- Dávku bazálního inzulinu večer upravujeme dle lačné glykémie, event. dle glykémie v noci mezi 2. a 3. hodinou
- Cílem je dosáhnout hodnot glykémie nalačno mezi 4–6 mmol/l, bez nočních hypoglykemií
- Je-li hodnota glykémie nalačno nad 6 mmol/l, zvyšujeme večerní dávku bazálního inzulinu o 1–2 IU, dávku měníme nejdříve za 3 dny po poslední změně
- Pokud se objeví noční hypoglykémie, snížíme dávku na poslední bezpečnou
- Dávky ultrakrátce působícího inzulinu přizpůsobuje nemocný dietnímu příjmu a plánované fyzické aktivitě a upravuje podle pre- a postprandiální glykémie (PPG)
- Cílem je glykémie nalačno a preprandiálně mezi 4–6 mmol/l a postprandiálně glykémie mezi 6–8 mmol/l, vzestup glykémie po jídle max. o 2 mmol/l

Dvě dávky bazálního analoga inzulinu

Aplikaci bazálního analoga rozděleného do dvou dávek můžeme použít ihned při zahájení léčby inzulínovými analogy (většinou nutné při léčbě detemirem). Dále, při neuspokojivé kompenzaci při jedné dávce bazálního analoga, pokud přetrvávají ranní hyperglykémie a objevují se noční hypoglykémie nebo dávka stoupá nad 36 IU/den. Speciálním případem je situace, kdy inzulin „nedotahuje“ a objevují se hyperglykémie před večerí.

Při návrhu léčby je vhodné vycházet z následujících principů

- Celková denní dávka inzulinu se nezmění
- Poměr bazální a bolusové dávky bude asi 2:1



Závažné komplikace diabetu

Slepota, selhání ledvin, amputace, infarkt myokardu, mozkové příhody

– jsou tragické pro nemocného a jeho rodinu, hospodářsky devastují zdravotní systémy a národní ekonomiky

– vedle nezbytných investic do nákladných technologií (hemodialýza, arteriální stenty...) je nutné se rozhodnout, zda investovat do primární i sekundární prevence diabetu

– diabetologie, zvláště česká, je ale podfinancovaná

– přitom jde o typickou investici do budoucnosti

- Jednotlivé dávky ultrakrátkých analog budou asi o 20–30% nižší než byly dávky krátce působících inzulínů a úvodní dávky detemiru/glarginu budou o cca 10–30% vyšší než byly dávky NPH ve dvou dávkách
- Bazální inzulín podáváme obvykle ráno před snídaní a večer před večeří
- Poměr ranní a večerní dávky bazálního inzulínu je 1:1 až 2:1
- Doladíme dávky bazálního a ultrakrátké působícího inzulínu. Úpravy dávek provádí nemocný sám na základě selfmonitoringu glykemií

Další postup vychází z principu titrace základní dávky inzulínu, je shodný jako v případě jedné denní dávky dlouhodobého analogu, pouze dávku bazálního inzulínu ráno upravujeme podle hodnoty glykémie před večeří. Cílem je dosáhnout poměru v celkové dávce inzulínu bazálního a bolusového 50:50 celkové denní dávky.

Důvody k ukončení léčby inzulínovými analogy u pacientů s diabetem 1. typu

Důvody k ukončení léčby inzulínovými analogy u pacienta s diabetem 1. typu mohou vyvstat na straně nemocného, mohou být postulovány lékařem.

Důvodem, proč si přeje ukončit léčbu

Lékař si přeje ukončit léčbu v případech medicínsky zdůvodněných:

- Hypoglykémie po jídle při těžké viscerální neuropatii – krátký analog – změna na humánní inzulín s ponecháním bazálního analogu.
- Trvající špatná kompenzace po převedení na inzulínová analogu, špatná compliance – pacient se neměří, glykémie výrazně kolísají během 24 hodin a převedení na analogu provedeno lékařem z určité beznaděje pro chronickou výraznou dekompenzaci diabetu. Pokud nejsou jiné důvody, které ospravedlňují léčbu analogy (snížení počtu hypoglykemií) je indikované léčbu ukončit a vrátit se zpět na humánní inzulín. Léčba analogy v tomto případě není efektivní. Testovací období léčby analogy by mělo být však dostatečně dlouhé, jistě ne kratší než 6 měsíců, současně je třeba intenzivně pátrat po ostatních příčinách nedostatečné compliance pacienta, slabé motivaci.
- Speciální pozornost zasluhuje situace, kdy trvá špatná kompenzace, ale zdá se být dobrá compliance – pacient měří glykémii v dostatečné frekvenci, snaží se spolupracovat. Příčinou špatné kompenzace může být známá nemoc či okolnost (dialýza, viscerální neuropatie, léčba kortikoidy, hypothyreóza, Addi-

zvláště mladších pacientů může ukončení léčby analogy způsobit podstatné zhoršení kompenzace navozením pocitu beznaděje (podobná práce je při ukončení léčby pumpou u dětí). Kolísání glykemií lze hodnotit pomocí směrodatných odchylek glykemií z glukometru, pokud se pacient měří 3 a vícekrát denně, nebo lépe pomocí senzoru.

Pokud je prokázáno nižší kolísání glykemií, je vhodné léčbu ponechat. V případě snížení počtu hypoglykemií je indikováno v léčbě pokračovat, i když je to jediný pozitivní ukazatel léčby. Pokud nedojde k snížení počtu hypoglykemií, pak je indikována léčba pomocí pumpy, nebo izolovaná transplantace pankreatu. Zvláštním případem jsou dále hypoglykémie vznikající při sportu – pokud nedojde k snížení počtu hypoglykemií při sportu, je indikována léčba CSII.

Důvody k převodu na léčbu CSII u pacientů s diabetem 1. typu

Převod z klasické intenzifikované léčby na léčbu CSII není v pravém smyslu ukončením léčby inzulínovými analogy, neboť by současně neměl být do inzulínové pumpy užíván jiný inzulín než krátkodobě účinný analog.

Spornou indikací se může zdát přání pacienta. Pokud však je dobrá compliance a pacient má dobrý důvod, je převod na léčbu CSII vhodný. Z hlediska odbor-

ného jsou indikace k převodu na léčbu CSII dobře definovány. Vždy je však nutné s odstupem několika měsíců vyhodnotit potenciální přínos CSII zejména s ohledem na důvod, pro který byla léčba indikována. Základními důvody pro vyzkoušení CSII jsou u pacientů s diabetem 1. typu následující:

- Trvající špatná kompenzace se snahou pacienta o spolupráci – léčba pomocí CSII může být efektivní
- Těžká inzulínová rezistence – léčba CSII může být efektivní

- Fenomén úsvitu – prokázáný i při léčbě analogy – jednoznačná indikace
- Pacient nevnímá hypoglykémie – výrazný efekt kombinace pumpy a senzoru
- Těžké hypoglykémie u pacienta s labilním diabetem (zde je nutnou podmínkou schopnost nemocného pochopit princip léčby)
- Opakované hypoglykémie při fyzické zátěži (sport, práce)
- Těhotenství (nutno s dostatečným předstihem, v prekoncepční přípravě u jinak nedokonale kompenzovaných pacientek, převod na CSII během těhotenství může nemocnou i poškodit)
- Hemodialýza – léčba CSII je efektivní, mění se rezistence, lze měnit bazální dávku

Léčba CSII je dle literárních pramenů z hlediska HbA_{1c} téměř srovnatelně účinná jako intenzifikovaná inzulínová léčba pomocí analog u pacientů s dobrou nebo výbornou kompenzací. Její účinek se zvyšuje proti intenzifikované inzulínové léčbě pomocí analog při chronické špatné kompenzaci diabetu.

V současné době jsou používána výhradně krátkodobá analogu při léčbě CSII, protože vedou k výraznějšímu poklesu HbA_{1c} (přibližně o 0,3%) ve srovnání s humánními inzulíny. Pokud je indikováno ukončení léčby pumpou pro

Závěrem

Základní požadavek udržet co nejnížší glykémie může mít nepříjemný vedlejší důsledek v podobě těžké hypoglykémie či opakovaných hypoglykemií lehčích. Hypoglykémie je detrimetální především pro funkci centrálního nervového systému. Proto je nutné vážít riziko hypoglykémie oproti riziku specifických komplikací diabetu.

Zatímco u mladých lidí, u osob středního věku a u mladších starších lidí se snažíme dosáhnout co nejnižší glykémie u osob starších 70 let musíme vždy zvažovat riziko hypoglykémie pro centrální nervový systém, zejména pro kognitivní funkce pacienta. Proto po 70 resp. 75 letech nemusí být požadavek kompenzace diabetu již tak striktní u osob, které nemají ještě vyvinuté specifické komplikace závažného stupně.

Současně je zásadní výběr takového inzulínu a inzulínového režimu, který snižuje riziko hypoglykémie při srovnatelné úrovni kompenzace diabetu. Je však třeba zdůraznit, že inzulínová analogu nevyřeší primární non-complianci pacienta. Co se týká cílových hodnot pro léčbu diabetu mellitus, u dobře kompenzovaného pacienta s diabetem nejsou vyznačeny nežádoucí účinky léčby, zejména nemá hypoglykémie. Za jakýchkoli okolností a vždy je-li glykovaný hemoglobin vyšší než 5,3%

glykovaného hemoglobinu

nezlepšení nebo i zhoršení kompenzace u těch nemocných, u nichž byla CSII zahájena přímo z léčby humánními inzulíny, je indikována intenzifikovaná inzulínová léčba pomocí analog, která může vést ke zlepšení kompenzace diabetu.

Léčba inzulínovými analogy u pacientů s diabetes mellitus 2. typu

Podrobné informace o léčbě analogy u pacientů s diabetes mellitus 2. typu jsou uvedeny v plném znění textu na webových stránkách časopisu www.sanquis.cz.

(IFCC), je nutná ze strany lékaře odezva na tuto situaci. I když ve stávajících indikačních omezeních v ČR je hranice pro přechod na terapii analogy 6,0%, Česká diabetologická společnost bude usilovat o sjednocení se světovými standardy na hodnotě 5,3% (přehled cílových hodnot viz www.diab.cz). ■

Práci „Poradní skupiny pro léčbu analogy inzulínů“ a vznik „Konsensu k léčbě inzulínovými analogy“ podpořila edukačním grantem společnost Novo Nordisk, s.r.o.

Plné znění článku a literatura: www.sanquis.cz