

Rychleji působící inzulin aspart – Fiasp

prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc. | Centrum diabetologie a Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha;
Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN, Praha

Souhrn

Haluzík M. Rychleji působící inzulin aspart – Fiasp. *Farmakoterapie* 2017;13(4):573–578.

I přes výrazné zlepšení farmakokinetických a farmakodynamických charakteristik současných krátkodobě působících inzulinů se jejich profil stále dosti odlišuje od endogenní sekrece, a trvá tak potřeba inzulinu s ještě rychlejším nástupem účinku. Rychleji působící inzulin aspart (Fiasp) má díky modifikovanému složení injekčního roztoku výhodnější farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti než klasický inzulin aspart a jiná krátkodobě působící inzulinová analoga. Důsledkem je rychlejší nástup účinku a výraznější snížení postprandiální glykemie u pacientů s diabetem 1. i 2. typu. V tomto článku shrnujeme současné poznatky o farmakokinetice a farmakodynamice inzulinu Fiasp a jeho klinické účinnosti a bezpečnosti u diabetiků 1. i 2. typu. Výsledky dosud publikovaných studií naznačují, že inzulin Fiasp má potenciál přispět ke zlepšení hodnot postprandiální glykemie u pacientů s diabetem 1. i 2. typu, a to jak při podávání formou intenzifikované inzulinové terapie, tak i v inzulinových pumpách.

Klíčová slova

rychleji působící inzulin aspart (Fiasp), inzulin aspart, postprandiální glykemie, inzulinová pumpa, hypoglykemie

Summary

Haluzík M. Fast-acting insulin aspart – Fiasp. *Farmakoterapie* 2017; 13(4):573–578.

In spite of the marked improvements of pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of currently available rapid acting insulins, their profiles are still significantly different from the endogenous insulin secretion. Therefore, there is still an unmet need for insulins with a more rapid onset of action. Owing to a modified

composition of the injection solution, fast-acting insulin aspart (Fiasp) has more favourable pharmacokinetic and pharmacodynamic properties as compared to standard insulin aspart or other rapid acting insulin analogues. As a result, insulin Fiasp has more rapid onset of action and more pronounced reduction of postprandial hyperglycaemia in patients with both type 1 and type 2 diabetes. The present article summarises current insights in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin Fiasp and its clinical efficacy and safety in patients with type 1 and type 2 diabetes. The results from published studies suggest that insulin Fiasp has a potential to further improve postprandial hyperglycaemia in patients with type 1 or type 2 diabetes when administered both as a part of intensified insulin therapy or by an insulin pump.

Key words

fast-acting insulin aspart (Fiasp), insulin aspart, postprandial glycaemia, insulin pump, hypoglycaemia

Úvod

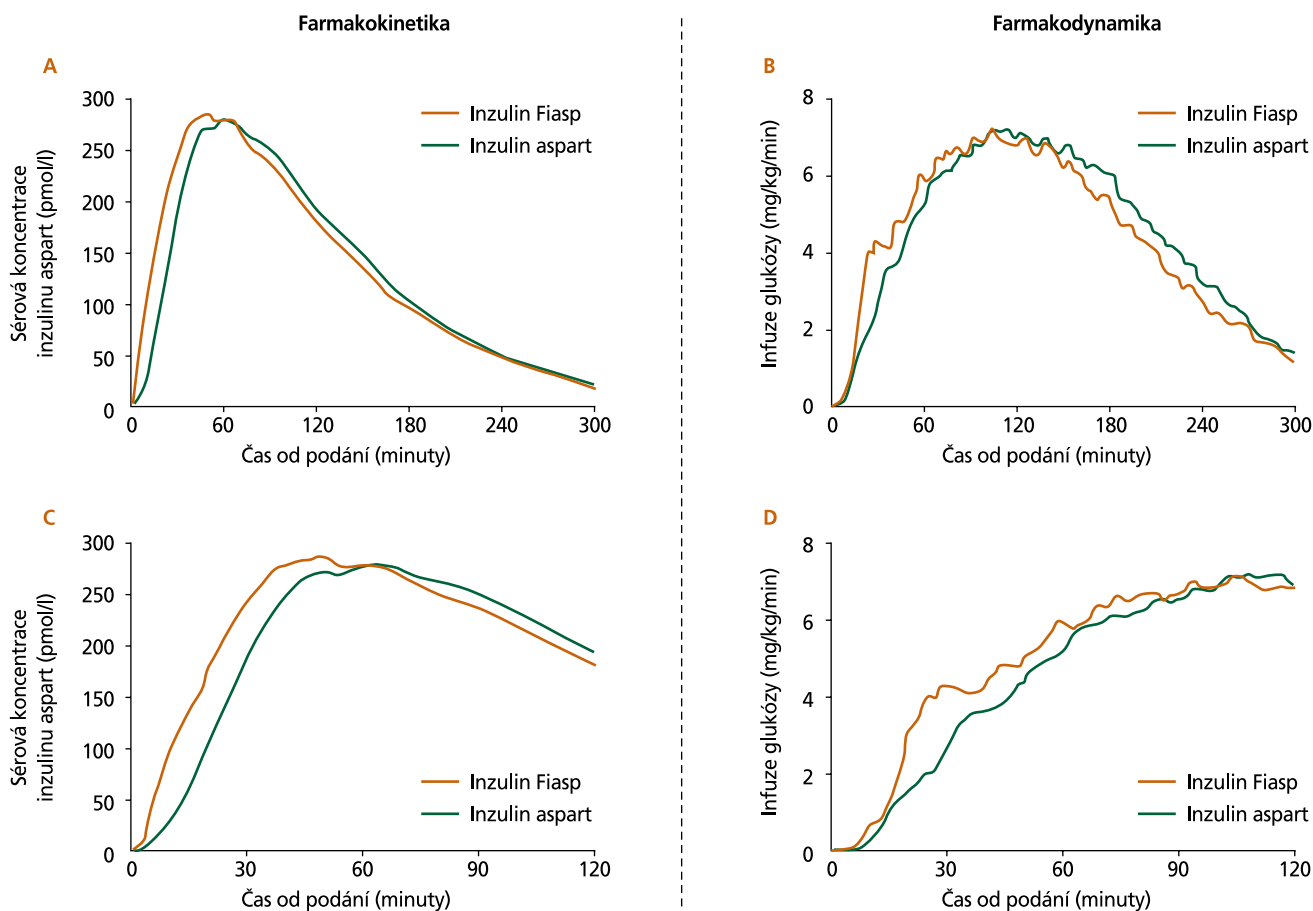
Uspokojivá kompenzace diabetu 1. i 2. typu je nezbytnou podmínkou pro prevenci chronických mikro- i makrovaskulárních komplikací.^{1,2} K dosažení optimální kompenzace je nutná léčba umožňující adekvátní kontrolu jak glykemie nalačno, tak i postprandiální.³ U pacientů s diabetem 1. typu, popřípadě u diabetiků 2. typu s výraznějším deficitem inzulinové sekrece, je jedinou možností dosažení optimální kompenzace intenzifikovaná inzulinoterapie kombinující dlouhodobě působící inzulin podávaný 1–2x denně s aplikací krátkodobě působícího inzulinu podávaného obvykle 3x denně před hlavními jídly.⁴ Z hlediska optimálního účinku prandiálního inzulinu je důležitá jeho co nejrychlejší ab-

sorpce po subkutánním podání a přiměřeně dlouhé trvání účinku, které zabrání vzniku pozdní postprandiální hypoglykemie.⁵ Dříve používané krátkodobě působící humánní rekombinantní inzuliny uvedené podmínky dobře nesplňovaly, protože k jejich optimálnímu účinku byla nutná aplikace minimálně 30–40 minut před jídlem.⁶ Dodržení této doby je pro pacienty mnohdy velmi komplikované, a v praxi je tak doba mezi aplikací inzulinu a jídlem podstatně kratší. Důsledkem je postprandiální hyperglykemie, popřípadě naopak pozdní postprandiální hypoglykemie při pozdějším nástupu a relativně delším přetrvávání účinku. Velkým pokrokem v léčbě diabetu jsou krátkodobě působící inzulinová analoga, jejichž farmakokinetika se více blíží fyziologické prandiální sekreci endogenního inzulinu s rychlejším nástupem účinku a jeho kratším trváním.⁷ Přesto však je stále nutné tyto inzuliny aplikovat přibližně 15–30 minut před jídlem. Je zjevné, že i splnění tohoto požadavku může být pro řadu pacientů v praxi obtížné.⁸ Krátkodobě působící inzuliny s rychlejším nástupem účinku, než mají v současné době používaná krátkodobě působící analoga, tak mají nepochybně potenciál k dalšímu zlepšení kompenzace diabetu. Představitelem „ultrarychle působících“ inzulinových analog je tzv. rychleji působící inzulin aspart (Fiasp), jehož farmakokinetice, farmakodynamice a klinickým účinkům se budeme věnovat v tomto článku.

Farmakologické vlastnosti

Inzulin Fiasp je modifikovanou formou klasického inzulinu aspart, od kterého se odlišuje složením injekčního roztoku. Injekční roztok Fiasp obsahuje na rozdíl od standardního inzulinu aspart dvě přídatné látky: L-arginin a niacinamid.⁹ L-arginin slouží převážně jako stabilizační látka, zatímco niacinamid je zodpovědný za rychlejší iničiální absorpci inzulinu Fiasp po podkožním podání.

obrázek 1 Farmakokinetické a farmakodynamické profily po subkutánním podání inzulínu Fiasp nebo inzulínu aspart v kombinované analýze pacientů s diabetem 1. typu: průměrné sérové koncentrace inzulínu aspart 5 hodin (A) a 2 hodiny (C) po aplikaci. Průměrný vliv inzulínu Fiasp nebo inzulínu aspart na snížení glykémie 5 hodin (B) a 2 hodiny po aplikaci (D) (Podle 16)



Obecně platí, že čím více inzulínu v podkoží je přítomno v monomerech, tím rychlejší je jeho vstřebávání a vstup do cirkulace.¹⁰ Předpokládá se, že mechanismem působení niacinamidu je právě urychlení tvorby monomerů inzulínu aspart v podkoží a jejich rychlejší pronikání mezi kapilárními endoteliálními buňkami do systémového oběhu.

Farmakokinetika a farmakodynamika inzulínu Fiasp byly srovnávány s klasickým inzulínem aspart v řadě studií u různých typů pacientů. Ve studii Heiseho a spol. byl pacientům s diabetem 1. typu podán inzulín Fiasp se dvěma různými složenými injekčního roztoku a inzulín aspart v dávce 0,2 j./kg během glykemického clampu.¹¹ Oba roztoky inzulínu Fiasp měly významně rychlejší nástup účinku a rychleji dosahovaly 50% maximální koncentrace. Největší rozdíl v sérových koncentracích byl patrný

v prvních 15 minutách po podání. Uvedené rozdíly se projeví také v rychlejším nástupu jejich působení na pokles glykémie během 90 minut po podání. Velmi podobné byly výsledky další studie, publikované Heisem a spol., v níž byly porovnávány farmakokinetika a farmakodynamika inzulínu Fiasp a inzulínu aspart u starších (věk nad 65) a mladších (věk 18–35 let) diabetiků 1. typu.¹² Podobně jako v předchozí studii byl u pacientů obou věkových kategorií vzestup koncentrací i nástup účinku u inzulínu Fiasp rychlejší než u inzulínu aspart. Naopak celková plocha pod křivkou a celkový vliv na snížení glykémie byly podobné jako v předchozí studii srovnatelné.

Farmakokinetika a farmakodynamika inzulínu Fiasp a inzulínu aspart podávaných ve třech různých dávkách (0,1 j./kg, 0,2 j./kg a 0,4 j./kg) byly sledovány pomocí glykemického clampu ve studii Heiseho

a spol.¹³ Ve všech dávkách byl Fiasp v cirkulaci měřitelný přibližně o 5 minut dříve než aspart (plocha pod křivkou hladiny inzulínu v prvních 30 minutách 1,5–2krát větší pro Fiasp). Podobně i nástup účinku byl o 5 minut rychlejší a účinnost na snížení glykémie byla významně vyšší v prvních 30 minutách po podání. Byla rovněž pozorována tendence k nižší intraindividuální variabilitě působení inzulínu Fiasp ve srovnání s inzulínem aspart při porovnání účinku ve třech různých dnech. Výše popsané rozdíly ve farmakokinetice a farmakodynamice inzulínu Fiasp ve srovnání s inzulínem aspart byly potvrzeny také ve studii Fatha a spol., v níž byly tyto parametry hodnoceny v průběhu meal testu po podání v dávce 0,2 j./kg u dětí, adolescentů a dospělých pacientů.¹⁴ U dětí však byla na rozdíl od dalších dvou skupin nalezena pouze tendence k nižší glykémii 2 hodiny po požití potravy, která

nedosáhla statistické významnosti. U ostatních věkových skupin byl tento rozdíl signifikantní. Rozdíly ve farmakokinetice ve prospěch inzulínu Fiasp byly u všech věkových skupin podobné jako ve výše popsaných studiích. V japonském souboru dospělých diabetiků 1. typu byly při srovnání inzulínu Fiasp a inzulínu aspart ve shodě s výsledky předchozích studií nalezeny rychlejší vzestup koncentrací i vyšší účinnost inzulínu Fiasp v prvních 30 minutách po podání.¹⁵ Výsledky šesti farmakologických studií srovnávajících inzulínu Fiasp a aspart byly shrnuty v kombinované analýze Heiseho a spol.¹⁶ Zde byly potvrzeny o 4,9 minuty rychlejší vzestup koncentrací inzulínu v cirkulaci, dvojnásobně vyšší nárůst koncentrace v prvních 30 minutách, nástup účinku na snížení glykemie o 4,9 minuty dříve a o 74 % vyšší pokles plochy pod křivkou glykemie v prvních 30 minutách po podání (obrázek 1).

Klinické studie

Účinky inzulínu Fiasp a inzulínu aspart byly srovnávány v režimu bazál-bolus u diabetiků 1. i 2. typu i jako iniciální léčba u diabetiků 2. typu neuspokojivě kompenzovaných při léčbě bazálním inzulínem v rámci klinického programu ONSET.

Ve studii ONSET 1 bylo v souboru 1 143 diabetiků 1. typu srovnáváno podávání inzulínu Fiasp před jídlem, po jídle a podávání inzulínu aspart před jídlem, vždy v kombinaci s inzulínem detemir.¹⁷ Ve všech skupinách byl zaznamenán signifikantní pokles hodnoty glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}), přičemž tento pokles byl výraznější u pacientů, jimž byl Fiasp podáván před jídlem, než u pacientů, kteří dostávali inzulín aspart. Postprandiální glykemie 1 a 2 hodiny po jídle byla více snížena u pacientů léčených inzulínem Fiasp před jídlem ve srovnání s pacienty léčenými inzulínem aspart. Účinky inzulínu Fiasp podávaného po jídle na hodnotu HbA_{1c} byly srovnatelné s inzulínem aspart. Výskyt hypoglykemie a dalších

nežádoucích účinků byl ve všech skupinách srovnatelný.

Ve studii ONSET 2 byl hodnocen účinek intenzifikace inzulínoterapie pomocí inzulínu Fiasp v porovnání s inzulínem aspart u diabetiků 2. typu neuspokojivě kompenzovaných při léčbě bazálním inzulínem v kombinaci s perorálními antidiabetiky.¹⁸ Pokles HbA_{1c} byl v obou skupinách srovnatelný ($-1,38$ % Fiasp, $-1,36$ % aspart) při výraznějším snížení glykemie hodinu po jídle při léčbě inzulínem Fiasp (rozdíl glykemie 0,59 mmol/l). Celkový výskyt potvrzených a těžkých hypoglykemií byl v obou skupinách srovnatelný, avšak u pacientů léčených inzulínem Fiasp byl mírně vyšší výskyt hypoglykemií v období 0–2 hodiny po jídle.

Ve studii ONSET 3 byl u neuspokojivě kompenzovaných diabetiků 2. typu léčených bazálním inzulínem v kombinaci s perorálními antidiabetiky porovnáván vliv intenzifikace léčby inzulínem Fiasp podávaným 3x denně s režimem pokračování v léčbě pouze kombinací bazální inzulín + metformin.¹⁹ V rámci studie byla nejprve po dobu 8 týdnů optimalizována dávka bazálního inzulínu v kombinaci s metforminem, zatímco ostatní perorální antidiabetika byla vysazena. Poté byli pacienti s nadále neuspokojivou kompenzací (HbA_{1c} 7–9 %) randomizováni buď k intenzifikaci léčby přidáním inzulínu Fiasp 3x denně, nebo k pokračování ve stávající léčbě, po dobu 18 týdnů. Pokles HbA_{1c} byl o 0,94 % vyšší ve skupině s inzulínem Fiasp, rovněž snížení postprandiální glykemie bylo výraznější u pacientů, jimž byl přidán Fiasp. Výskyt hypoglykemie (12,8 vs. 2,0 epizody/pacient/rok podávání), celková dávka inzulínu (1,2 vs. 0,6 j./kg) i vzestup hmotnosti (1,8 vs. 0,2 kg) byly významně vyšší u pacientů s přidáním inzulínu Fiasp v porovnání s režimem bazálního inzulínu v kombinaci s metforminem.

Velmi zajímavé poznatky přinesla studie, v níž byl podáván inzulín Fiasp pacientům léčeným inzulínovou pumpou. V této

studii, provedené u 43 diabetiků 1. typu, bylo podání inzulínu Fiasp ve srovnání s inzulínem aspart spojeno s nižší postprandiální glykemií a také s kratším časem stráveným v hypoglykémii.²⁰

Bezpečnost

Bezpečnost inzulínu Fiasp je dle provedených klinických studií srovnatelná s bezpečností inzulínu aspart.

Dávkování

Dávkování i celková účinnost inzulínu Fiasp jsou dle provedených klinických studií srovnatelné jako u inzulínu aspart.

Závěr

Inzulín Fiasp má díky modifikovanému složení injekčního roztoku výhodnější farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti než klasický inzulín aspart. Důsledkem je rychlejší nástup účinku a výraznější snížení postprandiální glykemie u pacientů s diabetem 1. i 2. typu. Díky rychlejšímu nástupu účinku je účinnost inzulínu Fiasp při podání po jídle prakticky srovnatelná s účinností inzulínu aspart podávaného po jídle, což naznačuje možnost flexibilnějšího podávání ve srovnání se současnou standardní aplikací 10–15 minut před jídlem. Při aplikaci pomocí inzulínové pumpy bylo podávání inzulínu Fiasp spojeno se zlepšením postprandiální glykemie i s nižším výskytem hypoglykemie.

Lze očekávat, že rychlejší inzulín aspart může u řady pacientů umožnit dosažení lepší kontroly postprandiální glykemie, což může v dlouhodobém horizontu vést i k příznivému ovlivnění výskytu chronických diabetických komplikací.

Podporováno RVO64165.

Literatura

- 1 Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577–89.
- 2 Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet* 2017.
- 3 Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care* 2003;26:881–5.
- 4 Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1736–47.
- 5 Haluzik M. Novinky a perspektivy v léčbě inzulinem. *Vnitř Lék* 2014;60:705–11.
- 6 King KM. A history of insulin: from discovery to modern alternatives. *Br J Nurs* 2003;12:1137–41.
- 7 Evans M, Schumm-Draeger PM, Vora J, et al. A review of modern insulin analogue pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles in type 2 diabetes: improvements and limitations. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:677–84.
- 8 Strauss GJ. Psychological factors in intensive management of insulin-dependent diabetes mellitus. *Nurs Clin North Am* 1996;31:737–45.
- 9 Hovelmann U, Heise T, Nosek L, et al. Pharmacokinetic properties of fast-acting insulin aspart administered in different subcutaneous injection regions. *Clin Drug Investig* 2017;37:503–9.
- 10 Krasner A, Pohl R, Simms P, et al. A review of a family of ultra-rapid-acting insulins: formulation development. *J Diabetes Sci Technol* 2012;6:786–96.
- 11 Heise T, Hovelmann U, Brondsted L, et al. Faster-acting insulin aspart: earlier onset of appearance and greater early pharmacokinetic and pharmacodynamic effects than insulin aspart. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:682–8.
- 12 Heise T, Hovelmann U, Zijlstra E, et al. A Comparison of pharmacokinetic and pharmacodynamic properties between faster-acting insulin aspart and insulin aspart in elderly subjects with type 1 diabetes mellitus. *Drugs Aging* 2017;34:29–38.
- 13 Heise T, Stender-Petersen K, Hovelmann U, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of faster-acting insulin aspart versus insulin aspart across a clinically relevant dose range in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Clin Pharmacokinet* 2017;56:649–60.
- 14 Fath M, Danne T, Biester T, et al. Faster-acting insulin aspart provides faster onset and greater early exposure vs insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2017 Feb 6. doi: 10.1111/pedi.12506. [Epub ahead of print]
- 15 Shiramoto M, Nishida T, Hansen AK, et al. Fast-acting insulin aspart in Japanese patients with type 1 diabetes: Faster onset, higher early exposure and greater early glucose-lowering effect relative to insulin aspart. *J Diabetes Investig* 2017 May 27. doi: 10.1111/jdi.12697. [Epub ahead of print]
- 16 Heise T, Pieber TR, Danne T, et al. A pooled analysis of clinical pharmacology trials investigating the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fast-acting insulin aspart in adults with type 1 diabetes. *Clin Pharmacokinet* 2017;56:551–9.
- 17 Russell-Jones D, Bode BW, De Block C, et al. Fast-acting insulin aspart improves glycemic control in basal-bolus treatment for type 1 diabetes: results of a 26-week multicenter, active-controlled, treat-to-target, randomized, parallel-group trial (onset 1). *Diabetes Care* 2017;40:943–50.
- 18 Bowering K, Case C, Harvey J, et al. Faster aspart versus insulin aspart as part of a basal-bolus regimen in inadequately controlled type 2 diabetes: the onset 2 trial. *Diabetes Care* 2017;40:951–7.
- 19 Rodbard HW, Tripathy D, Vidrio Velazquez M, et al. Adding fast-acting insulin aspart to basal insulin significantly improved glycaemic control in patients with type 2 diabetes: A randomized, 18-week, open-label, phase 3 trial (onset 3). *Diabetes Obes Metab* 2017 Mar 27. doi: 10.1111/dom.12955. [Epub ahead of print]
- 20 Heise T, Zijlstra E, Nosek L, et al. Pharmacological properties of faster-acting insulin aspart vs insulin aspart in patients with type 1 diabetes receiving continuous subcutaneous insulin infusion: A randomized, double-blind, crossover trial. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:208–15.