

Proč inzulinový analog lispro v koncentraci 200 U/ml?

Denisa Janíčková Žďárská, Milan Kvapil

Interní klinika FN v Motole a 2. LF UK, Praha

Klin Farmakol Farm 2015; 29(3): 113–114

Úvod

První inzulin určený k léčbě pacientů byl animálního původu, získával se ze slinivky skotu a vepřů. Od hrubě separovaných animálních inzulinů přes vysoce purifikované animální inzuliny monokomponentní k biotechnologické přípravě humánního (HM) inzulinu vedla poměrně dlouhá cesta. HM inzulin byl očekávaným ideálním preparátem. Zdálo se samozřejmé, že inzulin kompletně shodný s lidským bude pro terapii přínosem. Avšak v době, kdy byly biotechnologicky konečně připraveny a do klinické praxe uvedeny HM inzuliny, přemýšlela vědecká obec o tom, jak se léčba „lidským“ inzulinem liší od zavedeného způsobu – vyvstala podezření, že hypoglykémie jsou „jiné“, nebezpečnější. Jako vždy, když je do praxe zaváděno něco nového, a zejména převratného. Žádné nebezpečí se neprokázalo, naopak, trochu paradoxně, poté, co medicína mohla používat exogenní inzulin identický s tím, který si vytváří lidské tělo, zjistila, že ani toto není ideální způsob, jak nahradit plnohodnotně sekreci endogenního inzulinu. Sofistikovanými výzkumy se ukázalo, že zejména krátkodobě účinný (krystalický, regular) inzulin

vytváří po podkožní aplikaci hexamery, a z těch se teprve postupně uvolňuje do oběhu. Proto se tolik lišila (a stále se liší) farmakokinetika a zejména na farmakodynamiku podkožně aplikovaného rychle účinkujícího HM inzulinu od endogenně secernovaného inzulinu uvolněného do portálního oběhu z β buněk.

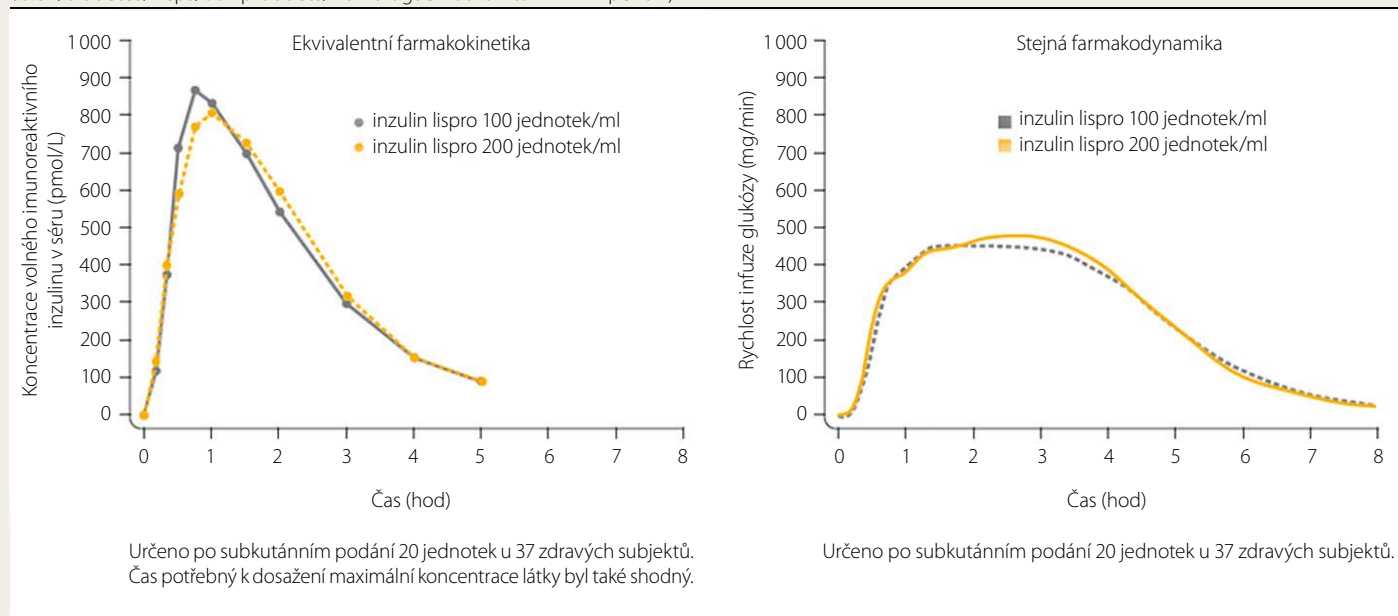
Tak trochu oklikou se medicína dostala opět tam, kde začala – podobné molekuly inzulinu lidskému ze zdrojů animálních byly nahrazeny podobnými molekulami lidského inzulinu uměle vytvořenými – analogy. První inzulinový analog byl inzulin lispro. Po subkutánní aplikaci se ihned vstřebával, nástup jeho účinku a vrchol účinnosti nastupovaly mnohem dříve, než po aplikaci téže dávky inzulinu HM. Zavedení inzulinu lispro také změnilo léčbu zejména diabetu 1. typu. Vyvstala nutnost vyvinout takový inzulin, který by nahradil bazální sekreci vyrovnaně po celých 24 hodin.

Souběžně s vývojem HM inzulinů se začala vyvíjet i technologie aplikace inzulinu. Pamětníci mezi lékaři vzpomínají, že po nástupu do práce nechápali, proč se inzulin počítá na jednotky a dávákuje vždy po 4 jednotkách. Vysvětlení pro ně bylo zářející – při koncentraci 40 U/ml

a aplikaci 2 ml stříkačkami to byl nejmenší krok, který bylo s jistou mírou přesnosti možno „natahnout“. Práce z tehdejší doby udávají variabilitu aplikované dávky inzulinu v desítkách procent. Brzo se však objevily „inzulinky“, jednorázové stříkačky kalibrované pro inzulin, u kterých byl jeden dílek ekvivalentem jedné jednotky. V té době se objevily i nově vyvinuté aplikátory inzulinu (inzulinová pera). Do těchto aplikátorů se však (vyjma typu MADI doc. Chlupa) používaly náplně s inzulinem v koncentraci 100 U/ml. Podobně vysokou koncentraci inzulinu potřebovaly i inzulinové pumpy. Tak nějak samozřejmě se přešlo na univerzální koncentraci 100 U/ml i pro aplikaci inzulinovými stříkačkami.

Jako ve všech oblastech lidského konání, vědecký pokrok ovlivňuje reálnou praxi a poznatky z ní zpětně ovlivňují další výzkum, i při popisu vývoje nových inzulinů a aplikační techniky je třeba připomenout, že se vzájemně ovlivňovala praxe a teorie. Jestliže je inzulin používán jenom pro dosažení asymptomatického stavu, není potřeba přesné dávkování. Pokud je žádoucím výsledkem napodobení fyziologické sekrece inzulinu a normoglykémie, musí být možnosti

Obrázek 1. Porovnání farmakodynamiky a farmakokinetiky inzulinového analoga lispro v koncentraci 100 a 200 U/ml (upraveno podle <https://www.lillypro.co.uk/diabetes/hcps/our-products/humalogae-200-units-ml-kwikipentm>)



dávkování inzulínu velmi přesné. Tato skutečnost se stala významnou v okamžiku, kdy bylo prokázáno, že zlepšení kompenzace a napodobení fyziologické sekrece inzulínu snižuje riziko mikrovaskulárních komplikací (1).

Krátkodobě účinkující analog inzulínu lispro v koncentraci 200 U/ml

V době zavedení prvního krátkodobě účinného analogu inzulínu lispro bylo nutné pacientům při převodu z HM inzulínu vysvětlovat, že jedna jednotka obou typů inzulínů je si sice rovna, protože je však doba účinku analogu lispro zhruba poloviční, je „intenzita“ účinku zdánlivě vyšší. U pacientů s trvale vysokou glykemií, neuspokojivě kompenzovaných, byla tato skutečnost z hlediska praktického a klinického irelevantní. U pacientů poměrně dobře kompenzovaných, kdy cílem bylo citlivější zvládnutí postprandiálních glykemií, však rozdíl v „intenzitě“ mohl vést ke špatnému odhadu správné dávky (zvláště při další změně – době aplikace před jídlem) a následné hypoglykémii. Pro laika to není jednoduché pochopit – jednotka jako jednotka, a přitom vlastně stejná dávka inzulínu snižuje postprandiální glykémii více. Nejnázornější bylo vše pacientům nakreslit a vysvětlit na obrázku.

V současnosti je i v České republice k dispozici inzulínový analog lispro v koncentraci 200 U/ml. Zvýšení koncentrace nezměnilo ani farmakokinetiku, ani farmakodynamiku v porovnání s koncentrací 100 U/ml (obrázek 1). Jedna jednotka analogu lispro 100 U/ml je i z klinického pohledu rovna jedné jednotce analogu lispro 200 U/ml. K dispozici je pouze v předplněném inzulínovém aplikátoru Humalog 200 U/ml KwikPen (2).

Důvody pro zavedení vyšší koncentrace inzulínového analogu lispro jsou mnohé, dva považujeme za meritorní. Jsou pacienti, u nichž je nutná aplikace vyšších dávek inzulínu. Pak je logickou cestou použití vyšší koncentrace inzulínu, která je

provázena menší bolestivostí. Druhým důvodem je celkové pohodlí pacienta (3, 4).

Co by měl vědět pacient

Inzulín lispro 200 U/ml je tzv. bioekvivalentní inzulínu lispro 100 U/ml. Tuto základní informaci je nutné pacientovi doručit. Pro snadné pochopení lze použít jednoduchou formuli – jedna jednotka zůstává co do účinnosti stále jednou jednotkou, tudíž při převodu na novou sílu není potřeba žádná konverze dávk. Identické dávkování je umožněno novým inzulínovým aplikátorem (inzulínovým perem) Humalog 200 U/ml KwikPen, který obsahuje v jednom peru 600 jednotek. Pero je speciálně vyvinuto, má jemnější mechanismus, který umožní při vyšší koncentraci a tudíž menším objemu aplikovat stejnou dávku inzulínu s vysokou přesností. Tento moment přináší pacientům řadu výhod: méně častou výměnu per a celkově menší spotřebu per, snazší aplikaci s potřebou menšího úsilí (4) a také menší bolestivost (3). Roztok inzulínu lispro s obsahem 200 U/ml nesmí být přetahován z předplněného pera, právě pro možnost záměny a možných komplikací. Nabízí se zejména myšlenka jeho použití v CSII (kontinuální subkutánní inzulínová infuze), nicméně právě ze zmíněných bezpečnostních důvodů není toto doporučováno. Humalog 200 U/ml KwikPen je určen k léčbě dospělých (není schválen pro děti) s diabetes mellitus, kteří vyžadují inzulín k udržení normální glukózové homeostázy (1), a to u těch nemocných, u kterých je potřeba prandiálního inzulínu větší než 20 jednotek/den. Pero obsahující 600 jednotek při takovéto základní denní spotřebě pak vydrží 28 dní.

Humalog 200 U/ml KwikPen je od 100 jednotkového pera výrazně barevně odlišen. Zvýšená pozornost by měla být věnována přesné specifikaci při předepisování na recept, aby nedošlo k záměně koncentrace. Pacient by si aplikoval sice stejný počet jednotek, ale předepsané balení by mu vystačilo na poloviční dobu.

Na základě naší zkušenosti s novým inzulínem lispro 200 U/ml můžeme konstatovat, že převody u pacientů proběhly bez sebemenších problémů. Pacienti akceptovali naše doporučení, vítali změnu jako příjemnou s šancí na další zlepšení metabolické kompenzace, a to zejména v dlouhodobém horizontu při ušetření podkoží při vysokých dávkách inzulínu.

Závěr

Inzulín zůstává i v současnosti základním kamenem terapie diabetu. Jeho objev a příprava pro klinickou aplikaci změnila osud pacientů s diabetem zejména 1. typu. Je doposud jediným antidiabetikem, které nemá náhradu. Vývoj aplikačních forem inzulínu pokračuje směrem ke zlepšení compliance pacientů. Jedním z takovýchto kroků je i inzulínový analog lispro v koncentraci 200 U/ml v předplněném aplikátoru Kwikpen.

Literatura

1. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med.* 1993; 329(14): 977–986.
2. Summary of Product Characteristics Updated 26-Feb-2015: Humalog 200 Units/ml KwikPen, solution for injection in pre-filled pen. <https://www.lillypro.co.uk/diabetes/hcps/our-products/humalogae-200-units-ml-kwikpentm>.
3. Heise T, Nosek L, Dellweg S, et al. Impact of injection speed and volume on perceived pain during subcutaneous injections into the abdomen and thigh: a single-centre, randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2014; 16(10): 971–976.
4. Rees TM, Lennartz AH, Ignat DA. A comparison of glide force characteristics between 2 prefilled insulin lispro pens. *J Diabetes Sci Technol.* 2015; 9(2): 316–319.

Článek vznikl za podpory ELI LILLY ČR, s. r. o.

MUDr. Denisa Janíčková Žďárská
prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA
 Interní klinika FN v Motole a 2. LF UK, Praha
 V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
denisa.janickova.zdarska@email.cz
milan.kvapil@lfmotol.cuni.cz