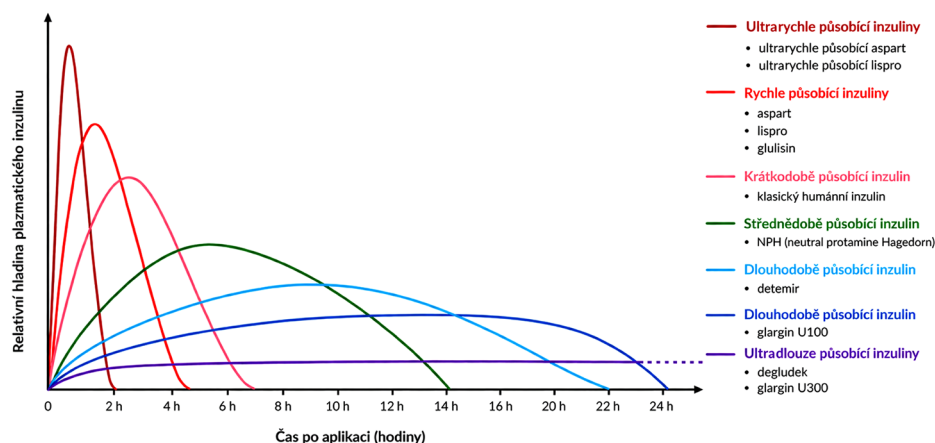


Obr. 1. Přehled farmakokinetických profilů inzulínových analog (10) (vytvořeno pomocí AI)

inzulín-sacharidového poměru a korekčního faktoru. To umožňuje lépe přizpůsobit léčbu běžnému životu, ale zároveň vyžaduje edukaci pacienta, spolehlivou monitoraci glykemie a schopnost počítat sacharidy. Znalost odhadu množství sacharidů ve stravě je proto jedním ze základních předpokladů bezpečné a účinné IIT, zejména u pacientů s DM1.

Prandiální inzuliny

Cílem podávání inzulínu před jídlem je především omezení postprandiální hyperglykemie. Ideální inzulín pro tuto indikaci by měl mít rychlý nástup účinku, dostatečný efekt v časně fázi po příjmu stravy a relativně krátké trvání účinku tak, aby nedocházelo k hypoglykemii v delším časovém odstupu od jídla.

Krátkodobě působící humánní inzulín má po subkutánním podání opožděný nástup účinku (přibližně 30–60 minut), maxima dosahuje za 2–4 hodiny a jeho účinek přetrvává 6–8 hodin. Tento profil je důsledkem nutnosti disociace hexamerů na absorbovatelné monomery. Klinicky to znamená nutnost aplikace tohoto inzulínu s výraznějším časovým předstihem před jídlem a rovněž zvýšené riziko pozdní hypoglykemie. Délka

účinku je navíc do určité míry závislá na podané dávce, což dále zvyšuje variabilitu odpovědi (3, 9).

Rychle působící analoga I. generace

Zavedení rychle působících inzulínových analog představovalo zásadní krok směrem k fyziologičtější prandiální substituci. Tyto molekuly se od humánního inzulínu liší drobnými změnami v primární struktuře, které snižují jejich schopnost vytvářet hexamery a umožňují rychlejší absorpci. Mezi základní zástupce patří inzulín lispro, aspart a glulisin. Tyto preparáty mají nástup účinku přibližně za 10–15 minut, maxima dosahují za 60–90 minut a jejich účinek trvá 3–5 hodin.

Tyto farmakokinetické změny vedou k lepšímu časovému sladění inzulínového účinku s vývojem glykemie po jídle (3, 11).

Z klinického hlediska přináší rychlá analoga zejména nižší riziko hypoglykemie, lepší kontrolu postprandiálních glykemických exkurzí a větší flexibilitu načasování aplikace, která může proběhnout bezprostředně před jídlem. Jejich vliv na dlouhodobou kompenzaci ve smyslu snížení HbA_{1c} je však relativně omezený, zejména u pacientů s diabetem 2. typu.

Ultrarychle působící analoga

II. generace

Další vývojový stupeň představují ultrarychlá inzulínová analoga, jejichž cílem je ještě přesnější napodobení časné fáze inzulínové odpovědi na jídlo. Na rozdíl od předchozí generace nejsou jejich vlastnosti dány primárně změnou molekuly, ale úpravou složení přípravku. Přidání specifických látek urychluje disociaci hexamerů a absorpci inzulínu z místa vpichu, částečně i prostřednictvím zvýšení lokální perfuze. To vede k rychlejšímu nástupu účinku a výraznějšímu efektu v časně fázi po jídle. Mezi tyto preparáty patří například upravený inzulín aspart (fast-acting aspart) nebo lispro (ultra-rapid lispro) (12, 13). Přehled prandiálních analog inzulínu uvádí tabulka 1.

Budoucí vývoj prandiálních inzulínů bude pokračovat směrem k ještě rychlejšímu nástupu účinku. Kromě již klinicky dostupných ultrarychlých analog jsou zkoumány další technologie zvyšující rychlost absorpce, například přidání enzymů zvyšujících permeabilitu podkoží (hyaluronidáza) nebo molekulární nosiče urychlující přechod hexamerů na monomery (10, 14).

Bazální inzuliny

Cílem bazální inzulínoterapie je zajistit kontinuální, relativně stabilní inzulínovou hladinu pokrývající bazální potřebu organismu mezi jídly a během noci. Ideální bazální inzulín by měl mít dlouhé, plošné a reprodukovatelné působení bez výrazného vrcholu účinku a s minimální variabilitou.

Neutral protamine Hagedorn (NPH) inzulín představoval první klinicky využitelný pokus o prodloužení účinku inzulínu. Přidání protaminu a zinku zpomalilo jeho absorpci ze subkutánního depa, což vedlo k opožděnému nástupu účinku a celkové době působení přibližně 13–16 hodin (15). Navzdory svému

Tab. 1. Přehled prandiálních analog inzulínu (3)

Inzulín	Komerční název	Strukturální úprava molekuly	Nástup účinku	Vrchol účinku	Délka účinku
Lispro	Humalog	Záměna prolinu (Pro) a lysinu (Lys) na pozicích B28 a B29	10–15 min	1–1,5 h	3–5 h
Aspart	NovoRapid	Nahrazení prolinu (Pro) na pozici B28 kyselinou asparagovou (Asp)	10–15 min	1–2 h	3–5 h
Glulisin	Apidra	Nahrazení lysinu (Lys) na pozici B29 kyselinou glutamovou (Glu) a asparaginu (Asn) na pozici B3 lysinem (Lys)	10–15 min	1–2 h	3–5 h
Ultrarychle působící aspart	Fiasp	Nahrazení prolinu (Pro) na pozici B28 kyselinou asparagovou (Asp) + pomocné látky (nikotinamid, L-arginin)	~3–4 min	~1 h	3–5 h
Ultrarychle působící lispro	Lyumjev	Záměna prolinu (Pro) a lysinu (Lys) na pozicích B28 a B29 + pomocné látky (citrát, treprostinil)	~3–4 min	~1 h	3–5 h