

# Insulina wziewna

**Władysław Grzeszczak**

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii Śląskiej Akademii Medycznej w Zabrze

W lutym 2006 roku w Stanach Zjednoczonych oraz w krajach Unii Europejskiej zarejestrowano insulinę wziewną o nazwie Exubera, produkowaną przez firmę Pfizer. Jest to jedyny doustny preparat insuliny przeznaczony do stosowania w sposób wziewny. Preparat ten jest wytwarzany w postaci stabilnego proszku, który ulega uwodnieniu już w obecności niewielkiej ilości wody, pod wpływem której przekształca się w płynny roztwór insuliny. Podczas pakowania preparatu Exubera do blistrów starannie kontroluje się warunki otoczenia, aby zapewnić niską wilgotność niezbędną do utrzymania proszku w suchej, stabilnej postaci.

U osób leczonych Exuberą wykazano podobny profil insulinemii, jaki obserwuje się u osób zdrowych, bez cukrzycy. Profil działania Exubery naśladuje uwalnianie insuliny przez trzustkę. Szczyt działania tego preparatu ściśle odpowiada szczytowi działania szybko działających analogów insuliny. Ponadto Exubera działa dłużej, podobnie jak szybko działająca insulina podawana podskórnie. Exuberę powinno się podawać 3 razy dziennie 10 minut przed głównymi posiłkami (przed śniadaniem, obiadem i kolacją).

Preparat Exubera przebadano w 25 krajach w grupie ponad 3500 pacjentów; niektórzy z nich stosowali go nawet do 7 lat. Na podstawie tak przeprowadzonych badań wykazano, że efektywność leczenia (określana wielkością zmian  $HbA_{1c}$ ), zarówno u chorych na cukrzycę typu 1, jak i u chorych na cukrzycę typu 2, była podobna. Exubera prowadzi do lepszego wyrównania glikemii oraz do mniejszego wzrostu masy ciała w porównaniu z insulinami klasycznymi. Przy stosowaniu tego leku wykazano podobną częstość incydentów hipoglikemii jak po zastosowaniu insuliny drogą podskórną.

Wykazano ogólną poprawę jakości życia u leczonych Exuberą, przy braku zmian u leczonych insulinami podawanymi podskórnie.

U osób ze schorzeniami układu oddechowego efekt metaboliczny stosowanej insuliny wziewnej jest różny w zależności od schorzenia.

Exubera powinna znaleźć zastosowanie w 2 następujących grupach pacjentów: u chorych na cukrzycę typu 1, obok długo- i pośrednio długodziałających insulin, u których potencjalne korzyści ze stosowania insuliny wziewnej są większe niż potencjalne ryzyko działań niepożądanych, oraz u chorych na cukrzycę typu 2 przyjmujących doustne leki przeciwcukrzycowe, cechujących się nieunormowanym profilem metabolicznym, wymagających stosowania insuliny.

**Słowa kluczowe:** insulina wziewna, stosowanie, jakość życia

**Adres do korespondencji:**

prof. dr hab. med. Władysław Grzeszczak  
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii  
Śląska Akademia Medyczna  
ul. 3 Maja 13/15, 41–800 Zabrze  
tel.: +48 0 32 271 25 11  
e-mail: kchwdiab@slam.katowice.pl

## WSTĘP

Odkryta przez Bantinga i Besta w roku 1921 insulina jest ciągle podstawowym lekiem stosowanym w terapii chorych na cukrzycę. Lek ten stosuje się nadal; jest podawany podskórnie bądź dożylnie. Uważa się, że iniekcja podskórna to najlepsza droga podawania leku. Wiadomo jednak, że tkanka podskórna nie jest najwłaściwszym miejscem podawania insuliny. Tkanka ta wykazuje cechy morfologiczne i czynnościowe, w tym zmienną gęstość włóknicek, powodujące trudne do przewidzenia tempo wchłaniania insuliny.

U pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 leczenie tej choroby rozpoczyna się od zwiększenia aktywności fizycznej oraz od zmian dietetycznych. Jeżeli takiemu postępowaniu nie towarzyszy dobry efekt metaboliczny, wdraża się terapię doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Przy niepowodzeniu takiego postępowania lub po upływie kilku lat zachodzi konieczność włączenia do terapii insuliny.

U wielu chorych na cukrzycę, mimo wielokierunkowego leczenia, nie udaje się uzyskać dobrego wyrównania metabolicznego. Część chorych, mimo wskazań lekarskich dotyczących rozpoczęcia leczenia insuliną, nie akceptuje takiego postępowania. Średnio przez 3–6 lat opóźniają oni czas rozpoczęcia stosowania insuliny. Wiąże się to z ryzykiem rozwoju późnych, nieodwracalnych i niebezpiecznych powikłań tej choroby. Nie zmienia to jednak faktu, że chorzy ci nie akceptują nowego, wydaje się racjonalnego, sposobu leczenia. Brak akceptacji wśród nich wynika przede wszystkim z obawy przed:

- ukłuciami igłą towarzyszącymi podawaniu insuliny;
- ewentualnymi objawami hipoglikemii [1–3].

Jak zaradzić tej sytuacji? Między innymi z tego powodu wyprodukowano nową formę farmaceutyczną insuliny przeznaczonej do podawania w sposób wziewny.

W lutym 2006 roku w Stanach Zjednoczonych oraz w krajach Unii Europejskiej zarejestrowano insulinę wziewną o nazwie Exubera, produkowaną przez firmę *Pfizer*. Exubera jest jedynym doustnym preparatem insuliny przeznaczonym do stosowania w sposób wziewny.

W programie prac rozwojowych nad insuliną wziewną wykorzystano wiedzę uzyskaną w ciągu ponad 80 lat. Prace te zajęły więcej czasu niż przeciętny program dotyczący wprowadzenia nowego leku, który zajmuje około 8 lat. W skład zespołu prowadzącego powyższe prace znaleźli się eksperci z dziedziny biologii, chemii, mechaniki, produkcji i inżynierii płynów, fizyki, a nawet aeronautyki.

Preparat Exubera jest pierwszym preparatem ludzkiej insuliny w postaci proszku, który dopuszczono do obrotu w Europie. Przy jego opracowywaniu naukowcy szukali inspiracji w przyrodzie. Do stabilizacji insuliny po wysuszeniu zastosowali taki sam proces, jaki wykorzystują kwiaty pustynne do przetrwania suszy.

Ponad wszelką wątpliwość wykazano, że optymalna wielkość cząsteczek insuliny do podania w formie wziewnej powinna wynosić 1–3  $\mu\text{m}$ . Umożliwia to dotarcie insuliny do pęcherzyków płucnych [4]. Podawanie insuliny w sposób wziewny stwarza nowe możliwości — ewentualną zaletą jest w tym przypadku duża powierzchnia perfuzyjna (50–140  $\text{m}^2$ ) i dobra perfuzja powierzchni absorbującej (ok. 5 l krwi/min), cienka bariera pęcherzykowo-kapilarna [5] oraz brak efektu pierwszego przejścia.

Proszek opracowano w taki sposób, aby cząsteczki insuliny nie sklejały się ze sobą, umożliwiając zachowanie wystarczającego rozproszenia i uzyskania drobnocząsteczkowej chmury do inhalacji, o dokładnie odmierzonej każdorazowo dawce. Exubera umożliwia przedostawanie się insuliny głęboko do pęcherzyków płucnych. Aby to było możliwe, konieczne było opracowanie nowej technologii umożliwiającej przemianę insuliny z postaci stałej w jedynej w swoim rodzaju preparat w postaci wziewnej, wchodzący w skład Exubery. Wymagało to zastosowania wysoce specjalistycznych liofilizatorów z dyszami precyzyjnie podającymi odmierzone kropelki insuliny do podgrzewanych, stożkowatych komór suszenia, w których wytwarzane są pędzące „cyklony” wirujące w cylindrach z szybkością potężnego tornado. Uzyskany suchy proszek nie musi być przechowywany w lodówce, co sprawia, że przechowywanie, noszenie przez pacjenta przy sobie i stosowanie insuliny jest szczególnie wygodne.

Preparat Exubera jest wytwarzany w postaci stabilnego proszku, który ulega uwodnieniu już w obecności niewielkiej ilości wody, pod wpływem której przekształca się w płynny roztwór insuliny. Podczas pakowania preparatu Exubera do blistrów starannie kontroluje się warunki otoczenia, aby zapewnić niską wilgotność niezbędną do utrzymania proszku w suchej, stabilnej postaci.

Jak się okazuje, nie wystarczyło wyprodukowanie formy farmaceutycznej insuliny wziewnej nadającej się do stosowania drogą wziewną. Należało również skonstruować inhalator do jej podawania. Kilka firm, pracując intensywnie i nie oszczędzając nakładów finansowych, stworzyło systemy do podawania insuliny w tej postaci. W związku z tym, przed omówieniem właściwości farma-

kokinetycznych i farmakodynamicznych oraz innych zagadnień związanych z insuliną wziewną — Exuberą, warto poznać systemy służące do stosowania insuliny wziewnej.

### SYSTEMY DO PODAWANIA INSULINY WZIEWNEJ

Do podawania insuliny wziewnej służą specjalne inhalatory oraz odpowiednio przygotowane preparaty insuliny. Obecnie najbardziej skutecznymi „systemami” są Exubera i AERx® iDMS [6].

#### Exubera

Exubera to system opracowany we współpracy firm Nektar Therapeutics, Pfizer Inc. i Aventis S.A. W jego skład wchodzi mechaniczny inhalator wielokrotnego użytku oraz szybko działająca insulina w postaci suchego, drobnoziarnistego proszku o średnicy cząsteczek poniżej 5  $\mu\text{m}$ , w blistrach zawierających 1 lub 3 mg rekombinowanej ludzkiej insuliny w 5 mg proszku zawierającego mannitol, glicynę i cytrynian sodu. Jedna inhalacja każdej dawki dostarcza do krążenia systemowego ekwiwalent odpowiednio 3 lub 9 jednostek insuliny stosowanej podskórnie [7]. Suchy proszek insulinowy pakuje się do blisterów. Nieotwarty blister jest stabilny w temperaturze pokojowej przez okres do 2 lat [6]. Po inhalacji jednej dawki insuliny ludzkiej 30% insuliny pozostaje w blistrze, 20% deponuje się w górnych drogach oddechowych, 10% znajduje się w oskrzelach i oskrzelikach, zaś pozostałych 40% dostaje się do dolnych dróg oddechowych.

#### AERx® iDMS

AERx® iDMS to system stworzony przez firmę Aradigm Corporation we współpracy z Novo Nordisk, w którego skład wchodzi insulina w formie płynnej oraz elektronicznie sterowany inhalator. Powstaje w nim aerozol, zawierający cząsteczki insuliny o średnicy mniejszej niż 5  $\mu\text{m}$ . Inhalator jest uruchamiany wdech chorego. System ten pozostaje obecnie w fazie intensywnych badań.

#### Inne systemy pozostające we wczesnych fazach badań

Do innych systemów, które są we wczesnej fazie badań, należą:

- AIR™ — Alkermes Inc. + Eli Lilly — w systemie tym zastosowano insuliny w formie proszku, zaś inhalator jest uruchamiany wdech chorego;
- Technosphere™ — Pharmaceutical Discovery Corporation + MannKind Corporation — podobnie jak w systemie

AIR™ zastosowano insuliny w proszku i inhalator uruchamiany wdech;

- Aerodose® — Aeroge Inc.;
- Spiros® — Dura Pharmaceuticals Inc.;
- Microdose DPI — Microdose Technologies Inc. + Elan Corporation.

O systemach wymienionych w punktach c), d) oraz e) do dzisiaj niewiele wiadomo. Wymienione wyżej systemy różnią się skutecznością. Biodostępność insuliny w inhalacji zależy od zastosowanego urządzenia.

### SKUTECZNOŚĆ TERAPII INSULINĄ WZIEWNĄ

U chorych na cukrzycę typu 2 zaobserwowano zarówno insulinooporność, jak i zmniejszone uwalnianie insuliny przez komórki  $\beta$ . U chorych na cukrzycę typu 2 wykazano również nieprawidłowe uwalnianie insuliny w dostnym teście tolerancji glukozy.

U osób leczonych Exuberą stwierdzono podobny profil insulinemii, jaki występuje u osób zdrowych, niecierpiących z powodu cukrzycy. Profil działania Exubery naśladuje uwalnianie insuliny przez trzustkę [8]. Absorpcja insuliny po podaniu podskórnym jest zbyt wolna, aby dokładnie naśladować odpowiedź organizmu na pokarm. Insulina w iniekcji musi być podawana przed posiłkiem. Jednocześnie lek ten podawany podskórnie działa około 4–6 godzin, co stwarza ryzyko wystąpienia incydentów hipoglikemii.

Szczyt działania Exubery ściśle odpowiada szczytowi działania szybko działających analogów insuliny. Ponadto preparat ten działa dłużej, podobnie jak szybko działająca insulina podawana podskórnie. Exubera powinna być podawana 3 razy dziennie 10 minut przed każdym głównym posiłkiem (przed śniadaniem, obiadem i kolacją).

Exubera uzyskuje maksimum działania wcześniej niż insuliny szybko działające [8] — po 32 minutach, analog lispro — po 41 minutach, zaś insulina szybko działająca — po 48 minutach. Czas działania Exubery wynosi 387 minut, insuliny lispro — 313 minut, z kolei insuliny szybko działającej — 415 minut [9].

Zmienność stężeń insuliny, po podaniu Exubery, nie zależy od wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*). U chorych na cukrzycę typu 2 farmakokinetyka i farmakodynamika Exubery i insulin klasycznych są podobne. U chorych na cukrzycę typu 1 Exubera ma porównywalne pole pod krzywą insulinemii jak w przypadku insuliny klasycznej. Preparat ten uzyskuje większe stężenie maksymalne niż insulina klasyczna. Inne parametry farmakodynamiczne obu insulin są podobne.

Tabela 1. Czas leczenia chorych na cukrzycę insuliną wziewną (Exubera)

Czas leczenia	Cukrzyca typu 1 n = 918	Cukrzyca typu 2 n = 1580	Razem n = 2598
> 6 miesięcy	684	1295	1979
> 1 rok	610	1088	1698
> 2 lata	304	517	821
> 7 lat	9	6	15
Średni czas leczenia chorych	1,74	1,72	1,73

### BADANIA KLINICZNE PRZEPROWADZONE U CHORYCH NA CUKRZYCĘ (TYPU 1 I TYPU 2) DOTYCZĄCE STOSOWANIA EXUBERY

Preparat Exubera przebadano w 25 krajach w grupie ponad 3500 pacjentów; niektórzy z nich stosowali go nawet przez 7 lat.

Do III fazy badań klinicznych z zastosowaniem Exubery włączono 2498 chorych, w tym 918 chorych na cukrzycę typu 1 i 1580 chorych na cukrzycę typu 2. Wiek badanych mieścił się w granicach 18–80 lat. U wszystkich badanych czynność płuc (nasilona objętość pierwszosekundowa [FEV<sub>1</sub>, *forced expiratory volume in 1 second*] > 70%) była dobra i nie palili oni tytoniu. Średni czas prowadzonego leczenia przedstawiono w tabeli 1.

Na podstawie tak przeprowadzonych badań wykazano, że efektywność leczenia (określana wielkością zmian stężenia hemoglobiny glikowanej [HbA<sub>1c</sub>]), zarówno u chorych na cukrzycę typu 1, jak i typu 2, była podobna. Badacze wykazali również, że skuteczność Exubery jest znamienne lepsza niż po zastosowaniu doustnych leków przeciw cukrzycowych. Autorzy w prowadzonych badaniach dowiedli również, że obniżenie glikemii na czczo po zastosowaniu Exubery było większe niż pod wpływem terapii insulinami klasycznymi. Wreszcie udowodnili, że obniżenie glikemii poposiłkowej jest porównywalne bądź lepsze po zastosowaniu Exubery niż w przypadku insulin klasycznych.

W innych badaniach wykazano, że u chorych cechujących się niewyrównaną cukrzycą w czasie terapii pochodnymi sulfonilomocznika dodanie Exubery spowodowało większe o 0,38% obniżenie stężenia HbA<sub>1c</sub> niż po dodaniu metforminy. W takiej samej grupie pacjentów podczas terapii metforminą dodanie Exubery spowodowało większe o 0,37% obniżenie stężenia HbA<sub>1c</sub> niż po dodaniu pochodnej sulfonilomocznika.

Rosenstock i wsp. [10] dowiedli, że u chorych charakteryzujących się nieunormowanym profilem metabolicznym w czasie terapii doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi dodanie pochodnej sulfonilomocznika obniża HbA<sub>1c</sub> o 0,2%, dodanie Exubery — o 1,4%, zaś dodanie Exubery i pochodnej sulfonilomocznika — o 1,9%.

Szczegółnej obserwacji poddano chorych na cukrzycę typu 1. Wykazano, że w czasie intensywnej insulinoterapii u tych pacjentów udaje się obniżyć stężenia HbA<sub>1c</sub> do wartości mniejszej niż 7% odpowiednio: u 23% leczonych Exuberą i tylko u 19% chorych leczonych klasycznymi insulinami [11, 12].

U chorych na cukrzycę typu 2 stosujących 2 doustne leki przeciw cukrzycowe stężenie HbA<sub>1c</sub> obniżyło się do poniżej 7% u 1% leczonych, zaś do mniej niż 8% — u 18,8%. U leczonych Exuberą natomiast stężenie HbA<sub>1c</sub> zmniejszyło się do poniżej 7% u 16,7% leczonych, zaś do mniej niż 8% u — 55,9%. U chorych przyjmujących Exuberę oraz doustne leki przeciw cukrzycowe HbA<sub>1c</sub> obniżyło się do mniej niż 7% u 32% leczonych, zaś do poniżej 8% — u 86% pacjentów [13]. W badaniach przeprowadzonych przez De Fronzo i wsp. [14] u chorych na cukrzycę typu 2 wykazano, że insulina wziewna spowodowała obniżenie stężenia HbA<sub>1c</sub> do poniżej 8% u 82,7% badanych, a do mniej niż 7% — u 44%. Dla porównania, w czasie stosowania insuliny klasycznej stężenie HbA<sub>1c</sub> zmalało do poniżej 8% u 58,2% badanych, a do mniej niż 7% — u 17,9%. Efektywność Exubery była zatem znamienne większa niż insulin klasycznych.

Należy podkreślić, że stosowaniu Exubery towarzyszy znamienne większe obniżenie glikemii na czczo w porównaniu ze stosowaniem insulin klasycznych. W badaniu Quattrin i wsp. [11], przeprowadzonym u chorych na cukrzycę typu 1, leczonych zarówno konwencjonalnie, jak i intensywnie, obniżenie glikemii na czczo było istotnie mniejsze w porównaniu z osobami leczonymi insulinami klasycznymi; wartości te wynosiły odpowiednio -1,4 (95%

przedział ufności [CI, *confidence interval*] od  $-2,41$  do  $-0,39$  i  $-2,2$  (95% CI od  $-3,19$  do  $-1,2$ ).

W badaniach przeprowadzonych przez Hollendera i wsp. [13] wykazano z kolei zbliżone wyniki, przy czym wystąpiły różnice w zakresie wartości glikemii na czczo przemawiające na korzyść Exubery — różnica ta wynosiła  $-0,88$  (95% CI od  $-1,48$  do  $-0,29$ ).

W trwającym 3 miesiące badaniu, w którym uczestniczyło 73 chorych na cukrzycę typu 1, wykazano, że pacjenci z grupy eksperymentalnej, którzy otrzymywali przed posiłkami insulinę w inhalacji oraz wieczorną dawkę insuliny ultralente podskórnie, osiągnęli podobne wyniki do osób leczonych wyłącznie 2–3 iniekcjami insuliny podawanej podskórnie w ciągu doby. Badanym kilkakrotnie w ciągu dnia oznaczano stężenie glukozy oraz podawano dawki insuliny, umożliwiające osiągnięcie przedposiłkowej glikemii w granicach  $5,6$ – $8,9$  mmol/l. Po 12 tygodniach u chorych oznaczono stężenie HbA<sub>1c</sub>, nie stwierdzając różnic istotnych statystycznie (0,2%). W trakcie badania monitorowano również częstość epizodów hipoglikemii oraz badano poziom satysfakcji chorych.

Zmiany stężenia glukozy przed i po posiłku były podobne w obu grupach. Liczba epizodów hipoglikemii łagodnego i umiarkowanego stopnia wynosiła odpowiednio 550 (insulina podawana w inhalatorze) i 547 (insulina podawana podskórnie). Epizodów hipoglikemii ciężkiego stopnia zdarzyło się odpowiednio 8 i 10. Insulina w inhalacji była lepiej tolerowana (wyższy poziom satysfakcji pacjentów) i nie wpływała na pojemność płuc, dyfuzję czy saturację tlenu [15].

Rosenstock J. i wsp. [16] badali efektywność i bezpieczeństwo stosowania Exubery w otwartym, równoległym, wieloośrodkowym badaniu u chorych na cukrzycę typu 2 w wieku 35–75 lat. Badanych podzielono na 2 grupy: grupa 1. stosowała Exuberę ( $n = 319$ ), zaś grupa 2. — insulinę podawaną podskórnie ( $n = 316$ ). Autorzy bardzo dokładnie przebadali na początku obserwacji czynność układu oddechowego. Pierwszorzędownym punktem końcowym była czynność układu oddechowego, zaś drugorzędowym — stężenie HbA<sub>1c</sub>, incydenty hipoglikemii, stężenie glukozy na czczo oraz masa ciała.

We wnioskach autorzy pracy wyrazili opinię, że Exubera prowadzi do lepszego wyrównania glikemii oraz do mniejszego wzrostu masy ciała w porównaniu z insulinami klasycznymi. Ponadto, co również istotne, po 2 latach leczenia nie dochodzi do pogorszenia czynności układu oddechowego. Przedstawione badanie, co warte

podkreślenia, jest pierwszym, w którym stosowano Exuberę przez 2 lata.

W podobnych badaniach Jovanovic L. i wsp. [17] badali efektywność i bezpieczeństwo stosowania Exubery. Badanie miało charakter otwarty, równoległy i wieloośrodkowy; trwało 2 lata i objęto nim pacjentów chorych na cukrzycę typu 1. Włączono do niego 291 chorych leczonych Exuberą i 291 chorych leczonych insuliną podawaną podskórnie. Pierwszorzędownym punktem końcowym była czynność układu oddechowego, zaś drugorzędowym — stężenie HbA<sub>1c</sub>, incydenty hipoglikemii, stężenie glukozy na czczo oraz masa ciała.

Podobnie jak w poprzednim badaniu autorzy nie wykazali *de facto* zmian w zakresie FEV<sub>1</sub>/VC (wskaźnik Tiffaneau: stosunek nasilonej FEV<sub>1</sub> do pojemności życiowej płuc [VC, *vital capacity*]) po zastosowaniu Exubery nawet po 2-letniej terapii.

Zmiany stężenia HbA<sub>1c</sub> pod wpływem stosowanego leczenia były podobne w obydwu grupach chorych. Liczba incydentów hipoglikemii była wyższa u leczonych insuliną podawaną podskórnie. Glikemia na czczo, jak również wzrost masy ciała były niższe u przyjmujących Exuberę w porównaniu z chorymi, którym podawano insulinę podskórnie.

Autorzy wywnioskowali, że u chorych na cukrzycę typu 1 Exubera lepiej wpływa na glikemię na czczo oraz na masę ciała. W trakcie tego badania nie zauważyli pogorszenia czynności płuc u leczonych Exuberą.

To dwie bardzo ciekawe prace, z uwagi na zawarte w nich informacje, oparte na 2-letnich badaniach, dotyczące insuliny wziewnej stosowanej w stosunkowo dużych grupach chorych na cukrzycę typu 1 i 2. Autorzy wykazali w nich, że nie stwierdza się progresji pogorszenia czynności układu oddechowego. W pracach podkreśla się również fakt, że efekty metaboliczne Exubery są lepsze w stosunku do insulin podawanych podskórnie.

## ZMIANA MASY CIAŁA W CZASIE STOSOWANIA INSULINY WZIEWNEJ

W poprzednio omawianych badaniach wykazano wzrost masy ciała zarówno u leczonych konwencjonalnie, jak i intensywnie. Wzrost masy ciała u chorych na cukrzycę typu 1 leczonych konwencjonalnie w czasie stosowania Exubery wynosił  $0,9$  kg, zaś w czasie podawania insulin klasycznych —  $1,5$  kg. U chorych na cukrzycę typu 2 leczonych intensywnie wzrost masy ciała wynosił: u leczonych Exuberą —  $1,3$  kg, zaś u przyjmujących insuliny klasyczne —  $1,5$  kg [11, 12].



U chorych na cukrzycę typu 2 leczonych insuliną przez pół roku nie obserwowano wzrostu masy ciała u otrzymujących Exuberę oraz stwierdzono zwiększenie masy ciała o 1,4 kg u leczonych insuliną podawaną podskórnie [13]. Poprawa wyrównania metabolicznego była podobna.

Porównano również zmiany masy ciała w przypadkach leczenia Exuberą lub doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi. W badaniu De Fronzo i wsp. [14] wykazano wzrost masy ciała po podaniu Exubery o 1,9 kg, zaś po zastosowaniu tiazolidynedionów — o 0,8 kg po 3 miesiącach leczenia cukrzycy typu 2.

Z kolei w badaniu przeprowadzonym przez Rosenstocka i wsp. [10] wykazano wzrost masy ciała u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych Exuberą o 2,8 kg i 2,7 kg, natomiast nie obserwowano zmian u osób poddanych terapii lekami doustnymi.

### PROFIL BEZPIECZEŃSTWA EXUBERY

Przy stosowaniu Exubery wykazano podobną częstość incydentów hipoglikemii jak przy podawaniu insuliny drogą podskórną. W metaanalizie wykazano, że u około 80% chorych na cukrzycę typu 1 występują takie incydenty. Po zastosowaniu Exubery częstość incydentów hipoglikemii była podobna jak u pacjentów leczonych insulinami podawanymi podskórnie i wynosiła około 1 incydent na chorego na miesiąc.

U chorych na cukrzycę typu 1 wykazano, że wraz z wydłużeniem czasu stosowania insuliny maleje liczba incydentów hipoglikemii — zarówno u leczonych insuliną podawaną podskórnie, jak i Exuberą. Liczba ciężkich epizodów hipoglikemii u chorych na cukrzycę typu 1 leczonych insulinami podawanymi podskórnie wynosi 4,5–5,0 na 100 osobomiesięcy. Po rozpoczęciu leczenia Exuberą wartość ta zmniejszyła się.

Częstość incydentów hipoglikemii u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych insuliną jest znamiennej mniejsza. Podanie Exubery nie spowodowało wzrostu liczby incydentów hipoglikemii.

Liczba incydentów ciężkiego stopnia hipoglikemii u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych insuliną wynosi poniżej 1,0 na 100 osobomiesięcy. Exubera nieznamiennej zmniejsza ich częstość.

Po zastosowaniu insuliny podawanych podskórnie dochodzi do wzrostu miana przeciwciał klasy IgG. Wzrost stężenia tych przeciwciał nie wiąże się z występowaniem działań niepożądanych. Nie obserwuje się wzrostu miana przeciwciał klas IgE, IgM i IgA. Wyniki badań przeprowadzonych u chorych leczonych Exuberą są podobne.

Największe obawy budzi potencjalne, niekorzystne oddziaływanie dużych dawek insuliny na drogi oddechowe i tkankę płucną. Teoretycznie najbardziej prawdopodobnymi działaniami niepożądanymi stosowania preparatów insuliny wziewnej mogą być: podrażnienie płuc, reakcje alergiczne, powstawanie przeciwciał przeciwinulinowych, ryzyko miejscowego działania insuliny jako czynnika wzrostowego, a także pogorszenie parametrów czynności układu oddechowego. Jendle i Karlberg [18, 19] dowiedli w swojej pracy, że pomiary maksymalnego przepływu wydechowego po podaniu wziewnej insuliny istotnie się nie zmieniały. Fakt ten potwierdziły inne prace, w których badano chorych na cukrzycę typu 1 i 2 w okresie 3-miesięcznej terapii insuliną wziewną [20–22]. W badaniu Cefalu i wsp. [21] obejmującym chorych na cukrzycę typu 1 i 2 także nie stwierdzono zmian parametrów spirometrycznych. Badanie trwało ponad 2 lata.

Najczęstszym objawem niepożądanym związanym ze stosowaniem insuliny wziewnej jest kaszel [22]. W badaniu Quattrina i wsp. [23], porównującym chorych leczonych tradycyjnie z grupą osób otrzymujących insulinę wziewną, wykazano częstsze występowanie łagodnego i umiarkowanego kaszlu w grupie przyjmującej preparat wziewny. Dolegliwości zmniejszały się wraz z upływem czasu. Parametry czynności płuc, z wyjątkiem dużego stopnia zmniejszenia zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenku węgla, w grupie przyjmującej insulinę w inhalacji nie zmieniły się. W badaniu stwierdzono także zwiększenie miana przeciwciał przeciwinulinowych, które jednak nie wiązało się z występowaniem istotnych klinicznie zaburzeń.

Wykazano brak związku insulinoterapii wziewnej ze zwiększeniem częstości alergii lub innych reakcji nadwrażliwości. Wykazano większą produkcję przeciwciał IgG u osób przyjmujących preparat insuliny wziewnej w porównaniu z pacjentami przyjmującymi insulinę podskórnie. Maksymalne miano przeciwciał obserwowano w grupie osób otrzymujących insulinę wziewną po 6–12 miesiącach terapii. Podobnie jak w poprzednim badaniu nie obserwowano związku miana przeciwciał z objawami niekorzystnymi klinicznie [24].

### ZMIANA JAKOŚCI ŻYCIA W TRAKCIE STOSOWANIA EXUBERY U CHORYCH NA CUKRZYCĘ TYPU 1

Wykazano ogólną poprawę jakości życia u leczonych Exuberą, przy braku zmian u leczonych insulinami podawanymi podskórnie. Wszystkie elementy składające się na

poprawę jakości życia, takie jak: większa wygoda, brak bólu, efektywność terapii, w przypadku stosowania Exubery uległy korzystnym zmianom. Podobnej sytuacji nie stwierdzono po zastosowaniu insulin podawanych podskórnym. Podobne wyniki dotyczyły zarówno chorych na cukrzycę typu 1, jak i 2.

W badaniach Gerbera i wsp. [25] wykazano istotnie wyższy poziom satysfakcji pacjentów (35% vs. 12%;  $p = 0,01$ ) stosujących insulinę w inhalacji w porównaniu z osobami stosującymi lek podawany jedynie tradycyjną drogą. Po zakończeniu badania 80% pacjentów wyraziło chęć kontynuowania terapii insuliną wziewną.

### INSULINA WZIEWNA A PALENIE TYTONIU

Jak wykazano w przeprowadzonych badaniach, przepuszczalność nabłonka pęcherzyków płucnych dla cząsteczek insuliny jest większa u palących niż u osób niepalących [26, 27]. W badaniach dowiedziono również, że insulina wziewna stosowana w leczeniu u osób palących szybciej uzyskuje maksymalne stężenie w osoczu krwi niż u niepalących. Szybkość absorpcji znacznika  $^{99m}\text{TC-DTPA}$  u palaczy tytoniu jest większa niż u osób niepalących (odpowiednio 25 min i 60 min) [28]. U pacjentów, którzy dopiero niedawno zaczęli palić, szybkość absorpcji ulega gwałtownemu przyspieszeniu [28]. Po zaprzestaniu palenia poprawa czynności błony pęcherzykowo-włośniczkowej następuje już po 7–10 dniach [29].

Nie poznano do końca przyczyn takiego zjawiska. Wśród potencjalnych czynników zwiększenia przepuszczalności nabłonka pęcherzykowego u osób palących należy wymienić:

- modyfikację immunologiczną [27];
- zwiększenie perfuzji krwi [30];
- zaburzenia czynności surfaktantu [31, 32].

Stężenie insuliny we krwi 6 godzin po inhalacji u palących jest znamienne wyższe niż u niepalących [24]. To samo dotyczy maksymalnego stężenia insuliny [33].

W części badań wykazano, że palenie tytoniu może zaburzyć działanie insuliny i prowadzić do rozwoju insulinooporności [34].

Stosowanie insuliny wziewnej u palących chorych na cukrzycę jest trudne. W bardzo istotny sposób każdorazowo zmieniają się warunki wchłaniania i działania insuliny. Innymi słowy, bardzo trudno przewidzieć, jaki efekt metaboliczny wywoła wziewne podanie insuliny u tych osób.

Najlepszym rozwiązaniem tego trudnego zagadnienia jest zaprzestanie palenia przez chorych na cukrzycę.

Umożliwi to właściwe dawkowanie insuliny wziewnej i poprzez to uzyskanie dobrego efektu metabolicznego.

### INSULINA WZIEWNA A SCHORZENIA UKŁADU ODDECHOWEGO

U chorych ze schorzeniami układu oddechowego efekt metaboliczny insuliny wziewnej jest różny. U osób z astmą oskrzelową absorpcja tak podawanej insuliny jest gorsza [35]. Wykazano, że podanie albuterolu u chorych na astmę znamienne zwiększa absorpcję insuliny z pęcherzyków, zwiększając jej biodostępność oraz stężenie we krwi [36].

Wykazano, że u pacjentów ze śródmiąższowymi chorobami płuc absorpcja znacznika, jakim jest  $^{99m}\text{TC-DTPA}$ , była wyższa. Może to sugerować, że absorpcja insuliny wziewnej także będzie większa.

Chorzy z nasilonym procesem zapalnym w dystalnych odcinkach dróg oddechowych charakteryzują się zwiększoną szybkością absorpcji insuliny, podobnie jak osoby palące [37]. Również u chorych na pylicę płuc tempo absorpcji z pęcherzyków płucnych może być zwiększone. Mechanizm odpowiedzialny za to zjawisko nie został do końca poznany [38].

### WIEK CHORYCH A DAWKA INSULINY WZIEWNEJ

Wykazano, że farmakokinetyka insuliny wziewnej u chorych w wieku poniżej 45 lat i w wieku ponad 65 lat jest podobna [39]. Udowodniono także, że po podaniu równoważnych dawek insuliny wziewnej glikemia u osób starszych była wyższa niż u osób młodych. Stąd wynika, że dawki insuliny wziewnej u osób starszych powinny być większe [40].

### WSKAZANIA DO ZASTOSOWANIA EXUBERY

Exubera powinna znaleźć zastosowanie w następujących grupach chorych:

- u chorych na cukrzycę typu 1, obok długo- i pośrednio długodziałających insulin, u których potencjalne korzyści ze stosowania insuliny wziewnej są większe niż potencjalne ryzyko działań niepożądanych;
- u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych doustnymi preparatami przeciwcukrzycowymi, cechujących się nieunormowanym profilem metabolicznym, wymagających stosowania insuliny.

### EFEKTYWNOŚĆ DZIAŁANIA EXUBERY

Exubera, podobnie jak insuliny klasyczne, obniża stężenie  $\text{HbA}_{1c}$  i zapewnia lepszą kontrolę glikemii na czczo. Powoduje również znamienne obniżenie stężenia  $\text{HbA}_{1c}$  u osób po-

przednio leczonych preparatami doustnymi. Co bardzo istotne, Exubera jest lekiem dobrze akceptowanym przez chorych.

### DAWKOWANIE EXUBERY

Nie ma sztywnych zasad dawkowania Exubery. Zalecane jest ustalanie dawki początkowej na podstawie:

- poniższego równania:  
**masa ciała  $\times$  0,15 [mg/kg] = dawka całkowita, dobową [mg] początkowa** (całkowitą dawkę dzienną należy podzielić na 3 dawki podawane przed posiłkami)  
lub
- tabeli przygotowanej przez producenta; dla przykładu: choremu o masie 100–120 kg należy podać, jak wynika z tabeli, dawkę  $3 \times 5$  mg na dobę.

Należy dodać, że podanie insuliny  $3 \times 1$  mg to nie to samo, co podanie insuliny w jednym blistrze 3 mg; podając insulinę wziewną 3 razy w blistrze 1 mg uzyskuje się wzrost stężenia insuliny we krwi istotnie wyższy i utrzymujący się na wyższym poziomie niż po podaniu insuliny w blistrze 3 mg.

W przeprowadzonych badaniach klinicznych Exubere stosowano zwykle w dawce 12–15 mg na dobę. Dawkę ustalano po 2–3 miesiącach terapii.

Dawkowanie Exubery u chorych na cukrzycę typu 2 zależało od:

- masy ciała;
- resztkowej czynności komórek  $\beta$ ;
- dodatkowo stosowanej terapii.

### WNIOSKI

Insulina w inhalacji jest tak samo skuteczna jak insulina stosowana podskórną. Atutem insuliny podawanej w inhalacji jest szybki początek jej działania. Podawana przed posiłkami, w połączeniu z insuliną długodziałającą, zapewnia kontrolę glikemii porównywalną do leczenia wieloma wstrzyknięciami podskórnymi. Stosowana łącznie z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi znacząco poprawia kontrolę glikemii w cukrzycy typu 2. Jest dobrze tolerowana i akceptowana przez pacjentów. Insulina w formie wziewnej wydaje się obiecującym lekiem dla chorych na cukrzycę typu 1 i 2.

### PIŚMIENICTWO

- Rubino A., McQuay L., Kwasz M., Tennis P. Population-based study of the time to insulin after failure of oral antidiabetic therapy in type 2 diabetes (T2DM). *Diabetes* 2006; 55, 1: A76.
- Nicholas G., Koo Y., Mendiito L. Delay in advancing treatment when glycemic control is not maintained on oral combination therapy. *Diabetes* 2006; 55, 1: A127.
- Petrak F., Stridde E., Clemens A. i wsp. Psychosocial characteristics of orally treated patients with poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes* 2006; 55, 1: A428.
- Byron P. Prediction of drug residence times in regions of the human respiratory tract following aerosol inhalation. *J. Pharm. Sci.* 1986; 75: 433–438.
- Wall D. Pulmonary absorption of peptides and proteins. *Drug Deliv.* 1995; 2: 1–20.
- Patton J.S., Bukar J.G., Eldon M.A. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled insulin. *Clin. Pharmacokinet.* 2004; 43 (12): 781–801.
- Skyler J., Cefalu W., Kourides I. i wsp. Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus: A randomized proof-of-concept study. *Lancet* 2001; 357: 331–335.
- Kjems L.L., Christiansen E., Volund A., Bergman R.N., Madsbad S. Validation of methods for measurement of insulin secretion in humans in vivo. *Diabetes* 2000; 49 (4): 580–588.
- Rave K.M., Nosek L., de la Pena A. i wsp. Dose response of inhaled dry-powder insulin and dose equivalence to subcutaneous insulin lispro. *Diabetes Care* 2005; 28 (10): 2400–2405.
- Rosenstock J., Zinman B., Murphy L.J. i wsp. Inhaled insulin improves glycemic control when substituted for or added to oral combination therapy in type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 2005; 143: 549–558.
- Quattrin T., Belanger A., Bohannon N.J., Schwartz S.L., Exubera Phase III Study Group. Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 1 diabetes: results of a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care* 2004; 27 (11): 2622–2627.
- Skyler J.S., Weinstock R.S., Raskin P. i wsp. Inhaled Insulin Phase III Type 1 Diabetes Study Group. Use of inhaled insulin in a basal/bolus insulin regimen in type 1 diabetic subjects: a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care* 2005; 28 (7): 1630–1635.
- Hollander P.A., Blonde L., Rowe R. i wsp. Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 2 diabetes: results of a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care* 2004; 27 (10): 2356–2362.
- DeFronzo R.A., Bergenstal R.M., Cefalu W.T. i wsp., Exubera Phase III Study Group. Efficacy of inhaled insulin in patients with type 2 diabetes not controlled with diet and exercise: a 12-week, randomized, comparative trial. *Diabetes Care* 2005; 28 (8): 1922–1928.
- Berger S., Davidson M., Kourides I., Landschulz W., Gelfand R. Addon therapy with inhaled human insulin in type 2 diabetic patients failing oral agents: preliminary results of a multicenter trial. *Diabetologia* 1998; (supl. 1): A226.
- Rosenstock S., Klioze H., Foyt M., Ogawa L., Aubin S.T., Duggan W. Inhaled human insulin (Exubera) therapy show sustained and is well tolerated over a 2-year period in patients with type 2 diabetes (T2DM). *Diabetes* 2006; 55, 1: A26.
- Hausmann M., Dellweg S., Osborn C. i wsp. Inhaled insulin as adjunctive therapy in subjects with type 2 diabetes failing oral agents: a controlled proof-of-concept study. *Diab. Obes. Metab.* 2006; 8 (5): 574–580.
- Jendle J., Karlberg B. Intrapulmonary administration of insulin to healthy volunteers. *J. Intern. Med.* 1996; 240: 93–98.
- Jendle J., Karlberg B. Effects of intrapulmonary insulin in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1996; 56: 555–561.
- Skyler J., Gelfand R., Kourides I. Treatment of type 1 diabetes mellitus with inhaled human insulin: a 3-month multicenter trial; the inhaled insulin phase II Study Group [abstract]. *Diabetes* 1998; (supl. 1): A61, abstrakt.



21. Cefalu W., Balagtas C., Landschulz W., Gelfand R. Sustained efficacy and pulmonary safety of inhaled insulin during 2 years of out patient therapy. *Diabetologia* 2000; (supl. 1): A47.
22. Quattrin T. Inhaled insulin: recent advances in the therapy of type 1 and 2 diabetes. *Exp. Opin. Pharmacother.* 2004; 5: 2597–2604.
23. Quattrin T., Belanger A., Bohannon N., Schwartz S., Exubera Phase III Study Group. Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 1 diabetes: results of a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care* 2004; 27: 2622–2627.
24. Fineberg S., Kawabata T., Finco-Kent D., Liu C., Krasner A. Antibody response to inhaled insulin in patients with type 1 or type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 3287–3294.
25. Gerber R., Cappelleri J., Kourides I. i wsp. Treatment satisfaction with inhaled insulin in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1556–1559.
26. Schmekel B., Borgström L., Wollmer P. Difference in pulmonary absorption of inhaled terbutaline in healthy smokers and non-smokers. *Thorax* 1991; 46: 225–228.
27. Lehr H. Microcirculatory dysfunction induced by cigarette smoking. *Microcirculation* 2000; 7: 367–384.
28. Minty B., Royston D., Jones J., Hulands G. The effect of nicotine on pulmonary epithelial permeability in man. *Chest* 1984; 86: 72–74.
29. Minty B., Jordan C., Jones J. Rapid improvement in abnormal pulmonary epithelial permeability after stopping smoking cigarettes. *Br. Med. J.* 1981; 282: 1183–1186.
30. Nieman G., Clark W., Paskanik A., Bredenberg C., Hakim T. Unilateral smoke-inhalation increases pulmonary blood flow to the injured lung. *J. Trauma* 1994; 36: 617–623.
31. Li X.Y., Rahman I., Donaldson K., MacNee W. Mechanisms of cigarette smoke induced increased airspace permeability. *Thorax* 1996; 51: 465–471.
32. Schmekel B., Bos J.A.H., Kahn R. i wsp. Integrity of the alveolar-capillary barrier and alveolar surfactant system in smokers. *Thorax* 1992; 47: 603–608.
33. Himmelmann A., Jendle J., Mellen A. i wsp. The impact of smoking on inhaled insulin. *Diabetes Care* 2003; 26: 677–682.
34. Facchini F., Hollenbeck C., Jeppesen J., Chen Y.D.I., Reaven G. Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet* 1992; 339: 1128–1130.
35. Henry R., Mudaliar S., Howland W. III i wsp. Inhaled insulin using the AERx insulin diabetes management system in healthy and asthmatic subjects. *Diabetes Care* 2003; 26: 764–769.
36. Fountaine A.J., Milton A., Wei G. i wsp. Effects of albuterol and fluticasone on inhaled human insulin (Exubera) pharmacokinetics in patients with mild-to-moderate asthma. *Diabetes* 2006; 55, 1: A112.
37. Brådvik I., Wollmer P., Evander E. i wsp. A one year follow-up of lung clearance of <sup>99m</sup>Tc-diethylene triamine penta-acetic acid and disease activity in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2000; 17: 281–287.
38. Chailier P., Briere N. Insulin alters cell proliferation during the early development of rodent kidney. *Cell Biol. Int. Rep.* 1991; 15: 955–963.
39. Testa M.A., Turner R.R., Simonson D.C. Reducing barriers to insulin use in persons aged 65 years and older: a comparison of inhaled and injectable insulin. *Diabetes* 2006; 55, 1: A102.
40. Henry R., Mudaliar S., Chu N. i wsp. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pulmonary insulin in young and elderly type 2 diabetic patients using the AERx® insulin Diabetes Management System. *Diabetes* 2002; (supl. 2): A129–A130, abstrakt.