

Idealne leczenie cukrzycy: jak będzie wyglądać? Jak blisko jesteśmy osiągnięcia tego celu?

Lisa S. Rotenstein, BA, Benjamin M. Kozak, BA, Joseph P. Shivers, BA, Mark Yarchoan, BA, John Close, MBA, Kelly L. Close, MBA

W SKRÓCIE

Chociaż w ciągu ostatnich dwóch dekad nastąpił znaczny wzrost liczby dostępnych leków przeciwcukrzycowych, uważa się, że obecne leczenie jest dalekie od idealnego. Nie jest jednak oczywiste, jak zdefiniować takie idealne leczenie, ponieważ leki przeciwcukrzycowe są typowo oceniane zarówno na podstawie ich wpływu na glikemię, jak i różnorodnych wskaźników pozaglikemicznych. W niniejszym przeglądzie opisano charakterystykę idealnego leczenia cukrzycy z perspektywy chorych, lekarzy, płatników i analityków finansowych, a także przeanalizowano, w jakim stopniu warunki takiego leczenia są spełniane przez obecnie dostępne leki i kilka nowych leków znajdujących się w zaawansowanym stadium badań naukowych.

W ciągu ostatnich dwóch dekad nastąpił istotny wzrost liczby zarejestrowanych leków przeciwcukrzycowych. W 1994 roku jedyne powszechnie stosowanymi metodami leczenia zmniejszającego stężenie glukozy we krwi były interwencje ukierunkowane na styl życia, metformina, pochodne sulfonilomocznika oraz insulina. Obecnie dostępnych jest 11 klas leków przeciwcukrzycowych, a nad wieloma kolejnymi trwają prace.

Mimo tego wzrostu możliwości leczenia cukrzyca była w 2011 roku główną przyczyną ślepoty, niewydolności nerek oraz nieurazowych amputacji kończyn dolnych w Stanach Zjednoczonych,¹ a w 2006 roku koszty leczenia powikłań cukrzycy wyniosły w tym kraju 22,9 miliarda dolarów.² Te skutki można przynajmniej częściowo przypisywać stosowaniu wysoce niedoskonałych metod leczenia cukrzycy, które charakteryzują się ograniczoną skutecznością, niedogodnymi działaniami niepożądanymi, a także niekorzystnymi sposobami podawania leku.

Mimo to definicja idealnego leczenia cukrzycy nie jest oczywista, ponieważ nowe leki przeciwcukrzycowe są oceniane na podstawie różnych cech, od oddziaływania na homeostazę glukozy do wpływu na umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Ścisłejsze zdefiniowanie charakterystyki optymalnego leczenia ma znaczenie dla oceny wartości obecnie stosowanych leków, a także zrozumienia, jak wiele

dodatkowych korzyści przyniosą aktualnie opracowywane nowe leki.

W niniejszym przeglądzie przeanalizujemy, jaki powinien być idealny lek przeciwcukrzycowy z perspektywy kilku głównych stron zainteresowanych pracami nad nowymi lekami. Następnie omówimy najczęściej stosowane leki przeciwcukrzycowe, a także kilka nowych znajdujących się w fazie badań naukowych i ocenimy, w jakim stopniu każdy z nich spełnia kryteria idealnego leczenia. Omawiane leki przeciwcukrzycowe opisano nazwami handlowymi, aby odróżnić nowe leki o nazwach generycznych podobnych do nazw już stosowanych leków, a także zaznaczyć odrębności między różnymi środkami mającymi tę samą nazwę generyczną.

Idealny lek: wiele perspektyw

Każdego roku na poszukiwanie lepszych metod leczenia cukrzycy wydaje się setki milionów dolarów. Tymi działaniami zainteresowanych jest kilka stron, przede wszystkim chorzy, lekarze, płatnicy oraz analitycy finansowi. Mimo że wszystkie te strony zasadniczo zgadzają się, że idealne leczenie powinno eliminować cierpienia, zgony oraz niedogodności spowodowane cukrzycą, każda z nich ma różne preferencje odnoszące się do szczegółowej charakterystyki stopniowo coraz lepszych leków przeciwcukrzycowych. Te preferencje stymulują projektowanie nowych leków przeciwcukrzycowych i służą jako użyteczne wskaźniki wykorzystywane do oceny, w jakim stopniu obecne oraz nowe leki przeciwcukrzycowe są bliskie osiągnięcia „ideału”.

PERSPEKTYWA CHORYCH

Zasadniczo rzecz biorąc, chorzy chcą leków skutecznych, łatwych w użyciu, bezpiecznych, dobrze tolerowanych i tanich.

Lisa S. Rotenstein, BA, Benjamin M. Kozak, BA, oraz Joseph P. Shivers, BA, są starszymi współpracownikami w Close Concerns Inc., w San Francisco. Mark Yarchoan, BA, jest studentem czwartego roku medycyny w University of Pennsylvania Perelman School of Medicine w Filadelfii. John Close, MBA, jest dyrektorem naczelnym, a Kelly L. Close, MBA, prezesem Close Concerns Inc.

Lek, który pozwoli na osiągnięcie najkorzystniejszego kompromisu między tymi elementami charakterystyki, będzie najatrakcyjniejszy dla chorych.

W kontekście leczenia cukrzycy skuteczność może oznaczać różne rzeczy. Maksymalnie skuteczny lek działałby na przyczynę leżącą u podłoża cukrzycy. W cukrzycy typu 1 taki lek zatrzymywałby proces autoimmunologiczny i powodował regenerację komórek β wysp trzustki lub idealnie naśladował czynność wydzielania insuliny przez trzustkę w warunkach minimalnego zaangażowania chorego i jak najmniejszej dla niego uciążliwości leczenia. W cukrzycy typu 2 celem działania takiego leku byłyby insulinooporność i utrata czynności komórek β . Częściej jednak skuteczność mierzy się tym, jak niezawodną kontrolę glikemii zapewnia dany lek, jak trwały jest rezultat jego działania, a także, jakie inne korzyści przynosi on poza samym zmniejszaniem stężenia glukozy we krwi (np. działanie hipolipolipemizujące, ochronny wpływ na serce, zachowywanie czynności komórek β oraz zmniejszanie masy ciała).

Łatwość użycia leku można ogólnie zdefiniować jako parametr zależny od stopnia niedogodności związanych z jego przyjmowaniem, nasilenia bólu podczas podawania leku, elastyczności dawkowania oraz czasu utrzymywania się działania leku. Z tej perspektywy idealny lek nie wymagałby podejmowania zbyt wielu kroków w celu przyjęcia jego dawki, byłby podawany doustnie, a nie pozajelitowo, mógłby być przyjmowany o dowolnej porze dnia (a więc nie wymagałby od pacjentów dostosowywania schematu dnia do podawania leku), a także raz na dobę (lub jeszcze lepiej w o wiele większych odstępach czasowych).

Optymalnie bezpieczny i tolerowany lek przeciwcukrzycowy nie wywoływałby nudności, wymiotów, hipoglikemii, przyrostu masy ciała ani innych działań niepożądanych, które powodują, że leczenie staje się trudne lub niepożądane, ani też nie wiązałby się ze wzrostem ryzyka nowotworów, incydentów sercowo-naczyniowych, pogorszenia czynności nerek lub innych powikłań.

Należy wreszcie zauważyć, że podobnie jak w przypadku większości innych leków, duże znaczenie dla chorych ma koszt, a więc idealny byłby lek tani, a jego koszt powinien być refundowany w ramach ubezpieczenia zdrowotnego.

PERSPEKTYWA LEKARZY

Wiele preferencji lekarzy dotyczących idealnego leku jest ściśle powiązanych z preferencjami chorych, chociaż lekarze mogą inaczej postrzegać względne znaczenie poszczególnych priorytetów. Z perspektywy lekarzy idealny lek będzie po pierwsze i przede wszystkim poprawiać stan zdrowia chorych oraz ich rokowanie. Powinien charakteryzować się dużą skutecznością i odpowiadać pragnieniom chorych w kwestii zachowywania skuteczności w miarę upływu czasu, zapewniania niezawodnej kontroli glikemii, przynoszenia innych korzyści poza samym zmniejszaniem stężenia glukozy we krwi, a także wpływania na przyczyny leżące u podłoża choroby. Taki lek powinien być również bezpieczny, co oznacza, że nie będzie zwiększał ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, nowotworów ani hipoglikemii.

Z wyjątkowej perspektywy lekarzy idealny lek powinien być łatwy do przepisywania (np. nie trzeba dobierać jego dawki w zależności od czynności nerek lub wątroby), a jego

zastosowanie nie powinno wymagać wcześniejszej aprobaty ubezpieczyciela. Wreszcie, w rozumieniu tej grupy, optymalny lek powinien zwiększać przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez chorych, to jest powodować, że będą chętniej przyjmować przepisany lek (adherence), a to z kolei wymaga, aby lek był uważany przez chorych za łatwy w użyciu, skuteczny, dobrze tolerowany i niezbyt kosztowny. Należy też podkreślić, że lekarze bardziej niż chorzy mogą być skłonni do zaakceptowania leku, który wywołuje działania niepożądane i jest słabo tolerowany, ale powoduje znaczną poprawę rokowania, pod warunkiem, że niekorzystna charakterystyka leku nie będzie istotnie pogarszać przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów.

PERSPEKTYWA PŁATNIKÓW

Dla płatników, którzy koncentrują się na uzyskiwaniu jak najlepszych wyników leczenia przy najmniejszych nakładach finansowych, zasadnicze znaczenie ma zdolność leku do przynoszenia nowych lub dodatkowych korzyści oraz zmniejszania zarówno krótko-, jak i długoterminowych kosztów leczenia. Ta grupa nie będzie postrzegać jako idealnego preparatu będącego kolejnym przedstawicielem już dostępnej grupy leków albo leku przynoszącego jedynie marginalne dodatkowe korzyści w porównaniu z już dostępnymi, chyba że taki lek będzie znacznie tańszy niż jego konkurenci.

W celu zmniejszenia kosztów leczenia lek powinien być niedrogi lub przynajmniej efektywny kosztowo, poprawiać rokowanie, ograniczać występowanie powikłań zarówno w krótko-, jak i długoterminowej obserwacji, a także być bezpieczny. Należy podkreślić, że lek o takiej charakterystyce odpowiadałby również preferencjom lekarzy i chorych. Lek, który przynosi istotne nowe korzyści, ale nie spełnia wyżej wspomnianych wymogów dotyczących kosztów leczenia, będzie jedynie zwiększał wydatki ponoszone przez płatników, a więc jest mniej prawdopodobne, że zostanie objęty refundacją.

PERSPEKTYWA ANALITYKÓW FINANSOWYCH

Stanowisko analityków finansowych jest ważne, ponieważ ta grupa zapewnia w praktyce wsparcie finansowe dla rozwoju i komercjalizacji nowych leków, nakłaniając do tego inwestorów. Ogólnie rzecz biorąc, ta grupa będzie wspierać takie leki, które będą nadawać się do rejestracji, tj. dopuszczenia do użytku w codziennej praktyce klinicznej, będą w niej powszechnie stosowane, będą przynosić zyski oraz będą mogły być produkowane w wiarygodny sposób.

Upowszechnienie leku zależy od tego, jak dobrze dany lek spełnia wymagania chorych, lekarzy i płatników, a więc od tego, czy spełnia kryteria omówione wyżej.

Możliwość rejestracji leku zależy od jego bezpieczeństwa i skuteczności. Przepisy obowiązujące obecnie w tej dziedzinie w Stanach Zjednoczonych powodują, że tolerancja ryzyka w przypadku leków przeciwcukrzycowych jest mała. Na przykład w badaniach klinicznych przeprowadzonych przed rejestracją leku górna granica 95% przedziału ufności w ocenie ryzyka poważnych niepożądanych zdarzeń sercowych w związku ze stosowaniem leku musi wynosić $< 1,8$, aby lek w ogóle mógł zostać zarejestrowany, niezależnie od tego, jak bardzo będzie skuteczny.³

Opłacalność leku zależy od wielkości nadwyżki generowanych przychodów nad ponoszonymi wydatkami, a to z kolei

zależy od populacji potencjalnych odbiorców, ceny, którą może uzyskać producent, kosztów produkcji leku, a także tego, czy będzie stale przynosił dochody, nawet jeśli będzie działał na przyczyny leżące u podłoża choroby. Zyskowność zależy także od tego, jak silna będzie ochrona własności intelektualnej w przypadku danego produktu, a więc jak duża konkurencja będzie miał lek.

Analitycy finansowi interesują się również samym procesem wytwarzania leku, ponieważ błędy produkcyjne mogą potencjalnie zrujnować perspektywy stwarzane przez nowy lek, natomiast łatwość wytwarzania zmniejsza koszty produkcji, a zatem zwiększa stosunek generowanych przychodów do ponoszonych wydatków.

Obecny krajobraz leczenia cukrzycy: leki aktualnie dostępne

Mimo że opracowanie nowych klas leków przeciwcukrzycowych znacznie zwiększyło w ostatnich latach liczbę leków dostępnych dla chorych, obecnie stosowane interwencje zmniejszające stężenie glukozy we krwi są wciąż niedoskonałe, ponieważ nie spełniają wszystkich oczekiwań chorych, lekarzy, płatników i analityków finansowych. Do godnych uwagi ograniczeń obecnie dostępnych leków należą: ograniczona skuteczność, niedogodne działania niepożądane oraz niekorzystne metody podawania. Ponadto dawka żadnego leku przeciwcukrzycowego – poza insuliną – nie może być zwiększana w praktyce bez górnego limitu, przy jednocześnie stale zwiększających się jej efektach biologicznych. W praktyce, kiedy w trakcie leczenia docelowa glikemia przestaje być osiągnięta, leki inne niż insulina muszą być zastępowane alternatywnymi środkami lub łączone. W tej części artykułu opiszemy zalety i ograniczenia sześciu najczęściej stosowanych klas leków przeciwcukrzycowych.

INSULINA

Po ponad 90 latach od odkrycia insuliny przez Fredericka G. Bantinga i Charlesa H. Besta lek ten pozostaje podstawą leczenia cukrzycy i jest stosowany zarówno u chorych na cukrzycę typu 1, jak i cukrzycę typu 2. W dziedzinie insulinoterapii nastąpił istotny postęp od czasu pierwszych komercyjnie dostępnych preparatów insuliny wołowej i wieprzowej, a unikatową właściwością insuliny wśród wszystkich leków przeciwcukrzycowych jest to, że zwiększanie jej dawki zawsze powoduje dalsze zmniejszenie wartości hemoglobiny A_{1c} (HbA_{1c}), nie ma zatem górnego pułapu skuteczności leczenia. Nadal pozostaje jednak wiele miejsca na poprawę skuteczności, bezpieczeństwa i łatwości stosowania insuliny.

Obecnie powszechnie stosowanych jest pięć kategorii insuliny: krótko działająca (regular), izofanowa (protaminowo-cynkowa, neutral protamine Hagedorn [NPH]), szybko działające analogi, długo działające analogi oraz gotowe mieszanki różnych insulin. Wszystkie insuliny muszą być wstrzykiwane, co powoduje, że leczenie nimi jest bardziej kłopotliwe i bolesne niż kilka innych sposobów leczenia cukrzycy. Ponadto przepisywanie i stosowanie wszystkich insulin jest skomplikowane i wiąże się z możliwością błędów dawkowania, które mogą być przyczyną hipoglikemii lub cukrzycowej kwasicy ketonowej.

Dwoma głównymi typami rekombinowanej insuliny ludzkiej są insulina krótko działająca i NPH. Ludzka insulina krótko działająca jest stosowana w celu zmniejszenia poposiłkowych szczytów glikemii.^{4,5} Jest tańsza niż alternatywne insuliny o krótkim czasie działania, a ponadto wykazano, że zapewnia podobną kontrolę glikemii jak analogi insuliny.⁶

NPH jest ludzką insuliną o pośrednim czasie działania, którą wykorzystuje się jako insulinę podstawową^{4,5} i typowo dawkuje raz lub dwa razy na dobę. Kontrola glikemii zapewniana przez insulinę izofanową jest podobna jak w przypadku stosowania nowszych długo działających analogów insuliny, ale jest tańsza. Profil działania NPH charakteryzuje się jednak nieco większymi szczytami w porównaniu z długo działającymi analogami insuliny, a to zwiększa ryzyko hipoglikemii w nocy (oraz być może hipoglikemii w ogóle, chociaż w dotychczas przeprowadzonych badaniach nie wykazano tego tak jednoznacznie).^{5,7} NPH musi również być podawana o stałych porach każdego dnia, co może sprawiać, że leczenie staje się kłopotliwe.

Obecnie dostępne analogi insuliny ludzkiej, wśród których można wyróżnić szybko działające oraz długo działające analogi insuliny, uzupełniają wyżej omówione insuliny ludzkie. Szybko działające analogi insuliny, takie jak Humalog (insulina lispro) i Novolog (insulina aspart), działają szybciej niż konwencjonalna ludzka insulina krótko działająca: początek ich działania następuje po 5-15 minutach w porównaniu z 30-60 minutami w przypadku insuliny krótko działającej.⁸ Również i w przypadku tych produktów występuje pewne opóźnienie między podaniem a działaniem leku. Może to być przyczyną zarówno hiperglikemii podczas posiłków, jak i hipoglikemii po posiłkach, chociaż problemy te zdarzają się rzadziej niż podczas stosowania konwencjonalnej ludzkiej insuliny krótko działającej.

Długo działające analogi insuliny, takie jak Lantus (insulina glargina) i Levemir (insulina detemir), charakteryzują się bardziej stabilnym profilem działania niż NPH i w porównaniu z nią w mniejszym stopniu powodują przyrost masy ciała i nocną hipoglikemię.^{7,8} Do głównych wad obecnie stosowanych długo działających analogów insuliny należy ich zwiększony koszt w porównaniu z NPH, a także to, że podobnie jak NPH powinny być podawane o tej samej porze lub porach każdego dnia.

Mieszanki insulin są gotowymi kombinacjami insulin o długim i krótkim czasie działania. Skład tych preparatów może być bardzo różny, od 50% insuliny długo działającej i 50% krótko działającej, do 75% długo działającej i 25% krótko działającej. Ponieważ te preparaty zaspokajają zapotrzebowanie na insulinę zarówno w czasie posiłków, jak i na czczo (między posiłkami), stosowanie gotowych mieszanek insulin umożliwia mniejszą liczbę wstrzyknięć w ciągu dnia w porównaniu ze standardową intensywną insulinoterapią (bolusy krótko działającej insuliny przed głównymi posiłkami oraz jedna dawka insuliny podstawowej wieczorem). U chorych na cukrzycę typu 2 mieszanki analogów insuliny mogą ułatwiać uzyskanie mniejszych wartości HbA_{1c} niż stosowanie wyłącznie długo działających analogów, ale częstość występowania hipoglikemii jest wtedy zwykle większa.⁹ Z kolei w przeciwieństwie do standardowej intensywnej insulinoterapii chorzy nie mogą oddzielnie dobierać dawek

insuliny o długim czasie działania i krótko działającej, co powoduje, że kontrola glikemii jest mniej pewna.¹⁰ Dostępne są gotowe mieszanki zarówno analogów insuliny o różnym czasie działania, jak i konwencjonalnej ludzkiej insuliny krótko działającej oraz NPH.

W sumie ze względu na potencjał niemal nieograniczonego zwiększania dawki insuliny umożliwiają zmniejszanie stężenia glukozy we krwi w takim stopniu, który odpowiada charakterystyce idealnego leku przeciwcukrzycowego. Ich stosowanie wiąże się jednak z ważnymi ograniczeniami pod względem bezpieczeństwa, tolerancji oraz łatwości użycia.

METFORMINA

Metformina, lek doustny, jest powszechnie akceptowana jako leczenie pierwszego rzutu w cukrzycy typu 2 w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym. Metformina zmniejsza stężenie glukozy we krwi przez hamowanie glukoneogenezy, ale dokładny mechanizm jej działania nie został dobrze poznany.¹¹ Monoterapia metforminą powoduje zmniejszenie wartości HbA_{1c} o około 1,5%. Biorąc pod uwagę preferencje wszystkich czterech wspomnianych stron zainteresowanych lekami przeciwcukrzycowymi, lek ten ma neutralny wpływ na masę ciała, jest podawany doustnie¹² i został dobrze zbadany (jest powszechnie stosowany w Europie od lat pięćdziesiątych XX wieku, a w Stanach Zjednoczonych jest dostępny od 1994 roku). Ponadto metformina jest lekiem generycznym, a więc na ogół tańszym niż nowsze leki przeciwcukrzycowe, które są wciąż objęte ochroną patentową.

Oprócz zalet metformina ma też pewne cechy, które powodują, że nie jest to optymalny lek. U prawie 30% chorych wywołuje działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, takie jak nudności i biegunka.¹³ Rzadziej jest przyczyną kwasicy mleczanowej (której częstość występowania ocenia się na 1 do 9 na 100 000 leczonych), chociaż w większości przypadków dochodzi do tego u chorych z ciężką chorobą nerek, u których leczenie metforminą jest przeciwwskazane.^{12,14}

POCHODNE SULFONYLOMOCZNIKA

Ta klasa leków zwiększających wydzielanie insuliny została dobrze zbadana i podobnie jak metformina, zmniejsza wartość HbA_{1c} o około 1,5%. Leki należące do tej grupy, w tym glibenklamid, tolbutamid, glimepiryd i glipizyd, są często stosowane jako leczenie drugiego rzutu po metforminie.¹² Ich działanie polega na zwiększaniu wydzielania insuliny przez komórki β w wyniku depolaryzacji ich błon przez wiązanie się z kanałami potasowymi zależnymi od trifosforanu adenozyiny (ATP).¹⁵

Pochodne sulfonilomocznika są jednak dalekie od ideału i spośród różnych powszechnie stosowanych leków przeciwcukrzycowych to właśnie ta klasa ma szczególnie wiele wad. Wywołują one przyrost masy ciała (w próbach klinicznych o około 2-3 kg) oraz hipoglikemię (której szacowana częstość różni się w zależności od charakterystyki chorego oraz jednoczesnego stosowania innych leków przeciwcukrzycowych).^{12,15} Ponadto z przeprowadzonych badań wynika, że stosowanie tych leków w monoterapii wiąże się z częstszym niepowodzeniem leczenia niż w przypadku alternatywnych leków, co spowodowało sformułowanie hipotezy, iż ta klasa leków bezpośrednio wywołuje pogorszenie czynności komórek β („zu-

życie” lub „wypalenie się” komórek β) przez stymulowanie wydzielania insuliny.^{12,16,17}

AGONIŚCI RECEPTORA GLUKAGONOPODOBNEGO PEPTYDU TYPU 1

Glukagonopodobny peptyd typu 1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) jest endogennym hormonem wydzielanym przez komórki L, który ma różne działania zmniejszające stężenie glukozy we krwi, w tym zwiększa wydzielanie insuliny zależne od glukozy, zmniejsza wydzielanie glukagonu, hamuje opróżnianie żołądka oraz zwiększa wrażliwość niektórych tkanek obwodowych na insulinę.^{18,19} U osób z prawidłową tolerancją glukozy hormony jelitowe z grupy inkretyn, takie jak GLP-1, odpowiadają za mniej więcej dwie trzecie wydzielania insuliny podczas posiłków. Ten „efekt inkretynowy” jest jednak znacznie mniejszy u chorych na cukrzycę typu 2, częściowo ze względu na zmniejszenie wydzielania GLP-1.^{20,22}

Okres półtrwania naturalnego hormonu wynosi kilka minut, ale opracowano agonistów receptora GLP-1 o dłuższym okresie półtrwania, mających w związku z tym istotną wartość terapeutyczną w leczeniu cukrzycy.²³ W Stanach Zjednoczonych zarejestrowano dwa leki z grupy agonistów receptora GLP-1: Byetta (eksenatyd), która jest wstrzykiwana dwa razy na dobę, oraz Victoza (liraglutyd), którą wstrzykuje się raz na dobę. W obecnym wspólnym algorytmie terapeutycznym American Diabetes Association (ADA) i European Association for the Study of Diabetes (EASD) agonistów receptora GLP-1 uznano za leczenie drugiego rzutu o słabiej zweryfikowanej wartości.¹²

Klasa agonistów receptora GLP-1 jest atrakcyjna zarówno pod względem skuteczności, jak i bezpieczeństwa. Przede wszystkim leki te powodują znaczne zmniejszenie wartości HbA_{1c}. Wykazano, że liraglutyd zmniejsza HbA_{1c} o 0,5-1,6%, natomiast stosowanie ekstenatydu wiąże się ze zmniejszeniem wartości HbA_{1c} o 0,5-1%.²⁴ Do innych atrakcyjnych cech agonistów receptora GLP-1 należy zmniejszanie masy ciała (o 2-3 kg w przypadku ekstenatydu¹² oraz o 1-3 kg w przypadku liraglutynu,²⁵ w zależności od tego, czy agonistę receptora GLP-1 stosuje się w monoterapii, czy w połączeniu z jednym z kilku innych leków przeciwcukrzycowych), wywoływanie uczucia sytości, a także minimalne ryzyko hipoglikemii w związku z leczeniem.¹⁸

Ta klasa leków ma jednak ograniczenia dotyczące tolerancji i łatwości stosowania. Leki z grupy agonistów receptora GLP-1 muszą być wstrzykiwane podskórnie i mogą wywoływać istotne, chociaż przemijające, objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, takie jak nudności i wymioty. W próbach klinicznych III fazy nudności wystąpiły początkowo u 29,3% przyjmujących liraglutyd w monoterapii w dawce 1,8 mg,²⁶ natomiast w próbach klinicznych III fazy z użyciem ekstenatydu nudności obserwowano u 36-51%.²⁷ W przypadku obu obecnie dostępnych agonistów receptora GLP-1 częstość występowania nudności maleje w trakcie dalszego leczenia.²⁸

BYDUREON

Bydureon, wytwarzany przez firmy Amylin, Alkermes, a uprzednio również Eli Lilly, jest pierwszym opracowanym agonistą receptora GLP-1 do podawania raz na tydzień. Bydureon zawiera ten sam czynny składnik co Byetta,³⁷ ale

ma postać proszku, który bezpośrednio przed podaniem trzeba zmieszać z odpowiednim rozpuszczalnikiem. Został zarejestrowany w Unii Europejskiej w czerwcu 2011 roku i obecnie jest dostępny w Niemczech oraz Wielkiej Brytanii.

Lek ten został po raz pierwszy zgłoszony do rejestracji przez Food and Drug Administration (FDA) w maju 2009 roku. FDA zażądała jednak dowodów z badań klinicznych (a firma Amylin ich dostarczyła), że supratherapeutyczne stężenia eksenatydnu nie stwarzają zagrożenia wydłużenia odstępu QT i związanego z tym ryzyka sercowego. Bydureon został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych 28 stycznia 2012 roku i jest dostępny w aptekach w tym kraju od 13 lutego 2012 roku.

Bydureon ma wiele korzystnych właściwości. Odpowiada oczekiwaniom chorych w kwestii skuteczności, łatwości w użyciu i dobrej tolerancji, a także preferencjom lekarzy i płatników, jeżeli chodzi o potencjał dobrego przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez chorych. Lek jest podawany raz w tygodniu, powoduje zmniejszenie wartości HbA_{1c} o blisko 1,5% (zapewnia istotnie lepszą kontrolę glikemii niż Byetta,³⁸ ale nieco gorszą niż Victoza³⁹), wywołuje mniej nudności niż Byetta,³⁸ a także powoduje zmniejszenie masy ciała.^{40,41} Należy podkreślić, że korzystny wpływ tego leku na wartość HbA_{1c} oraz masę ciała utrzymuje się do 3 lat obserwacji.

Ponieważ lek jest powoli uwalniany do krwi, nie ma potrzeby zwiększania dawki, co ułatwia lekarzom planowanie dawkowania. Podobnie jak w przypadku innych obecnie dostępnych agonistów receptora GLP-1, wykazano, że Bydureon poprawia stężenie triglicerydów i innych lipidów we krwi, obniża ciśnienie tętnicze,⁴¹⁻⁴³ a także może ułatwiać zachowanie czynności komórek β,⁴⁴ co oprócz spowalniania progresji cukrzycy może być przydatne ze względu na minimalizację hipoglikemii oraz poprawę ogólnej kontroli glikemii.

Ten lek ma też jednak kilka wad. Po pierwsze, podaje się go przez igłę 23G (w porównaniu z podawaniem przez igłę 30G lub 32G w przypadku preparatu Victoza oraz 29G-31G w przypadku preparatu Byetta). Ponadto w obecnej postaci podawanie tego leku jest złożonym procesem, obejmującym sześć kroków od rozpuszczenia leku do jego wstrzyknięcia. Trwają prace nad penem, ale przewiduje się, że będzie on dostępny dopiero pod koniec 2012 roku. Nie jest jasne, w jakim stopniu ta charakterystyka podawania leku, która potencjalnie może utrudniać jego akceptację i przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez chorych, przyćmi wiele pozytywnych właściwości tego preparatu.

W sumie można oczekiwać, że po niedawnym zarejestrowaniu tego leku w Stanach Zjednoczonych możliwość jego podawania raz na tydzień, mniejsze nasilenie nudności oraz łatwość dawkowania spowodują, że Bydureon będzie prawdopodobnie atrakcyjny dla chorych, lekarzy i płatników. Można jednak przypuszczać, że duże znaczenie dla upowszechnienia tego leku będzie miało opracowanie peny do jego podawania.

INHIBITORY DIPEPTYDYLOPEPTYDAZY TYPU 4

Ta klasa leków hamuje dipeptydylopeptydazę typu 4 (DPP-4), enzym rozkładający GLP-1 krążący w organizmie, i w ten sposób zwiększa dostępność biologiczną endogennego GLP-1.^{18,29} Do inhibitorów DPP-4 dostępnych w Stanach

Zjednoczonych należą Trajenta (linagliptyna), Januvia (sitaagliptyna) oraz Onglyza (saksagliptyna). Mimo że inhibitory DPP-4 nie są jeszcze oficjalnie rekomendowane przez ADA i EASD jako leczenie drugiego rzutu po metforminie, często wykorzystuje się je jako takie w praktyce klinicznej.

W przeciwieństwie do agonistów receptora GLP-1 inhibitory DPP-4 są podawane doustnie i charakteryzują się znacznie lepszym profilem tolerancji. Mają również neutralny wpływ na masę ciała.²⁹

Inhibitory DPP-4 wykazują jednak mniejszą skuteczność niż agonści receptora GLP-1: w próbach klinicznych stwierdzono zmniejszenie wartości HbA_{1c} o 0,5-0,8%,²⁴ chociaż ciekawe, że nie zmniejszyło to chęci płatników do refundowania kosztu tych leków. Stosowanie ich wiąże się z częstszym występowaniem zapalenia błony śluzowej nosa i gardła, a także zakażeń górnych dróg oddechowych i podobnych.^{30,31}

TIAZOLIDYNEIDY

Tiazolidynediony, w tym Avandia (rozyglitazon) i Actos (pioglitazon), zwiększają insulinowrażliwość przez aktywację receptora typu γ aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów (PPAR-γ), receptora jądrowego, który reguluje wytwarzanie białek związanych z homeostazą glukozy i lipidów. Preparaty należące do tej grupy są silnymi lekami poprawiającymi insulinowrażliwość i zwiększającymi skuteczność zarówno endogennej insuliny, jak i wstrzykiwanej egzogennej.³² Leki te zapewniają skuteczną długoterminową kontrolę glikemii w cukrzycy typu 2, co wykazano w badaniu A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT), w którym łączna częstość niepowodzeń monoterapii w ciągu 5 lat była istotnie mniejsza w grupie otrzymującej preparat Avandia niż w grupach leczonych metforminą lub glibenklamidem.¹⁶

W kilku próbach klinicznych, w których oceniano stosowanie tiazolidynedionów w monoterapii, leki te zmniejszyły wartość HbA_{1c} o 0,5-1,4%. Są uważane za leczenie drugiego rzutu (po metforminie) o słabiej zweryfikowanej wartości i często stosuje się je w ramach potrójnego leczenia doustnego, obejmującego również pochodną sulfonylomocznika.¹²

Pomimo utrzymywania się skuteczności tiazolidynedionów przez długi czas leczenia wykorzystanie tych leków w Stanach Zjednoczonych istotnie się zmniejszyło ze względu na narastające obawy dotyczące ich licznych działań niepożądanych, które powodują, że nie są to idealne leki. Ich stosowanie wiąże się z istotnym przyrostem masy ciała (o około 3 kg), a także retencją płynów,³³ oraz prawie dwukrotnie zwiększonym ryzykiem złamań.³⁴ Co więcej, najnowsze badania wywołały kolejne obawy dotyczące możliwego ryzyka sercowo-naczyniowego związanego ze stosowaniem preparatu Avandia, a także ryzyka raka pęcherza moczowego w związku ze stosowaniem preparatu Actos.

W Stanach Zjednoczonych na stosowanie rozyglitazonu nałożono ścisłe ograniczenia i w związku z tym sprzedaż tego leku zmniejszyła się w ubiegłym roku o 57%. Według stanu z listopada 2011 roku chory chcący przyjmować preparat Avandia w Stanach Zjednoczonych musi udokumentować, że rozumie zagrożenia związane ze stosowaniem tego leku, lekarz musi zaświadczyć, że u danego chorego żadne inne leczenie nie zapewni odpowiedniej kontroli glikemii, a produkty zawierające rozyglitazon są dostępne tylko na zamówienie drogą pocztową.³⁵ Jednocześnie w pośredniej ana-

lizie danych uzyskanych w obecnie trwającym 10-letnim badaniu epidemiologicznym, obejmującym 200 000 chorych leczonych pioglitazonem, które jest prowadzone przez firmę Takeda, wykazano, że długotrwałe stosowanie pioglitazonu wiąże się ze wzrostem ryzyka raka pęcherza moczowego. W rezultacie FDA zdecydowanie odradza stosowanie preparatu Actos u chorych z aktywnym rakiem pęcherza moczowego lub takim nowotworem w wywiadzie.³⁶

Nowe leki na horyzoncie: czy będą idealne?

Trwają prace nad kilka godnymi uwagi nowymi lekami przeciw cukrzycowymi. Znajomość wad obecnie dostępnych leków oraz preferencji różnych stron zaangażowanych w opracowywanie nowych środków ułatwia ujmowanie we właściwej perspektywie mocnych i słabych stron tych możliwych przyszłych leków. Każdy z nich cechuje się potencjałem znacznej poprawy leczenia cukrzycy u przynajmniej niektórych osób. Żaden z nich nie łączy jednak wszystkich elementów charakterystyki idealnego leku przeciw cukrzycowego.

EKSENATYD DO PODAWANIA RAZ NA MIESIĄC

Firmy Amylin i Alkermes pracują również obecnie nad preparatem eksenatydu do podawania raz na miesiąc – potencjalnie pierwszym lekiem przeciw cukrzycowym, który byłby podawany co miesiąc. Jest to preparat agonisty receptora GLP-1, w którym wykorzystano tę samą technologię przedłużonego uwalniania leku, jak w przypadku preparatu Bydureon. Firmy odbywają obecnie spotkania z instytucjami rejestrującymi leki w celu zaplanowania prób klinicznych III fazy.

Warto podkreślić, że preparat eksenatydu do podawania raz na miesiąc jest rozpuszczalny i w przeciwieństwie do preparatu Bydureon chorzy nie będą musieli samodzielnie rozpuszczać leku przed podaniem. W próbach klinicznych II fazy wykazano podobną skuteczność zmniejszania wartości HbA_{1c} jak w przypadku preparatu Bydureon. Stosowanie tego leku wiąże się jednak z nieco większym nasileniem nudności i gorszym profilem redukcji masy ciała w porównaniu z jego odpowiednikiem do podawania raz na tydzień.⁴⁵ Podnoszono również zastrzeżenia dotyczące sposobu dawkowania tego leku, w tym możliwości zapomnienia przez chorych o konieczności jego przyjęcia, a także długotrwałego pozostawania nadmiaru leku w organizmie, jeżeli przyjęta zostanie zbyt duża dawka.

Na obecnym etapie wydanie werdyktu na temat tego leku byłoby przedwczesne. Jeżeli jednak w próbach klinicznych III fazy zostanie wykazane, że eksenatyd podawany raz na miesiąc ma podobną charakterystykę pod względem skuteczności, redukcji masy ciała oraz tolerancji jak Bydureon, możliwość podawania leku co miesiąc spowoduje prawdopodobnie, że ten lek stanie się bardzo popularny wśród chorych, lekarzy i płatników, a takie leczenie zbliży się do ideału istotnie bardziej niż było to dotychczas możliwe w przypadku większości innych leków.

DAPAGLIFLOZYNA

Ten, być może pierwszy na rynku, inhibitor transportera sodowo-glukozowego typu 2 (sodium-glucose transporter-2, SGLT-2), który jest opracowywany przez firmy Bristol-

-Myers-Squibb i AstraZeneca, zwiększa wydalanie glukozy z moczem przez hamowanie zwrotnego wchłaniania glukozy w nerkach następującego za pośrednictwem receptorów SGLT-2.⁴⁶ W próbach klinicznych wykazano stosunkowo dużą skuteczność hipoglikemizującego działania dapagliflozyny: stosowana w próbie klinicznej III fazy w dawce 5 i 10 mg w monoterapii u dorosłych, którzy nigdy wcześniej nie byli leczeni, dapagliflozyna powodowała zmniejszenie wartości HbA_{1c} o odpowiednio 0,77 i 0,89% w porównaniu z placebo.⁴⁷

Główną korzyścią ze stosowania inhibitorów SGLT-2 jest to, że leki z tej grupy działają za pośrednictwem innego mechanizmu zmniejszania stężenia glukozy we krwi niż obecnie dostępne leki przeciw cukrzycowe, co oznacza, że mogą przynieść addytywne korzyści w stosunku do innych leków. Ta grupa leków może więc być szczególnie atrakcyjna dla chorych, lekarzy i analityków finansowych poszukujących sposobu dodatkowego zmniejszenia wartości HbA_{1c}, a także dla płatników zainteresowanych metodami leczenia, które będą niosły ze sobą naprawę dodatkową wartość.

Dapagliflozyna jest ponadto podawana doustnie, co łagodzi niedogodności związane z jej dawkowaniem. Przez zwiększanie wydalania glukozy z moczem dapagliflozyna powoduje pewne zmniejszenie masy ciała.⁴⁸ Obniża też ciśnienie tętnicze, a jej stosowanie wiąże się z rzadszym występowaniem hipoglikemii,⁴⁶ a jak wynika z retrospektywnych analiz danych uzyskanych w próbach klinicznych II i III fazy, lek może również mieć pewne działanie kardioprotekcyjne, chociaż nie jest jasne, czy ten ochronny wpływ na serce nie jest związany z obserwowanym zmniejszeniem masy ciała.⁴⁹

Niestety, stosowanie dapagliflozyny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zakażeń dróg moczowych i narządów płciowych (w analizie połączonych danych z krótkoterminowych, kontrolowanych placebo prób klinicznych III fazy stwierdzono, że jedno z wielu różnych rodzajów zakażeń narządów płciowych wystąpiło u 10% kobiet i 3,5% mężczyzn, a u 10% kobiet i 2,7% mężczyzn wystąpiło zakażenie dróg moczowych), co wydaje się bezpośrednio związane z mechanizmem hamowania SGLT-2. Ponadto wśród leczonych dapagliflozyną zaobserwowano częstsze występowanie raka piersi i raka pęcherza moczowego, a w trakcie programu badań klinicznych wystąpił jeden incydent uszkodzenia wątroby związany ze stosowaniem leku.⁵⁰

Ze względu na powyższe problemy komitet doradczy FDA opowiedział się w lipcu 2011 roku stosunkiem głosów 9:6 przeciwko rejestracji dapagliflozyny, a termin podjęcia ostatecznej decyzji dotyczącej tego leku wyznaczono na 28 stycznia 2012 roku [19 stycznia FDA zdecydowała, że nie zarejestruje leku do czasu uzyskania nowych danych – przyp. tłum.]. Chociaż podczas posiedzenia komitetu doradczego FDA nie położono szczególnego nacisku na zakażenia dróg moczowych i narządów płciowych związane ze stosowaniem dapagliflozyny, tego rodzaju zakażenia powodują, że ten lek nie będzie idealny dla chorych. Będą też one prawdopodobnie ograniczać chęć lekarzy do przepisywania dapagliflozyny, a płatników do refundowania kosztów leczenia. Co więcej, ponieważ dapagliflozyna nie ma bezpośredniego wpływu na mechanizmy leżące u podłoża cukrzycy, jest mało prawdopodobne, aby spowalniała progresję choroby.

Ze względu na małe ryzyko hipoglikemii i związane z leczeniem zmniejszenie masy ciała dapagliflozyna mogłaby

być użytecznym uzupełnieniem innych, często stosowanych leków przeciwcukrzycowych. Umiarkowanie skuteczny wpływ leku na wartość HbA_{1c} oraz działania niepożądane mogą jednak ograniczać jego atrakcyjność dla chorych, lekarzy i płatników, wywierając w rezultacie niekorzystny wpływ na akceptację tego leczenia oraz refundację jego kosztów.

INSULINA DEGLUDEK I DEGLUDEKPLUS

Insulina degludek jest insuliną podstawową (długo działającą) następnej generacji, opracowaną przez firmę Novo Nordisk, a insulina degludekPlus jest złożonym preparatem zawierającym insulinę degludek i aspart. Okres półtrwania insuliny degludek jest istotnie dłuższy w porównaniu z głarginą (odpowiednio 25,4 i 12,5 h).⁵¹ Ten wydłużony okres półtrwania umożliwia rzadsze i mniej regularne dawkowanie insuliny degludek w porównaniu z głarginą. Wykazano wyraźnie, że elastyczne dawkowanie insuliny degludek raz na dobę (podawanie leku w naprzemiennych odstępach 8- i 40-godzinnych) w próbie klinicznej u chorych na cukrzycę typu 2 nie było gorsze niż standardowe leczenie głarginą.⁵² Na podstawie tych danych firma Novo Nordisk dąży do zarejestrowania leku do elastycznego dawkowania, co mogłoby poprawić przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez chorych przez zmniejszenie obciążeń związanych z leczeniem insuliną.

Insulina degludek jest również bezszczytowa i charakteryzuje się o wiele mniej zmiennym profilem działania w porównaniu z głarginą.⁵³ W rezultacie wywołuje istotnie statystycznie mniej wszystkich epizodów hipoglikemii, a także mniej epizodów nocnej hipoglikemii niż głargina.^{54,55} Pod koniec września 2011 roku firma Novo Nordisk wystąpiła o zarejestrowanie insuliny degludek i degludekPlus w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej.

Elastyczność podawania dawek insuliny degludek i degludekPlus oraz rzadsze występowanie hipoglikemii podczas stosowania tych leków powodują, że może to być atrakcyjne leczenie z perspektywy wszystkich stron zaangażowanych w opracowywanie nowych leków przeciwcukrzycowych. Ponieważ jednak cena tych produktów nie została jeszcze ustalona, głargina zdobyła już uznaną pozycję wśród lekarzy i chorych, a „biopodobne” insuliny (tj. takie, które zostają wprowadzone na rynek po wygaśnięciu patentu na oryginalny preparat insulinowy i są do niego podobne, ale nie identyczne), które będą znacznie tańsze, mogą pojawić się na rynku już w 2015 roku, trudno jest przewidzieć, jak powszechnie stosowane będą te leki, jeśli zostaną zarejestrowane.

INSULINA WZIEWNA AFREZZA

Ta szybko działająca insulina wziewna została wyprodukowana przez firmę MannKind, jest podawana za pomocą małego inhalatora, nie wymaga wstrzyknięć, a ze względu na zarówno szybki początek, jak i szybki koniec działania wywołuje mniej hipoglikemii niż zwykłe leczenie insuliną. Kiedy insulinę Afrezza, znaną również pod nazwą Technosphere (od wykorzystanej w niej technologii podawania leków wziewnych Technosphere), stosowano w próbach klinicznych w porze posiłków w połączeniu z głarginą, wykazano, że powoduje podobne zmniejszenie wartości HbA_{1c} jak

mieszanka insulinowa biaspart (zawierająca 70% insuliny aspart krystalizowanej z protaminą oraz 30% rozpuszczalnej insuliny aspart, otrzymywanej z wykorzystaniem technologii rekombinacji DNA).⁵⁶

Kilka czynników może ograniczać stosowanie i akceptację insuliny Afrezza. Pomimo obaw dotyczących zmian czynności płuc w związku ze stosowaniem produktu podawanego drogą wziewną nie zaobserwowano pogorszenia parametrów czynności układu oddechowego po ponad 2 latach leczenia insuliną Afrezza.⁵⁷ Osoby z upośledzoną czynnością płuc prawdopodobnie nie będą mogły jednak stosować tego produktu. Ponieważ insulina ta jest wdychana, a nie wstrzykiwana do organizmu, istnieje większe ryzyko niewłaściwego podania, lekarze i chorzy mogą zatem z tego powodu rezygnować z tego leku. Co więcej, ponieważ insulina jest tak ważnym lekiem, a jej zakres terapeutyczny tak wąski, niezajomość produktu może ograniczać jego początkową akceptację. Należy wreszcie zauważyć, że podczas stosowania insuliny Afrezza istotnie więcej osób doświadcza mało nasilonego i przemijającego kaszlu w porównaniu ze stosowaniem wstrzykiwanej insuliny. Trudno przewidzieć, jak bardzo będzie to kłopotliwe w codziennym leczeniu.

Niezależnie od tych zastrzeżeń insulina Afrezza potencjalnie może doprowadzić do poprawy leczenia zarówno u chorych, którzy nigdy wcześniej nie stosowali insuliny i mogą chętniej rozpocząć takie leczenie od stosowania insuliny Afrezza niż tradycyjnej wstrzykiwanej, jak i jako uzupełniające leczenie podczas posiłków u chorych, którzy stosują już insulinę we wstrzyknięciach lub w pompie. Co więcej, jeżeli okaże się, że lek ten charakteryzuje się takim samym lub lepszym profilem bezpieczeństwa i skuteczności jak obecnie stosowane insuliny, to wziewna droga podawania będzie stanowić ważny krok w kierunku uproszczenia leczenia insuliną.

Proces rejestracji insuliny Afrezza jest obecnie wstrzymany. W marcu 2009 roku firma MannKind złożyła do FDA wniosek o rejestrację tego leku, ale w styczniu 2011 roku FDA zażądała przeprowadzenia dwóch nowych badań III fazy, w których ocenione zostanie podawanie insuliny Afrezza za pomocą inhalatora nowej generacji opracowanego przez firmę. Obie próby kliniczne mają zostać ukończone do końca 2012 roku, a firma oczekuje, że na początku 2013 roku będzie mogła ponownie złożyć wniosek o rejestrację leku.

TAK-875

TAK-875 jest przeznaczonym do podawania raz na dobę doustnym agonistą receptora sprzężonego z białkiem G (GPR-40), znajdującym się na powierzchni komórek wysp. Receptor ten jest aktywowany przez kwasy tłuszczowe i pobudza wydzielanie insuliny zależne od glukozy. TAK-875 jest obecnie oceniany przez firmę Takeda w próbach klinicznych III fazy. W 12-tygodniowej próbie klinicznej II fazy wykazano, że dawki 6,25, 25, 50 i 100 mg TAK-875, podawane razem z metforminą lub bez niej, spowodowały istotne zmniejszenie wartości HbA_{1c} w porównaniu z placebo. Skuteczność działania leku osiągała plateau podczas stosowania dawek powyżej 50 mg, które zmniejszały wartość HbA_{1c} o blisko 1,0%. Podawanie TAK-875 nie prowadziło do istotnego przyrostu masy ciała i wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem hipoglikemii niż podawanie glimepirydu.⁵⁸

Zasadniczo wydaje się, że TAK-875 jest pewnym rodzajem udoskonalonej pochodnej sulfonilomocznika. Zarówno pochodne sulfonilomocznika, jak i TAK-875 powodują podobne zmniejszenie wartości HbA_{1c} i wiążą się z receptorami na powierzchni komórek β , stymulując wydzielanie insuliny. Agoniści receptora GPR-40, tacy jak TAK-875, indukują jednak wydzielanie insuliny w zależności od stężenia glukozy, a więc ich podawanie wiąże się z istotnie mniejszym ryzykiem hipoglikemii w porównaniu z pochodnymi sulfonilomocznika.

TAK-875 ma również neutralny wpływ na masę ciała, poprawia parametry lipidowe i najwyraźniej poprawia czynność komórek β ocenianą za pomocą wskaźnika HOMA-B (homeostasis model assessment-B).⁵⁹ Na razie nie wiadomo, czy podobnie jak pochodne sulfonilomocznika, TAK-875 nie będzie podczas długoterminowego leczenia prowadzić do wyczerpywania się komórek β , ani też jak trwały będzie rezultat takiego leczenia. Danych w tej kwestii powinny dostarczyć próby kliniczne III fazy.

Przyszłe próby kliniczne dostarczą również interesujących dokładniejszych informacji na temat korzyści przynoszonych przez TAK-875, stopnia, w jakim lek może poprawiać czynność komórek β , a także jego miejsca w terapii obok agoniści receptora GLP-1 oraz inhibitorów DPP-4. Skojarzone leczenie za pomocą inhibitora DPP-4 i TAK-875 byłoby interesujące, ponieważ mogłoby być całkowicie doustne, potencjalnie zapewniać skuteczną kontrolę glikemii, stwarzając małe ryzyko hipoglikemii i działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, a także wywierać neutralny wpływ na masę ciała, chronić komórki β oraz działać kardioprotekcyjnie. Taka kombinacja cech byłaby dość atrakcyjna dla chorych, lekarzy oraz płatników i mogłaby istotnie zbliżyć leczenie cukrzycy do ideału.

Podsumowanie

Od czasu odkrycia insuliny w 1921 roku w leczeniu cukrzycy obserwuje się stały postęp. Mimo że obecnie dostępnych jest więcej możliwości leczenia cukrzycy niż kiedykolwiek wcześniej, żadne powszechnie stosowane leczenie nie powoduje powstrzymania rozwoju, regresji lub całkowitego wyleczenia cukrzycy typu 1 lub 2. Co więcej, zarówno obecnie dostępne leki przeciwcukrzycowe, jak i leki znajdujące się w zaawansowanym stadium rozwoju wciąż mają istotne wady, takie jak ograniczona skuteczność, działania niepożądane oraz niewygoda dawkowania.

Biorąc pod uwagę przewidywania, iż w 2020 roku koszty leczenia cukrzycy będą stanowić mniej więcej 10% wszystkich wydatków na opiekę zdrowotną,⁶⁰ cukrzyca jest jednym z priorytetów opieki zdrowotnej w Stanach Zjednoczonych, a także obszarem istotnych niezaspokojonych potrzeb. Chociaż ostatecznym celem innowacji w tej dziedzinie jest stworzenie metod pozwalających na uzyskanie wyleczenia obu typów cukrzycy, ważnym celem pośrednim jest opracowanie ulepszonych leków, które zbliżą nas do ideału pod względem skuteczności, bezpieczeństwa, tolerancji, lepszego przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez chorych lub mniejszych długoterminowych kosztów leczenia.

Podziękowania

Autorzy dziękują dr. Michaelowi Douganowi i Jamesowi S. Hirschowi za nieocenioną pomoc redakcyjną i recenzencką.

Ujawnienie potencjalnych konfliktów interesów: Close Concerns Inc. publikuje *Diabetes Close Up* oraz *Closer Look*, periodyki prezentujące wiadomości i inne informacje z dziedziny przemysłu farmaceutycznego na temat leczenia cukrzycy oraz otyłości. Firma i jej pracownicy, którzy zostali wymienieni jako autorzy niniejszego artykułu, mają obecnie powiązania biznesowe (w postaci subskrypcji Closer Look) z firmami Amylin Pharmaceuticals, Alkermes, Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, MannKind, Merck, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis oraz Takeda, które wytwarzają produkty farmaceutyczne stosowane w leczeniu cukrzycy.

Copyright 2012 American Diabetes Association. From *Clinical Diabetes*®, Vol. 30, No. 2, 2012, p. 44. The Ideal Diabetes Therapy: What Will It Look Like? How Close Are We?

Reprinted with permission from The American Diabetes Association.

Piśmiennictwo

1. National Diabetes Information Clearinghouse: National diabetes statistics, 2011 [article online]. Available from: <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/statistics/#Complications>. Accessed 19 December 2011
2. American Association of Clinical Endocrinologists: State of Diabetes Complications in America. Jacksonville, Fla., American Association of Clinical Endocrinologists, 2007
3. U.S. Food and Drug Administration: Guidance for industry: diabetes mellitus: evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes [article online]. Available from http://www.pharmacy.arizona.edu/sites/default/files/Guidance_for_Industry.pdf. Accessed 12 January 2012
4. Gualandi-Signorini AM, Giorgi G: Insulin formulations: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 5:73–83, 2001
5. Joshi SR, Parikh RM, Das AK: Insulin history, biochemistry, physiology and pharmacology. *J Assoc Physicians India* 55:19–25, 2007
6. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A: Short-acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD003287, 2006
7. Little S, Shaw J, Home P: Hypoglycemia rates with basal insulin analogs. *Diabetes Technol Ther* 13:S53–S64, 2011
8. Hirsch IB: Insulin analogues. *N Engl J Med* 352:174–183, 2005
9. Garber AJ, Ligthelm R, Christiansen JS, Liebl A: Premixed insulin treatment for type 2 diabetes: analogue or human? *Diabetes Obes Metab* 9:630–639, 2007
10. Choe C, Edelman S: New therapeutic options for treating type 2 diabetes: a review of insulin analogs and premixed insulin analogs. *J Natl Med Assoc* 99:357–360, 363–367, 2007
11. Bosi E: Metformin: the gold standard in type 2 diabetes: what does the evidence tell us? *Diabetes Obes Metab* 11:3–8, 2009
12. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B: Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 32:193–203, 2009
13. Phillips BB: Managing therapy and adverse effects with anti-hyperglycemic agents: a focus on metformin and acarbose. In *Managing the Patient with Type II Diabetes*. Wilson AL, Ed. Gaithersburg, Md., Jones & Bartlett Learning, 1997, p. 69–78
14. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE: Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 163:2594–2602, 2003
15. Lorenzati B, Zucco C, Miglietta S, Lamberti F, Bruno G: Oral hypoglycemic drugs: pathophysiological basis of their mechanism of action. *Pharmaceuticals (Basel)* 3:3005–3020, 2010
16. Kahn SE, Haffner SM, Heise M, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G: Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 355:2427–2443, 2006
17. Accili D: Mechanisms of β -cell failure in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Drug Dev Res* 69:111–115, 2008
18. Pratley RE, Gilbert M: Targeting incretins in type 2 diabetes: role of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *Rev Diabet Stud* 5:73–94, 2008

19. Drucker DJ, Nauck MA: The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 368:1696–1705, 2006
20. Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, Allen RC, Eaton RP, Ebert R, Creutzfeldt W: Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab* 63:492–498, 1986
21. Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W: Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 29:46–52, 1986
22. Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, Hilsted LM, Hughes TE, Michelsen BK, Holst JJ: Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 86:3717–3723, 2001
23. Holst JJ: Pharmacology of GLP-1-based therapies. *Brit J Diabetes Vasc Dis* 8:S10–S18, 2008
24. Garber A: An overview of incretin clinical trials. *J Fam Pract* 57:S10–S18, 2008
25. Drucker DJ, Dritselis A, Kirkpatrick P: Liraglutide. *Nat Rev Drug Discov* 9:267–268, 2010
26. Blonde L, Russell-Jones D: The safety and efficacy of liraglutide with or without oral antidiabetic drug therapy in type 2 diabetes: an overview of the LEAD 1–5 studies. *Diabetes Obes Metab* 3:26–34, 2009
27. John LE, Kane MP, Busch RS, Robert A: Expanded use of exenatide in the management of type 2 diabetes. *Diabetes Spectrum* 20:59–63, 2007
28. Davidson J: Incorporating incretin-based therapies into clinical practice: differences between glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Mayo Clin Proc* 85:S27–S37, 2010
29. Pratley RE, Salsali A: Inhibition of DPP-4: a new therapeutic approach for the treatment of type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 23:919–931, 2007
30. Willemsen MJ, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SM, Meyboom RH, Egberts TC, Leufkens HG: Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the reporting of infections: a disproportionality analysis in the World Health Organization Vigibase. *Diabetes Care* 34:369–374, 2011
31. Amori RE, Lau J, Pittas AG: Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and metaanalysis. *JAMA* 298:194–206, 2007
32. Goldstein BJ: Current views on the mechanism of action of thiazolidinedione insulin sensitizers. *Diabetes Technol Ther* 1:267–275, 1999
33. Stafford JM, Elasy T: Treatment update: thiazolidinediones in combination with metformin for the treatment of type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 3:503–510, 2007
34. Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, Jick SS, Jick H, Meier CR: Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med* 168:820–825, 2008
35. U.S. Food and Drug Administration: Avandia (rosiglitazone): REMS: risk of cardiovascular events [article online]. Available from: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm226994.htm>. Accessed 20 December 2011
36. U.S. Food and Drug Administration: Update to ongoing safety review of Actos (pioglitazone) and increased risk of bladder cancer [article online]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm259150.htm>. Accessed 18 December 2011
37. Aroda VR, DeYoung MB: Clinical implications of exenatide as a twice-daily or once-weekly therapy for type 2 diabetes. *Postgrad Med* 123:228–238, 2011
38. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, Kendall DM, Trautmann M, Zhuang D, Porter L: Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 372:1240–1250, 2008
39. Buse JB: Efficacy and safety of exenatide once weekly versus liraglutide in subjects with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomized, open-label study. Oral presentation (OP-13) presented at the 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, 12–16 September 2011, in Lisbon, Portugal
40. Taylor K, Gurney K, Han J, Pencek R, Walsh B, Trautmann M: Exenatide once weekly treatment maintained improvements in glycemic control and weight loss over 2 years. *BMC Endocr Disord* 11:9, 2011
41. Buse JB, Drucker DJ, Taylor KL, Kim T, Walsh B, Hu H, Wilhelm K, Trautmann M, Shen LZ, Porter LE: DURATION-1: exenatide once weekly produces sustained glycemic control and weight loss over 52 weeks. *Diabetes Care* 33:1255–1261, 2010
42. Bergenstal RM, Wysham C, MacConell L, Malloy J, Walsh B, Yan P, Wilhelm K, Malone J, Porter LE: Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. *Lancet* 376:431–439, 2010
43. Wysham C, Bergenstal R, Malloy J, Yan P, Walsh B, Malone J, Taylor K: DURATION-2: efficacy and safety of switching from maximum daily sitagliptin or pioglitazone to once-weekly exenatide. *Diabet Med* 28:705–714, 2011
44. Russell-Jones D: Efficacy and safety of exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. Oral presentation (280-OR) presented at the 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association, 24–28 June, 2011 in San Diego, Calif.
45. Macconell L, Malloy J, Huang W, Cirincione B, Shen L, Porter L: Safety and efficacy of once-monthly exenatide over 20 weeks in patients with type 2 diabetes. Poster presentation (46-LB) presented at 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association, 24–28 June 2011, in San Diego, Calif.
46. Tahrani AA, Barnett AH: Dapagliflozin: a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor in development for type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 1:45–56, 2010
47. Ferrannini E, Ramos S, Salsali A, Tang W: Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise. *Diabetes* 33:2217–2224, 2010
48. Zhang L, Feng Y, List J, Kasichayanula S, Pfister M: Dapagliflozin treatment in patients with different stages of type 2 diabetes mellitus: effects on glycaemic control and body weight. *Diabetes Obes Metab* 12:510–516, 2010
49. Langkilde AM: A meta-analysis of cardiovascular outcomes in clinical trials of dapagliflozin. Oral presentation (No. 8947) at Scientific Sessions of the American Heart Association, 12–16 November 2011, Orlando, Fla.
50. U.S. Food and Drug Administration: Document; NDA 202293: dapagliflozin tablets 5 and 10 mg; advisory committee meeting. Silver Spring, Md., U.S. Food and Drug Administration, 2011
51. Heise T, Hermanski L, Nosek L, Feldmann A, Rasmussen S, Haahr H: Insulin degludec has a two-fold longer half-life and a more consistent pharmacokinetic profile than insulin glargine. Poster presentation (37-LB) presented at the 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association, 24–28 June 2011, in San Diego, Calif.
52. Meneghini L, Atkin S, Bain S, Blonde L, Raz I, Begtrup K, Johansen T, Birkeland KI: Flexible once-daily dosing of insulin degludec does not compromise glycemic control or safety compared to insulin glargine given once daily at the same time each day in people with type 2 diabetes: Poster presentation (35-LB) at the 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association, 24–28 June 2011, in San Diego, Calif.
53. Heise T, Hermanski L, Nosek L, Feldmann A, Rasmussen S, Haahr H: The pharmacodynamic variability of insulin degludec is consistently lower than insulin glargine over 24 hours at steady state. Poster presentation (960-P) presented at the 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association, 24–28 June 2011, in San Diego, Calif.
54. Heller S: Insulin degludec improves long-term glycemic control with less nocturnal hypoglycemia compared with insulin glargine: 1-year results from a randomized basal-bolus trial in type 1 diabetes. Oral presentation (70-OR) presented at the 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association, 24–28 June 2011, in San Diego, Calif.
55. Garber A: Insulin degludec improves long-term glycemic control with less nocturnal hypoglycemia compared with insulin glargine: 1-year results from a randomized basal-bolus trial in people with type 2 diabetes. Oral presentation (74-OR) presented at the 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association, 24–28 June 2011, in San Diego, Calif.
56. Rosenstock J, Lorber DL, Gnudi L, Howard CP, Bilheimer DW, Chang P-C, Petrucci RE, Boss AH, Richardson PC: Prandial inhaled insulin plus basal insulin glargine versus twice daily bipart insulin for type 2 diabetes: a multicentre randomised trial. *Lancet* 375:2244–2253, 2010
57. Amin N, Boss A, Petrucci R, Phillips M, Richardson P: Pulmonary functions (over 2 years) in diabetic subjects treated with AFRESA or usual antidiabetic treatment. Poster presentation (570-P) presented at the 69th Scientific Sessions of the American Diabetes Association, 5–9 June 2009, in New Orleans, La.
58. Burant CF, Viswanathan P, Marcinak J, Cao C, Vakilynejad M, Xie B, Leifke E: TAK-875 versus placebo or glimepiride in type 2 diabetes mellitus: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. Published electronically ahead of print on 27 February 2012. (doi:10.1016/S0140-6736(11)61879-5)
59. Araki T: TAK-875, a novel GPR40 agonist, improves both postprandial and fasting hyperglycemia in Japanese patients with type 2 diabetes. Oral presentation (312-OR) at the 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association, 24–28 June 2011, in San Diego, Calif.
60. UnitedHealth Group Center for Health Reform and Modernization: The United States of Diabetes: Challenges and Opportunities in the Decade Ahead. Minnetonka, Minn., UnitedHealth Group Center for Health Reform and Modernization, 2010