



## Konsensus k léčbě inzulínovými analogy

A. Adamíková, M. Anděl, M. Kvapil, J. Olšovský, T. Pelikánová, E. Račická, Z. Rušavý

### 1. Analoga inzulínu

Analoga inzulínu jsou biosynteticky připravené molekuly inzulínu, které se od humánních (HM) inzulínů liší na určitých pozicích aminokyselin a mají specifické vlastnosti. Jejich vývoj vyvolala nedokonalá farmakokinetika a farmakodynamika HM inzulínů. Dnes jsou používána ultrakrátce působící analoga aspart, glulisin, lispro a dlouze působící analoga detemir a glargin. Vyrábí se rovněž premixované směsi inzulínových analog. Inzulínová 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 inzulínů humánních, jejichž nástup je v průměru za 30 minut a doba účinku do 4 - 6 hodin po aplikaci. Důsledkem kratší doby účinkování krátkodobě působících je, že při převodu na krátkodobě působící analoga po druhé hodině od aplikace je nemocný již bez účinku inzulínu, který posiluje inzulín bazální. Proto je vhodné při převodu na analoga dávku inzulínu krátkodobého o snížit o jednu pětinu až jednu třetinu, většinou je však současně potřeba zvýšit dávku inzulínu bazálního.

Krátkodobá analoga inzulínu se aplikují 15 minut před jídlem, je možné je aplikovat i se začátkem jídla, eventuálně i během jídla a po jídle.

Dlouhodobá analoga inzulínu mají predikovatelnější stabilnější postupné uvolňování do krevního oběhu. Díky tomu je možné 1 - 2 dávkami mnohem lépe napodobit bazální sekreci inzulínu, než je tomu u inzulínů humánních.

U některých pacientů je při převodu na léčbu inzulínovými analogy možno očekávat i snížení celkové dávky inzulínu při zachování nebo dokonce i zlepšení kompenzace diabetu.

Pro svou charakteristickou farmakokinetiku jsou krátkodobě účinná analoga v současnosti jednoznačně typem inzulínu volby pro použití do tzv. inzulínových pump (kontinuální subkutánní infúze inzulínu; CSII).

Řada studií prokázala, že prosté převedení na léčbu analogy humánních inzulínů sice nevede jednoznačně k lepším hodnotám HbA<sub>1c</sub>, 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.**

Dlouhodobá inzulínová analoga mají zřetelně plošší průběh účinku ve srovnání s klasickým humánním NPH inzulínem.

Samozřejmostí při podávání jak humánních inzulínů, tak inzulínových analog je jejich podávání pomocí inzulínových aplikátorů, což představuje přesnou a pro pacienty šetrnou metodu aplikace inzulínu.

**Premixovaná analoga** snižují náročnost na léčbu zejména pacientů vyššího věku se stabilním způsobem života. Vlastností těchto inzulínů, které mají nástup účinku za 10-20 minut po podání s maximem účinku 1-4 hodiny dle poměru rychlé působícího analoga a pomalu působícího analoga, je prokázané snížení rizika hypoglykémie u starších pacientů. Tato léčba většinou umožňuje používat jeden druh inzulínového aplikátoru.

Bezpečnost inzulínových analog je diskutována především s ohledem na jejich možné promitogenní působení. Z tohoto hlediska jsou vyřazována již 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 ve všech stádiích těhotenství byl již povolen krátkodobý analog inzulínu aspart, s inzulímem lispro v těhotenství jsou také velké zkušenosti. 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 inzulínu může být u jednoho nemocného zejména zlepšení kompenzace a u druhého pak snížení rizika hypoglykémie.

## 2. Léčba inzulínovými analogy u pacientů s diabetes mellitus 1. typu

Diabetes mellitus 1. typu (DM 1) je důsledek autoimunní inzulinidy – zánětu Langerhansových ostrůvků pankreatu, v jejímž důsledku sekrece inzulínu 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 decenniu.

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 inzulínu má celou řadu důsledků, spojených s rozvojem hyperglykémie, polyurie, ketoacidózy, katabolizmu 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 inzulín Bersonem a Yalowovou v roce 1959 dovolil kvantifikovat inzulínovou sekreci, popsat její bazální i stimulovanou složku a otevřít tak prostor pro fyziologickou substituci inzulínu. Principiálním přístupem pro terapii diabetu 1. typu se stala fyziologická substituce inzulínu, prováděná na podkladě simulace fyziologické sekrece inzulínu u zdravých. Díky tomu je u většiny nemocných diabetem 1. typu podáván inzulín v systému intenzifikované terapie, která je charakterizována podáváním inzulínu bazálního, zpravidla v 1 – 2 dávkách (většinou před spaním a ráno) a inzulínu preprandiálního, podávaného 30 – 15 minut před jídlem. Podobný režim můžeme nabídnout i nemocným léčeným inzulínovou pumpou, v odborné terminologii mluvíme o bazální rychlosti inzulínu (v U/hod) a o bolusové dávce (v U).

Systémy podávání inzulínu intenzifikovanou terapií či pumpou jsou základním 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.

### 2.1 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 inzulínu apod).

K převodu z humánních inzulínů 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, tam, kde jsou problémem postprandiální hyperglykémie, nebo interprandiální hypoglykémie
- Cílem převodu na léčbu analogy může být potřeba redukce hmotnosti (zde s výhodou zejména inzulín detemir).

- Dlouhodobá analoga je nutno upřednostňovat v případech, kdy za pomoci humánních inzulínů nelze dosáhnout uspokojivých glykemií ráno nalačno, případně při výskytu 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.** Z tohoto důvodu je indikací převodu z humánního inzulínu NPH na dlouhodobě účinný analog i stávající léčba krátkodobě účinným analogem.

- Typickou indikací k převodu na léčbu analogy je tzv. labilní diabetes mellitus.

- Indikací k léčbě analogy mohou být i hypoglykémie při sportu (vstřebávání glarginu není ovlivněno intenzitou fyzické aktivity)

## 2.2 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 U) krátkodobého analoga preprandiálně a tyto individuálně upravovat dle citlivosti nemocného na účinek inzulínu 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 (v počtu dávek jídla a objemu přijatých sacharidů) musí velikost dávek inzulínu kopírovat proporcionalitu rozdělení jídla v průběhu dne. Současně zahajujeme i podávání malé dávky (8 - 10 U) 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 inzulínu). Při aplikaci inzulínu glargin stačí v naprosté většině případů aplikace jednou denně, u inzulínu detemir je u pacientů s vyhaslou sekrecí nutná aplikace dvakrát denně.

V případě převodu z humánního inzulínu na analoga většinou vycházíme z dosavadní dávky inzulínu. Úpravy provádíme podle stejných pravidel. Poměr potřeby krátkodobého a dlouhodobého analoga se blíží 50% : 50% (odpovídá fyziologickému poměru sekrece bazální a postprandiální u zdravé osoby). V případě že byl pacient na dvou dávkách inzulínu NPH se tedy obvykle výrazně nemění, v případě, že měl jen jednu dávku NPH inzulínu dochází většinou k navyšování dlouhodobě působícího analoga na úkor snižování krátkodobě působícího analoga. Je však nutné respektovat individuální rozdíly.

## 2.3 Principy terapie analogy u pacientů s diabetem 1. typu

Taktika převodu z terapie humánními inzulíny (krátce působící inzulíny + NPH inzulínu) na inzulínová analoga (ultrkrátce působící inzulíny + detemir/glargin) se liší podle počtu aplikací bazálního analoga inzulínu.

### *Jedna dávka bazálního analoga inzulínu*

Při návrhu léčby analogy je vhodné vycházet z následujících principů

- Celková denní dávka inzulínu se nezmění
- Poměr bazální a bolusové dávky bude asi 50% : 50% celkové denní dávky
- Dávka bazálního inzulínu
  - a) Pokud měl nemocný NPH v 1 dávce na noc, pak je úvodní dávka bazálního analoga stejná nebo asi o 10 - 20% vyšší než byla původní dávka NPH inzulínu.
  - b) 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 v tomto případě vhodné ponechat inzulín rozdělený do dvou denních dávek).
- Doba aplikace: Na rozdíl od NPH inzulínu, který v intenzifikovaném režimu musíme podávat na noc (ve 22 hod), je možné bazální analog aplikovat již

ve večerních hodinách před večeří. Inzulín glargin můžeme podávat libovolně (ráno nebo večer).

- Dávkování ultrakrátce působících analogů přizpůsobíme změnám v dávce bazálního inzulínu.

Další postup vychází z principu titrace základní dávky inzulínu.

- Doladíme dávky bazálního a ultrakrátce působícího inzulínu. Úpravy dávek provádí nemocný sám na základě selfmonitoringu glykemií.
- Dávku bazálního inzulínu večer upravujeme podle lačné glykémie, event. podle glykémie v noci mezi 2-3 hodinou.
- Cílem je dosáhnout hodnot glykémie nalačno mezi 4-6 mmol/l, bez nočních hypoglykemií.
- Pokud je hodnota glykémie nalačno nad 6 mmol/l, zvyšujeme večerní dávku bazálního inzulínu o 1-2 U. Dávku měníme nejdříve za tři dny po poslední změně.
- Pokud se objeví noční hypoglykémie snížíme dávku na poslední bezpečnou.
- Dávky ultrakrátce působícího inzulínu 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 postprandiální glykémie mezi 6-8 mmol/l, vzestup glykémie po jídle maximálně o 2 mmol/l.

#### *Dvě dávky bazálního analogu inzulínu*

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

Při návrhu léčby je vhodné vycházet z následujících principů

- Celková denní dávka inzulínu se nezmění
- Poměr bazální a bolusové dávky bude asi 2:1
- Jednotlivé dávky ultrakrátčných analogů 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 ultrakrátce 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.

#### 2.4 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 pacient** může být v případě krátkých analog skutečnost, že je dlouhodobě zvyklý na klasický inzulín a není schopen modifikovat léčbu, má hypoglykémie po jídle, nebo mu krátký analog „nedotahuje“. Mohou to být také paradoxně a výjimečně hypoglykémie u nemocných s těžkou viscerální neuropatií s poruchou evakuací žaludku. Pokud si pacient stěžuje na nízkou účinnost

dlouhodobého analoga, je příčinou obvykle nedostatečná dávka bazálního analoga, která v takovém případě nedosahuje obvykle ani 30% celkové dávky inzulínu.

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 analoga.

- Trvající špatná kompenzace po převedení na inzulínová analoga, špatná compliance – pacient se neměří, glykémie výrazně kolísají/ 24 hod a převedení na analoga provedeno lékařem z určité beznaděje pro chronickou výraznou dekompenzaci diabetu. Pokud nejsou jiné důvody, které ospravedlňují léčbu analogy (snížení počtu hypoglykemií) je indikováno ukončit léčbu a vrátit se zpět na humánní inzulíny. 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 pozornosti 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, Addisonova nemoc, coeliakie, deprese, laktózová intolerance, inzulínová rezistence atd.), Někdy se jí však podaří odhalit pouze velmi pečlivým a opakovaným vyšetřením pacienta, terapie a životního režimu (kolísání glykemií, opakované hypoglykémie).

Pokud byla indikací špatná kompenzace je indikována léčba inzulínovou pumpou, pokud pacient s léčbou souhlasí a pokud léčbu zvládá. Pokud není možná léčba pumpou, je nutné ukončení léčby analogy zvážit individuálně. U některých, zvláště mladších pacientů může ukončení léčby analogy způsobit podstatné zhoršení kompenzace navozením pocitu beznaděje (podobně tomu může být 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, že dojde k snížení počtu hypoglykemií je indikováno v léčbě pokračovat i když je to jediný pozitivní ukazatel léčby. Pokud nedojde k snížení počtu hypoglykemií je indikována léčba pomocí pumpy, nebo izolovaná transplantace pankreatu. Zvláštním případem jsou hypoglykémie vznikající při sportu – pokud nedojde k snížení počtu hypoglykemií při sportu je indikována léčba CSII.

## 2.5 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 v současnosti 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 (např. hypoglykémie při sportu, nebo prekoncepční příprava) je převod na léčbu CSII vhodný.

Z hlediska odborného 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 tato léčba indikována. Základními důvody pro vyzkoušení CSII jsou u pacientů s diabetem 1. typu následující situace:

- 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 (podmínkou je schopnost nemocného pochopit princip léčby)
- opakované hypoglykémie při fyzické zátěži (sportu, 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<sub>1c</sub> 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 analoga při léčbě CSII, protože vedou k výraznějšímu poklesu HbA<sub>1c</sub> (přibližně o 0,3%) ve srovnání s humánními inzulíny. Pokud je indikováno ukončení léčby pumpou pro 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.

### 3. Léčba inzulínovými analogy u pacientů s diabetes mellitus 2. typu

Diabetes mellitus 2. typu je progresivní nemoc, u které s délkou trvání funkce beta buněk klesá. Exogenní inzulín v léčbě normalizuje glykémii jednak tím, že nahradí chybějící 1. fázi inzulínové sekrece (nahradí nedostatečné zvýšení sekrece endogenního inzulínu v postprandiálním období). Exogenně podaný inzulín také upravuje inzulínovou rezistenci v adipocytech.

U většiny pacientů s diabetem 2. typu, kteří jsou vyššího věku, znamená přechod z dosavadní léčby dietou a perorálními antidiabetiky na léčbu inzulínem závažnou změnu, která u nich většinou vyvolává značné obavy - obavy z neznámého, obavy z aplikace injekcí, z hypoglykemií. Mnozí z nich začnou teprve svou nemoc vnímat jako něco závažného, jako nemoc, kterou je třeba skutečně léčit.

Z hlediska farmakokinetického a farmakodynamického není rozdíl mezi účinkem inzulínových analog u pacientů s diabetem 1. a 2. typu, nicméně, naprostá odlišnost patofyziologie obou chorob se promítá i do odlišné koncepce léčby inzulínem obecně, inzulínovými analogy pak obzvláště. Používaná taktika léčby inzulínem u DM 2. typu využívá čtyř základních režimů, tzv. bazální inzulín (déle účinkující inzulín obvykle před spaním), komplementární inzulín (malé dávky krátkodobě působícího inzulínu k jídlu), premixované inzulíny (s různým poměrem obou složek), režim bazál – bolus (obdobu intenzifikované inzulínové léčby u pacientů s diabetem 1. typu, avšak s menší volností v úpravě dávek inzulínu a diety). Ve všech zmíněných režimech přináší využití analog výhody pro pacienty.

#### 3.1 Indikace inzulínových analog u pacientů s diabetem 2. typu

V České republice jsou inzulínová analoga u pacientů s diabetem 2. typu zatím oficiálně léčbou druhé volby po humánních inzulínech, což není z odborného hlediska správné. K převodu z humánních inzulínů na analoga jsou **obecně** indikováni ti pacienti, u kterých nelze stávající léčbou dosáhnout cílových hodnot metabolické kompenzace. Konkrétním důvodem je pak nedostatečná metabolická kompenzace nebo opakované časté hypoglykémie, zejména noční. Pro léčbu analogy u pacientů s diabetem 2. typu platí stejná zásada, jako pro léčbu humánními inzulíny – pokud je to možné, **vždy** kombinujeme s léčbou metforminem.

Cílem převodu na inzulínová analoga je také řešení specifických problémů terapie:

- významný přírůstek tělesné hmotnosti při léčbě humánními inzulíny (s výhodou léčba detemirem)

- optimalizace léčby postprandiální glykémie krátkodobým analogem, kdy pacient z důvodů objektivních či subjektivních nemůže dodržet časový odstup aplikace inzulínu mezi jídlem aplikací inzulínu. Použití krátkodobého analoga u mladších pacientů s náročnějšími profesemi přispěje k větší flexibilitě a bezpečnosti léčby a lepší kvalitu jejich života.

- u pacientů, jejich celkový psychosociální a zdravotní status je limituje v použití fyziologického jinak indikovaného terapeutického režimu bazál - bolus, je použití

analogových premixovaných inzulínů v léčbě bezpečnější proti humánním premixovaným inzulínům.

### 3.2 Podmínky realizace úspěšné léčby analogy u pacientů s diabetem 2. typu

Při rozhodnutí o změně léčby na inzulínová analoga je nutné individualizovat pacientovy cíle léčby dle jeho životního režimu, jeho životní prognózy a jeho možností a ochoty k aktivní spolupráci v léčbě. Ve vlastním návrhu terapie a její realizaci je třeba **spolupracovat s pacientem**. Ověřenými titračními schémata pacienty lze edukovat k samostatnější a zároveň **bezpečnější léčbě** při použití analog oproti humánním inzulínům.

Optimální využití potenciálu léčby analogy můžeme očekávat u nemocného, který **aktivně** spolupracuje a kterému dle vyhodnocení dosavadní historie průběhu jeho nemoci stanovíme **individuální cíle léčby** a tak zvolíme vhodnou **léčebnou taktiku**.

### 3.3 Zahájení terapie analogy u pacientů s diabetem 2. typu

Při volbě analogu a režimu aplikace je třeba vycházet ze znalosti glykémie nalačno a postprandiální, celkové kompenzace, potenciálního rizika vyplývajícího z případné hypoglykémie, životosprávy nemocného, jeho životního režimu a schopnosti aplikovat úpravu dávky v běžném životě. U jednoho a téhož pacienta můžeme v průběhu času vystřídat všechny režimy aplikace analog, kritériem správnosti volby je vždy výsledek, a to, že se režimy postupně mění, je důsledkem průběhu diabetu anebo správnou snahou o hledání optimálního léčebného schématu.

Výhodou bazálního analogu je jednoduchost, bezpečnost (minimální riziko hypoglykémie), nevýhodou nemožnost normalizace postprandiální glykémie u pacientů s výrazně sníženou prandiální sekrecí inzulínu. Proto je tento režim volbou v počátku průběhu diabetu, zejména, je – li u pacientů vysoká glykémie nalačno. Je tak vhodný jako iniciace léčby inzulínem u špatně kompenzovaného nemocného. Vždy v kombinaci s perorálními antidiabetiky.

Dvě dávky premixovaného inzulínu jsou potenciálně stejně účinné jako předchozí režim, zvyšuje se ale riziko hypoglykémie. Jsou ideální pro pacienty se selhávající prandiální sekrecí inzulínu, u nichž není individuálně stanovený cíl kompenzace nejpřísnější. Vždy s metforminem (není – li kontraindikace).

Komplementární léčby (prandiální bolusy analogu) je vhodná u aktivních osob, s nízkou glykemií nalačno a vysokým vzestupem postprandiálně. Jedná s o menšinu nemocných. Prakticky vždy s perorálními antidiabetiky ovlivňujícími inzulínovou senzitivitu (metformin, glitazony)

Režim bazál/bolus pro menšinu motivovaných nemocných se selhávající sekrecí inzulínu. Většinou jako ultimum refugium

### 3.4 Principy terapie analogy u pacientů s diabetem 2. typu

Pro režim bazálního inzulínu se zahajovací dávka dlouhodobě působícího analogu pohybuje kolem 10 U/24 hodin nebo 0,1 až 0,2 U/kg/den. Podává se obvykle v jedné dávce před spaním (22 hodin), je však možná aplikace před večeří. Další možností je podat premixovaný analog v dávce 12 U před večeří s ponechaným sekretagogem před snídaní a/nebo s biquanidy ve dvojí až trojí denní dávce. V případě, že pacient souhlasí a je schopen aplikace 2x denně, podáváme premixovaný inzulín s analogem před snídaní a před večeří v dávce 6 U, jestliže je glykémie nalačno  $\geq 10$  mmol/l nebo 5 U při glykémii nalačno  $< 10$  mmol/l. Terapie metforminem je vždy (pokud nejsou kontraindikace) ponechána, ostatní léčba perorálními antidiabetiky je odvislá od aktuální situace a individuálního cíle léčby. Při terapii inzulínem v jedné dávce večer kontrolujeme glykémie před snídaní, v případě 2 dávek inzulínu denně kontrolujeme glykémie před snídaní, obědem, večeří a před spaním.

Léčba inzulínovými analogy je u pacientů s diabetem 2. typu postavena na tzv. **titraci**. Protože inzulínová analogia snižují riziko hypoglykémie, a protože diabetes 2. typu je ze své podstaty stabilní nemoc, je možné na základě opakovaných měření glykémie upravit dávku analogia tak, aby se bezpečně dosáhlo co nejtěsnější kompenzace. Proto byla vytvořena tzv. titrační schémata. Tato schémata jsou však určena pro situace, kdy je cílem dosažení těsné kompenzace.

Terapie bazálním analogem (jedna dávka inzulínu večer či před spaním):

- detemir v jedné denní dávce („algoritmus 303“):
  - glykémie nalačno < 4,4 mmol/l: snížit o 3 U
  - glykémie nalačno 4,4-6,1 mmol/l: ponechat dávku
  - glykémie nalačno > 6,1: zvýšit dávku o 3U
- glargin v jedné denní dávce: průměrná glykémie nalačno ve 3 po sobě jdoucích dnech > 5,5 mmol/l: zvýšit dávku o 2 U. Pokud se objeví noční hypoglykémie snížíme dávku na poslední bezpečnou.

- premixovaný analog v jedné dávce: zvyšovat dávky o 2 – 3 U každé 3-4 dny k dosažení požadovaných hodnot glykemií

Terapie premixovaným analogem dvakrát denně

Glykémie nalačno nebo před večeří:

- > 10 mmol/l: zvýšit dávku o 6-9 U
- 7,7 – 10 mmol/l: zvýšit dávku o 4-6 U
- 5,0 – 7,7 mmol/l: zvýšit dávku o 2-3 U
- 4,0 - 5,0 mmol/l: ponechat dávku
- < 4,0 mmol/l: snížit dávku o 2-3 U

Terapie komplementární - prandiální bolus

Dávky krátkodobého inzulínového analogia upravujeme dle glykémie 1 hodinu po jídle k dosažení požadovaných cílů. Změny dávky se pohybují obvykle o  $\pm 2$  U.

### 3.5 Intenzifikace terapie analogy u pacientů s diabetem 2. typu

V případě, že se předchozím způsobem dosáhne hodnoty glykémie nalačno pod 6 mmol/l, ale přetrvává  $HbA_{1c} > 5,3\%$  a glykémie po jídle nad 7,5 mmol/l, doporučuje se přechodně monitorovat glykémie 4 - 8x denně s následujícím postupem:

- jestliže je aplikován premixovaný inzulín v jedné dávce, přidat 6 U jako druhou dávku před snídaní, pokud jsou hyperglykémie před večeří
- jestliže je aplikován dlouhodobě účinkující analog přidat krátkodobý inzulínový analog v dávce 6 U před každým jídlem, pokud jsou postprandiální hyperglykémie
- sekretagoga musí být vysazena, biquanidy/glitazony je nutno ponechat
- dávky inzulínu se postupně upravují k dosažení požadovaných cílů

Pokud nastavujeme u pacienta přímo režim/bazál bolus tj. kombinace krátkodobého inzulínového analogia a dlouhodobého inzulínového analogia např. za hospitalizace z předchozího režimu aplikace jen krátkodobého humánního inzulínu, je nutné při určení dávky zachovávat přibližný poměr mezi dávkou bazálního analogia a bolusy preprandiálního analogia 50:50.

Obdobným způsobem provádíme převod z konvenčního režimu (ráno a večer bolusový inzulín, 1-2x denně NPH inzulín) na intenzifikovaný režim bazál/bolus. Spočítáme spotřebu humánního inzulínu za 24 hodin. Rozdělíme v poměru 50:50. Dávku dlouhodobého analogia, které podáme před spaním přibližně o 10-20% snížíme. K večeří ještě aplikujeme krátkodobý humánní inzulín z původního konvenčního režimu. Dávku krátkodobého analogia rovněž snížíme o 10 - 20% pod původní polovinu denní spotřeby, rozdělíme na 3 dávky k hlavním jídlům, první dávku podáme se snídaní druhý den po aplikaci bazálního analogia. Dávky upravíme dle selfmonitoringu 4x denně, je vhodná i kontrola noční glykémie mezi 2-3 hodinou ranní.



### 3.6 Úprava životosprávy

Program péče o diabetika 2. typu s inzulínoterapií zahrnuje opakovanou edukaci, pravidelnou fyzickou aktivitu, pokračování v redukci hmotnosti, v dietě u pacientů schopných bezpečně spolupracovat i změny dávek inzulínu dle změny množství jídla. Hlavní zásadou je důsledná prevence hypoglykemií pomocí selfmonitoringu s úpravami dávek inzulínu. Inzulínový režim vždy je nutno vždy přizpůsobit životnímu režimu pacienta, jeho aktivitě, pracovním povinnostem a adherenci k terapii. Opačný postup, zvláště u starších diabetiků, nemívá úspěch.

### 3.7 Ukončení terapie analogy u pacientů s diabetem 2. typu

Diabetes 2. typu se vyvíjí, v krátkodobém horizontu je sice stabilní, v delším časovém úseku se však mění patofyziologické poměry v organismu a proto je nutno měnit i terapii. V obecné rovině je indikováno ukončení analogy tam, kde nedošlo po jejich zavedení k naplnění důvodů, které byly podnětem k iniciaci terapie. Nicméně, pokud bude pacient od začátku léčen inzulínovými analogy je pouze obtíženo vyhovět uvedené tezi. Mnohem více, než u pacientů s diabetem 1. typu je nutno volit v léčbě diabetu 2. typu přísně individuální režim, proto i pro léčbu analogy v tomto případě platí, že správná je ta indikace, kdy pacient dosáhne stanoveného cíle bez závažných nežádoucích účinků. Pak ale není obvykle nutno přerušovat tuto léčbu.

## 5. Edukace

Základem léčby diabetes mellitus 1. i 2. typu je edukace nemocného. Tato skutečnost nabývá ještě větší důležitosti v případě převodu pacientů na léčbu inzulínovými analogy. Výměna humánního inzulínu za krátkodobě účinkující inzulínový analog vyžaduje edukaci nemocného jednak k potřebě bezprostřední aplikace inzulínu před jídlem, dále k potřebě aplikace takového inzulínu před každým jídlem, takže vyžaduje často větší zásah do diety nemocného – počtu dávek jídla. Také přechod na dlouhodobý analog z NPH inzulínu vyžaduje podrobnou edukaci, a to zejména v principu titrace dávky, snížení rizika hypoglykémie a v doporučeních týkajících se 2. večeře. Léčba analogy je nová kvalita pro lékaře i pacienta. V tomto případě je nutno vždy

- probrat s pacientem jeho životní režim a životosprávu
- reedukovat principy diabetické diety a životosprávy obecně
- edukovat o hypoglykémii
- edukovat či reedukovat principy selfmonitoringu
- vysvětlit nemocnému principy účinku analog, farmakokinetiku, farmakodynamiku (nejlépe s grafickým vyjádřením)
- domluvit se na individuálních cílech léčby, frekvenci nutných kontrol

## 6. Závěr

Základní požadavek udržet co nejnižší glykémie respektive co nejnižší hodnoty glykovaného hemoglobinu může mít nepříjemný vedlejší důsledek v podobě těžké hypoglykémie či opakovaných hypoglykemií lehčích. Hypoglykémie je detrimentální především pro funkci centrálního nervového systému. Z tohoto hlediska 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 věku musíme vždy zvažovat riziko hypoglykémie pro centrální nervový systém, zejména pro kognitivní funkce pacienta. Proto po 70 resp. 75 letech věku nemusí být požadavek již tak striktní s cíli kompenzace diabetu u osob, které nemají ještě vyvinuty specifické komplikace závažného stupně. Současně považujeme za zásadní výběr takového inzulínu, a takového inzulínového režimu, který snižuje riziko hypoglykémie při srovnatelné úrovni kompenzace diabetu. Je však třeba zdůraznit, že

**inzulínová analoga nevyřeší primární non – complianci pacienta**, mohou však lepší spolupráci pacienta napomoci.

## 7.Cílové hodnoty pro léčbu diabetes mellitus

Dobře kompenzovaný pacient s diabetem dosahuje nejen v tabulce uvedených hodnot, ale nejsou u něj vyznačeny nežádoucí účinky léčby, zejména nemá hypoglykémie. Za jakýchkoliv okolností a vždy, je – li glykovaný hemoglobin vyšší než 5,3% (IFCC), je nutná ze strany lékaře akce, odezva na tuto situaci – ať je to prohloubení edukace, úprava dávkování stávající léčby nebo její změna, nebo také pouze podrobný rozbor možných příčin s pacientem. I když ve stávajících indikačních omezeních v ČR je uvedena pro přechod na terapii analogy hranice 6,0%, ČDS bude usilovat o to, aby se tato hranice sjednotila se světovými standardy na hodnotě 5,3%.

<b>Rámcová kritéria kompenzace a cíle léčby u dospělých diabetiků</b>	
Glykemie na lačno* (mmol/l)	4,0 – 6,0
Glykemie po jídle** (mmol/l)	5,0 - 7,5
HbA <sub>1c</sub> (%) dle DCCT	<6,5
Dle IFCC (od 1.1.2004)	<4,5
Celkový cholesterol (mmol/l)	<4,5
HDL – cholesterol (mmol/l)	>1,1
LDL – cholesterol (mmol/l)	<2,5
Triacylglyceroly (mmol/l)	<1,6
Hmotnostní index muži (BMI, kg/m <sup>2</sup> )	21-25
ženy	20-24
Obvod pasu muži (cm)	<80
ženy	<94
Krevní tlak (mmHg)	<130/80

\* Glykemie stanovená v kapilární krvi aspoň po osmihodinovém lačnění

\*\* Glykemie stanovená v kapilární krvi za 60 - 120 min po jídle

LDL: u pacientů po kardiovaskulární příhodě pod 2,0 mmol/l

U pacientů s nadváhou a obezitou je primárním cílem snížení hmotnosti o 5 – 10% s následnou stabilizací

### 7.Literatura

Arshag D, Narrative Review: A Rational Approach to Starting Insulin Therapy. Annals of Internal Medicine, vol 145, no 2:125-135

Chapman T. et al. Insulin Detemir. A Review of its Use in the Management of Type 1 and 2 Diabetes Mellitus. Drugs 2004; 64 (22): 2577-2595

Choe Ch. et al. New Therapeutic Options for Treating Type-2

Diabetes: A Review of Insulin Analogs and Premixed Insulin Analogs. *Journal of the National Medical Association* vol. 99, No. 4, April 2007

Garber A. J. et al Premixed Insulin Analogues for the Treatment of Diabetes Mellitus. *Drugs* 2006; 66 (1): 31-49

Gough S. C. L. et al. A review of human and analogue insulin trials, *Diabetes Research and Clinical Practice* 2006

Haycox A. et al. Insulin Aspart: An Evidence-Based Medicine Review. *Clin Drug Invest* 2004; 24 (12): 695-717

Heise T. et al. Lower Within-Subject Variability of Insulin Detemir in Comparison to NPH Insulin and Insulin Glargine in People with Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2004;53(6):1614-20

Hermansen K. et al. 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(4):622-9

Hirsch I. B. et al. Insulin Analogues. *N Engl J Med* 2005;352:174-83.

Holman R. R. et al. Addition of Biphasic, Prandial, or Basal Insulin to Oral Therapy in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 2007

Horvath K. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus (Review). *The Cochrane Library* 2007, Issue 2

Kamal A. D. et al. Safety and side effects of the insulin analogues. *Expert Opin. Drug Saf.* (2006) 5(1)

Riddle M.C. et al. The Treat-to-Target Trial. Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 26:3080–3086, 2003

Rolla A. R. et al. Practical Approaches to Insulin Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus with Premixed Insulin Analogues. *Clinical Therapeutics*, vol. 27, no 8, 2005

Rosenstock J. et al: A randomized, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargin when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008; 51: 408-416

Siebenhofer, A. 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) 47:1895–1905

Strange P. et al. Treat-to-Target Insulin Titration Algorithms When Initiating Long or Intermediate Acting Insulin in Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology* Volume 1, Issue 4, July 2007

Yokoyama H. et al. Efficacy of conversion from bedtime NPH insulin to morning insulin glargine in type 2 diabetic patients on basal-prandial insulin therapy. *Diabetes Research and Clinical Practice* 73 (2006) 35–40

The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions

and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. The New England Journal of Medicine. December 22, 2005, vol. 353, no. 25.

The DECODE Study Group. Glucose Tolerance and Cardiovascular Mortality. Comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. Arch Intern Med 2001, 161: 397-404

Standardy péče o diabetes mellitus 1. typu. ČDS 2007

Standardy péče o diabetes mellitus 2. typu. ČDS 2007

Global Guideline for Type 2 Diabetes. IDF 2005

ACE/AACE Diabetes Road Map Task Force. Road maps to achieve glycemic control in type 2 diabetes mellitus. Endocrine Practice Vol 13 No. 3, 2007

Souhrn údajů o přípravku, Apidra (inzulin glulisin)

Souhrn údajů o přípravku, Humalog (inzulin lispro)

Souhrn údajů o přípravku, NovoRapid (inzulin aspart)

Souhrn údajů o přípravku, Humalog Mix 25, 50, 70 (inzulin lispro mix 25, 50, 70)

Souhrn údajů o přípravku, NovoMix 30 (bifazický inzulin aspart)

Souhrn údajů o přípravku, Lantus (inzulin glargin)

Souhrn údajů o přípravku, Levemir (inzulin detemir)