

# Význam bazální substituce inzulínu v léčbě diabetika 1. typu. **Proč bazální analoga?**

J. Venháčová, P. Venháčová

Dětská klinika FN Olomouc

SRPDD 4.4.2009

# Osnova přednášky

- Inzulínový režim bazál - bolus
- Rozdíly: depotní inzulín v.s. bazální analogy
- Výhody a indikace léčby bazálními analogy
- Levemir - Lantus, zkušenosti s léčbou
- Praktické poznámky k léčbě bazálními analogy
- Klinické studie

# Cíl léčby DM 1

Snaha napodobit přirozenou sekreci inzulínu

= inzulínový režim bazál- bolus

= > optimální glykemické profily

= > prevence komplikací

# Současná injekční léčba DM 1

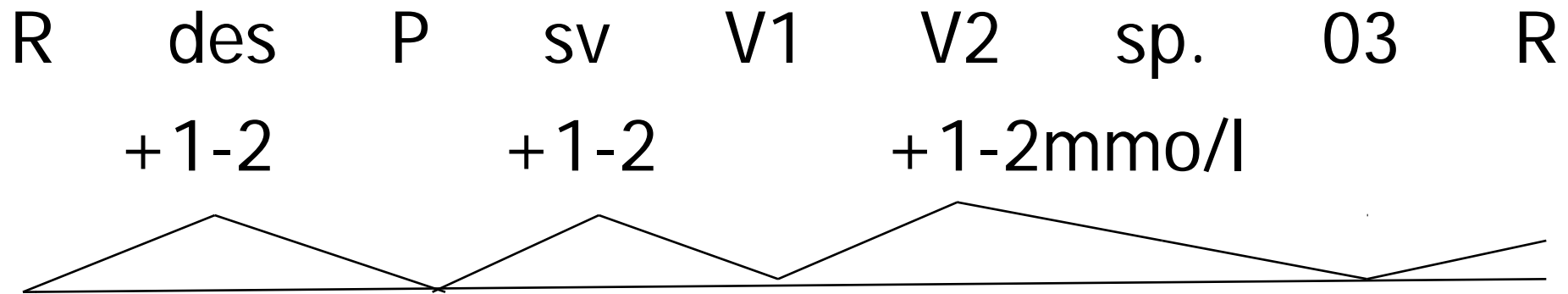
- **Éra analog inzulínů**

Bolusy: Humalog, Novo Rapid, Apidra

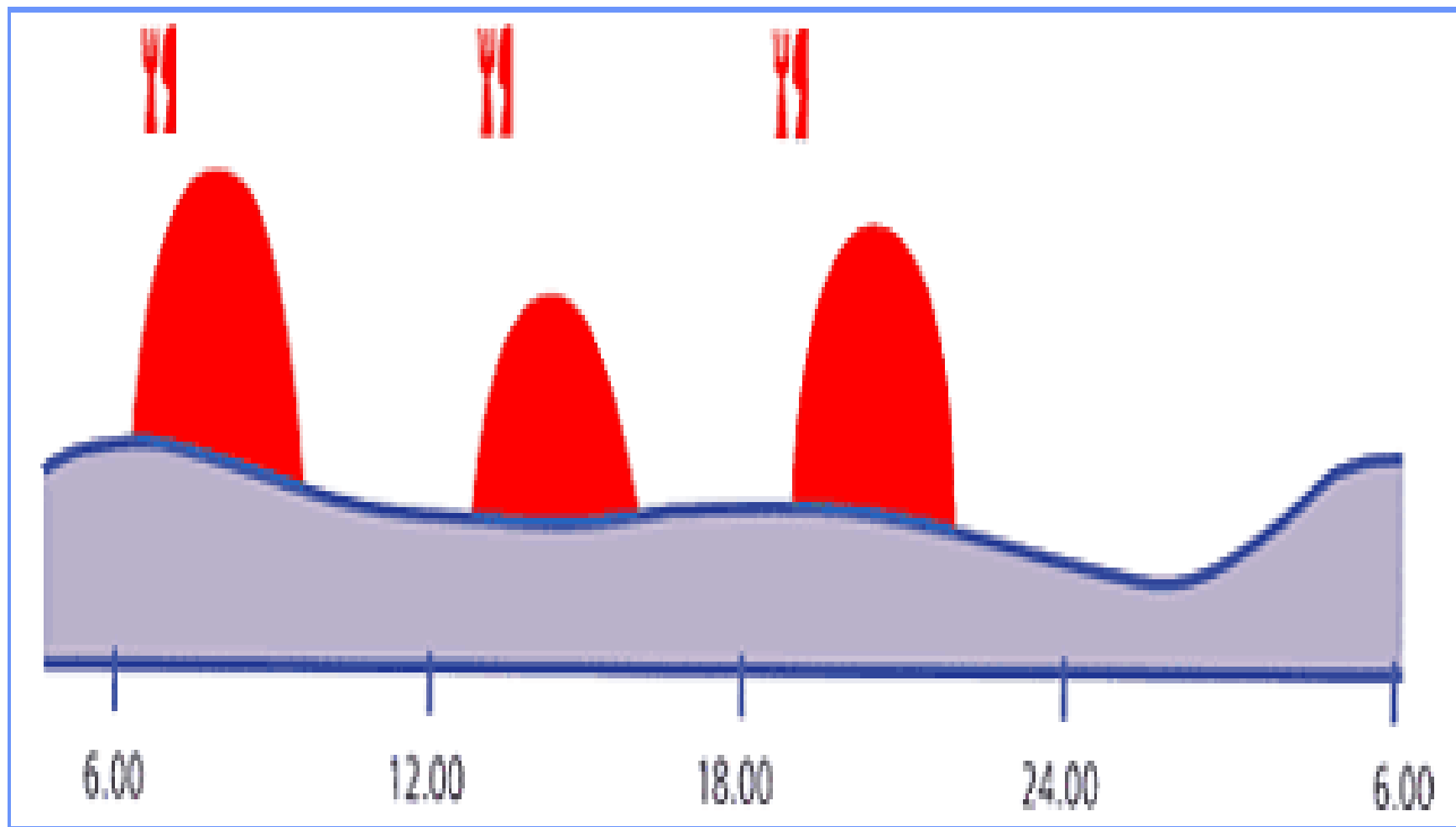
Bazál : Lantus, Levemir

# Optimální výkyvy glykemií v průběhu dne – FPG (do 5/6) + PPG (do 8)

Vyšetři **velký** glykemický profil



# Sekrece inzulínu zdravého človeka



# Sekrece inzulínu zdravé osoby = bazální + prandiální (bolusy)

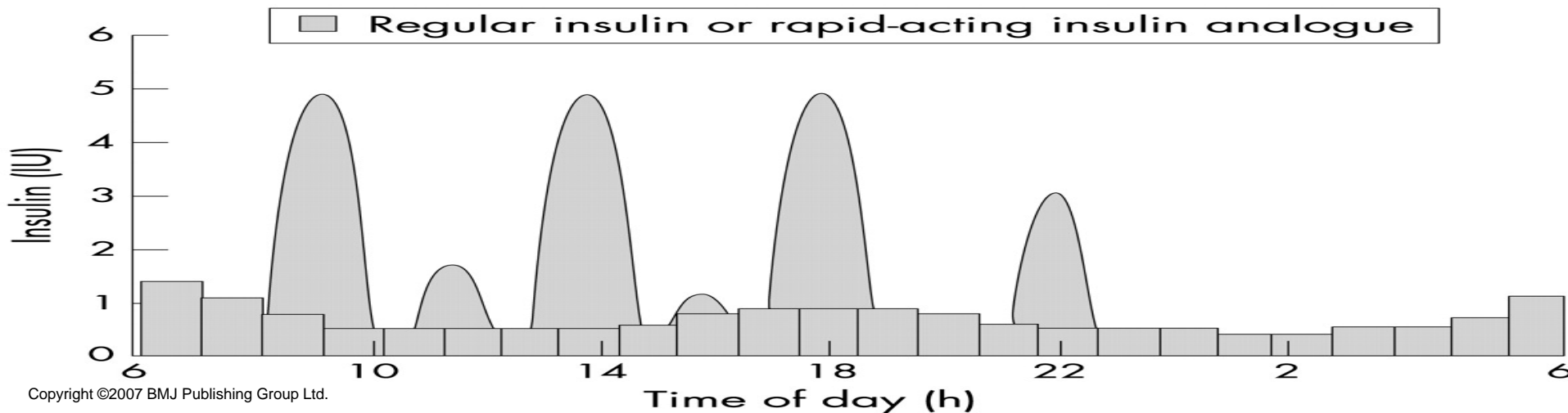
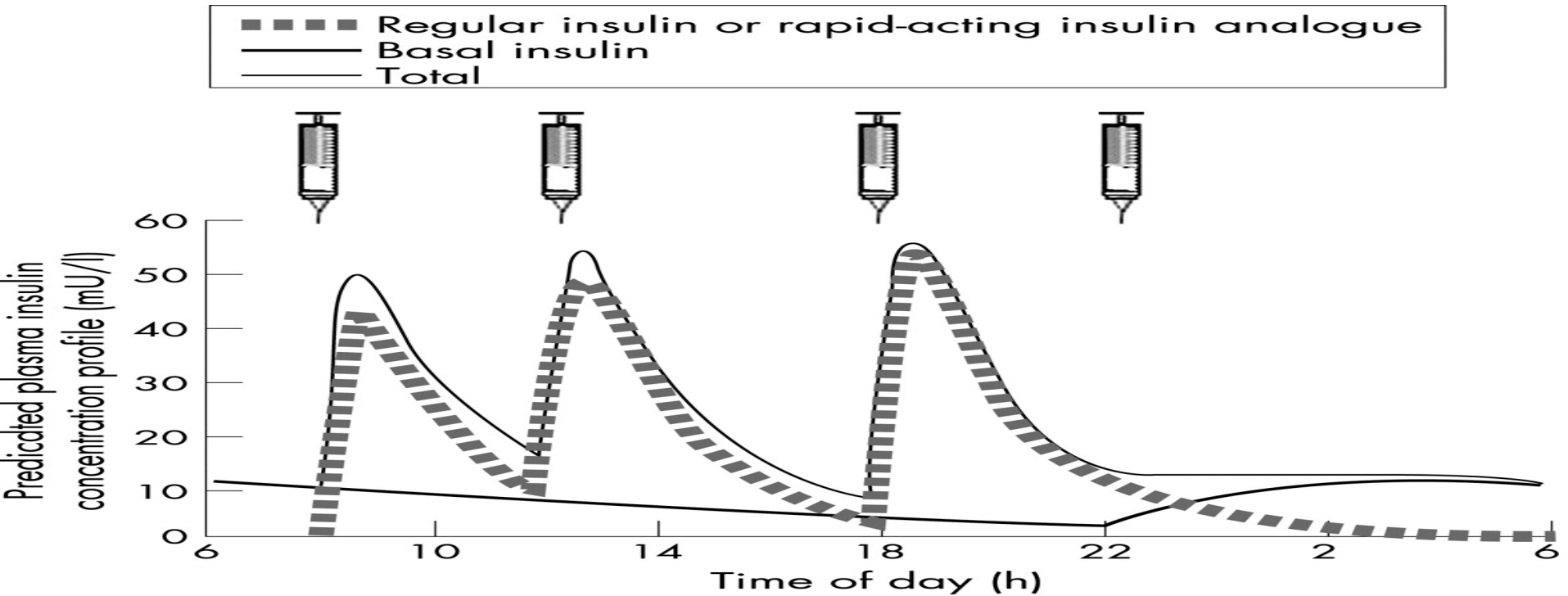
- **Cca 50% denní sekrece = bazální** sekrece, snižuje se při sportu- námaze
- **Cca 50% denní sekrece = suma bolusů /24hod**, závisí na množství přijatých sacharidů v jídle  
Počet bolusů závisí na počtu jídel se sacharidy

# Reálné možnosti aplikace inzulínu v režimu bazál-bolus u DM 1

- Opakované **injekce** v průběhu dne – MDI
- Kontinuální podkožní infuze inzulínu – CSII  
tj. **inzulínová pumpa**



# Schéma léčby a účinek inzulínu: MDI vs. CSII



# Ovlivnění glykemií inzulínem

- **Nalačno** (00 -07h) : **bazální inzulín**
- PPG (1-2h po jídle) : bolusový inzulín
- IPG (mezi hl. jídlly) : předchozí bolus  
+ **bazální inzulín**

# Náhrada bazální sekrece inzulínu u DM1 při injekční léčbě

**Bazální inzulín** – kryje potřebu inzulínu/24hod.  
**nezávisle na jídle - „pomalý“ s dlouhým  
účinkem**

- **Injekční léčba**- možnosti

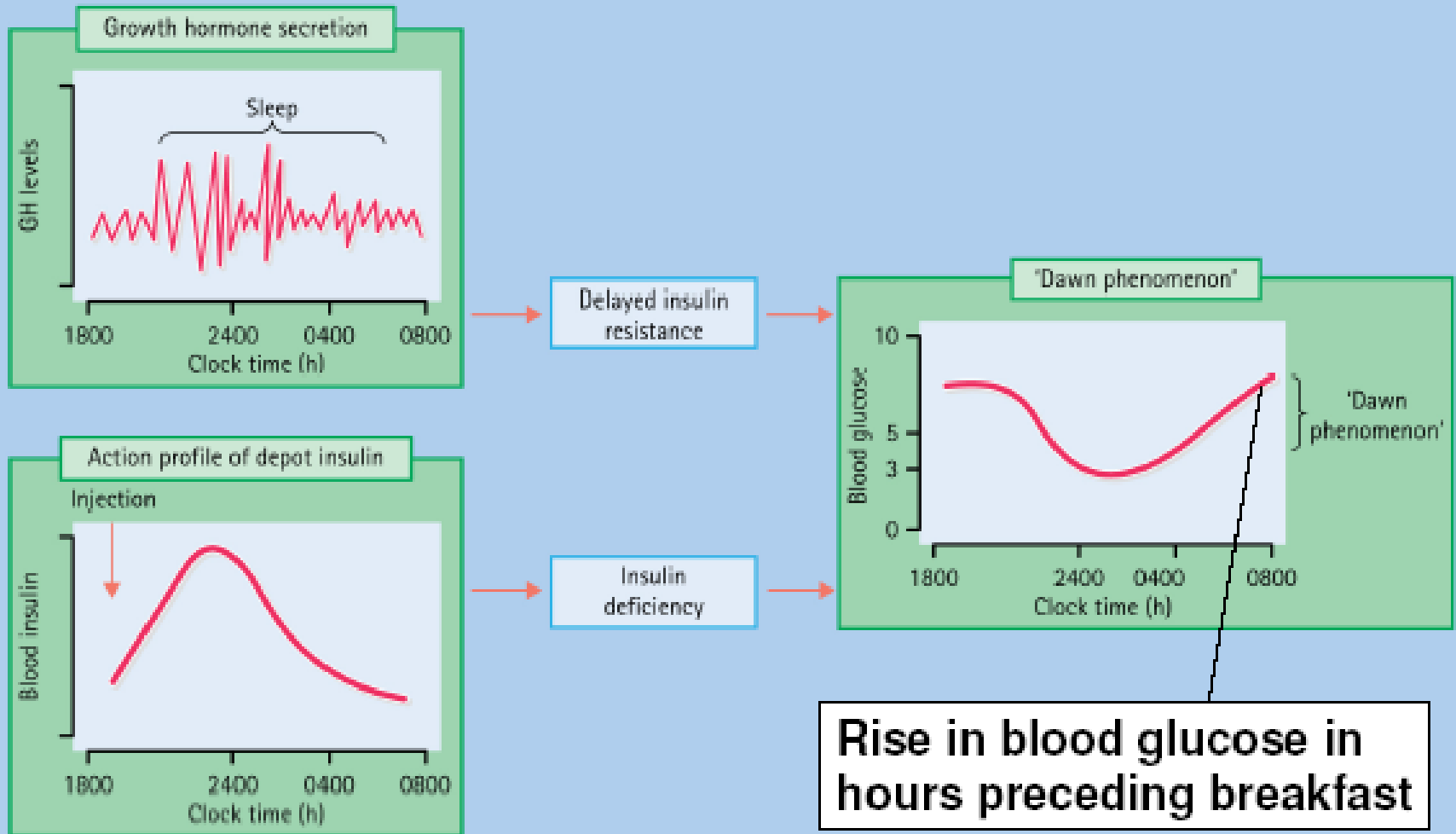
**Depotní inz.:** HM Insulatard, Humulin N/ **kalné**

**Analoga bazální:** Lantus, Levemir/ **čiré!**

# Nástup - vrchol - trvání účinku: **Depotní inzulin** (Insulatard, Humulin N)

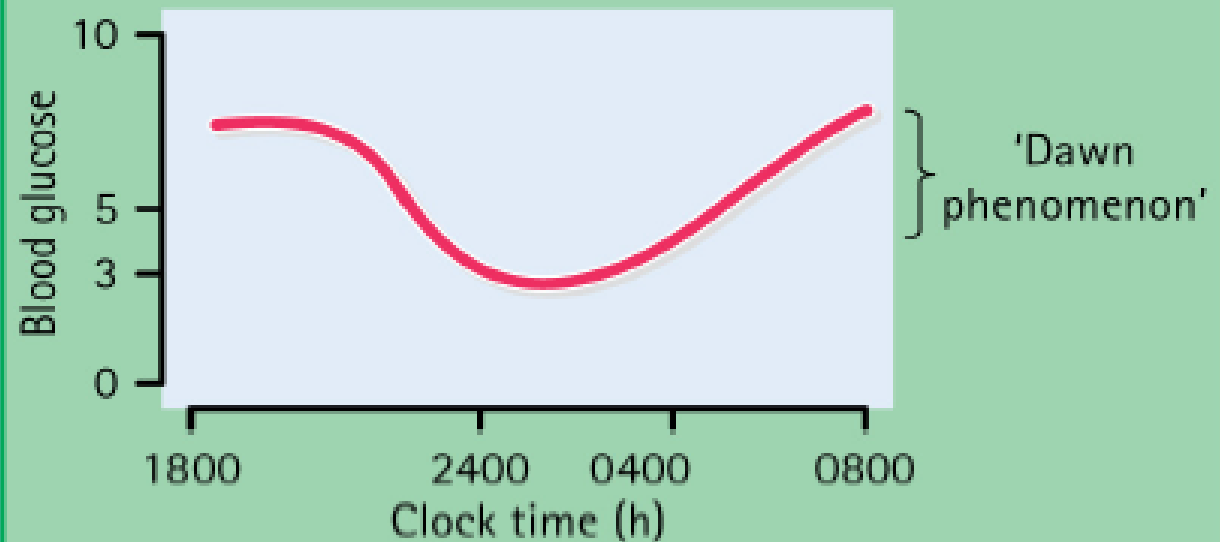
- **Nástup:** cca za **1-2 hod** po injekci
- **Vrchol:** za **4-6 hod** po injekci  
Je třeba vyšetřovat glykémii v tuto dobu  
(v 02-03hod při injikování před spaním)
- **Trvání:** **12-16 hod**, ale pozor - zvyšování glykémie od 03-04 hod (**dawn fenomén-f. svítání**), nedotahuje do rána → ranní hyperglykémie

# The dawn phenomenon

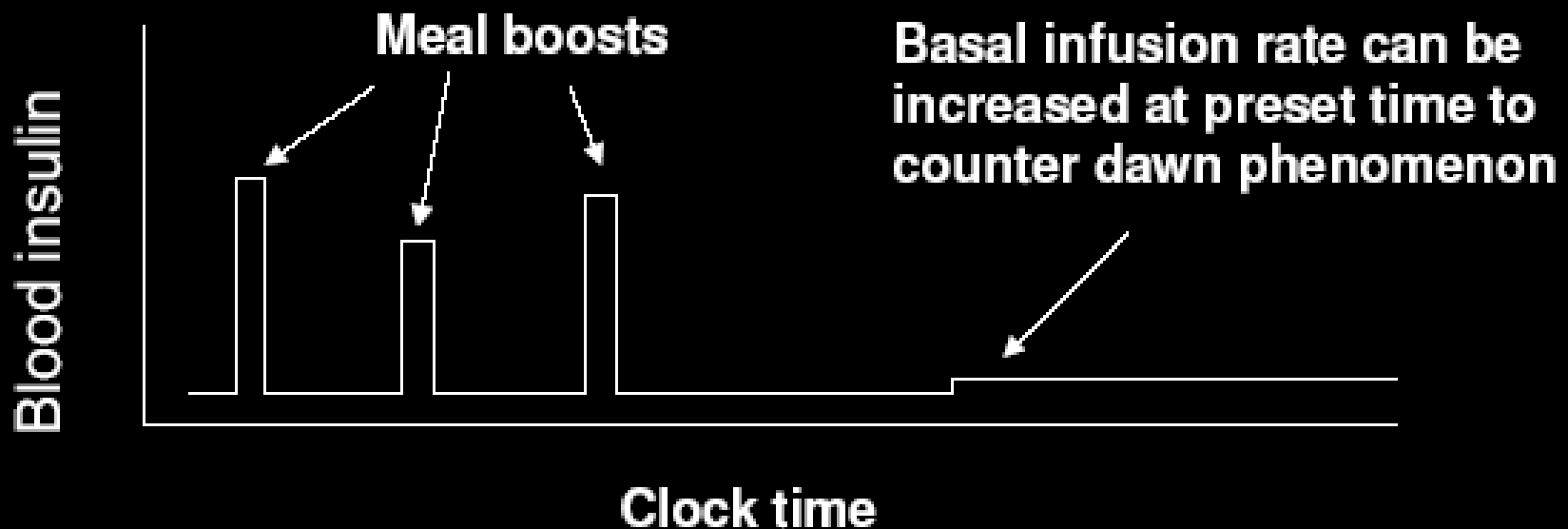


## Insulin injections

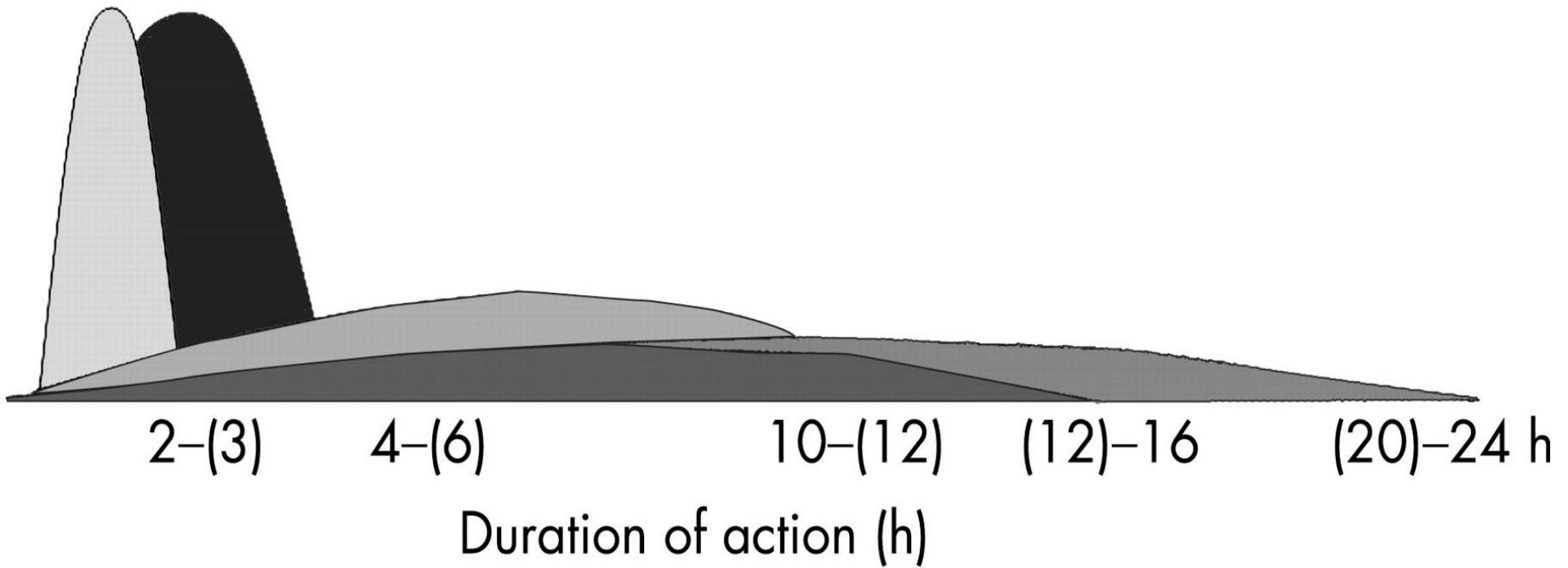
'Dawn phenomenon'



CSII



# Doba účinku humánních inzulínů a analog. Je také ovlivněna dávkou inzulínů



Regular insulin

Rapid-acting insulin analogue

NPH-/Zinc-insulin

Detemir

Glargin

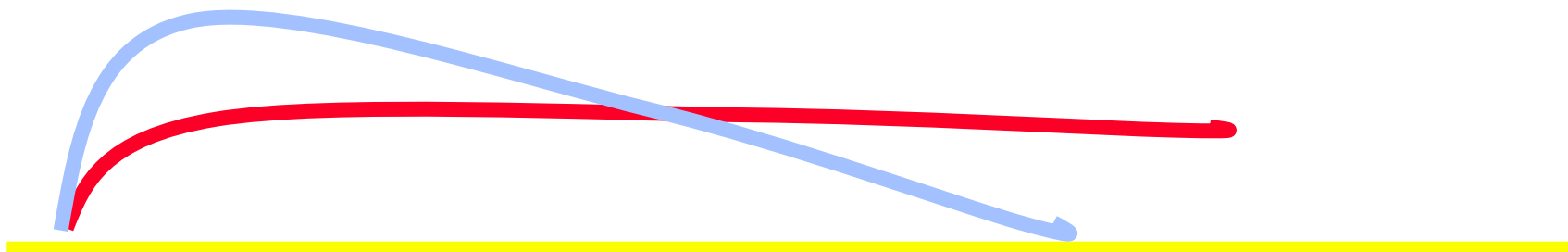
# Nevýhody depotního NPH inzulínu

---

- Inter + **Intra** - individuální **variabilita** účinku
- Krátká doba účinku: Při aplikaci 1x denně **nezajistí bazální substituci /24 hod.**
- **Noční hypoglykémie** při večerní aplikaci
  - Pík účinku 4-6 hod po aplikaci- ve spánku



Není něco lepšího než depotní (NPH)  
inzulín Insulatard, Humulin N ?



# Bazální analoga

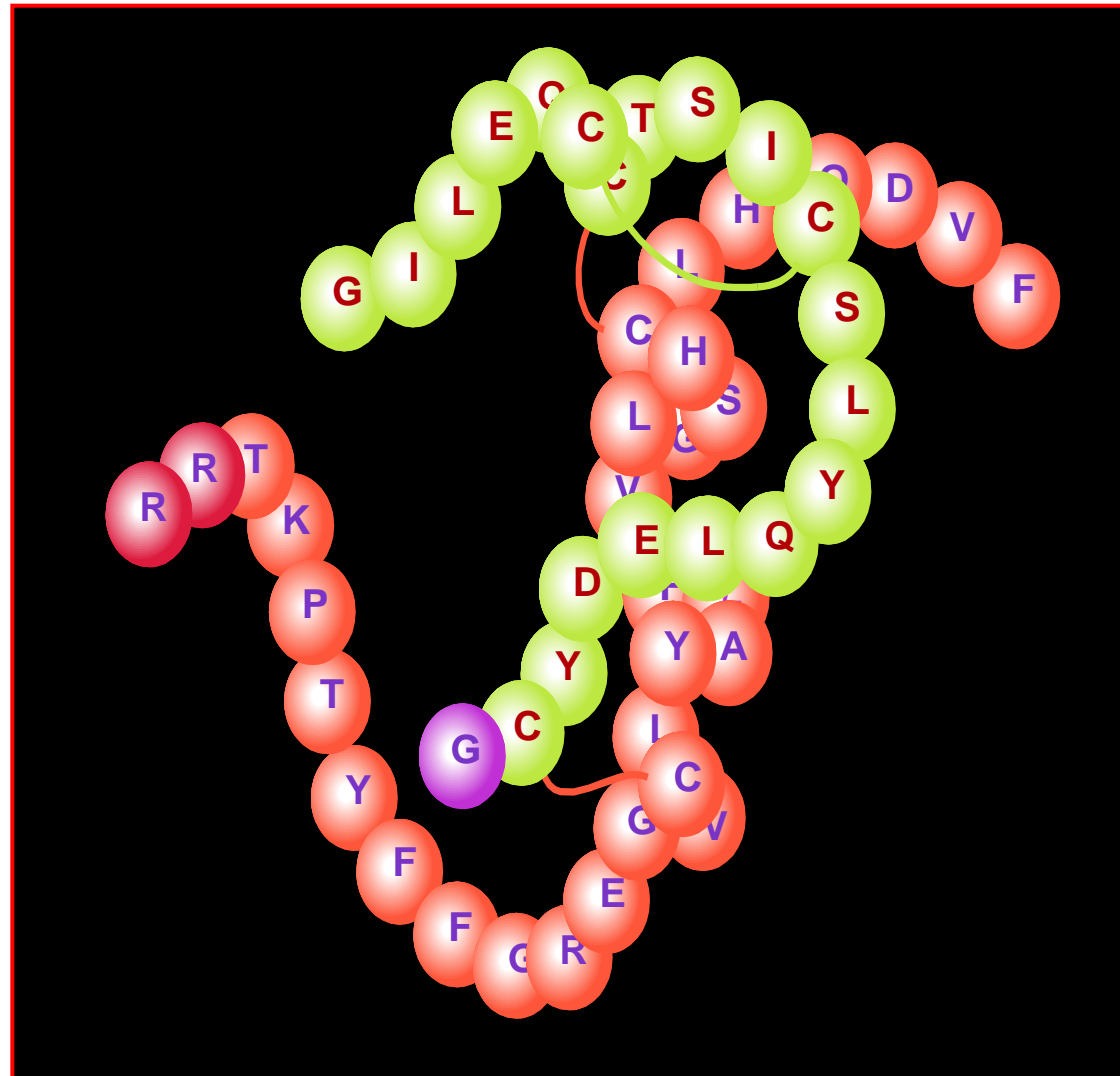
- K substituci bazální sekrece inzulínu při injekční léčbě
  - **Lantus** (glargin)
  - **Levemir** (detemir)

# Co jsou **analoga** inzulínu

- Vyrábí se z humánního inzulínu změnou jeho struktury
- Změna struktury → změna účinku

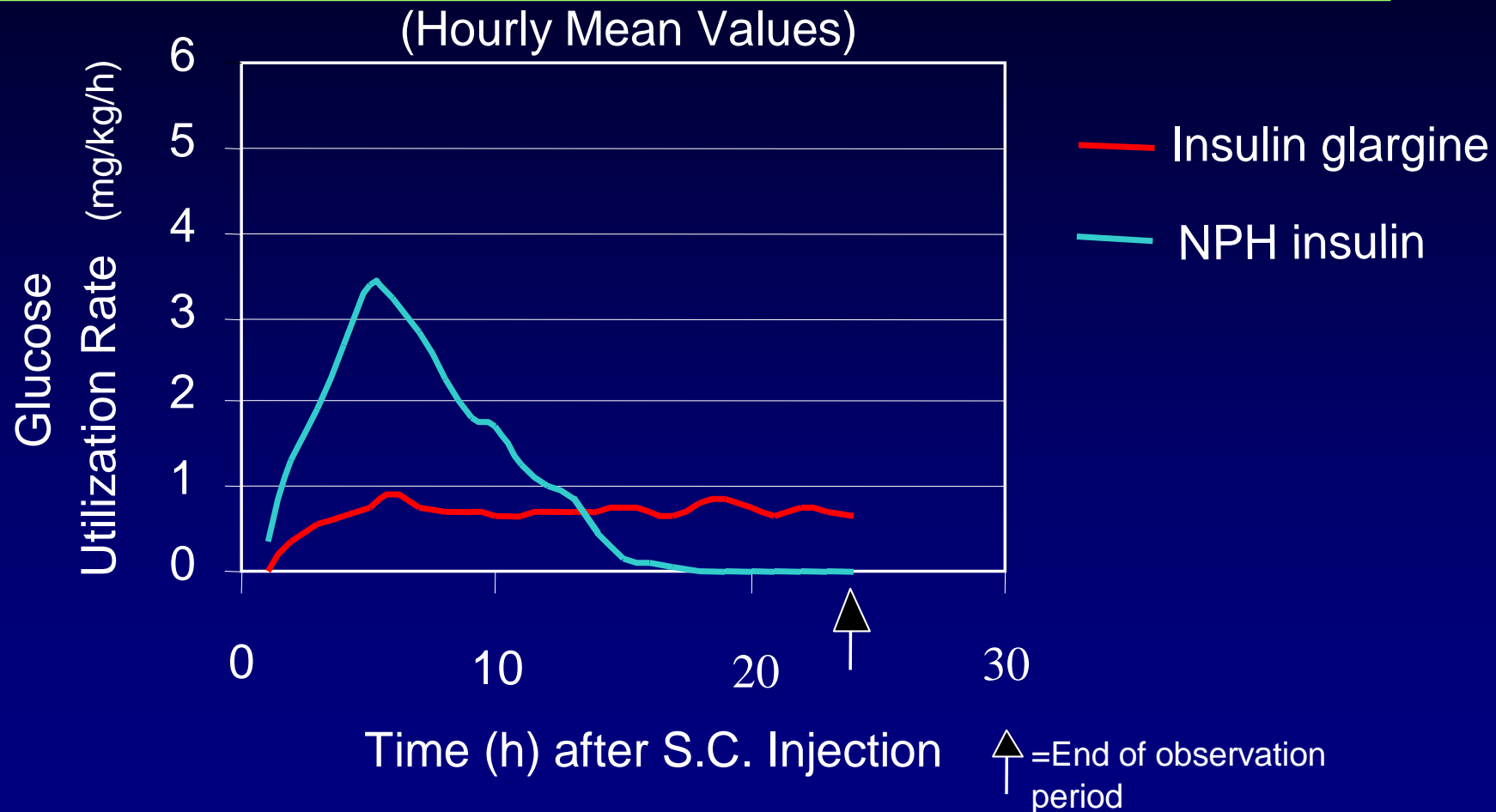
# Inzulín glargin:

LANTUS®



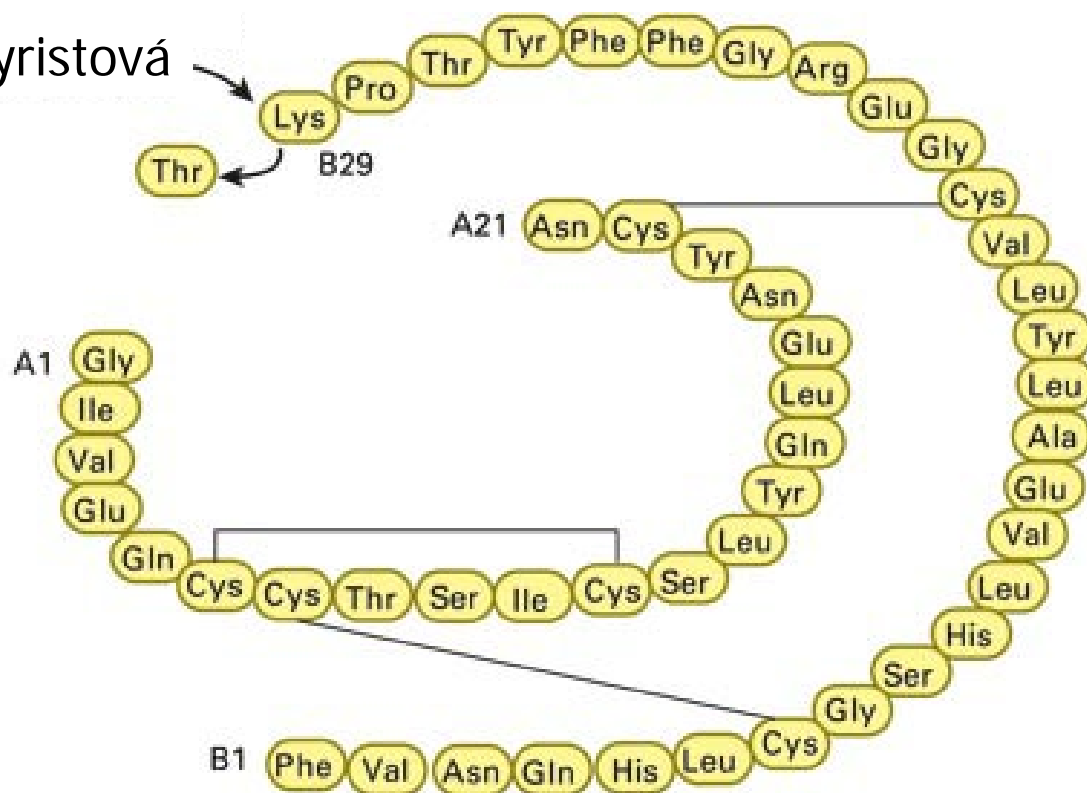
# Isoglycemic clamp in type 1 diabetes

## Activity Profile in Type 1 Diabetes



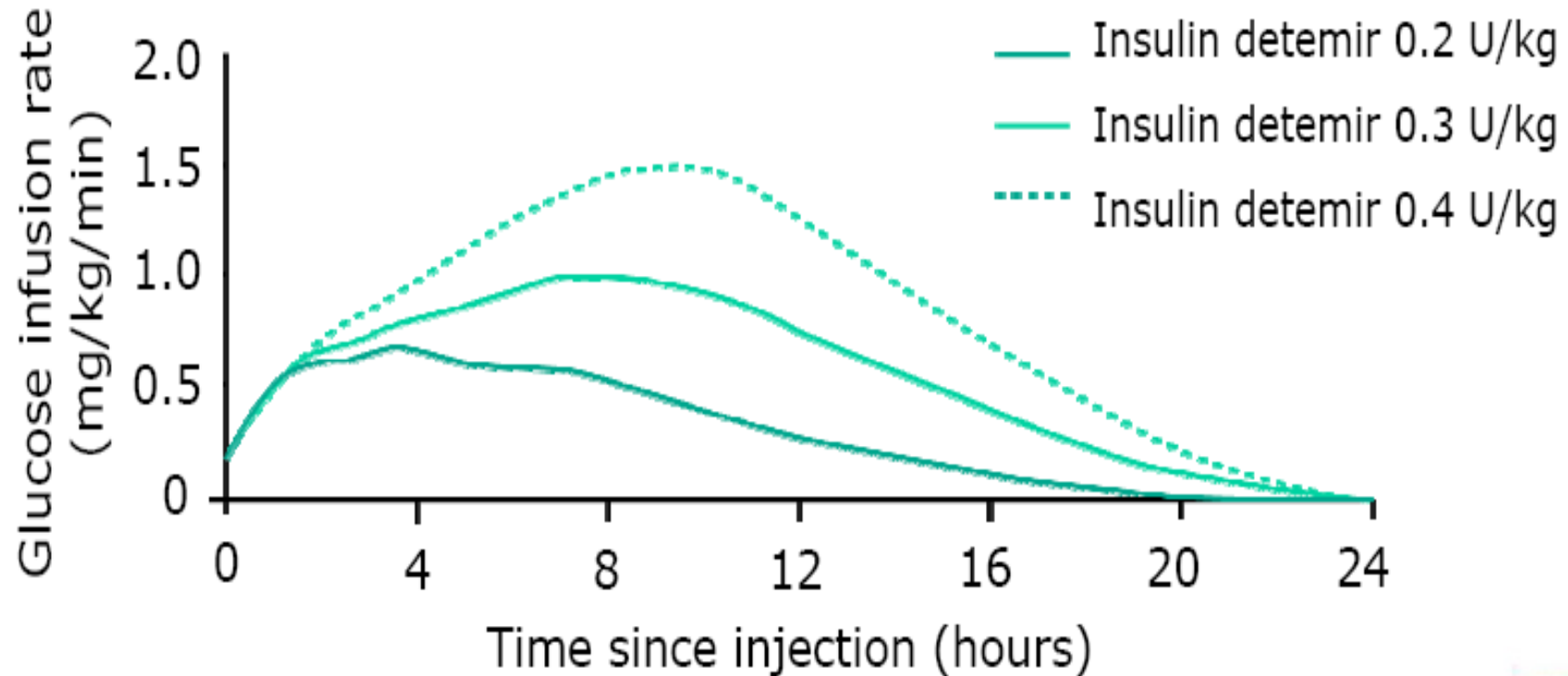
# Inzulín detemir = Levemir

kyselina myristová



# Pharmacodynamic (PD) parameters for insulin detemir and NPH

	Insulin detemir		NPH
	0.2 U/kg	0.4 U/kg	0.3 IU/kg
Duration of action (hour)	12	20	13
GIR <sub>max</sub> (mg/kg/min)	1.1	1.7	1.6



Adapted from J. Plank et al. *Diabetes Care* 2005;28(5):1107-12

# Nástup - vrchol - trvání účinku: **Bazální analoga** (Lantus, Levemir)

- **Nástup:** za 1-2hod
- **Vrchol:** žádný u Lantusu  
ano - u vyšší dávky Levemiru  
O vrchol = snížené riziko hypoglykémie v noci  
při injikování před spaním
- **Trvání:** 16 hod (Levemir)- až 24 hod  
(Lantus), překoná dawn fenomén, lepší ranní  
glykémie



# Výhody bazálních analog : Lantus, Levemir

- Dlouhodobý a stabilní účinek
- Nižší glykémie nalačno: „Dobré ráno s dobrou glykemií“
- Nižší výskyt hypoglykemií, zejména nočních

# Kdy indikujeme bazální analoga u DM1

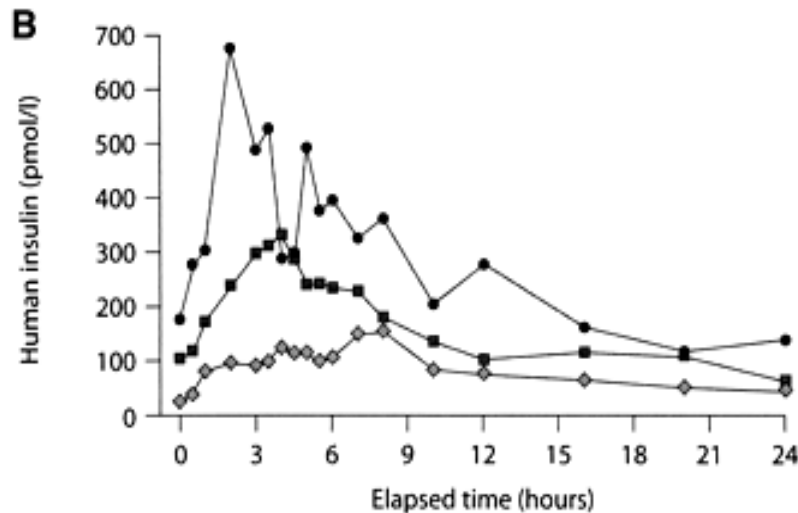
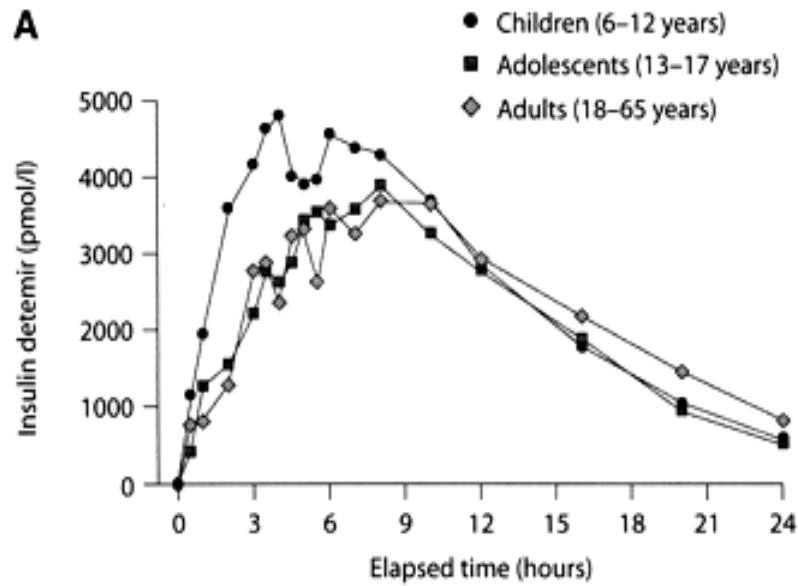
- Kombinace s rychlými inzulinými (HM, rychlá analoga): injekční režim MDI
  - Noční hypoglykémie, časté hypoglykémie
  - Ranní hyperglykémie - dawn fenomén
  - Velké výkyvy glykemií v průběhu dne a špatná kompenzace
- Mezistupeň mezi injekční léčbou MDI a léčbou inzulinovou pumpou

# Co očekáváme od bazálního analoga

---

- Dostatečně **dlouhý** účinek – až 24 hodin a **dobré ranní glykémie**
- **Vyrovnaný** profil účinku - bez píku (**bez rizika hypoglykémie**) - vyrovnané glykémie
- **Stabilní a předvídatelný** účinek – tj minimální variabilita
- Minimum vedlejších reakcí (alergie lokální, celková), **snadná aplikace i změna dávky**
- Minimum tvorby protilátek

# Inzulín Levemir: studie u dětí různého věku



Danne et al.: Diabetes Care 2003:

Inzulín detemir má konstantní farmakokinetický profil nezávislý na věku

# Levemir: 1x denně večer – úprava dávky: DK FN Olomouc

---

- **Titrování dávky dle glykémie nalačno!**

glykémie 4-6 (5-7) mmol/l: dávka beze změny

glykémie  $> 7/8$  → zvyšování dávky: malé děti po 0,5j  
velké děti po 1,0j

zvyšování opakovaně (co 2-3 dny) k dosažení cílové glykémie (po vyloučení noční hypoglykémie)

Vyšetřování glykémie: 22hod - 03 - ráno nalačno

- **Při interkurentní nemoci s hyperglykemií v průběhu dne-bez ketonů: nejprve zvýšit dávku Levemiru**

# Přechod z 1 denní dávky bazálního analoga Levemir na 2 denní dávky

---

- Kdy? Pokud **glykémie před V1** je opakovaně vysoká (po vyloučení odpolední hypoglykémie)-  
i přes
  - Zvýšení večerní dávky bazálního analoga
  - Úpravu polední bolusové dávky
  - Úpravu stravovacího a pohybového režimu odpoledne
- Jak? Ranní dávka obvykle menší než večerní
- Ráno přidat 2-4j a večerní snížit při dobré FPG  
... velký profil.... další titrace

# Výhody 2 denních dávek bazálního analoga Levemir

---

- Úprava glykemií před V1
- Vyrovnanější profily celý den/24h- za cenu 2 injekcí denně
- Někdy lze snížit bolusové dávky inzulínu (polední bolus)

# Výhoda **aplikace** bazálního analoga Levemir u dětí s DM1

---

- Aplikace perem NovoPen Junior → umožní **změny dávek i po 0,5j**  
vs. pera Optipen, Opticlik, Autopen pro aplikaci Lantusu (změny dávky jen po 1j)
- Proto **zatím** častěji Levemir u dětí s nízkou dávkou bazálního inzulínu, **pokud nechtějí injikovat stříkačkou**



Lantus v režimu bazál - bolus

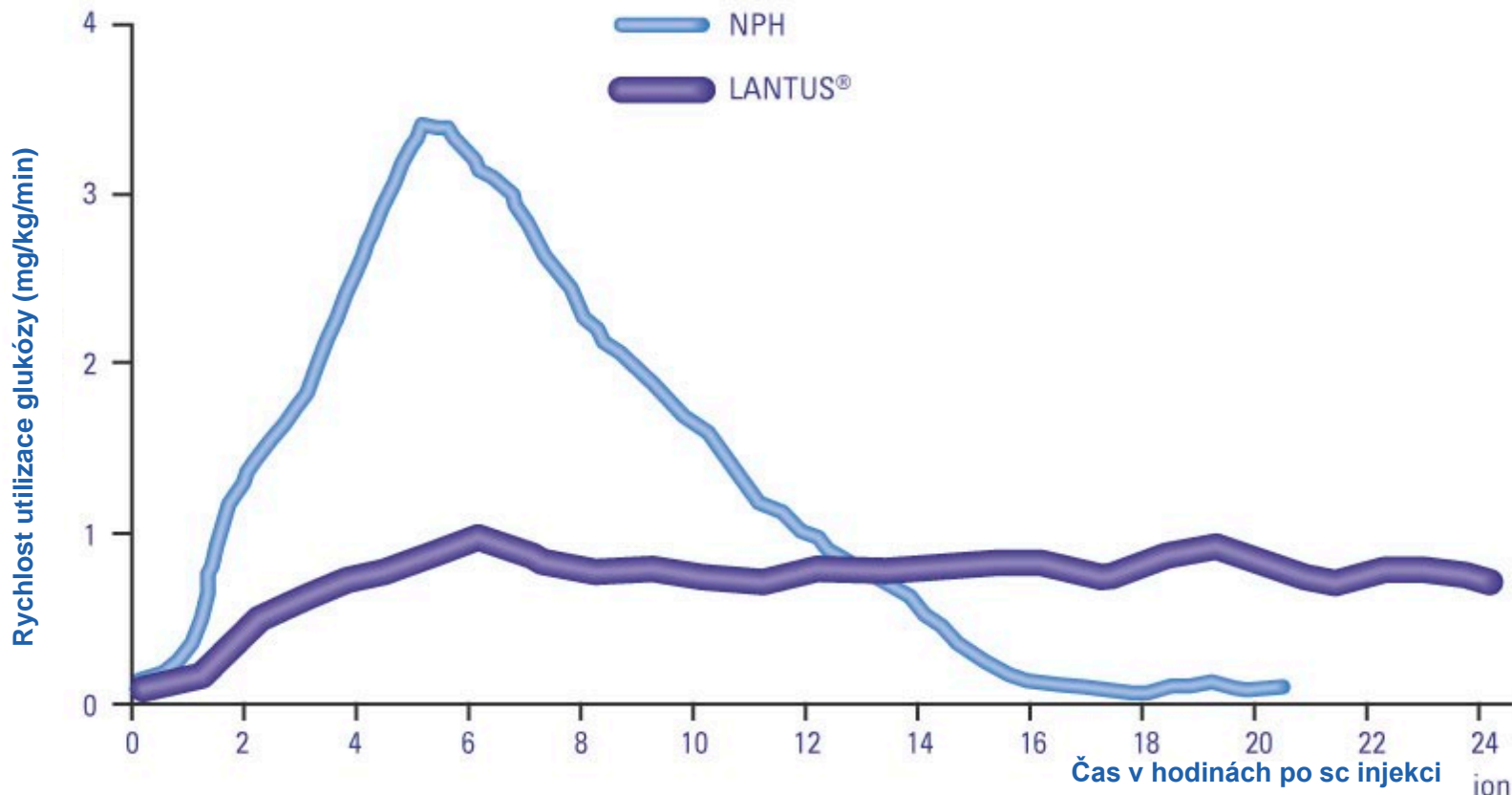
# Lantus

- **24 hodinová** kontrola glykémie **s 1 denní dávkou**
- Bezvrcholový profil účinku, **při jakékoliv velikosti dávky**
- Předvídatelný účinek
- Nízký výskyt hypoglykemií
- Účinná kontrola **glykémie ráno nalačno**
- Bezpečný
- **Potvrzený dlouhodobý účinek**

# 24-hodinová účinnost, bezvrcholový inz.

## Jedna denní dávka

### Profil účinku Lantus vs. NPH

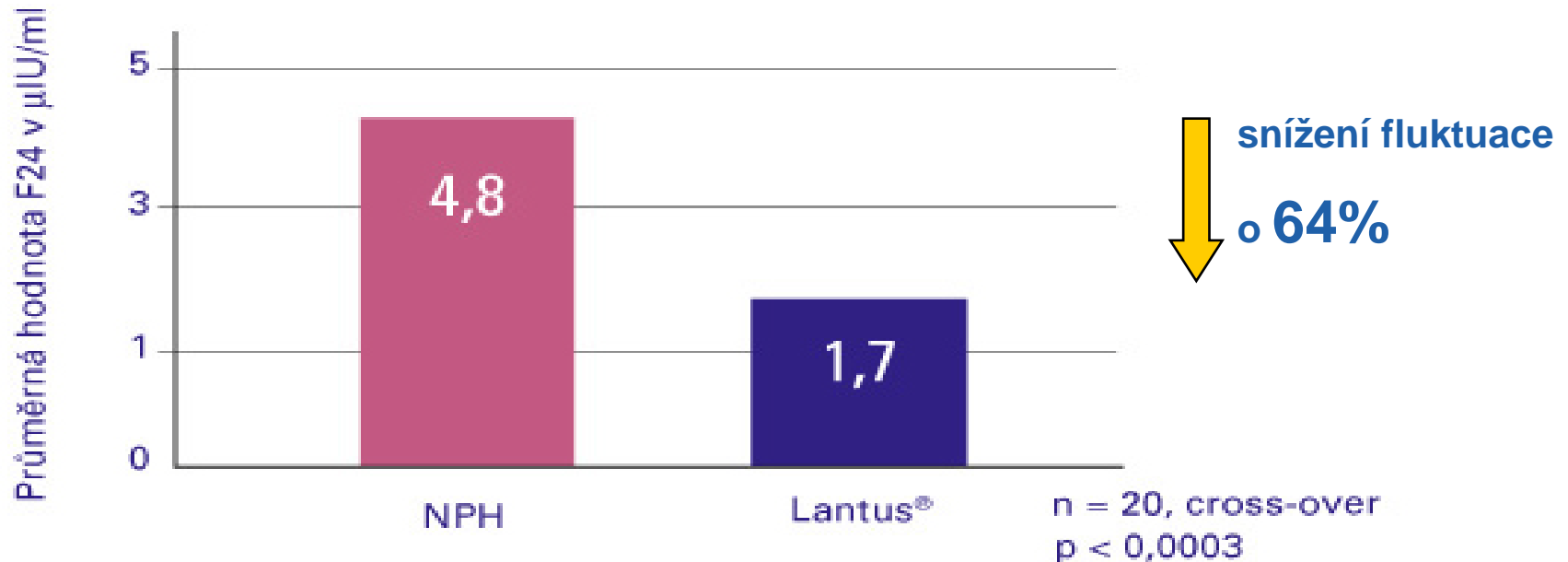


n = 20  
crossover

# LANTUS - vyrovnaný glykemický profil

## Předvídatelný účinek 24 hodin

Fluktuace od průměrných hodnot hladin sérového inzulinu Lantus vs NPH



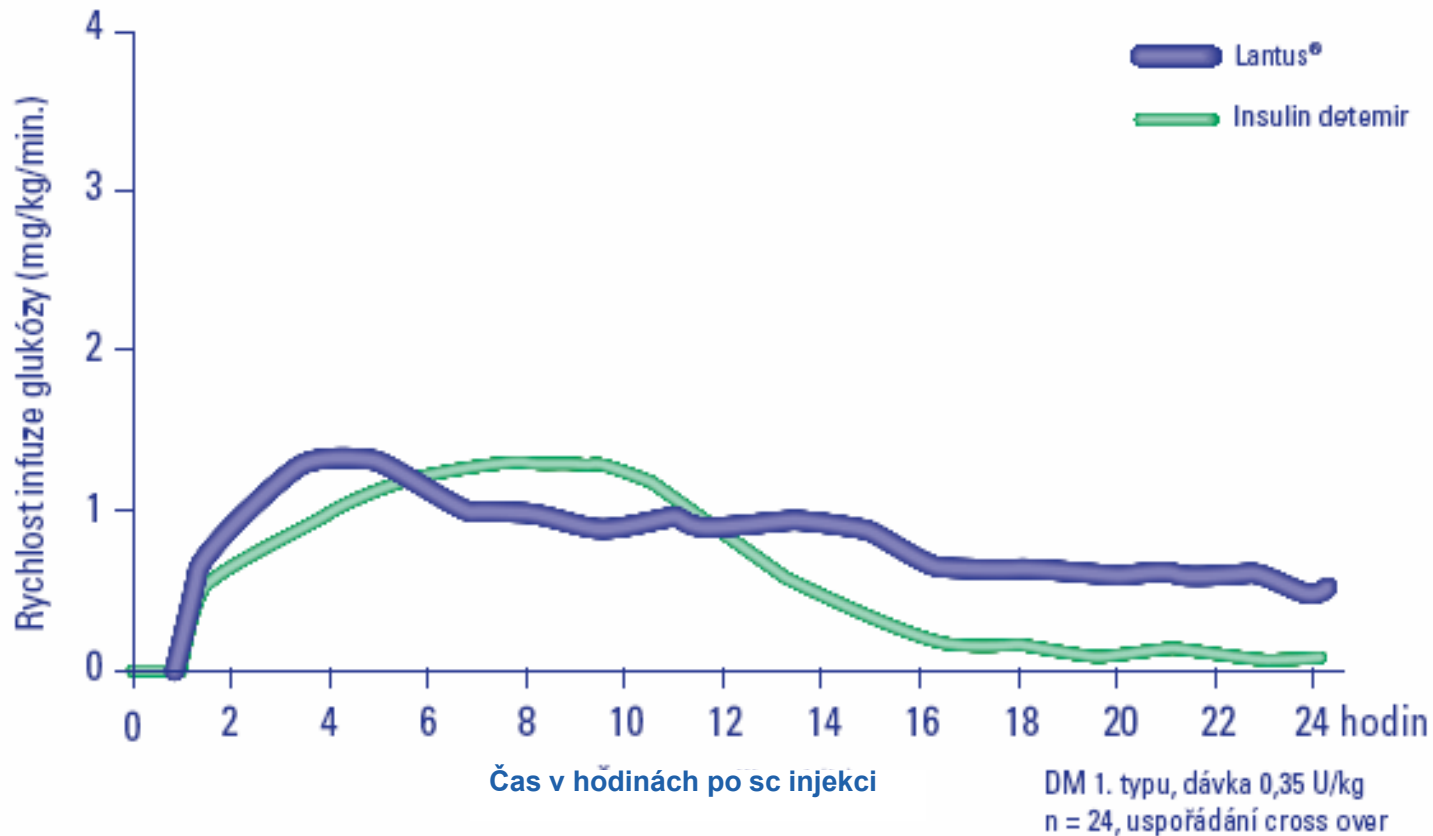
F 24 definováno jako průměrná odchylka od průměrné sérové koncentrace inzulinu za 24 hodin

Gerich J et al. Diabetologia 2003;46 (Suppl 2):A 271. abs. 783

# 24-hodinová účinnost, bezvrcholový inz.

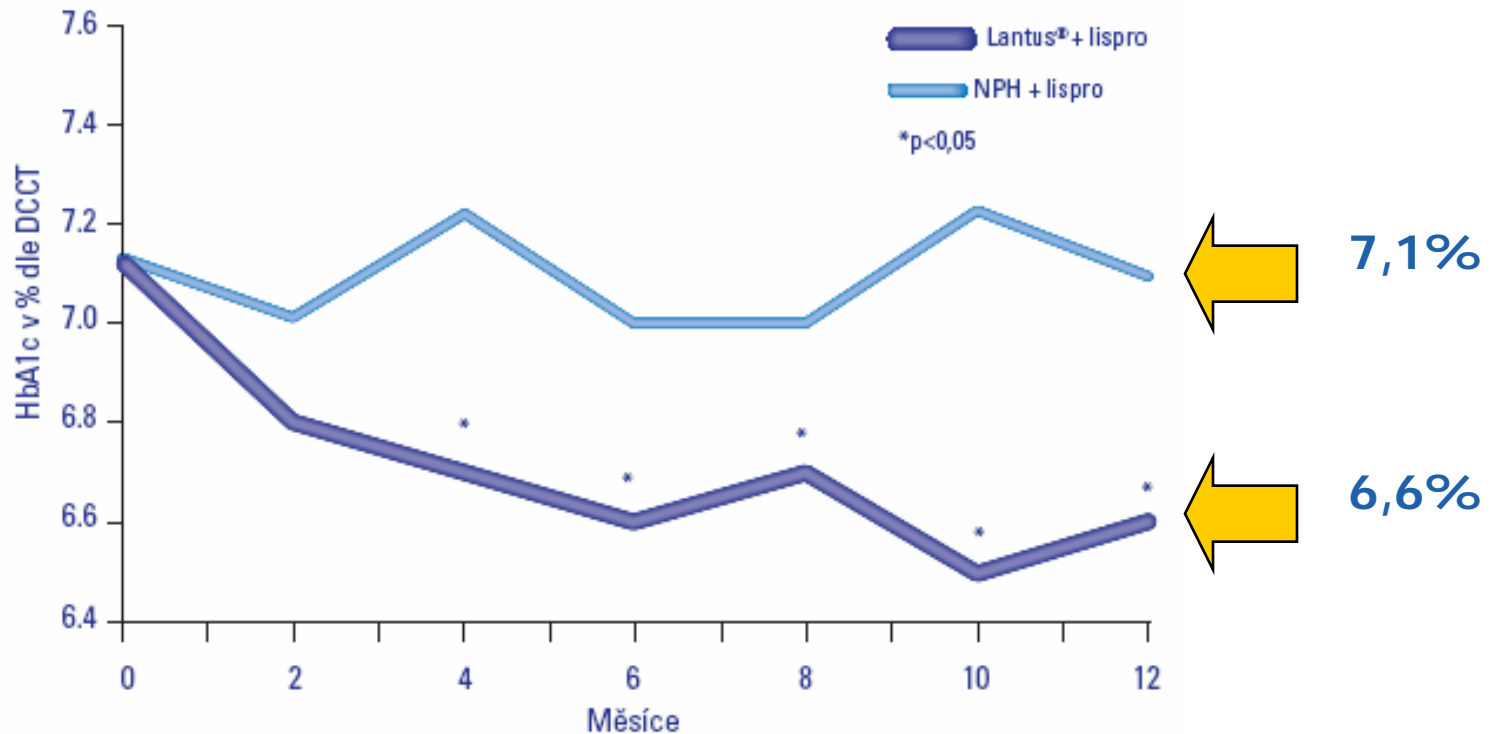
## Jedna denní dávka

### Profil účinku Lantus vs inzulín Levemir při stejné dávce



# Dlouhodobá účinnost při léčbě DM 1

## Zlepšení kompenzace diabetu vs NPH



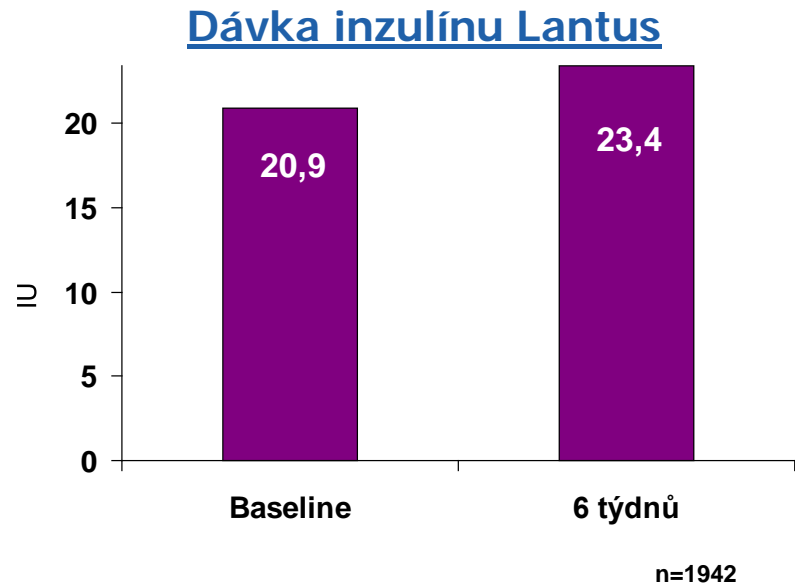
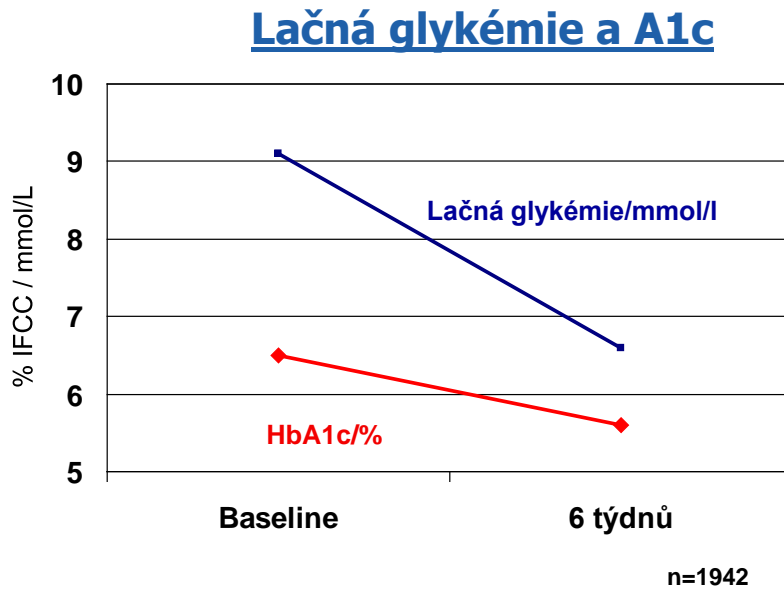
**Sigfnifikantní snížení HbA1c**

*během 12ti měsíční léčby inzulínem Lantus vs NPH inzulín v režimu bazál/bolus v kombinaci s inzulínem lispro ( n=121), randomizovaná klinická studie*

# Účinnost v klinické praxi DM 1. typu

## Zlepšení kompenzace diabetu

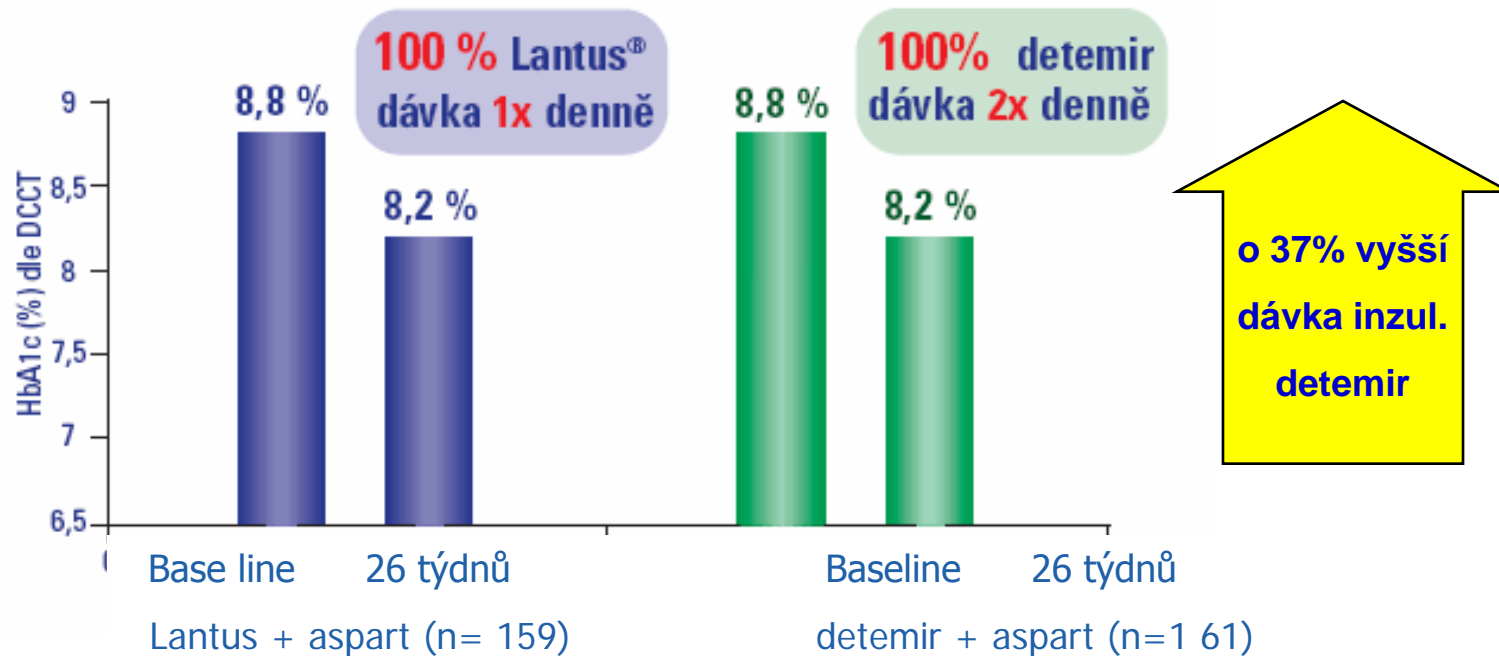
Zlepšení metabolické kontroly při bazál-bolus terapii Lantusem u pacientů s diabetem 1. typu (observační, neintervenční studie, diabetes neadekvátně kompenzovaný předchozí léčbou)



**Dosažení cílových hodnot kompenzace redukuje riziko pozdních komplikací diabetu**

# Lantus vs. Levemir v režimu bazál/bolus

**Inzulín Lantus zajistí kompenzaci diabetu s nižší dávkou inzulínu a při aplikaci inzulínu 1x denně, při srovnatelném poklesu HbA1c, váhovém přírůstku, výskytu všech hypoglykemií (randomizovaná studie, n = 320, pacienti s DMT1, délka sledování 26 týdnů)**



**Průměrná konečná denní dávka inzulínu Lantus 26,8 IU/kg, inzulínu detemir 36,8 U/kg**

Pieber, T.R. et al. Diabetologia 48, Suppl 1: A 242, 2005

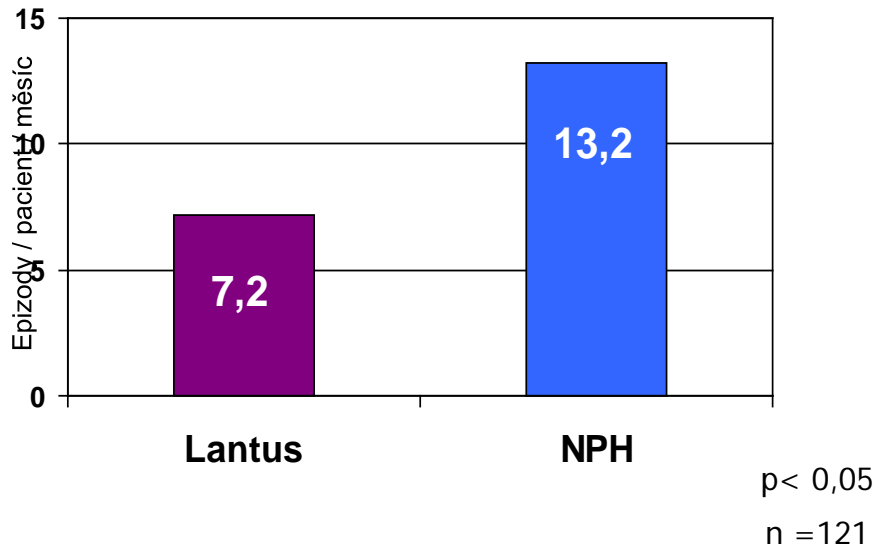
[http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2005/21-536\\_Levemir-medr.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2005/21-536_Levemir-medr.pdf)



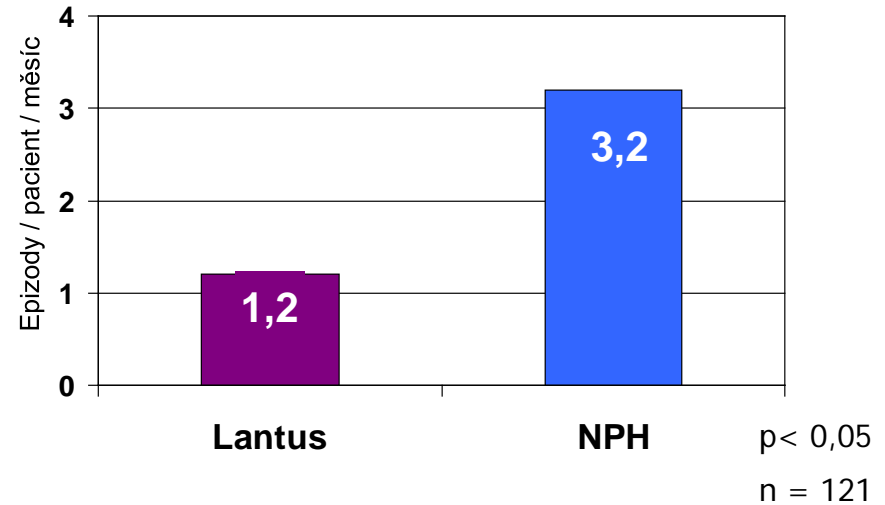
# Nízké riziko hypoglykémii DM 1. typu

**Signifikantně nižší výskyt všech hypoglykémii (potvrzené měření glykémie < 4,0 mmol/l) a nočních hypoglykémii u diabetiků 1. typu léčených intenzifikovaným inzulinovým režimem Lantus vs. NPH - výsledky randomizované studie**

## Všechny hypoglykémie



## Noční hypoglykémie



# LANTUS- doporučení pro dospělé DM

Snadné zahájení terapie, snadná změna, snadná titrace

## D Á V K O V A C Í P R A V I D L A

**Zahájení**  
u inzulín naivních  
pacientů  
**10 IU**

**Změna**  
z NPH  
1x denně  
**1 IU : 1 IU**

**Změna**  
z NPH 2x denně  
celkovou denní dávku  
snížit o 20–30 %

Titrovat dávku podle hodnot lačné glykémie k cílovému HbA1c < 5,4% (IFCC)

# Bazální analoga - praktické poznámky 1

- Roztok inzulínu **čirý-nezaměnit s rychlým** inzulínem !!! (**Lantus-jiné pero-menší riziko**)
- **Lantus:** pero Opticlik...: **změny po 1j**  
**Levemir:**pero NovoPen: **změny po 0,5j**
- Uchovávání **v peru 6 tý**, rezervní v chladničce
- Zvykle **odstřík 1j před injekcí** - průchodnost jehly
- Injekce podkožně: břicho - stehno- hýždě

# Bazální analoga - praktické poznámky 2

- Start: Injikování **1x denně** - **večer**: Levemir  
Lantus lze i ráno i v průběhu dne
- **Levemir**:  
Při hyperglykémii před 1. večerí rozdělit do 2 dávek: 1 ráno + 1 večer, večerní obvykle vyšší  
Při přechodu ze 2 dávek NPH...2 dávky Levemir
- **Lantus**: v naprosté většině případů **stačí 1x denně** (jen velmi vysoká dávka → rozdělit na ranní a večerní injekci)

# Bazální analoga - praktické poznámky 3

- Přejechod z NPH inzulínu na analog:  
při uspokojivé ranní glykémii: stejná dávka  
při ranní hyperglykémii: vyšší dávka
- **Titrování dávky dle glykémie nalačno!**  
glykémie 5-6/7mmol/l: dávka beze změny  
8-10: zvýšit dávku o 10%  
10-12:        -''-        o 15%  
nad 12:       -''-        o 20%

# Bazální analoga-praktické poznámky 4

- Dětem **od 6 let věku** - vyhodnocují se studie s **Levemirem u předškoláků** (náš nejmladší pacient 11 měs.), **začne studie s Lantusem <6r**
- Optimální kombinace u **starších/školních** dětí:  
BOLUSY - Rychlý analog: Humalog, NovoRapid  
BAZÁL - Dlouhý -" - : **Lantus**, Levemir
- Optimální kombinace u **nejmladších** dětí:  
BOLUSY- Rychlý HM inzulín: **Actrapid**, Hum R  
BAZÁL - **Levemir**, **Lantus** (inj.stříkačkou)

# Bazální analoga - praktické poznámky 5

- Kontroly po nastavení na bazální analog častěji -zejména při současné změně i na rychlý analog
- Častěji velké glykemické profily
- Nelze očekávat okamžitou úpravu glykemií-je nutno dávku bazálního analoga vytitrovat
- Předpis v Dia centru nebo v okresní Dia ordinaci po schválení v Dia centru

# Studie s bazálním analogem Levemir u dětí - mezinárodní, multicentrická

- **Levemir vs. NPH: 2007-2008**, jen Levemir 2008-2009 (tato ještě není všude ukončena)
- 1. fáze 2007-2008: 348 dětí: 177 dětí Levemir, 171 dětí NPH, předčasně ukončilo 23 dětí (6,6%): 13 s Levemirem, 10 s NPH
- **Věk 2-16r: 23.7% ....2-5r**  
45.3% .... 6-12r  
31.0% .... 13-16r



# Závěry studie Levemir vs. NPH

- **HbA1c : 0 statisticky signifikantní rozdíl – ALE:**
- Lepší ranní glykémie nalačno
- **Méně hypoglykemií- zejména nočních!!!**
- Žádný větší váhový přírůstek
- **Levemir je bezpečný** – po skončení pokračovací fáze lze očekávat uvolnění předpisu i pro děti do 6 let

# Studie Lantus vs. NPH u dětí 1-6 roků: mezinárodní, multicentrická

- Připravuje se – bude v ČR? Bude v Olomouci?
- **Rozhodující je zájem rodičů o zapojení !**
- Princip obecně:
  - **Věk 1-6 r.-, trvání DM minimálně 1 rok-**  
spolupracující rodiče (respektování návštěv a doporučení lékaře)
  - **HbA1c IFCC >4,3-10,8% = 6-12% DCCT,**
  - **0 inz pumpa 2 měs. před screeningem**
- **Trvání: léčebná fáze 24 tý** + screening 2-4tý  
+ sledování po skončení 2 tý

# Studie Lantus vs. NPH u dětí 1- 6r.

- Celkem cca 70 dětí: 35 Lantus -35 NPH
- Randomizace slepá (kdo Lantus? kdo NPH?)
- Odběry žilní krve jen celkem 3x- cca co 2 měs
- Injikování inzulínů:
  - **Pery** :Luxura HD – rychlý inzulín+ NPH inzulín (změny po 0,5j), Solostar- Lantus (změny po 1j) nebo
  - **Stříkačky**- kvalitní, minim bolestivé...změny po 0,5j (0,25j)

# Studie Lantus v.s NPH u dětí 1-6r

- **Přínos pro rodiče/děti** – zapojené do studie:
  - Možnost **kontinuálního měření** krevního cukru novým měřícím systémem **DexCom RT**  
7x 1tý v průběhu studie (alarmy hypo- hyper)
  - Vydatné zásobení **testačními proužky** na měření glykémie – plná **úhrada cestovného** pro rodiče- **častější kontakt lékaře**
- Přínos pro jiné děti do 6 let ...aby mohly dostat Lantus volně na předpis

# Dotaz do pléna

- Kdy – u koho Levemir?
- Kdy – u koho Lantus?

- 
- Kdo má zájem o zapojení do studie s Lantusem (1-6r.)

# Děkuji za pozornost

