

M.A. Nauck¹, S. Duran², D. Kim³, D. Johns⁴, J. Northrup⁴, A. Festa⁵,
R. Brodows⁴, M. Trautmann⁶

¹Diabetes Center, Bad Lauterberg im Harz, Niemcy

²Department of Endocrinology, Valme Hospital, Sevilla, Hiszpania

³Amylin Pharmaceuticals, San Diego, Kalifornia, Stany Zjednoczone

⁴Lilly Research Laboratories, Indianapolis, Indiana, Stany Zjednoczone

⁵Lilly Research Laboratories, Wiedeń, Austria

⁶Lilly Research Laboratories, Hamburg, Niemcy

Porównanie skuteczności eksenatydu stosowanego dwa razy na dobę i dwufazowej insuliny aspart u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych wcześniej z umiarkowanym efektem pochodnymi sulfonilomocznika i metforminą: badanie nie mniejszej skuteczności (*non-inferiority*)

A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetologia* 2007; 50: 259–267

STRESZCZENIE

WSTĘP. Celem opisanego w niniejszym artykule, trwającego 52 tygodnie otwartego badania klinicznego typu *non-inferiority* (sprawdzenie, czy badany lek spełnia warunek nie mniejszej skuteczności) było porównanie bezpieczeństwa i skuteczności eksenatydu (leku stymulującego efekt inkretynowy) oraz dwufazowej insuliny aspart.

MATERIAŁ I METODY. Pacjentów uprzednio leczonych metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika losowo przydzielano do grupy, w której stosowano eksenatyd ($n = 253$; $5 \mu\text{g}$ 2 \times d. przez 4 tygodnie, następnie $10 \mu\text{g}$ 2 \times d.) lub do grupy leczonej dwufazową insuliną aspart ($n = 248$; 2 \times d. w dawkach odpowiednich do uzyskania optymalnej kontroli glikemii). W czasie trwania badania wszyscy pacjenci kontynuowali przyjmowanie metforminy i pochodnych sulfonilomocznika.

WYNIKI. Kontrola glikemii w trakcie leczenia eksenatydem nie była gorsza od wartości stwierdzanych w grupie otrzymującej dwufazową insulinę aspart [wartość średnia \pm SEM; zmiana stężenia HbA_{1c} : eksenatyd $-1,04 \pm 0,07\%$, dwufazowa insulina aspart $-0,89 \pm 0,06\%$; różnica $-0,15\%$ (95% CI: $-0,32$ do $0,01$)]. U pacjentów przyjmujących eksenatyd stwier-

Adres do korespondencji: M.A. Nauck

Diabetes Center, Kirchberg 21

37431 Bad Lauterberg im Harz, Germany

e-mail: nauck@diabeteszentrum.de

Diabetologia Praktyczna 2007, tom 8, 11, 431–443

Copyright © 2006 Springer-Verlag

Tłumaczenie: dr med. Monika Klimkowska

Wydanie polskie: VM Group, Grupa Via Medica

dzano spadek masy ciała, natomiast w grupie leczonej dwufazową insuliną aspart odnotowywano przyrosty masy ciała [różnica między grupami: $-5,4$ kg (95% CI: $-5,9$ do $-5,0$). Oba schematy leczenia przyczyniły się do zmniejszenia wartości glikemii na czczo (eksenatyd: $-1,8 \pm 0,2$ mmol/l, $p < 0,002$; dwufazowa insulina aspart: $-1,7 \pm 0,2$ mmol/l, $p < 0,001$). Większą redukcję poposiłkowych wahań glikemii rano ($p < 0,001$), w południe ($p < 0,001$) i wieczorem ($p < 0,001$) odnotowano wśród pacjentów leczonych eksenatydem. Odsetek pacjentów, którzy wycofali się z leczenia, wyniósł w grupie eksenatydu 21,3% (54/253), a w grupie leczonej dwufazową insuliną aspart — 10,1% (25/248). W pierwszej z wymienionych grup najczęściej występującym działaniem niepożądanym leczenia były nudności (częstość występowania: 33%; była to przyczyna zaprzestania leczenia u 3,5% pacjentów).

WNIOSKI/INTERPRETACJA. Leczenie eksenatydem powodowało obniżenie stężenia HbA_{1c} w podobnym stopniu jak zastosowanie dwufazowej insuliny aspart, ale zapewniało lepszą kontrolę glikemii po posiłkach. Postępowanie takie może więc się stać alternatywą w leczeniu cukrzycy typu 2. Stosowanie dwufazowej insuliny aspart wiązało się w badanej grupie z przyrostem masy ciała, ale także z mniejszą częstością występowania działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Wprawdzie dostępność leków hipoglikemicznych powodujących chudnięcie można uznać za istotną zaletę (w leczeniu cukrzycy typu 2), jednak odległe skutki postępującego spadku masy ciała, obserwowanego u osób leczonych eksenatydem, wymagają przeprowadzenia dalszych badań.

Słowa kluczowe: dwufazowa insulina aspart, eksenatyd, stymulator efektu inkretynowego, badanie nie mniejszej skuteczności, cukrzyca typu 2, spadek masy ciała

ABSTRACT

AIMS/HYPOTHESIS. The aim of this 52-week, open-label, noninferiority trial was to compare the safety and efficacy of exenatide (an incretin mimetic) with that of biphasic insulin aspart.

MATERIALS AND METHODS. Patients on metformin and a sulfonylurea were randomised to exenatide ($n = 253$; $5 \mu\text{g}$ twice daily for 4 weeks, $10 \mu\text{g}$ thereafter) or biphasic insulin aspart ($n = 248$; twice-daily doses titrated for optimal glucose control), while continuing with metformin and sulfonylurea treatment. **RESULTS.** Glycaemic control achieved with exenati-

de was non-inferior to that achieved with biphasic insulin aspart [mean \pm SEM, HbA_{1c} change: exenatide $-1.04 \pm 0.07\%$, biphasic insulin aspart $-0.89 \pm 0.06\%$; difference -0.15% (95% CI -0.32 to 0.01)]. Exenatide-treated patients lost weight, while patients treated with biphasic insulin aspart gained weight [between-group difference -5.4 kg (95% CI -5.9 to -5.0)]. Both treatments reduced fasting serum glucose (exenatide -1.8 ± 0.2 mmol/l; $p < 0.001$; biphasic insulin aspart -1.7 ± 0.2 mmol/l; $p < 0.001$). Greater reductions in postprandial glucose excursions following morning ($p < 0.001$), midday ($p = 0.002$) and evening meals ($p < 0.001$) were observed with exenatide. The withdrawal rate was 21.3% (54/253) for exenatide and 10.1% (25/248) for biphasic insulin aspart. Nausea (33% incidence, 3.5% discontinuation) was the most common adverse event observed with exenatide.

CONCLUSIONS/INTERPRETATION. Exenatide treatment resulted in HbA_{1c} reduction similar to biphasic insulin aspart and provided better postprandial glycaemic control, making it a potential alternative for the treatment of type 2 diabetes. Treatment with biphasic insulin aspart was associated with weight gain and lower risk of adverse gastrointestinal events. Although the availability of glucose-lowering agents associated with weight reduction may be considered a therapeutic advance, the long-term implications of progressive weight reduction observed with exenatide have yet to be defined.

Key words: biphasic insulin aspart, exenatide, incretin mimetic, non-inferiority, type 2 diabetes, weight reduction

Wstęp

Leki naśladujące efekt inkretynowy są niedawno odkrytą grupą związków chemicznych, umożliwiającą poprawę kontroli glikemii poprzez wielokierunkowe działanie antyhiperglikemiczne, podobne do efektów wpływu naturalnych hormonów inkretynowych [1–3]. Eksenatyd, pierwszy przedstawiciel grupy leków naśladujących efekt inkretynowy, odznacza się podobnymi własnościami dotyczącymi regulacji stężenia glukozy w organizmie jak glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1, *glucagon-like peptide-1*) z grupy hormonów inkretynowych. Oba związki zwiększają zależne od stężenia glukozy wydzielanie insuliny, hamują nadmiernie wysokie wydzielanie glukagonu po posiłkach, przyczyniają się do spożycia mniejszej ilości pokarmów i spowalniają opróż-

nianie żołądka [4, 5]. Ponadto wyniki badań na zwierzętach wykazały, że zarówno GLP-1, jak i eksenatydy powodują zwiększenie masy komórek beta wysp trzustkowych [6, 7]. Autorzy kontrolowanych placebo, trwających 30 tygodni badań klinicznych [8–10] oraz otwartych faz przedłużonych będących ich kontynuacją [11], a także 26-tygodniowego badania z grupą kontrolną przyjmującą insulinę glarginę [12] odnotowali istotną poprawę kontroli glikemii i dodatkowe korzystne działanie terapeutyczne w postaci trwałego spadku masy ciała u chorych na cukrzycę typu 2 otrzymujących eksenatydy, których wcześniej leczono doustnymi lekami hipoglikemicznymi z umiarkowanym efektem. Amerykańska Agencja do spraw Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) zarejestrowała eksenatydy w terapii cukrzycy typu 2 u dorosłych leczonych dotychczas metforminą, pochodnymi sulfonilomocznika lub obiema grupami leków łącznie bez uzyskania dostatecznej kontroli glikemii.

Dotychczas nie przeprowadzono badań porównujących wyniki leczenia eksenatydem i analogami insuliny, które mają zapewniać kontrolę glikemii zarówno na poziomie podstawowym, jak i po posiłkach. Celem niniejszego badania było porównanie bezpieczeństwa i skuteczności eksenatydu i dwufazowej insuliny aspart 30/70 u chorych na cukrzycę typu 2, u których optymalne dawki metforminy i pochodnej sulfonilomocznika nie pozwoliły na uzyskanie założonych celów terapeutycznych.

Materiał i metody

Protokół badania

Niniejsze badanie zostało zainicjowane przez przedstawicieli przemysłu farmaceutycznego i trwało od listopada 2003 roku do kwietnia 2005 roku, a uczestniczyli w nim badacze i chorzy z 13 krajów. Wybrano protokół badania nie mniejszej skuteczności (*non-inferiority*), ponieważ dwufazowa insulina aspart (mieszanka zawierająca 30% szybko działającej insuliny aspart) jest lekiem, którego wpływ można w optymalny sposób porównać z działaniem eksenatydu, jako że oba leki są wstrzykiwane 2 razy na dobę i oba wpływają zarówno na glikemię na czczo, jak i po posiłkach. Różnica między preparatami polega na tym, że w przeciwieństwie do eksenatydu, dawkę dwufazowej insuliny aspart można w sposób ciągły dostosowywać do potrzeb chorego. Oszacowano, iż udział 446 pacjentów zapewni 90-procentową moc badania mającego na celu sprawdzenie tezy, że eksenatydy nie jest mniej skuteczny od dwufazowej insuliny aspart pod względem wpływu na

zmiany stężenia HbA_{1c}. Margines nie mniejszej skuteczności dla wielkości zmian stężenia HbA_{1c} w obu badanych grupach ustalono na poziomie 0,4%. Uznano, że nie mniejsza skuteczność zostanie wykazana poprzez wyłączenie wspomnianego marginesu o wartości 0,4% z górnej granicy dwustronnego przedziału ufności (CI, *confidence interval*) o szerokości 95% dla średniej wartości zmiany stężenia HbA_{1c} po leczeniu każdym z zastosowanych preparatów. Wielkość marginesu (0,4%) przyjęto, zakładając, że zmiana wartości stężenia HbA_{1c} o mniej niż 0,3% wskazuje na wątpliwe korzyści kliniczne leczenia, natomiast równoczesne zmniejszenie masy ciała może dodatkowo zwiększyć różnicę stężeń HbA_{1c} o 0,1%.

Pacjentów spełniających kryteria uczestnictwa w badaniu losowo (z jednakowym prawdopodobieństwem) przydzielano do grupy leczonej eksenatydem lub dwufazową insuliną aspart, zwaną dalej mieszanką analogów insuliny. Randomizację prowadzono na podstawie stworzonej przez program komputerowy tabeli, której powstawanie nadzorował sponsor, korzystając z automatycznego systemu odpowiedzi głosowych. Losowy przydział do badanych grup odbywał się na poszczególnych poziomach, zależnych od lokalizacji geograficznej. Pacjentów przydzielano równomiernie do każdej z grup, uwzględniając 2 poziomy oparte na wynikach przesiewowego oznaczenia stężenia HbA_{1c} ($\leq 9,0$ i $> 9,0$). Pacjenci w grupie leczonej eksenatydem używali wielorazowych penów do podskórnych wstrzyknięć stałej dawki 5 μg leku 2 razy dziennie (15 minut przed porannym i wieczornym posiłkiem) przez 4 tygodnie i 10 μg 2 razy dziennie przez pozostałą część badania. W przypadku codziennego występowania nudności przez okres dłuższy niż tydzień pacjenci mieli możliwość zmniejszenia dawki leku do 5 μg 2 razy dziennie. W drugiej z badanych grup pacjenci wstrzykiwali sobie podskórnie mieszankę analogów insuliny przed porannym i przed wieczornym posiłkiem. Lekarze uczestniczący w badaniu dobierali wyjściową dawkę insuliny dla każdego pacjenta po randomizacji, a następnie kontaktowali się z badanymi w regularnych odstępach czasu, aby omówić z nimi indywidualną kontrolę glikemii. W badaniu nie korzystano ze stałego, wymuszonego schematu dawkowania insuliny. Jego uczestnicy zostali poinformowani o konieczności dostosowywania dawek insuliny w celu uzyskania optymalnego poziomu równowagi między kontrolą glikemii a ryzykiem wystąpienia hipoglikemii, zgodnie z zasadami najlepszej praktyki klinicznej. Decyzję o zmianie dawek insuliny i stopień zaangażowania każdego z pacjentów w proces podejmowania takich decyzji pozostawiano ocenie klinicznej

każdego z lekarzy uczestniczących w badaniu. Insulinoterapię intensyfikowano na podstawie różnych możliwości, do których należały:

- ciągła analiza dzienniczka glikemii i wartości pomiarów wykonanych w domu; oraz
- wytyczne dotyczące zmian dawek leku z uwzględnieniem minimalnych celów, czyli stężenia glukozy na czczo rzędu poniżej 7 mmol/l (126 mg/dl) i glikemii 2 godziny po posiłku rzędu poniżej 10 mmol/l (180 mg/dl).

Ponadto znaczenie optymalizacji dawek insuliny było omawiane z uczestniczącymi w próbie lekarzami na początku oraz podczas kolejnych spotkań w trakcie trwania badania. Lekarzy zachęcano do zmian dawek insuliny do najwyższych klinicznie dopuszczalnych wartości. Pacjenci zakwalifikowani do udziału w próbie nadal przyjmowali metforminę i pochodne sulfonilomocznika w optymalnych dla nich dawkach, ustalonych przed przystąpieniem do badania. W przypadku wystąpienia epizodów hipoglikemii lekarze zmniejszali dawkę pochodnej sulfonilomocznika o około 50% w grupie leczonej eksestatydem lub dostosowywali dawki insuliny w drugiej z badanych grup.

Uczestnicy badania

Pacjentów rekrutowano do badania zgodnie z przyjętymi lokalnie zasadami oraz korzystając z ogłoszeń. Przed przystąpieniem do badania wszyscy pacjenci wyrazili na piśmie świadomą zgodę na udział. Uczestniczących badaczy wynagradzano za wykonywanie procedur oraz gromadzenie danych przewidzianych w protokole badania. Pacjentom z obu badanych grup zwracano koszty podróży oraz wynagradzano poświęcony czas. Prowadzącym badania ani pacjentom nie oferowano żadnych innych środków materialnych za uczestnictwo w próbie. Do badania kwalifikowano pacjentów między 30. a 75. rokiem życia, u których kontrola glikemii była niewystarczająca mimo leczenia metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika w optymalnie dobranych dawkach przez przynajmniej 3 miesiące. Kryteria włączenia do badania były następujące: stwierdzenie podczas badań przesiewowych stężenia HbA_{1c} wyższego lub równego 7,0 i mniejszego bądź równego 11,0, wartość wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) wyższa lub równa 25 i mniejsza bądź równa 40 kg/m² oraz utrzymywanie stałej masy ciała w wywiadzie (zmiana o ≤ 10% w okresie ≥ 3 miesięcy). Do badania nie włączano pacjentów, którzy:

- w okresie 6 miesięcy poprzedzających wykonanie badań przesiewowych przebyli więcej niż 3 epizody ciężkiej hipoglikemii;

- w okresie ostatnich 3 miesięcy przyjmowali jakiegokolwiek leki zmniejszające masę ciała, przepisywane na receptę; lub
- przez dłużej niż 2 tygodnie w okresie ostatnich 3 miesięcy przyjmowali insulinę, tiazolidynedion, inhibitory alfa-glukozydazy lub meglitinid. Pełna lista kryteriów włączenia i wyłączenia z udziału w nadaniu znajduje się na stronie rejestru badań klinicznych ClinicalTrials.gov (identyfikator badania: NCT00082407).

Wykonywane badania

Ogólny protokół kliniczny badania został zaakceptowany przez stosowne rady we wszystkich ośrodkach uczestniczących w badaniu. Samo badanie przeprowadzono zgodnie z zasadami deklaracji helsińskiej. Stężenie HbA_{1c} oznaczano w trakcie badań przesiewowych, w czasie randomizacji (wartość wyjściowa, tydzień 0.) oraz po 12, 16, 28, 40 i 52 tygodniach (lub wcześniej, w przypadku przerwania udziału w badaniu). Badania biochemiczne krwi wykonywano w ramach badań przesiewowych oraz po 52 tygodniach (lub wcześniej, w przypadku przerwania udziału w badaniu). Pacjenci wyznaczali profil stężenia glukozy na podstawie samodzielnie wykonanych badań stężenia glukozy we krwi (SMBG, *self-monitored blood glucose*) 2 razy w czasie 2 tygodni poprzedzających oznaczenie wartości wyjściowych w badaniu, a także po 4, 12, 28 i 52 tygodniach. Pomiar SMBG pacjenci wykonywali przy użyciu powszechnie dostępnych glukometrów. Pomiarów dokonywano bezpośrednio przed każdym posiłkiem (przed śniadaniem, obiadem, kolacją), 2 godziny po każdym posiłku (po śniadaniu, obiedzie, kolacji) oraz o godzinie 3.00 w nocy. Wahania stężeń glukozy we krwi po posiłkach obliczano na podstawie różnic między wartościami oznaczonymi przed i po posiłkach porannych, południowych i wieczornych. Na podstawie wartości stężeń glukozy w surowicy na czczo oraz stężeń peptydu C uzyskanych w punkcie wyjściowym badania przed podaniem eksestatydu oraz w punkcie końcowym, przynajmniej 12 godzin po podaniu poprzedniej dawki, oceniano model homeostazy (HOMA, *homeostasis model assessment*) [13, 14] czynności komórek beta wysp trzustkowych (HOMA-B, *HOMA beta cell function*) oraz wrażliwości na insulinę (HOMA-S, *HOMA insulin sensitivity*). Oceny czynności komórek beta trzustki oraz wrażliwości organizmu na insulinę dokonywano tylko w grupie pacjentów leczonych eksestatydem, ponieważ podanie egzogennej insuliny mogłoby stłumić wydzielanie peptydu C, niezbędnego do badań HOMA [14]. Stężenie glukozy na czczo mierzono metodą

enzymatyczną z użyciem heksokinazy (urządzenie pomiarowe BMD Hitachi, Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, USA; dopuszczalny zakres zmienności między odczytami rzędu 2,0–2,2%). Stężenie peptydu C na czczo oznaczano immunoenzymatycznie metodą chemiluminescencji (urządzenie DPC Immulite 2000; Diagnostics Product Corporation, Holliston, MA, USA; dopuszczalny zakres zmienności między odczytami rzędu 3,4–5,3%).

Podczas każdej wizyty analizowano występowanie działań niepożądanych. Epizod hipoglikemii definiowano jako każde odnotowane przez pacjenta wystąpienie objawu podmiotowego lub przedmiotowego hipoglikemii lub stężenia glukozy we krwi poniżej 3,4 mmol/l (60 mg/dl) w trakcie samodzielnie wykonywanych badań, niezależnie od faktu, czy towarzyszyły temu jakiegokolwiek objawy podmiotowe, przedmiotowe lub leczenie, czy też powyższe zdarzenia nie miały miejsca. Prowadzący badanie oceniali natężenie każdego epizodu hipoglikemii (małe, średnie, duże) oraz czas jego występowania (w nocy lub w czasie dnia), a także analizowali, czy każdy z odnotowanych epizodów mógł mieć związek z leczeniem (tak lub nie). W punkcie wyjściowym oraz podczas ostatniej wizyty oznaczano stężenie przeciwciał przeciw eksenatydowi w sposób opisany wcześniej [15].

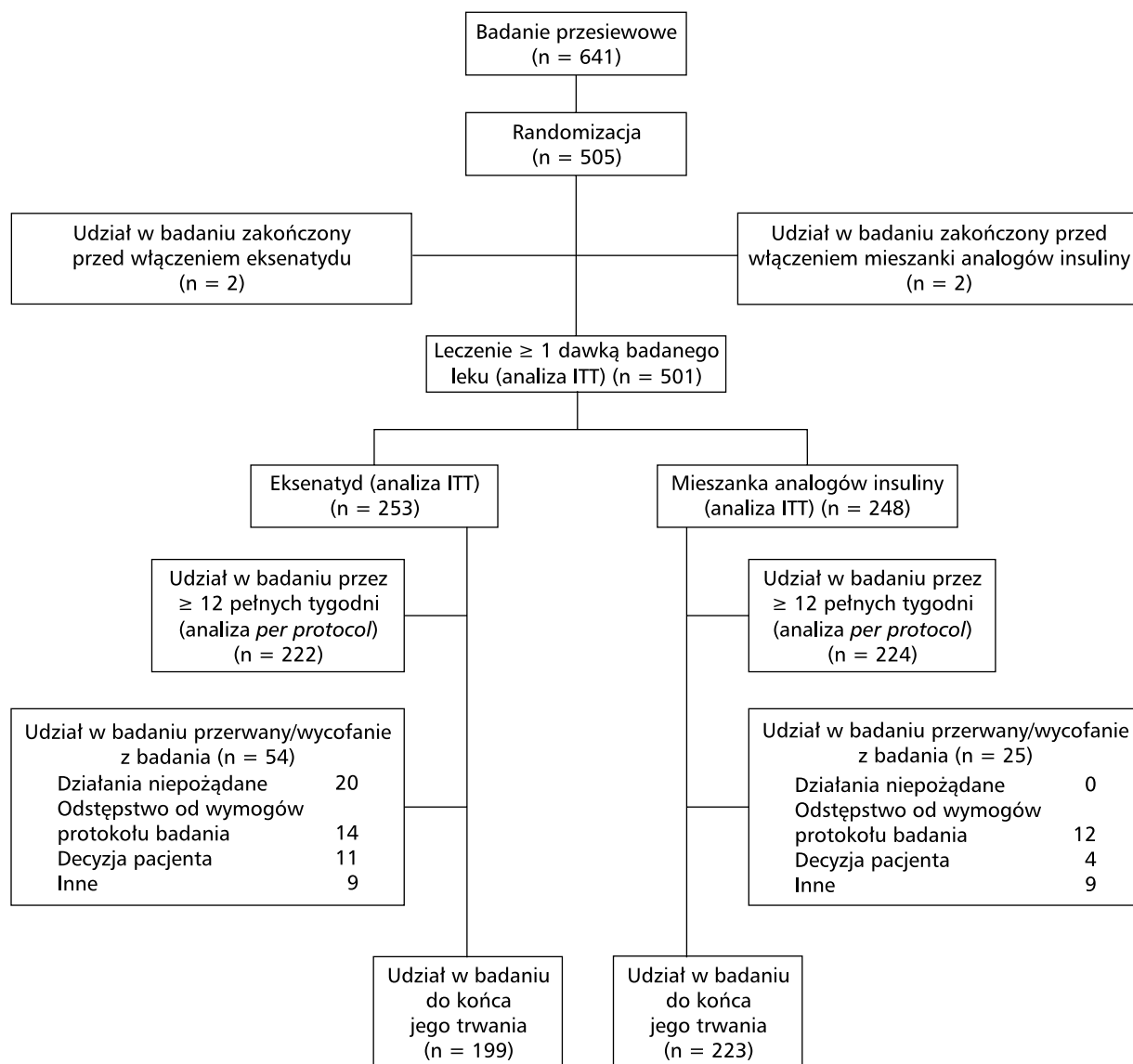
Analiza statystyczna

Do oceny zmian stężeń HbA_{1c} zaplanowano użycie dwóch modeli:

- analiza w wyodrębnionych grupach zgodna z zaplanowanym leczeniem (ITT, *intention-to-treat*), definiowana za pomocą liczby pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku i u których po rozpoczęciu badania wykonano przynajmniej 1 oznaczenie stężenia HbA_{1c}; oraz
- analiza zgodnie z protokołem (*per-protocol*), definiowana jako liczba pacjentów, którzy przez przynajmniej 12 tygodni otrzymywali badany lek, spełnili kryteria dla badań przesiewowych i nie spełnili kryteriów powodujących zaprzestanie udziału w badaniu. W przypadku badań nie mniejszej skuteczności analiza inna niż próba ITT zabezpiecza przed wystąpieniem błędu typu 1, a zgodność danych w modelu ITT i zgodnie z protokołem wiąże się z większą ufnością [16]. Wszystkie obliczenia i analizy statystyczne wykonano przy użyciu programu SAS (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Pierwsze analizy skuteczności wykonano na podstawie analizy kowariancji powtarzanych pomiarów w modelu mieszanym (MMRM, *mixed model*

repeated measures) dla stężeń HbA_{1c} jako zmiennej zależnej oraz stosowanej metody leczenia, wyjściowej wartości HbA_{1c}, kraju, tygodnia wizyty, a także interakcji leczenie-tydzień-po-tygodniu jako stałych efektów; za efekty losowe przyjęto pacjenta oraz błąd. Do kształtowania struktury kowariancji dla poszczególnych pacjentów stosowano model symetrii złożonej. Wszystkie wyniki oznaczeń stężenia HbA_{1c} wykonane po badaniu wyjściowym, które wykazywały zmianę wartości oznaczanego parametru, włączano do analizy bez imputacji (podstawiania) brakujących danych. Stosując SAS PROC MIXED, wyliczono metodą najmniejszych kwadratów estymaty różnic wartości badanych parametrów w trakcie leczenia oraz standardowy błąd modelu MMRM, które następnie zastosowano do wyliczenia dwustronnego 95-procentowego CI dla oceny nie mniejszej skuteczności. Porównania obu metod leczenia przeprowadzono dla każdej z wyznaczonych wizyt, jednak w celu ustalenia nie mniejszej skuteczności wnioskowanie przeprowadzono na podstawie estymatów różnic związanych z leczeniem, odnotowanych po 52 tygodniach. Analizę zmian stężeń glukozy w surowicy krwi na czczo oraz masy ciała również przeprowadzono przy użyciu modelu MMRM. Wyniki dodatkowych ciągłych pomiarów (np. stężeń frakcji lipidów w surowicy na czczo, stężeń SMBG, wskaźników hipoglikemii) analizowano na podstawie modelu, w którym współzmiennymi były: metoda leczenia, kraj i wartość wyjściowa zmiennej zależnej. Testy dla wyników leczenia przeprowadzono, przyjmując dwustronny poziom istotności 0,05. Wszystkie zakresy 95-procentowego CI dla różnic między wynikami leczenia obliczono, przyjmując za podstawę wynik dla eksenatydu minus wynik dla insuliny. Porównania zmiennych kategorycznych (np. występowania działań niepożądanych, częstość epizodów hipoglikemii) przeprowadzono przy użyciu testu zgodności Fishera. Zaplanowane na wstępie analizy podgrup przeprowadzono w celu określenia wpływu wartości wyjściowych badanych parametrów, zmniejszenia dawek pochodnych sulfonilomocznika i stężenia przeciwciał na zmiany stężeń HbA_{1c} i stężenia glukozy w surowicy krwi na czczo. Do tak założonego planu analiz statystycznych dodano następnie analizy dwóch podgrup (*post-hoc*), w tym ocenę zależności pomiędzy zmniejszeniem masy ciała a występowaniem działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego oraz badanie zależności między zmniejszaniem dawek pochodnych sulfonilomocznika a częstością występowania epizodów hipoglikemii.



Rycina 1. Profil badania pacjentów losowo przydzielonych do grupy leczonej eksenatydem lub mieszanką analogów insuliny

Wyniki

Udział i charakterystyka kliniczna pacjentów

Spośród 641 chorych poddanych badaniom przesiewowym kryteria włączenia do próby ITT spełniło 501 osób, a 446 z nich uczestniczyło w badaniu przez co najmniej 12 tygodni (analiza *per protocol*) (ryc. 1). Z udziału w trakcie badania wycofało się 21,3% pacjentów leczonych eksenatydem (54/253) i 10,1% leczonych dwufazową insuliną aspart (25/248). Najczęstszymi przyczynami przerwania udziału w badaniu na jego wczesnym etapie były odstępstwo od wymogów przyjętych w protokole i występowanie działań niepożądanych. Ten ostatni powód był przyczyną wycofania się z badania większego odsetka pacjentów przyjmujących eksenatyd (20/253)

niż w grupie leczonej mieszanką analogów insuliny (0/248).

W punkcie wyjściowym (tab. 1) u pacjentów stwierdzano nadwagę (wartość BMI $30,4 \pm 4,1$ kg/m²), długi wywiad w kierunku cukrzycy (czas trwania choroby 10 ± 6 lat), a kontrola ich glikemii była niewystarczająca (stężenie HbA_{1c} $8,6 \pm 1,0\%$). W punkcie końcowym badania 80% pacjentów leczonych eksenatydem (195/245) przyjmowało lek w dawce $10 \mu\text{g}$ 2 razy na dobę. Średnia dawka mieszanki analogów insuliny zwiększyła się z $15,7 \pm 9,5$ j./d. po 2 tygodniach badania do $24,4 \pm 15,6$ j./d. po 52 tygodniach. W czasie trwania badania około 33% pacjentów leczonych eksenatydem (84/253) i 5% leczonych mieszanką analogów insuliny (12/248) zmniejszyły stosowane dawki pochodnych sulfonilomocznika.

Tabela 1. Dane demograficzne i charakterystyka metaboliczna pacjentów randomizowanych do badania w jego punkcie wyjściowym (analiza ITT)

Cecha	Eksenatyd (n = 253)	Mieszanka analogów insuliny (n = 248)
Wiek (lata)	59 (9)	58 (9)
Płeć, kobiety (%)	47	51
Masa ciała [kg]	85,5 (15,7)	83,4 (15,6)
Wskaźnik masy ciała [kg/m ²]	30,6 (4,0)	30,2 (4,2)
Stężenie glukozy w surowicy na czczo [mmol/l]	11,0 (2,7)	11,3 (2,8)
Stężenie HbA _{1c} (%)	8,6 (1,0)	8,6 (1,1)
Czas trwania cukrzycy (lata)	9,8 (6,3)	10,0 (6,2)
Stężenie cholesterolu frakcji HDL [mmol/l]	1,2 (0,3)	1,2 (0,3)
Stężenie cholesterolu frakcji LDL [mmol/l]	3,0 (0,9)	2,9 (0,9)
Stężenie całkowite cholesterolu [mmol/l]	5,1 (1,0)	5,0 (1,0)
Stężenie triglicerydów [mmol/l]	2,2 (2,0)	2,2 (1,5)
Ciśnienie skurczowe krwi [mm Hg]	138 (16)	136 (15)
Ciśnienie rozkurczowe krwi [mm Hg]	81 (10)	80 (10)

Dane przedstawiono w postaci wartości średnich (odchylenie standardowe; SD, *standard deviation*); dane dotyczące płci przedstawiono w postaci surowego odsetka; HDL (*high-density lipoprotein*) — lipoproteiny o wysokiej gęstości; LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o niskiej gęstości

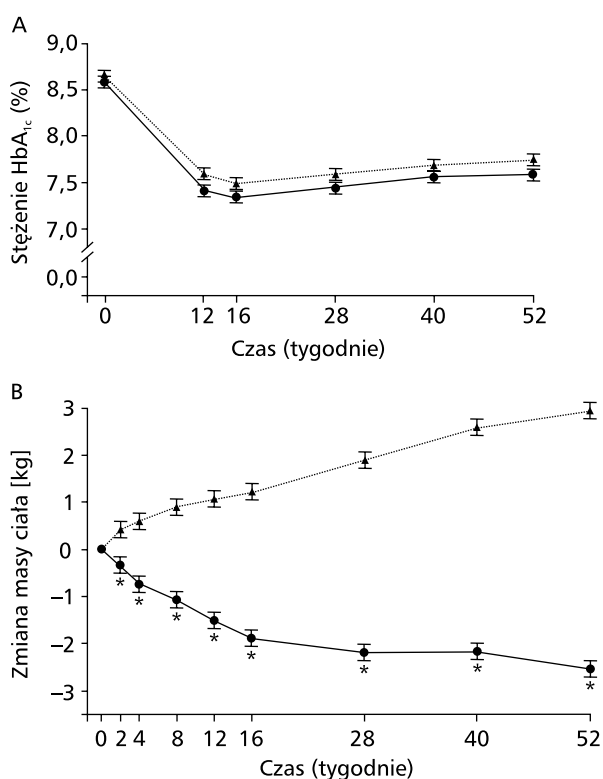
Przez rok trwania badania około 25% pacjentów leczonych eksenatydem (64/253) i 25% leczonych mieszanką analogów insuliny (63/248) przyjmowało leki obniżające stężenia lipidów. Nadciśnienie tętnicze leczono u około 40% pacjentów przyjmujących eksenatyd (102/253) i u 33% chorych stosujących mieszankę analogów insuliny (83/248).

Kontrola glikemii

Zmiany stężeń HbA_{1c} w czasie przedstawiono na rycinie 2, a dodatkowe wyniki dotyczące skuteczności leczenia — w tabeli 2. Wartość górnej granicy CI, odpowiadająca różnicom zmian stężenia HbA_{1c} między badanymi grupami, była mniejsza od wstępnie zaplanowanej wielkości marginesu nie mniejszej skuteczności, wynoszącego 0,4%, zarówno w modelu ITT, jak i w analizie *per protocol*. Dlatego też można stwierdzić, że osiągnięto główny cel badania, wykazując nie mniejszą skuteczność eksenatydu w porównaniu z mieszanką analogów insuliny pod względem jego wpływu na zmiany stężenia HbA_{1c}. Ponadto zarówno w grupie leczonej eksenatydem, jak i wśród pacjentów przyjmujących mieszankę analogów insuliny stwierdzono znaczące obniżenie stężenia glukozy w surowicy krwi na czczo, od wartości odnotowanych w punkcie wyjściowym do wartości po 52 tygodniach badania (tab. 2). Uwzględniając stratyfikację w odniesieniu do stężeń HbA_{1c} stwierdzanych w badaniach przesiewowych, stwierdzono statystycznie znamiennej różnicę między

odsetkami pacjentów, którzy osiągnęli założony cel terapeutyczny (stężenie HbA_{1c} ≤ 7,0%) w obu badanych grupach [32% w grupie eksenatydu (72/227), 24% w grupie mieszanki analogów insuliny (57/237); różnica między grupami przy p = 0,038]. Dane demograficzne w punkcie wyjściowym, w tym płeć, wiek i BMI, nie były znamiennej związane ze zmianami wartości HbA_{1c}. Odnotowane spadki stężeń HbA_{1c} miały podobne wartości wśród pacjentów leczonych eksenatydem, którzy przyjmowali stałą dawkę pochodnych sulfonilomocznika, i wśród tych, u których dawkę zmniejszono w czasie trwania badania (średnia opisowa ± SD zmian stężenia HbA_{1c} odpowiednio w grupach: -0,99 ± 1,31% i -93 ± 1,13%).

Analiza profili SMBG (ryc. 3) wykazała istotne obniżenie stężenia glukozy w punkcie końcowym, w porównaniu ze wszystkimi punktami kontrolnymi w czasie badania w obu badanych grupach (dla wszystkich porównań wewnątrz grup p < 0,001). Po 52 tygodniach badania u pacjentów leczonych mieszanką analogów insuliny znamiennej niższe było średnie stężenie glukozy przed śniadaniem (p = 0,037), przed obiadem (p = 0,004) i o godzinie 3.00 w nocy (p = 0,002). Z kolei pacjenci leczeni eksenatydem mieli mniejszą glikemię 2 godziny po śniadaniu (p < 0,001) i po kolacji (p < 0,001). Ponadto w grupie eksenatydu odnotowano znamiennej większą redukcję wahań glikemii okołoposiłkowej (różnicy między glikemią przed i po posiłku) rano



Rycina 2. Zmiany stężenia HbA_{1c} (A) i masy ciała (B). Porównanie krzywych wartości obu parametrów w stosunku do czasu trwania badania od 0 do 52 tygodni dla grupy eksenatydu (●) i mieszanki analogów insuliny (▲; analiza ITT). Wartości zostały wyrażone jako średnie (SEM); *p < 0,001 w porównaniu z grupą mieszanki analogów insuliny w tym samym punkcie czasowym badania

(p < 0,001), w południe (p < 0,002) i wieczorem (p < 0,001) niż w grupie leczonej mieszanką analogów insuliny.

Masa ciała

Średnia wartość masy ciała w punkcie wyjściowym (± SD) wyniosła 86 ± 16 kg w grupie eksenatydu i 83 ± 16 kg w grupie insuliny. W pierwszej z badanych grup odnotowano w czasie trwania badania spadek masy ciała, natomiast w drugiej — przyrost masy ciała (ryc. 2). Różnica masy ciała osiągnęła poziom znamiennej statystycznej między obiema badanymi grupami już po 2 tygodniach badania, a wartość ta zwiększała się dalej do poziomu -5,5 ± 0,2 kg po 52 tygodniach (średnia najmniejszych kwadratów ± SEM; 95% CI: -5,9 do -5,0; p < 0,001). Niewielką i nieistotną statystycznie różnicę stopnia redukcji masy ciała zaobserwowano między podgrupą pacjentów leczonych eksenatydem, którzy przebyli przynajmniej 1 epizod nudności lub wymiotów (-2,7 ± 3,2 kg; n = 94), i pacjentami, którzy nie zgłaszali żadnego z powyższych działań niepożądanych (-2,1 ± 3,4 kg; n = 157).

Czynność komórek beta wysp trzustkowych i wrażliwość na insulinę

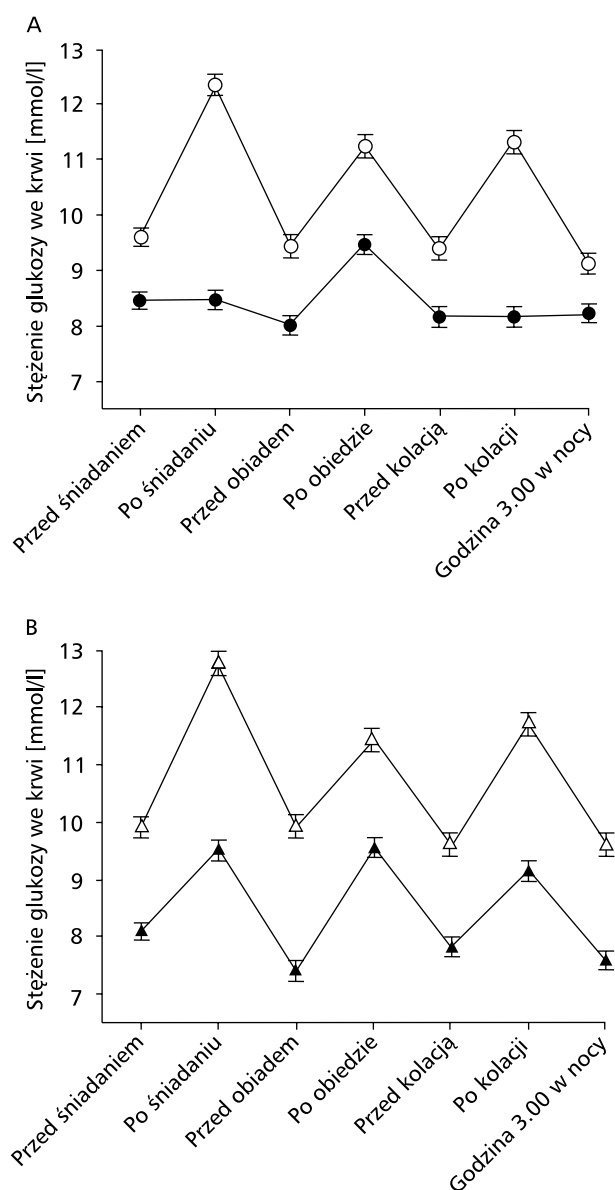
W grupie pacjentów leczonych eksenatydem między punktem wyjściowym a punktem końcowym badania stwierdzono znamiennej statystycznie popra-

Tabela 2. Średnie zmiany stężenia HbA_{1c}, glukozy w surowicy na czczo i zmiany masy ciała

Zmienna	Eksenatyd Średnia (SEM) ^a	Mieszanka analogów insuliny Średnia (SEM) ^a	Eksenatyd-insulina (95% CI, wartość p)
Analiza ITT (n = 501)			
Δ stężenia HbA _{1c} (%) od wartości wyjściowej do wartości po 52 tygodniach, punkty (%)	-1,04 (0,07)*	-0,89 (0,06)*	-0,15 (-0,32 do 0,01; p = 0,067)
Δ stężenia glukozy w surowicy na czczo [mmol/l] od wartości wyjściowej do wartości po 52 tygodniach	-1,8 (0,2)*	-1,7 (0,2)*	-0,1 (-0,6 do 0,4; p = 0,689)
Δ masy ciała [kg] od wartości wyjściowej do wartości po 52 tygodniach	-2,5 (0,2)*	+2,9 (0,2)*	-5,4 (-5,9 do -5,0; p < 0,001)
Analiza per protocol (n = 446)			
Δ stężenia HbA _{1c} (%) od wartości wyjściowej do wartości po 52 tygodniach, punkty (%)	-1,04 (0,07)*	-0,89 (0,06)*	-0,15 (-0,32 do 0,01; p = 0,072)
Δ stężenia glukozy w surowicy na czczo [mmol/l] od wartości wyjściowej do wartości po 52 tygodniach	-1,8 (0,2)*	-1,7 (0,2)*	-0,1 (-0,6 do 0,4; p = 0,656)
Δ masy ciała [kg] od wartości wyjściowej do wartości po 52 tygodniach	-2,5 (0,2)*	+2,9 (0,2)*	-5,4 (-5,9 do -5,0; p < 0,001)

*p < 0,001 dla porównania wartości wyjściowej i wartości po 52 tygodniach wewnątrz obu grup

^aŚrednie zmiany najmniejszych kwadratów uzyskano na podstawie analizy kowariancji mieszanego modelu powtarzanych pomiarów



Rycina 3. Siedmiopunktowe profile samodzielnego monitorowania stężenia glukozy we krwi przez pacjentów. Przedstawiono wartości średnich najmniejszych kwadratów (SEM) dla wyników samodzielných pomiarów glikemii w punkcie wyjściowym i po 52 tygodniach w grupie eksenatydu (○ — tydzień 0.; pełne kółka — tydzień 52.) i grupie mieszanki analogów insuliny (△ — tydzień 0.; ▲ — tydzień 52.).

wę czynności komórek beta w badaniu metodą HOMA-B. Wartość HOMA-B zwiększyła się od wartości średniej (\pm SEM) wynoszącej w punkcie wyjściowym $48,8 \pm 2,0\%$ do $67,6 \pm 3,2\%$ w punkcie końcowym ($p < 0,001$). Wartość HOMA-S nie zmieniła się znacząco w grupie pacjentów leczonych eksenatydem.

Tabela 3. Przegląd działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Pacjenci (%)	
	Eksenatyd (n = 253)	Mieszanka analogów insuliny (n = 248)
TEAEs	179 (70,8%)	123 (49,6%)
TEAEs występujące u $\geq 2\%$ pacjentów		
nudności	84 (33,2%)	1 (0,4%)
wymioty	38 (15,0%)	8 (3,2%)
zapalenie nosogardła	28 (11,1%)	24 (9,7%)
biegunka	24 (9,5%)	5 (2,0%)
grypa	18 (7,1%)	16 (6,5%)
ból głowy	12 (4,7%)	13 (5,2%)
ból pleców	11 (4,3%)	10 (4,0%)
jadłowstręt	7 (2,8%)	0 (0,0%)
niestrawność	7 (2,8%)	1 (0,4%)
bóle stawów	6 (2,4%)	4 (1,6%)
zapalenie oskrzeli	6 (2,4%)	6 (2,4%)
depresja	6 (2,4%)	1 (0,4%)
ból kończyny	6 (2,4%)	8 (3,2%)
Inne klinicznie istotne TEAEs	34 (13,4%)	16 (6,4%)
jadłowstręt/zmniejszenie apetytu	11 (4,3%)	0 (0,0%)
zmiany w miejscu wstrzyknięcia	4 (1,6%)	1 (0,4%)
zaburzenia kardiologiczne	10 (4,0%)	5 (2,0%)
nadciśnienie tętnicze	5 (2,0%)	7 (2,8%)
nowotwory	1 (0,4%)	2 (0,8%)
nagłe upadki	3 (1,2%)	1 (0,4%)
Poważne działania niepożądane	19 (7,5%)	11 (4,4%)
Zgon	2 (0,8%)	1 (0,4%)

W tabeli nie uwzględniono epizodów hipoglikemii. U 1 pacjenta mogły występować działania niepożądane kilku różnych kategorii. Żadne z poważnych działań niepożądanych prowadzących do zgonu nie miało związku z badanym lekiem. Zaburzenia kardiologiczne obejmowały: dławicę piersiową, zawał serca, migotanie przedsionków, chorobę wieńcową, ostre epizody wieńcowe, trzepotanie przedsionków oraz blok lewej odnogi pęczka Hisa; TEAEs (treatment-emergent adverse event) — działania niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

Bezpieczeństwo leczenia i wyniki badań laboratoryjnych

W grupie eksenatydu częściej odnotowywano występowanie działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego niż w grupie mieszanki analogów insuliny (tab. 3). Nudności (częstość występowania 33% w okresie 52 tygodni) i wymioty (częstość

występowania: 15%) były najczęściej słabo lub średnio nasilone. Łącznie z powodu występowania wymienionych działań niepożądanych z badania wycofało się 5,1% pacjentów. Przeciwciała przeciw eksenatydowi wykryto u 107 pacjentów (45%), natomiast 131 chorych nie miało takich przeciwciał (55%). Występowanie działań niepożądanych w trakcie leczenia nie było zależne od reakcji immunologicznej z przeciwciałami przeciw eksenatydowi. Nie stwierdzono też istotnego związku między obecnością przeciwciał przeciw lekowi a zmianami stężenia HbA_{1c} lub stężenia glukozy w surowicy na czczo.

W grupie pacjentów leczonych mieszanką analogów insuliny stężenie cholesterolu frakcji HDL zwiększyło się bardziej niż w grupie eksenatydu (różnica średniej najmniejszych kwadratów \pm SEM, eksenatyd minus insulina: $-0,04 \pm 0,01$ mmol/l; $p = 0,003$); nie odnotowano innych istotnych zmian wartości parametrów biochemicznych na czczo pomiędzy punktem wyjściowym a punktem końcowym badania. Badania biochemiczne i hematologiczne nie ujawniły również innych istotnych zmian w związku z leczeniem eksenatydem. W punkcie końcowym badania w grupie eksenatydu odnotowano natomiast statystycznie znamienne spadki zarówno wartości ciśnienia skurczowego (-5 ± 15 mm Hg; $p < 0,001$), jak i ciśnienia rozkurczowego (-2 ± 10 mm Hg; $p = 0,03$). Wśród pacjentów przyjmujących mieszankę analogów insuliny nie stwierdzono istotnych zmian wartości ciśnienia tętniczego (Δ ciśnienia skurczowego 1 ± 16 mm Hg, $p = \text{NS}$; Δ ciśnienia rozkurczowego 1 ± 10 mm Hg, $p = \text{NS}$).

W punkcie końcowym ogólne wskaźniki częstości występowania epizodów hipoglikemii były podobne w obu badanych grupach (średnia najmniejszych kwadratów \pm SEM: eksenatyd $4,7 \pm 0,7$ zdarzenia/pacjentorok, mieszanka analogów insuliny $5,6 \pm 0,7$ zdarzenia/pacjentorok). W czasie trwania badania nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiej hipoglikemii. Wprawdzie częstość występowania hipoglikemii w godzinach nocnych (tzn. liczba pacjentów, u których wystąpiło przynajmniej 1 takie zdarzenie) była w punkcie końcowym znacząco mniejsza w grupie leczonej eksenatydem [eksenatyd: 17% (44/253); mieszanka analogów insuliny: 25% (62/248); $p < 0,038$], jednak analiza wskaźników w obu grupach skorygowanych wobec wyjściowych wartości stężenia HbA_{1c} i kraju pochodzenia chorych nie wykazała w punkcie końcowym badania istotnych różnic częstości występowania epizodów hipoglikemii w czasie dnia (eksenatyd: $4,1 \pm 0,6$ zdarzenia/pacjentorok; mieszanka analogów insuliny: $4,4 \pm 0,7$ zdarzenia/pacjentorok) ani

w godzinach nocnych (eksenatyd: $0,6 \pm 0,2$ zdarzenia/pacjentorok; mieszanka analogów insuliny: $1,1 \pm 0,2$ zdarzenia/pacjentorok). Ogólne wskaźniki częstości występowania epizodów hipoglikemii zmniejszyły się w grupie leczonej eksenatydem po redukcji dawek pochodnych sulfonilomocznika (średnia \pm SD: przed redukcją dawki pochodnej sulfonilomocznika: $26,9 \pm 43,4$ zdarzenia/pacjentorok; po redukcji dawki: $6,1 \pm 8,3$ zdarzenia/pacjentorok).

Dyskusja

Wyniki omawianego badania porównawczego, trwającego 52 tygodnie, wykazały, że przyjmowany 2 razy dziennie eksenatyd ma podobne działanie hipoglikemizujące jak mieszanka analogów insuliny aspart, o czym świadczy obniżenie stężenia HbA_{1c} w trakcie leczenia (ryc. 2, tab. 2). Niniejsze badanie jest najdłużej trwającym kontrolowanym badaniem dotyczącym eksenatydu, a jego wyniki są zbieżne z rezultatami innego badania porównawczego (z insuliną glarginą) [12] oraz z wynikami 30-tygodniowych badań klinicznych z grupami kontrolnymi i placebo, a także otwartych faz przedłużonych, będących ich kontynuacją [8–11]. Zbieżność wyników jest najlepiej widoczna w postaci postępującego spadku masy ciała u chorych leczonych eksenatydem (ryc. 2) wobec przyrostu masy ciała pacjentów leczonych insuliną, który odnotowano zarówno w trakcie niniejszego badania, jak i podczas wcześniejszych prób [12, 17–20]. Wyniki prowadzonych ostatnio badań porównawczych z użyciem insuliny są o tyle ważne, że rozpoczynanie insulinoterapii od preparatów długodziałających, tak jak w przypadku badania prowadzonego przez Heinego i wsp. [12], lub od mieszanek analogów insuliny jest obecnie zalecaną metodą leczenia hipoglikemizującego u chorych na cukrzycę typu 2, u których leki doustne nie zapewniają optymalnej kontroli metabolicznej [21].

Eksenatyd uważa się za alternatywę dla włączenia insuliny w leczeniu hipoglikemicznym. Lek ten ma własności znacznie różniące go od profilu działania insuliny. W trakcie niniejszego badania wzrost glikemii oraz szczytowe stężenia glukozy po śniadaniu i kolacji, dwóch posiłkach, przed którymi pacjenci przyjmowali eksenatyd/insulinę, uległy istotnemu obniżeniu w grupie leczonej eksenatydem (ryc. 3), co świadczy o lepszej kontroli glikemii po posiłkach. Możliwość regulacji glikemii poposiłkowej uważa się za istotny element ogólnej kontroli glikemii [22, 23], a także za czynnik zmniejszający ryzyko wystąpienia powikłań cukrzycy [24]. Mieszanki analogów insuliny cechują się wygodnym dla pacjenta schematem dawkowania w porach posiłków i zapewniają kon-

trolę glikemii zarówno na czczo, jak i po jedzeniu [25, 26]. Co ciekawe, wyniki niniejszego badania sugerują, że eksenatyd jest równie skuteczny pod względem kontroli glikemii na czczo jak mieszanka analogów insuliny, ale odznacza się korzystniejszym profilem hipoglikemizującym po posiłkach. Powyższe dane mogą ułatwić proces podejmowania decyzji terapeutycznych (eksenatyd czy insulina) w przypadku pacjentów, u których metformina lub pochodne sulfonilomocznika nie pozwalają kontrolować glikemii w odpowiedni sposób.

W trakcie niniejszego badania insulinę dawkowano według wyników samodzielnych oznaczeń glikemii przez pacjentów, a zmian dokonywano podczas kolejnych wizyt u lekarzy prowadzących. Wprawdzie możliwość dowolnych modyfikacji dawek insuliny wydaje się korzystniejsza w optymalizacji leczenia, jednak standardowe dawkowanie eksenatydu 2 razy na dobę jest wygodne dla pacjenta. Powstaje pytanie, czy zmiany dawek insuliny nie powinny być bardziej intensywne, co mogłoby umożliwić lepszą kontrolę glikemii. Chociaż uczestników niniejszego badania zachęcano do zwiększania dawek insuliny do najwyższych stosowanych wartości, dobowe dawki insuliny w punkcie końcowym badania oraz odsetek pacjentów, którzy osiągnęli zakładany cel metaboliczny ($HbA_{1c} \leq 7,0\%$), były ogólnie mniejsze niż we wcześniejszych badaniach klinicznych z użyciem gotowych mieszanek insulin [20, 26–28]. Oprócz rozbieżności, jakie cechują wszystkie otwarte próby [29], na końcową niską wartość średniej dawki insuliny w tym badaniu mogło wpływać wiele innych czynników. Na przykład protokół niniejszego badania nie narzucał schematu zmian dawkowania insuliny, a jego uczestnicy kierowali się wartościami glikemii na czczo i po posiłkach, próbując ustalić optymalny stan równowagi między kontrolą glikemii a ryzykiem hipoglikemii, zgodnie z zasadami najlepszej praktyki klinicznej. Ponadto obawa przed możliwością wystąpienia epizodów hipoglikemii lub istotnego przyrostu masy ciała mogła powstrzymać uczestników przed dalszym zwiększaniem dawek insuliny. Należy także zauważyć, że chorzy uczestniczący w niniejszym badaniu kontynuowali leczenie metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika, natomiast we wcześniej prowadzonych badaniach zaprzestawano podawanie obu tych grup leków [27] lub kontynuowano podawanie wyłącznie metforminy [20, 26, 28].

Długi czas trwania jest oczywiście istotną zaletą niniejszego badania. Podawanie eksenatydu i mieszanki analogów insuliny w czasie badania powinno ściśle odzwierciedlać ich rzeczywiste stosowanie, zwłaszcza poprzez uwzględnienie potencjalnie

zachowawczych schematów dawkowania insuliny, jak wspomniano wcześniej. Mimo wszystko, gotowe mieszanki analogów insuliny mogą być najbardziej odpowiednimi preparatami do porównań z eksenatydem, ponieważ oba leki są wstrzykiwane podskórnie 2 razy na dobę o tych samych porach oraz mogą mieć korzystny wpływ na wielkość glikemii na czczo i po posiłkach.

Zgodnie z doniesieniami wynikającymi z ostatnio prowadzonych badań dotyczących eksenatydu [8–12], w trakcie niniejszej próby stwierdzono znaczny i postępujący spadek masy ciała (ryc. 2) związany z przyjmowaniem leku, w przeciwieństwie do przyrostów masy ciała powszechnie obserwowanych podczas rozpoczynania insulinoterapii [20]. Co ciekawe, stężenie HbA_{1c} nie obniżało się dalej między 16. a 52. tygodniem badania (ryc. 2) mimo spadku masy ciała, jaki następował w tym okresie (ryc. 2), co wskazuje, że wspomniany spadek masy ciała nie był wystarczająco duży, aby znacząco wpływać na kontrolę glikemii. Należy też odnotować, że spadek masy ciała o podobnej skali nastąpił zarówno w grupie pacjentów zgłaszających występowanie działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, jak i wśród pacjentów bez takich zaburzeń. Powyższa obserwacja jest zgodna z wynikami trwającej 82 tygodnie otwartej fazy przedłużonej, będącej kontynuacją klinicznych badań kontrolowanych placebo [11]. Wydaje się więc, że żołądkowo-jelitowe działania niepożądane nie były same istotną przyczyną spadku masy ciała u pacjentów leczonych eksenatydem. Lek ten może raczej wywierać w tym kierunku inny wpływ, głównie poprzez ograniczenie dostaw energii w mechanizmie podobnym do działania GLP-1 [30, 31], to znaczy poprzez ośrodkową regulację apetytu, uczucia sytości i przyjmowania pokarmów, może więc mieć korzystne działanie zbliżone do efektów stosowania diety leczniczej. Dostępne obecnie dane pochodzące z prób otwartych, będących kontynuacją badań klinicznych z zastosowaniem eksenatydu [32], wskazują, że spadek masy ciała w trakcie stosowania leku może się utrzymywać i postępować do 2 lat. Należy zauważyć, że dotychczas w pełni nie poznano i nie wyjaśniono odległych konsekwencji postępującego spadku masy ciała u chorych leczonych eksenatydem pod względem kontroli glikemii i efektów ogólnoustrojowych, zwłaszcza że związki stymulujące efekt inkretynowy są pierwszą dostępną obecnie klasą leków wykazujących wspomniane działanie. Uwzględniając jednak osiową rolę otyłości w patofizjologii cukrzycy typu 2 [33] oraz rozwój powikłań sercowo-naczyniowych na tle czynników ryzyka związanych z otyłością [34–38],

dostępność leków hipoglikemizujących, które mogą także zapobiegać dalszemu rozwojowi tych czynników ryzyka, może być istotną zaletą terapeutyczną i mieć duże znaczenie, zwłaszcza dla pacjentów od dawna starających się schudnąć.

Ogólny profil bezpieczeństwa eksenatydu, jaki określono na podstawie niniejszego badania, nie różni się zasadniczo od charakterystyk z poprzednich badań klinicznych [8–12], a odsetek pacjentów, którzy wycofali się w trakcie leczenia, jest podobny do wskaźnika cytowanego w poprzednim doniesieniu poświęconym porównaniu skuteczności eksenatydu i insuliny (glargina) [12]. Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego występowały w trakcie niniejszego badania częściej w grupie osób leczonych eksenatydem niż w grupie pacjentów przyjmujących mieszkankę analogów insuliny i dotyczyły aż 1/3 badanych chorych. Większość powyższych incydentów była słabo lub umiarkowanie nasiloną, miała przemijający charakter i rzadko (5,1%) była przyczyną zaprzestania leczenia eksenatydem. Hipoglikemia występowała głównie w ciągu dnia, a żaden z epizodów nie miał charakteru ciężkiej hipoglikemii. Biorąc pod uwagę jednoczesne stosowanie metforminy i pochodnych sulfonilomocznika, występowanie epizodów hipoglikemii nie było zjawiskiem niespodziewanym ani w grupie leczonych insuliną, ani w grupie eksenatydu. Eksenatydy przyjmowane wyłącznie lub razem z metforminą nie zwiększa ryzyka wystąpienia hipoglikemii [9]. W przypadku prezentowanego badania za rolę pochodnych sulfonilomocznika w wywoływaniu epizodów hipoglikemii przemawia fakt rzadszego ich pojawiania się po zmniejszeniu dawki leku. Dlatego też bezpieczeństwo stosowania eksenatydu można zwiększyć, kojarząc go przede wszystkim z lekami, które nie wywołują hipoglikemii. Jednocześnie w przypadku insuliny prawdopodobieństwo wystąpienia hipoglikemii zmienia się odwrotnie proporcjonalnie do stopnia uzyskiwanej kontroli metabolicznej, a dalsza intensyfikacja leczenia może je zwiększyć.

Podsumowując, podawanie eksenatydu może stanowić alternatywę dla rozpoczęcia insulinoterapii w przypadku niedostatecznej kontroli glikemii w trakcie leczenia doustnymi środkami hipoglikemizującymi. Wiąże się to z faktem, że eksenatydy zapewniają ogólną kontrolę glikemii na poziomie porównywalnym jak mieszkanka analogów insuliny, a dodatkowo powoduje pożądaną klinicznie spadkę masy ciała. Prezentowane wyniki powinny stanowić podwaliny kolejnych badań klinicznych na szeroką skalę z użyciem eksenatydu, które mogłyby ustalić potencjalnie korzystny wpływ leku na różne punkty końcowe związane z występowaniem mikro- i makroangiopatii

u chorych na cukrzycę typu 2. Na przykład spadek ciśnienia tętniczego, jaki zaobserwowano w trakcie niniejszego badania, jest zbliżony z wynikami trwającej 82 tygodnie fazy przedłużonej badania klinicznego [11]. Autorzy cytowanego doniesienia odnotowali istotne zmniejszenie wartości ciśnienia rozkurczowego (–2,7 mm Hg) u osób leczonych eksenatydem. Uzasadnione jest więc podjęcie dalszych badań nad tym zjawiskiem i jego możliwym wpływem na rozwój cukrzycy oraz jej powikłań [39].

Podziękowania

Autorzy pragną wyrazić wdzięczność wszystkim pacjentom, lekarzom i całemu personelowi zaangażowanemu w przeprowadzenie niniejszego badania. Chcemy również podziękować za wsparcie techniczne i materialne następującym osobom: N. Yurgin, K. Gladkov, J. Burger, J. Reviriego, M. Mihm.

Dwoistość interesów

M.A. Nauck jest konsultantem w firmach Eli Lilly and Company i Amylin Pharmaceuticals, otrzymał grant na prowadzenie badań klinicznych z użyciem eksenatydu i honoraria za wykłady; był także zapraszany na kongresy w celu prezentacji wyników niniejszego badania. S. Duran jest badaczem uczestniczącym w próbach klinicznych w firmie Eli Lilly and Company and Amylin Pharmaceuticals. M. Trautmann, A. Festa, R. Brodows, D. Johns i J. Northrup są pracownikami i/lub udziałowcami firmy Eli Lilly and Company. D. Kim jest pracownikiem i udziałowcem w firmie Amylin Pharmaceuticals. Firmy Eli Lilly and Company i Amylin Pharmaceuticals są zaangażowane w prace nad rozwojem preparatu eksenatydu.

PIŚMIENICTWO

1. Drucker D.J. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2929–2940.
2. Kendall D.M., Kim D., Maggs D. Incretin mimetics and dipeptidyl peptidase-IV inhibitors: a review of emerging therapies for type 2 diabetes. *Diabetes Technol. Ther.* 2006; 8: 385–396.
3. Joy S.V., Rodgers P.T., Scates A.C. Incretin mimetics as emerging treatments for type 2 diabetes. *Ann. Pharmacother.* 2005; 39: 110–118.
4. Nielsen L.L., Young A.A., Parkes D.G. Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4): a potential therapeutic for improved glycemic control of type 2 diabetes. *Regul. Pept.* 2004; 117: 77–88.
5. Keating G.M. Exenatide. *Drugs* 2005; 65: 1681–1692.
6. Tourrel C., Bailbe D., Meile M.J. i wsp. Glucagon-like peptide-1 and exendin-4 stimulate beta-cell neogenesis in streptozotocin-treated newborn rats resulting in persistently improved glucose homeostasis at adult age. *Diabetes* 2001; 50: 1562–1570.
7. Xu G., Stoffers D.A., Habener J.F., Bonner-Weir S. Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting

- in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes* 1999; 48: 2270–2276.
8. Buse J.B., Henry R.R., Han J. i wsp. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2628–2635.
 9. DeFronzo R.A., Ratner R.E., Han J. i wsp. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1092–1100.
 10. Kendall D.M., Riddle M.C., Rosenstock J. i wsp. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005; 28: 1083–1091.
 11. Blonde L., Klein E.J., Han J. i wsp. Interim analysis of the effects of exenatide treatment on A1c, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2006; 8: 436–447.
 12. Heine R.J., Van Gaal L.F., Johns D. i wsp. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2005; 143: 559–569.
 13. Levy J.C., Matthews D.R., Hermans M.P. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care* 1998; 21: 2191–2192d.
 14. Wallace T.M., Levy J.C., Matthews D.R. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27: 1487–1495.
 15. Fineman M.S., Bicsak T.A., Shen L.Z. i wsp. Effect on glycemic control of exenatide (synthetic exendin-4) additive to existing metformin and/or sulfonylurea treatment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2370–2377.
 16. Piaggio G., Elbourne D.R., Altman D.G. i wsp. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *JAMA* 2006; 295: 1152–1160.
 17. UK Prospective Diabetes Study Group. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *UK Prospective Diabetes Study* 16. *Diabetes* 1995; 44: 1249–1258.
 18. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
 19. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–865.
 20. Raskin P., Allen E., Hollander P. i wsp. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care* 2005; 28: 260–265.
 21. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes. International Diabetes Federation, Brussels 2005.
 22. Bastyr E.J. III, Stuart C.A., Brodows R.G. i wsp. Therapy focused on lowering postprandial glucose, not fasting glucose, may be superior for lowering HbA1c. IOEZ Study Group. *Diabetes Care* 2000; 23: 1236–1241.
 23. de Veciana M., Major C.A., Morgan M.A. i wsp. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1237–1241.
 24. Monnier L., Lapinski H., Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA1c. *Diabetes Care* 2003; 26: 881–885.
 25. Garber A.J. Premixed insulin analogues for the treatment of diabetes mellitus. *Drugs* 2006; 66: 31–49.
 26. Malone J.K., Bai S., Campaigne B.N. i wsp. Twice-daily premixed insulin rather than basal insulin therapy alone results in better overall glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 2005; 22: 374–381.
 27. Janka H.U., Plewe G., Riddle M.C. i wsp. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 254–259.
 28. Schwartz S., Sievers R., Strange P. i wsp. Insulin 70/30 mix plus metformin versus triple oral therapy in the treatment of type 2 diabetes after failure of two oral drugs: efficacy, safety, and cost analysis. *Diabetes Care* 2003; 26: 2238–2243.
 29. Altman D., Schulz K., Moher D. i wsp. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 663–694.
 30. Flint A., Raben A., Astrup A., Holst J.J. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J. Clin. Invest.* 1998; 101: 515–520.
 31. Turton M.D., O'Shea D., Gunn I. i wsp. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature* 1996; 379: 69–72.
 32. Henry R.R., Ratner R.E., Stonehouse A.H. i wsp. Exenatide maintained glycemic control with associated weight reduction over two years in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2006; 55: A116 (streszczenie).
 33. Colditz G.A., Willett W.C., Rotnitzky A., Manson J.E. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann. Intern. Med.* 1995; 122: 481–486.
 34. Goldstein D.J. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1992; 16: 397–415.
 35. Janssen I., Katzmarzyk P.T., Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 79: 379–384.
 36. Mokdad A.H., Ford E.S., Bowman B.A. i wsp. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003; 289: 76–79.
 37. Van Gaal L.F., Wauters M.A., De Leeuw I.H. The beneficial effects of modest weight loss on cardiovascular risk factors. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1997; 21 (supl. 1): S5–S9.
 38. Zhu S., Wang Z., Heshka S. i wsp. Waist circumference and obesity-associated risk factors among whites in the third National Health and Nutrition Examination Survey: clinical action thresholds. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 76: 743–749.
 39. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br. Med. J.* 1998; 317: 703–713.