

# Pramlintyd – kliniczne strategie sukcesu

Hisham A. Alrefai, MD, Kashif A. Latif, MD, Laura B. Hieronymus, MEd, APRN, BC-ADM, CDE, Cindy R. Weakley, RN, CDE, Robert J. Moss, PharmD

Cukrzyca jest najczęstszą chorobą endokrynologiczną, na którą chorują 24 miliony obywateli Stanów Zjednoczonych.<sup>1</sup> Choroba ma charakter przewlekły i charakteryzuje się występowaniem hiperglikemii, która może powodować kłopotliwe objawy, takie jak zmęczenie, zaburzenia widzenia, wzmożone pragnienie i częste oddawanie moczu. Nieleczona hiperglikemia może ostatecznie doprowadzić do rozwoju kwasicy ketonowej lub stanu nieketonowej hiperglikemii hiperosmolarnej, dwóch najpoważniejszych ostrych powikłań metabolicznych cukrzycy.<sup>2</sup> W dłuższej perspektywie utrzymująca się hiperglikemia może być przyczyną przewlekłych powikłań: choroby układu sercowo-naczyniowego, udaru mózgu, retinopatii, nefropatii oraz neuropatii.

Pierwotnym celem leczenia cukrzycy jest osiągnięcie i utrzymanie optymalnej kontroli glikemii, co może zmniejszyć ryzyko późnych powikłań cukrzycy. Mimo największych wysiłków wielu chorych nie osiąga rekomendowanych w tabeli 1 celów leczniczych.<sup>3,4</sup> Pramlintyd, jako analog ludzkiej amyliny, jest skutecznym lekiem, który może wspomóc osiągnięcie dobrego wyrównania metabolicznego.

## Amylina

Amylina jest 37-aminokwasowym neuroendokrynnym hormonem, wydzielanym wraz z insuliną, przez komórki  $\beta$  trzustki. W warunkach fizjologicznych stężenia amyliny i insuliny wzrastają kilkakrotnie po posiłku. Dobowe profile wydzielania insuliny i amyliny można określić jako synergiczne. Amylina wpływając na tempo wchłaniania glukozy poposiłkowej, współdziała z insuliną w mechanizmie rozdyponowania jej z krążenia do tkanek obwodowych i w rezultacie regulacji stężenia glukozy.

W okresie po posiłku insulina zmniejsza stężenie glukozy przez wzrost jej wychwytu w tkance mięśniowej i tłuszczowej oraz zmniejszenie wytwarzania i wydzielania przez wątrobę. Amylina wiąże się ze swoistymi receptorami w ośrodkowym układzie nerwowym, decydując o apetycie i spożyciu pokarmów, regulując opróżnianie żołądka i zmniejszając wytwarzanie glukagonu w zależności od stężenia glukozy.<sup>5,6</sup>

U chorych na cukrzycę za patogenezę hiperglikemii w typie 1 odpowiada całkowity niedobór insuliny, a w typie 2 jej niedobór względny.<sup>4</sup> Ponieważ amylina jest wydzielana przez komórki  $\beta$  trzustki razem z insuliną, kiedy pogarsza się lub zostaje zaburzona ich czynność, występuje niedobór amyliny (w cukrzycy typu 1 pełny, a typu 2 względny).<sup>5</sup> W tej sytuacji równowaga między dostępnością glukozy i jej zużywaniem zostaje zaburzona, wpływając na zwiększone stężenia glukozy przed posiłkiem, a nawet bardziej po posiłku (ryc. 1).<sup>7</sup> Analog amyliny skutecznie pomaga w przywracaniu tej równowagi.<sup>5</sup>

U chorych na cukrzycę za patogenezę hiperglikemii w typie 1 odpowiada całkowity niedobór insuliny, a w typie 2 jej niedobór względny.<sup>4</sup> Ponieważ amylina jest wydzielana przez komórki  $\beta$  trzustki razem z insuliną, kiedy pogarsza się lub zostaje zaburzona ich czynność, występuje niedobór amyliny (w cukrzycy typu 1 pełny, a typu 2 względny).<sup>5</sup> W tej sytuacji równowaga między dostępnością glukozy i jej zużywaniem zostaje zaburzona, wpływając na zwiększone stężenia glukozy przed posiłkiem, a nawet bardziej po posiłku (ryc. 1).<sup>7</sup> Analog amyliny skutecznie pomaga w przywracaniu tej równowagi.<sup>5</sup>

## Profil pacjentów

Pramlintyd jest lekiem zarejestrowanym w Stanach Zjednoczonych do podawania chorym na cukrzycę typu 1 i 2, u których stosowana jest insulina doposiłkowa.<sup>8</sup> Wybór tego leku jest logicznie uzasadniony, jeżeli w tej grupie chorych, mimo optymalnej insulinoterapii, nie osiągnięto rekomendowanych stężeń glukozy we krwi.

Szanse poprawy wyrównania są większe, jeśli insulinoterapia prowadzona jest przez doświadczonych w tym zakresie klinicystów. Kandydatami do leczenia pramlintydem raczej nie są osoby gotowe do stosowania intensywnej insulinoterapii, prowadzenia samokontroli glikemii lub których wartości HbA<sub>1c</sub> sięgają >9%. Pramlintyd nie powinien być podawany chorym na cukrzycę, u których w ciągu 6 poprzedzających miesięcy wystąpiła ciężka hipoglikemia, oraz wymagającym podawania leków stymulujących motorykę przewodu pokarmowego. Pramlintyd

przeciwwskazany jest u chorych z rozpoznaną nadwrażliwością na lek lub jego składowe, z potwierdzonym rozpoznaniem gastroparezy lub nieświadomych występowania hipoglikemii.<sup>8</sup>

## Pramlintyd: mechanizm działania

Ludzka amylina jest substancją nierozpuszczalną, łatwo tworzącą agregaty, co ogranicza jej zastosowanie terapeutyczne. W celu pokonania tych niedogodności stworzono czynnie działający analog amyliny ludzkiej – pramlintyd, rozpuszczalny, nietworzący agregatów, o równorzędnej sile działania (ryc. 2).<sup>9,10</sup>

W jednym z badań oceniano podskórne doposiłkowe wstrzyknięcia pramlintydu podawanego jako substytucja amyliny u chorych na cukrzycę wymagającą podawania insuliny. W analizie farmakokinetycznej wykazano, że dawka pramlintydu w granicach 60-120  $\mu$ g prowadzi do uzyskania stężeń leku zbliżonych do poposiłkowych stężeń amyliny u osób zdrowych.<sup>11</sup> Po pojedynczym podskórnym wstrzyknięciu pramlintydu szczytowe stężenie w osoczu obserwowano po 20 minutach, a następnie obniża się ono w ciągu 3 h. Pramlintyd wydzielany jest przez nerki, podlega w niewielkim stopniu metabolizmowi w wątrobie lub nie podlega mu wcale. Okres półtrwania leku wynosi około 50 minut.<sup>11</sup>

Ocena kliniczna pramlintydu wskazuje, że redukuje on stężenie glukozy po posiłku przez 3 mechanizmy działania: spowolnienie opróżniania żołądka, zapobieganie wzrostowi stężeń glukagonu po posiłku oraz przez zwiększenie uczucia sytości, czego wynikiem jest ograniczenie spożycia kalorii i utrata masy ciała.<sup>12-17</sup>

U chorych na cukrzycę pasaż pokarmu przez żołądek jest przyspieszony w porównaniu z osobami zdrowymi.<sup>18</sup> Spośród wielu czynników właśnie zmniejszone pod wpływem posiłku wydzielanie amyli-

**Tabela 1. Rekomendacje diabetologiczne dla dorosłych chorych na cukrzycę, niebędących w ciąży**

HbA <sub>1c</sub>	<7,0%*
Przedposiłkowe stężenia w osoczu krwi kapilarnej	70-130 mg/dl
Szczytowe poposiłkowe <sup>†</sup> stężenie glukozy w osoczu krwi kapilarnej	<180 mg/dl

Czynniki warunkujące określenie celów wyrównania metabolicznego

- HbA<sub>1c</sub> jest pierwotnym celem kontroli wyrównania metabolicznego
- Cele powinny być indywidualizowane w zależności od obecności takich czynników, jak:
  - Czas trwania cukrzycy
  - Wiek/przewidywany okres przeżycia
  - Choroby współistniejące
  - Współistniejące choroby układu sercowo-naczyniowego i zaawansowane powikłania o charakterze mikroangiopatii
  - Nieświadomość hipoglikemii
  - Indywidualne preferencje chorego
- W zależności od indywidualnej charakterystyki chorego należy wybrać mniej lub bardziej rygorystyczne cele terapeutyczne
- Celem interwencji mogą być poposiłkowe stężenia glukozy wówczas, gdy nie osiągnięto zadowalających wartości HbA<sub>1c</sub> mimo prawidłowych stężeń glukozy na czczo

\*Zakres wartości referencyjnych wyznaczony zgodnie z metodą referencyjną stosowaną w Diabetes Control and Complications Trial u osób bez cukrzycy wynosi 4,0-6,0%.

<sup>†</sup>Poposiłkowe stężenia glukozy powinny być oznaczone 1-2 h od momentu rozpoczęcia posiłku, zwykle są to najwyższe stężenia glukozy u chorych na cukrzycę.

Zaadaptowano z 4 pozycji piśmiennictwa.

ny może być odpowiedzialne za szybsze opróżnianie żołądka. Ponieważ faza żołądkowa trawienia wpływa na szybkość wchłaniania glukozy do krążenia systemowego, przyspieszone opróżnianie żołądka u chorych na cukrzycę może zwiększyć poposiłkowe stężenia glukozy. Wykazano, że pramlintyd spowalniając pasaż pokarmu przez żołądek, wpływa na kontrolę szybkości, z jaką do jelit przedostają się składniki pokarmu, co ostatecznie wpływa na kontrolę szybkości wchłaniania glukozy

do krążenia ogólnego po posiłku.<sup>12,13</sup> Redukuje to hiperglikemię poposiłkową, nie wpływając na całkowitą ilość wchłoniętych węglowodanów lub innych składników pokarmowych.

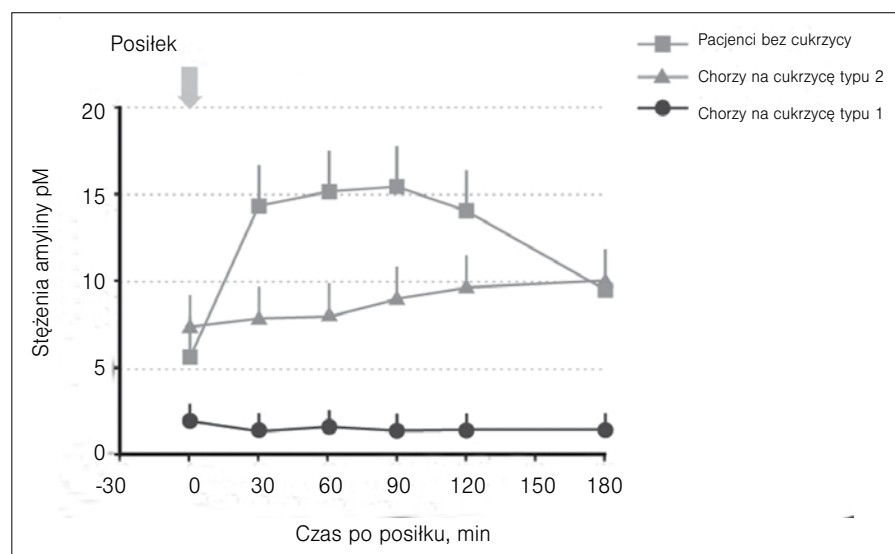
U chorych na cukrzycę po posiłku stwierdza się nieprawidłowo zwiększone stężenie glukagonu. Zwiększa to glukoneogenezę w wątrobie, która powoduje hiperglikemię poposiłkową.<sup>19,20</sup> Pramlintyd podawany chorym na cukrzycę typu 1 i 2 przed posiłkiem znacząco, w porównaniu

z placebo, zmniejszał poposiłkowe wydzielanie glukagonu.<sup>14,15</sup>

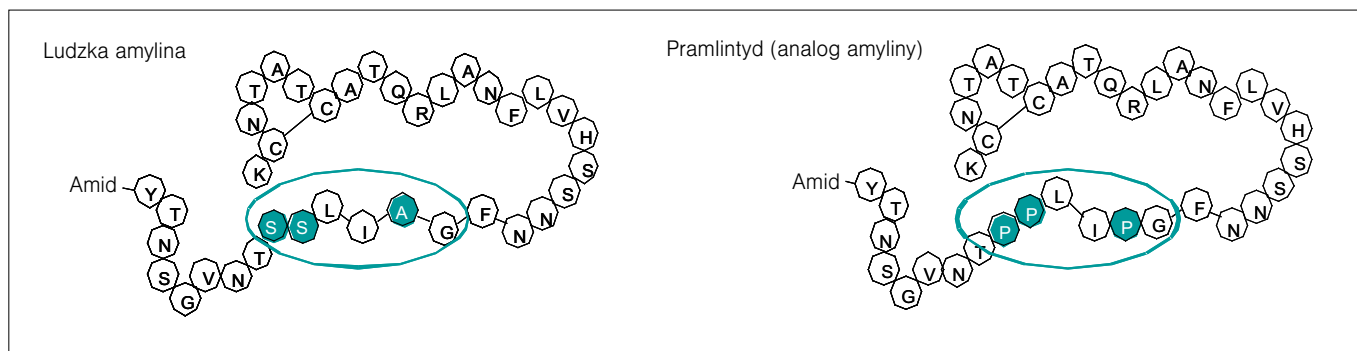
Skuteczność pramlintydu podawanego w skojarzeniu z insuliną doposiłkową została potwierdzona u chorych na cukrzycę typu 1 i 2 w kilku długotrwałych badaniach z podwójnie ślepą próbą kontrolowanych placebo.<sup>17-24</sup> U chorych na cukrzycę typu 1 po 6 miesiącach leczenia pramlintydem w dawce 30 lub 60 µg, podawanej 3-4 razy na dobę, średnia redukcja wartości hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>) z wartości wyjściowej około 8,9% wyniosła 0,4% dla pramlintydu ( $p < 0,05$ ) i 0,1% dla placebo. Chorzy leczeni pramlintydem w tym okresie stracili 1,1 kg ( $p < 0,05$ ) masy ciała, natomiast w grupie placebo zaobserwowano przyrost masy ciała o 0,6 kg. W grupie chorych na cukrzycę typu 2 z wyjściową wartością HbA<sub>1c</sub> wynoszącą około 9,1% podawanie 120 µg pramlintydu z posiłkiem przez 6 miesięcy redukowało tę wartość o 0,6% ( $p < 0,05$ ) w skojarzeniu ze zmniejszeniem masy ciała o 1,5 kg ( $p < 0,05$ ), natomiast w grupie placebo redukcja HbA<sub>1c</sub> wyniosła 0,2%, a masa ciała wzrosła o 0,2 kg.<sup>8,21,22</sup>

Ostatecznie wykazano, że pramlintyd podawany przed posiłkiem zmniejszał w porównaniu z placebo liczbę spożytych kalorii, sprzyjał też poposiłkowemu uczuciu sytości. W randomizowanym z podwójnie ślepą próbą krzyżowym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym 11 mężczyzn chorych na cukrzycę typu 2, leczonych insuliną, poddano testowi spożycia dwóch standardowych posiłków. Po nocnym spoczynku, na czczo, podawano we wstrzyknięciu 120 µg pramlintydu lub placebo. Po godzinie podawano posiłek spożywany w dowolnej ilości, po czym mierzono ilość spożytej energii i składników odżywczych, a także czas trwania posiłku. Analizowano uczucie głodu i stężenia hormonów peptydowych przewodu pokarmowego zwiększających uczucie sytości. W porównaniu z placebo pramlintyd zmniejszał liczbę spożytych kalorii o około 23%, nie wydłużając czasu posiłku. Analiza uczucia głodu i stężeń hormonów peptydowych wskazuje, że obserwowane zwiększone uczucie sytości należy traktować jako pierwotne działanie pramlintydu, niezależne od obecności innych peptydów.<sup>17</sup>

Te trzy istotne mechanizmy działania pramlintydu zapewniają chorym na cukrzycę leczonym doposiłkową insuliną poprawę kontroli glikemii, bez przyrostu masy ciała, do którego są predysponowani z racji insulinoterapii, a w niektórych przypadkach powodują utratę masy ciała. Wynika to z działania substytucyjnego wobec „innego” hormonu komórek β (amyliny), którego wydzielanie zmniejsza się wraz ze



**Rycina 1.** Niedobór amyliny w cukrzycy. Stężenia amyliny w osoczu (średnia±SE) u osób bez cukrzycy,  $n=27$ ; chorych na cukrzycę typu 2 leczonych insuliną (zaawansowana choroba),  $n=12$ ; chorych na cukrzycę typu 1,  $n=190$ . Pozycja 7 piśmiennictwa.



**Rycina 2.** Sekwencja aminokwasów dla ludzkiej amyliny i pramlintydu. Adaptowane z pozycji piśmiennictwa 10 i 39.

zmniejszeniem wydzielania insuliny. Insulina i wiele leków doustnych sprzyjają przyrostowi masy ciała, co jest niepożądanym skutkiem leczenia. Przyrost masy ciała nie tylko może pogorszyć kontrolę metaboliczną, ale również zmniejszyć motywację i chęć stosowania się do sformułowanego planu terapeutycznego.<sup>25,26</sup>

### Rozpoczynanie terapii pramlintydem

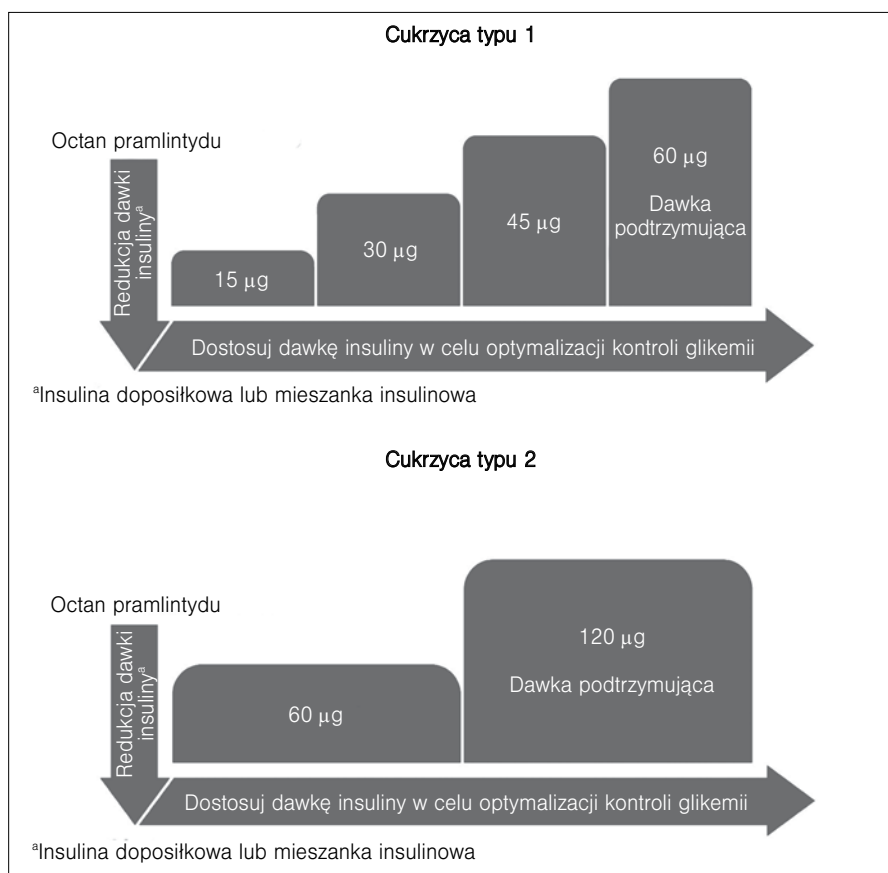
Pramlintyd podawany jest około 15 minut przed posiłkiem (lub przekąską), którego kaloryczność wynosi przynajmniej 250 kcal lub który zawiera przynajmniej 30 g węglowodanów.<sup>8</sup> Dołączanie pramlintydu do planu leczenia chorych na cukrzycę można przeprowadzić na kilka sposobów. Chorzy na cukrzycę chętniej dokonują zmian, jeśli rozumieją, jak wpłynie to na całe postępowanie w cukrzycy oraz na ich stan zdrowia.<sup>27</sup>

Ponieważ jednym z celów leczenia jest poprawa stężeń poposiłkowych glukozy, zanim rozpocznie się leczenie pramlintydem, przydatne może być wykonanie przez chorego oznaczeń glukozy przed oraz 1-2 h po posiłku. Pozwoli to stworzyć obraz kontroli metabolicznej przed i po posiłku.

Pierwszą dawkę pramlintydu należy podać przed posiłkiem wieczornym, który zwyczajowo jest najobfitszy, a wielu chorych spożywa go w domu, co pozwoli lepiej znieść i poradzić sobie z nudnościami, które potencjalnie mogą wystąpić. Również rozpoczynając od pojedynczej dawki, lepiej określimy modyfikację dawkowania insuliny przed posiłkiem, stosownie do działania pramlintydu. Uzyskane doświadczenie można wykorzystać przy następnych wstrzyknięciach pramlintydu.

Podstawowe reguły dołączania pramlintydu do insuliny doposiłkowej:

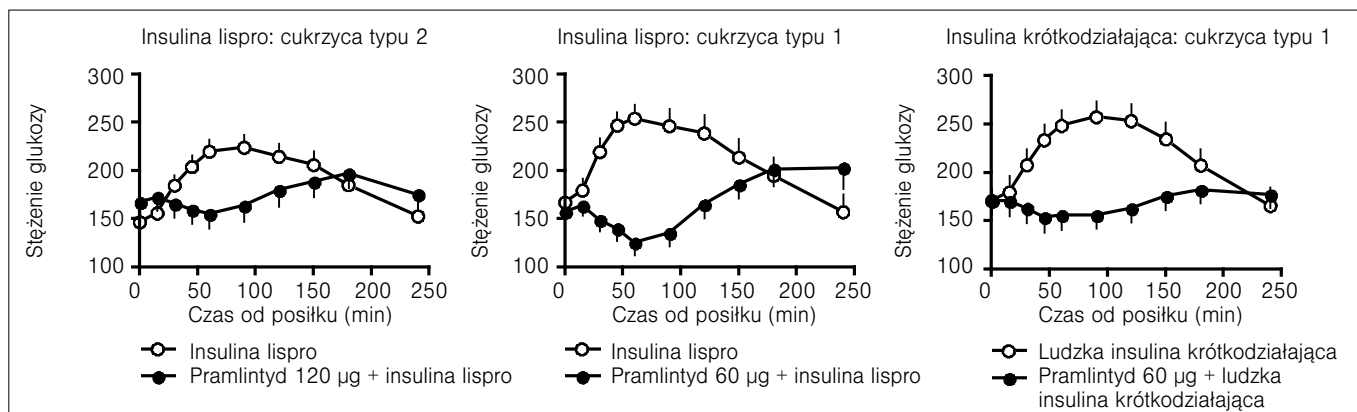
- Rozpocznij od najmniejszej tolerowanej dawki (ryc. 3), zwiększając ją co 3-7 dni, w zależności od tolerancji leku.



**Rycina 3.** Rozpoczynanie terapii pramlintydem. Należy o 50% zmniejszyć dawki insuliny doposiłkowych, szybkodziałającej i krótkodziałającej, włączając w to mieszanki insulinowe (np. 70/30).<sup>8</sup> Dodatkowo należy zapoznać się z przedstawionymi w informacji o leku warunkami jego bezpiecznego stosowania, wliczając w to indukowaną insuliną ciężką hipoglikemię oraz odpowiednie kryteria doboru chorych.

- Mimo że maksymalna jednorazowa dawka w cukrzycy typu 1 wynosi 60 µg, a dla typu 2 120 µg, to dawka podtrzymująca powinna być dobrana na podstawie tolerancji i jego wpływu metabolicznego.
- Redukcja dawki insuliny doposiłkowej powinna opierać się na obserwacji klinicznej i być indywidualizowana dla każdego chorego i różnych stężeń glukozy. Przy podawaniu pramlintydu należy roz-

- ważyć zmniejszenie dawki insuliny doposiłkowej aż do 50%, stosownie do profilu chorego. (Redukcję dawki insuliny o 50% zawarto w informacji o leku przedstawionej przez producenta).
- Pramlintyd sam nie wywołuje hipoglikemii. Po dołączeniu do insuliny ryzyko hipoglikemii wzrasta w związku z nasileniem działania insuliny. W przypadku wystąpienia hipoglikemii należy szybko zastosować odpowiednie leczenie.



**Rycina 4.** Poposiłkowe stężenia glukozy (średnia±SE) u chorych otrzymujących doposiłkową insulinę i pramlintyd. Adaptowane z pozycji piśmiennictwa 32 i 40.

- Pramlintyd nie wpływa na hormonalną odpowiedź kontrregulacyjną w przebiegu hipoglikemii.<sup>8,28</sup>

Kluczem do sukcesu podawania pramlintydu jest uwzględnienie profilu farmakodynamicznego insuliny doposiłkowej. Czas podania insuliny i modyfikacja jej dawki powinny uwzględniać kaloryczność posiłku (przede wszystkim zawartość węglowodanów) oraz pomiary glikemii. Stały nadzór kliniczny przy rozpoczynaniu leczenia pramlintydem jest niezbędnym elementem modyfikacji dotychczasowego planu leczenia, aby osiągnąć wyrównanie metaboliczne w możliwie najbezpieczniejszy sposób.

Należy zachęcić pacjentów do dokonywania pomiarów glikemii w ramach prowadzonej samodzielnej kontroli, aby płynnie dostosować leczenie i udokumentować wynikające z niego korzyści.

### Postępowanie w przypadku objawów niepożądanych

W badaniach klinicznych nie obserwowano po podaniu pramlintydu zmian w objawach funkcji życiowych, w badaniu przedmiotowym, istotnych klinicznie zmian laboratoryjnych, włączając w to zmiany w stężeniach lipidów. Nie stwierdzono też zmian w pracy serca ani w elektrokardiogramie.<sup>21-24</sup>

Poza hipoglikemią najczęściej opisywanym działaniem niepożądanym były nudności. Nudności wywołane pramlintydem stwierdzano częściej u chorych na cukrzycę typu 1 niż typu 2, występowały zwykle w pierwszych tygodniach leczenia, charakteryzowały się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem i z czasem ustępowały.<sup>21-24</sup> U chorych na cukrzycę typu 1 występowanie nudności oceniono na 47% dla pramlintydu i 22% dla placebo.<sup>23</sup> Wskaźniki dla cukrzycy typu 2 były mniejsze i wynio-

sły 15-27% (w zależności od dawki pramlintydu) i 17% dla placebo.

U chorych, w których wystąpiły przejściowe nudności, ich nasilenie ustępowało po 4-8 tygodniach terapii.<sup>7</sup> Dane te wspierają doświadczenie kliniczne wskazujące, że nudnościom można zapobiec przez stopniowe zwiększanie dawki od momentu wdrożenia terapii pramlintydem, szczególnie u chorych na cukrzycę typu 1.

U chorych na cukrzycę typu 1 insulinozależnych doświadczenie kliniczne pokazuje, że miareczkowanie pramlintydu do dawki 15-30 µg, może się okazać wystarczające, aby poprawić poposiłkowe stężenia glukozy ograniczając przy tym incydenty nudności.

Łączenie pramlintydu z insuliną może zwiększać ryzyko hipoglikemii, zwłaszcza u chorych na cukrzycę typu 1. W badaniach klinicznych podanie pramlintydu zwiększało częstość ciężkiej hipoglikemii u chorych na cukrzycę typu 1 w porównaniu z chorymi na cukrzycę typu 2. Zależność tę stwierdza się również wtedy, gdy nie stosuje się pramlintydu. Zebrane dane z kluczowych badań kontrolowanych placebo, w których nie redukowano dawki doposiłkowej insuliny po dołączeniu pramlintydu, wskazują na zwiększoną częstość hipoglikemii u chorych na cukrzycę typu 1 w grupie aktywnego leczenia w pierwszych trzech miesiącach leczenia w porównaniu z placebo (0,5 vs 0,19 incyduentu/pacjentorok), podobnie u chorych na cukrzycę typu 2 (0,09 vs 0,06 incyduentu/pacjentorok). Ciężką hipoglikemię definiowano jako wymagającą pomocy medycznej. Znamiennie jest to, że dalsze 3 miesiące leczenia pramlintydem kojarzyły się z redukcją ryzyka hipoglikemii do poziomu placebo (pramlintyd vs placebo w cukrzycy typu 1 0,27 vs 0,24 incyduentu/pacjentorok, a w cukrzycy typu 2 0,02 vs 0,07 incyduentu/pacjentorok).<sup>21,22</sup>

W późniejszych badaniach klinicznych, w których stopniowo zwiększano dawkę pramlintydu i redukowano dawkę insuliny doposiłkowej o 30-50%, częstość ciężkiej hipoglikemii zmniejszyła się w porównaniu z badaniami u chorych na cukrzycę, w których nie redukowano dawek insuliny oraz stopniowano dawkowania pramlintydu, zwłaszcza u chorych na cukrzycę typu 1.<sup>29-31</sup> Po 6 miesiącach średnia redukcja dawki insuliny doposiłkowej w badaniach klinicznych wynosiła około 10% u chorych na cukrzycę typu 2 i 22% u chorych na cukrzycę typu 1.<sup>29</sup>

Aby zmniejszyć ryzyko hipoglikemii poinsulinowej, zaleca się stopniowe zwiększanie dawki pramlintydu, z częstą kontrolą stężeń glukozy i zmniejszaniem dawki insuliny, z wyjątkiem sytuacji, w których przedposiłkowe stężenie glukozy wynosi >250 mg/dl, ponieważ wtedy ta redukcja powinna być niewielka (lub powinno jej nie być).<sup>32</sup>

Badania, w których pramlintyd dołączano do insuliny lub jej analogu lispro, wskazują, że pramlintyd redukuje poposiłkowe stężenia glukozy dla obu porównywanych insuliny (ryc. 4). Profil zmian glikemii odzwierciedlał przy tym odpowiednio rodzaj stosowanej insuliny, początek oraz czas jej działania. Chociaż nie badano wpływu podawania insuliny lispro po posiłku, to w połączeniu z pramlintydem ten schemat może zapewnić korzystniejszy profil poposiłkowych stężeń glukozy. Podanie insuliny lispro jest wskazane od 15 min przed posiłkiem lub tuż po nim.<sup>41</sup>

### Edukacja pacjenta

Edukacja na temat samodzielnej kontroli w cukrzycy jest ważnym elementem opieki nad wszystkimi chorymi na cukrzycę, niezbędnym w celu poprawy jej wyników.<sup>34</sup> Chorzy leczeni pramlintydem powinni mieć zapewnioną opiekę i wsparcie

ze strony pracowników opieki medycznej, doświadczonych w stosowaniu insuliny i wspieranych przez instruktorów diabetologicznych.<sup>8</sup> Poniżej przedstawiono zakres wiedzy, którą należy przekazać choremu wówczas, gdy do planu leczenia wprowadzany jest pramlintyd.

- Pramlintyd podawany jest podskórnie i dostępny w postaci penów lub fiolek.
- Kiedy lek pobierany jest z fiołki, zaleca się używanie strzykawki insulinowej U100, a mikrogramy podawanego leku, aby zapewnić prawidłowe dawkowanie, należy przeliczyć na jednostki (tab. 2).
- Dostępne są peny z dawkowaniem 60 µg, rekomendowanym u chorych na cukrzycę typu 1 (ryc. 3).<sup>8</sup>
- Dostępne są peny z dawkowaniem 120 µg, rekomendowanym u chorych na cukrzycę typu 2 (ryc. 3).<sup>8</sup>
- Nie należy mieszać w jednej strzykawce pramlintydu i insuliny.
- Miejsca podania pramlintydu i insuliny powinny być oddalone od siebie o ok. 5 cm.
- Udo i brzuch zostały zaakceptowane jako optymalne miejsca absorpcji leku.
- Lek zapasowy należy przechowywać w temperaturze 2-8°C, bez dostępu światła, nie przekraczając daty ważności.
- Po pierwszym podaniu lek można przechowywać w temperaturze pokojowej, nie wyższej niż 30°C i nie dłużej niż 30 dni, po których lek należy zniszczyć.
- Pramlintyd należy do kategorii C leków stosowanych w ciąży i nie powinno się go podawać ciężarnym, poza wyjątkowymi i indywidualnymi sytuacjami.
- Nudności w trakcie podawania tego leku mają małe lub umiarkowane nasilenie i w miarę jego stosowania z czasem ustępują.
- Chorzy powinni się skontaktować z lekarzem w sytuacji znacznego nasilenia nudności lub ich uporczywości.
- W przypadku niepodania leku należy się wstrzymać z jego natychmiastowym kolejnym wstrzyknięciem i podać rutynową dawkę z kolejnym posiłkiem. Nigdy nie należy dublować dawki leku.<sup>8</sup>
- Jeśli z jakichś powodów przerwano podawanie pramlintydu (np. leczenie chirurgiczne lub inna choroba), wznowienie leczenia powinno odbywać się zgodnie z protokołem rozpoczynania terapii.<sup>8</sup>
- Badania prowadzone u chorych na cukrzycę typu 1 leczonych pompą insulinową wskazują, że stosowanie pramlintydu wiąże się z koniecznością, pod nadzorem lekarskim, niewielkiej redukcji dawki dla bolusów insuliny o wydłużonym czasie podania.
- W celu ograniczenia występowania nudności chorzy powinni unikać pokarmów

bogatotłuszczowych, kładzenia się do łóżka po posiłku, a także przerywać posiłek po pojawieniu się uczucia sytości.

Edukacja diabetologiczna powinna zawierać informacje o samodzielnym leczeniu, aby pacjent mógł w pełni wykorzystać możliwości, jakie ten lek oferuje.<sup>34</sup> Powinna też obejmować pewne obszary, choć się do nich nie ograniczać, takie jak: samo-kontrola glikemii, planowanie posiłków, aktywność fizyczna, rozpoznawanie i postępowanie z hipoglikemią i hiperglikemią, a także ocena powikłań zależnych od cukrzycy. Dodatkowo ważnym elementem edukacji jest postępowanie i rozwiązywanie trudnych sytuacji, takich jak: inna choroba, nieadekwatna dawka insuliny, pominięcie dawki insuliny, niezamierzone podanie zwiększonej dawki insuliny lub pramlintydu, nieadekwatny posiłek lub opuszczenie posiłku.<sup>8,34</sup>

Ponieważ pramlintyd opóźnia wchłanianie podanych jednocześnie doustnych leków, w sytuacji, gdy pożądany jest szybki początek ich działania (np. leki przeciwbólowe), należy podać je 1 h przed lub 2 h po wstrzyknięciu pramlintydu. Chociaż pramlintyd opóźnia opróżnianie żołądka, nie jest zalecany u chorych przyjmujących leki wpływające na motorykę przewodu pokarmowego (np. cholinolityczne, takie jak atropina) lub spowalniające wchłanianie składników pokarmowych (np. inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy).<sup>8</sup>

### Monitorowanie skuteczności leku

Po przeprowadzeniu odpowiedniej edukacji chorego na temat fizjologii i patofizjologii cukrzycy, roli brakujących hormonów w kontroli metabolizmu glukozy, ustalenia dawki pramlintydu i modyfikacji dawek insuliny, należy się spodziewać poprawy w następujących obszarach:

- Redukcja wahań stężeń glukozy
- Poprawa kontroli glikemii poposiłkowej
- Dodatkowa redukcja wartości HbA<sub>1c</sub>
- Potencjalne ograniczenie spożycia kalorii, co będzie sprzyjać redukcji masy ciała
- Redukcja dawek insuliny zarówno krótko-, jak i długodziałających<sup>8</sup>
- Większe zadowolenie chorych na cukrzycę typu 1 i 2 przy leczeniu skojarzonym pramlintydem i insuliną w porównaniu z samym podawaniem insuliny

### Podsumowanie

Leki agonistyczne wobec receptorów amyliny są częścią leczenia wpływającego na oś neurohormonalną u chorych na cu-

**Tabela 2. Przeliczenie dawek pramlintydu na ekwiwalentne dawki insuliny<sup>8</sup>**

Dawka	IU
15 µg	2,5
30 µg	5
46 µg	7,5
60 µg	10
120 µg	20

krzycę leczonych insuliną doposiłkową. Pramlintyd ostatecznie zmniejsza poposiłkowe wchłanianie glukozy do krążenia systemowego, stwarzając większą szansę podanej doposiłkowo insuliny rozdysonowania wchłoniętej glukozy do tkanek obwodowych.<sup>38</sup> Odbywa się to w 3 mechanizmach: zmniejszenie ilości spożywanego pokarmu, spowolnienie opróżniania żołądka oraz zmniejszenie zaleźnego od glukozy wydzielania glukagonu. Poza poprawą wartości HbA<sub>1c</sub> leczenie pramlintydem korzystnie wpływa na masę ciała, pozwalając na bardziej fizjologiczne podejście do leczenia cukrzycy typu 1 i typu 2 w przypadku podawania insuliny doposiłkowej.

Diabetes Spectrum, Vol. 23, No. 2, 2010, p. 124. Pramlintide: clinical strategies for success.

### Piśmiennictwo

- 1 American Diabetes Association: American Diabetes Month November 2009 [article online]. Available from <http://www.diabetes.org/assets/pdfs/adm-fact-sheet.pdf>. Accessed 30 March 2010
- 2 Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg RA: Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 29:2739-2748, 2006
- 3 Resnik HE, Bardsley J, Foster GL, Ratner RE: Achievement of American Diabetes Association Clinical Practice Recommendations among U.S. adults with diabetes, 1999-2002: the National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 29: 531-537, 2006
- 4 American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes—2010 [Position Statement]. *Diabetes Care* 33 (Suppl. 1): S11-S61, 2010
- 5 Edelman S, Maier H, Wilhelm K: Pramlintide in the treatment of diabetes mellitus. *Biodrugs* 22: 375-386, 2008
- 6 Edelman S, Weyer C: Unsolved challenges with insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes: potential benefit of replacing amylin, a second  $\beta$ -cell hormone. *Diabetes Technol Ther* 4:175-189, 2002
- 7 Kruger D, Gatcomb P, Owen S: Clinical implications of amylin and amylin deficiency. *Diabetes Educ* 25: 389-397, 1999
- 8 Amylin Pharmaceuticals: SYMLIN® prescribing information. San Diego, Calif., 2008
- 9 Janes S, Gaeta L, Baumont K, Beeley N, Rink T: The selection of pramlintide for clinical evaluation [Abstract]. *Diabetes* 45(Suppl. 2):235A, 1996
- 10 Young AA, Vine W, Gedulin BR, Pittner R, Janes S, Gaeta LSL, Percy A, Moore CX, Koda JE, Rink TJ, Beaumont K: Preclinical pharmacology of pramlintide in the rat: comparisons with human and rat Amylin. *Drug Dev Res* 37:231-248, 1996
- 11 Weyer C, Maggs DG, Young AA, Kolterman OG: Amylin replacement with pramlintide as an adjunct to

insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a physiological approach toward improved metabolic control. *Curr Pharm Des* 7:1353–1373, 2001

12 Vella A, Lee JS, Camilleri M, Szarka LA, Burton DD, Zinsmeister AR, Rizza RA, Klein PD: Effects of pramlintide, an amylin analogue, on gastric emptying in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Neurogastroenterol Motil* 14:123–131, 2002

13 Samsom M, Szarka LA, Camilleri M, Vella A, Zinsmeister AR, Rizza RA: Pramlintide, an amylin analog, selectively delays gastric emptying: potential role of vagal inhibition. *Am J Physiol* 278: G946–G951, 2000

14 Fineman MS, Koda JE, Shen LZ, Strobel SA, Maggs DG, Weyer C, Kolterman OG: The human amylin analog, pramlintide, corrects postprandial hyperglucagonemia in patients with type 1 diabetes. *Metabolism* 51:636–641, 2002

15 Fineman M, Weyer C, Maggs DG, Strobel S, Kolterman OG: The human amylin analog, pramlintide, reduces postprandial hyperglucagonemia in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 34:504–508, 2002

16 Nyholm B, Orskov L, Hove K, Gravholt CH, Moller N, George K, Alberti MM, Moyses C, Kolterman O, Schmitz O: The amylin analog pramlintide improves glycemic control and reduces postprandial glucagon concentrations in patients with type 1 diabetes mellitus. *Metabolism* 48:935–941, 1999

17 Chapman I, Parker B, Doran C, Feinle-Bisset C, Wishart J, Strobel S, Wang Y, Burns C, Lush C, Weyer C, Horowitz M: Effect of pramlintide on satiety and food intake in obese subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia* 48:838–848, 2005

18 Schwartz E, Palmer M, Aman J, Horowitz M, Stridsberg M, Berne C: Physiological hypoglycemia slows gastric emptying in normal subjects and patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Gastroenterology* 113:60–66, 1997

19 Unger R: Glucagon physiology and pathophysiology. *N Engl J Med* 285:443–449, 1971

20 Unger R, Orzi L: The role of glucagon in the endogenous hyperglycemia of diabetes mellitus. *Ann Rev Med* 28:119–130, 1977

21 Ratner RE, Dickey R, Fineman M, Maggs DG, Shen L, Strobel SA, Weyer C, Kolterman OG: Amylin replacement with pramlintide as an adjunct to insulin therapy improved long-term glycaemic and weight control in type 1 diabetes mellitus: a 1-year, randomized controlled trial. *Diabet Med* 21: 1204–1212, 2004

22 Hollander PA, Levy P, Fineman MS, Maggs DG, Shen LZ, Strobel SA, Weyer C, Kolterman OG: Pramlintide as an adjunct to insulin therapy improved long-term glycaemic and weight control in patients with type 2 diabetes: a one-year randomized controlled trial. *Diabetes Care* 26:784–790, 2003

23 Whitehouse F, Kruger DF, Fineman M, Shen L, Ruggles JA, Maggs DG, Weyer C, Kolterman OG: A randomized study and open-label extension evaluating the long-term efficacy of pramlintide as an adjunct to insulin therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 25:724–730, 2002

24 Ratner RE, Want LL, Fineman M, Velte MJ, Ruggles JA, Gottlieb A, Weyer C, Kolterman OG: Adjunctive therapy with the amylin analog pramlintide leads to a combined improvement in glycaemic and weight control in insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 4:51–61, 2002

25 Pi-Sunyer FX: The impact of weight gain on motivation, compliance, and metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med J* 121:94–107, 2009

26 Mitri J, Hamdy O: Diabetes medication and body weight. *Expert Opin Drug Saf* 8:573–584, 2009

27 D'Orsio SM: Lancing the barriers to effective adult safety education. *J Chem Health Saf* 14:10–12, 2007

28 Amiel SA, Heller SR, Macdonald IA, Schwartz SL, Klaff LJ, Ruggles JA, Weyer C, Kolterman OG, Maggs DG: The effect of pramlintide on hormonal, metabolic or symptomatic responses to insulin-induced hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 7:504–516, 2005

29 Karl D, Philis-Tsimikas A, Darsow T, Lorenzi G, Kellmeyer T, Lutz K, Wang Y, Frias J: Pramlintide as an adjunct to insulin in patients with type 2 diabetes in a clinical practice setting reduced A1C, postprandial glucose excursions, and weight. *Diabetes Technol Ther* 9:191–199, 2007

30 Guthrie R, Karl D, Wang Y: In an open-label clinical study pramlintide lowered A1C, body weight, and insulin use in patients with type 1 diabetes failing to achieve glycaemic targets with insulin therapy [Abstract]. *Diabetes* 54(Suppl. 1):A118, 2005

31 Edelman S, Garg S, Frias J, Maggs D, Wang Y, Zhang B, Strobel S, Lutz K, Kolterman O: A double-blind, placebo-controlled trial assessing pramlintide treatment in the setting of intensive insulin therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 29: 2189–2195, 2006

32 Weyer C, Gottlieb A, Kim D, Lutz K, Schwartz S, Gutierrez M, Wang Y, Ruggles JA, Kolterman OG, Maggs DG: Pramlintide reduces postprandial glucose excursions when added to regular insulin or insulin lispro in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 26:3074–3079, 2003

33 Eli Lilly and Co.: Humalog<sup>®</sup> prescribing information. Indianapolis, Ind., 2009

34 American Diabetes Association: National standards for diabetes self-management education. *Diabetes Care* 32(Suppl. 1):S87–S94, 2007

35 King AB: Minimal reduction in insulin dosage with pramlintide therapy when pretreatment near-normal

glycemia is established and square-wave meal bolus is used. *Endocr Pract* 15:229–233, 2009

36 Marrero DM, Crean J, Zhang B: Effect of adjunctive pramlintide treatment on treatment satisfaction in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 30: 210–216, 2007

37 Rubin RR, Peyrot M: Assessing treatment satisfaction in patients treated with pramlintide as an adjunct to insulin therapy. *Curr Med Res Opin* 23: 1919–1929, 2007

38 Roth JD, Maier H, Chen S, Roland BL: Implications of amylin receptor agonism integrated neurohormonal mechanisms and therapeutic applications. *Arch Neurol* 66: 306–310, 2009

39 Westermark P, Engström U, Johnson KH, Westermark GT, Betsholtz C: Islet amyloid polypeptide: pinpointing amino acid residues linked to amyloid fibril formation. *Proc Natl Acad Sci* 87: 5036–5040, 1990

40 Maggs DG, Fineman M, Kornstein J, Burrell T, Schwartz S, Wang Y, Ruggles JA, Kolterman OG, Weyer CL: Pramlintide reduces postprandial glucose excursions when added to insulin lispro in subjects with type 2 diabetes: a dose-timing study. *Diabetes Metab Res Rev* 20:55–60, 2004

---

*Hiszam A. Alrefai, MD, jest klinicznym endokrynologiem w Diabetes, Metabolism and Endocrinology, Scottsburg, Ind, Kasbif A. Latif, MD, jest klinicznym endokrynologiem w AM Diabetes Center, Bartlett, Tenn. Laura B. Hieronymus, MSED, APRN, BC-ADM, CDE jest staszą specjalistką w dziale informacji medycznej w Amylin Pharmaceuticals, Lexington, Ky. Cindy R. Weakley, RN, CDE, jest współpracownikiem w dziale naukowym Amylin Pharmaceuticals, Collierville, Tenn. Robert J. Moss, PharmD, jest współpracownikiem w dziale naukowym Amylin Pharmaceuticals, Miami, Fla. Dr Alrefai i dr Latif są członkami zespołu biura prasowego, a panie Hieronymus i Weakley oraz dr Moss są pracownikami Amylin Pharmaceuticals, Inc., firmy, która jest producentem pramlintydu.*

## Piśmiennictwo ze str. 36

1 The NAVIGATOR Study Group. Effect of Nateglinide on the Incidence of Diabetes and Cardiovascular Events. *NEJM*. 2010; 362: 1463-76.

2 The NAVIGATOR Study Group. Effect of Valsartan on the Incidence of Diabetes and Cardiovascular Events. *NEJM*. 2010; 362: 1477-90.

3 Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. Diabetes Prevention Program Research Group. *NEJM*. 2002; 346: 393-403.

4 Buchanan TA, et al. Preservation of pancreatic B-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes*. 2002; 51: 2796-803.

5 Gerstein HC, et al. DREAM (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication) Trial Investigators: effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2006; 68: 1096-1105.

6 Chiasson JL, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet*. 2002; 359: 2072-7.

7 Chiasson JL, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA*. 2003; 290: 486-94.

8 Padwal R, et al. Systematic Review of Drug Therapy to Delay or Prevent Type 2 Diabetes. *NEJM*. 2005; 28: 736-44.

9 Sartor G, et al. Ten-year follow-up of subjects with impaired glucose tolerance: prevention of diabetes by tolbutamide and diet regulation. *Diabetes*. 1980; 29:41-9.

10 Maedler K, et al. Sulfonylurea Induced  $\beta$ -Cell Apoptosis in Cultured Human Islets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 1501-09.

11 Yusuf S, et al. HOPE Study Investigators: Ramipril and the development of diabetes. *JAMA*. 2001; 286: 1882-05.

12 Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *NEJM*. 2002; 346: 393-403.

13 Accord Study Group: Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *NEJM*. 2010; 362: 1575-85.

14 Nathan DM. Navigating the Choices for Diabetes Prevention. *NEJM*. 2010; 362: 1533-05

15 Nathan DM, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care*. 2007; 30: 753-09.

16 American College of Endocrinology Task Force on Pre-Diabetes. American College of Endocrinology Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Pre-Diabetes in the Continuum of Hyperglycemia—When Do the Risks of Diabetes Begin? Washington, DC, American College of Endocrinology Task Force on Pre-Diabetes, 2008.