

Εισπνεόμενη Ινσουλίνη

**Σ. Παππάς
Α. Παπαζαφειροπούλου**

Περίληψη

Η συχνότητα του σακχαρώδη διαβήτη έχει λάβει διαστάσεις παγκόσμιας επιδημίας με αποτέλεσμα την αύξηση της ανάγκης εύρεσης νέων θεραπειών. Τα τελευταία 75 χρόνια η υποδόρια χορηγούμενη ινσουλίνη αποτελούσε τη μοναδική οδό χορήγησης ινσουλίνης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Στη διάρκεια των χρόνων αυτών έγιναν πολλές προσπάθειες για την εύρεση εναλλακτικών μορφών χορήγησης της ινσουλίνης. Το όνειρο της παρασκευής χαπιού ινσουλίνης *per os* δεν μπόρεσε να γίνει πραγματικότητα λόγω της αποδόμησης του μορίου από τις πεπτιδάσες του εντέρου. Η χορήγηση ινσουλίνης από τη ρινική οδό, αν και χαρακτηρίζεται από ταχεία απορρόφηση, έχει χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα, προκαλεί ρινικό ερεθισμό και έχει μικρό χρόνο δράσης. Η χορήγηση ινσουλίνης από τους πνεύμονες αποτελεί μια νέα οδό χορήγησης του φαρμάκου με παρόμοια αποτελέσματα με την υποδόρια χορηγούμενη ινσουλίνη στη γλυκαιμική ρύθμιση των ασθενών. Η οδός αυτή χορήγησης της ινσουλίνης παρουσιάζει τα πλεονεκτήματα της μεγάλης απορροφητικής επιφάνειας, της αγγειοβρίθειας και της μικρής αντιγονικότητας που παρουσιάζουν οι πνεύμονες. Η εισπνεόμενη ινσουλίνη, καθώς μειώνει σημαντικά τον αριθμό των ενέσεων στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 2, ενθαρρύνει μεγάλο αριθμό ασθενών να ξεκινήσει έγκαιρα ινσουλinoθεραπεία. Τα οφέλη από τη μεγαλύτερη αποδοχή και τον καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο των ασθενών είναι σημαντικά. Η εισπνεόμενη ινσουλίνη χορηγείται είτε σε σκόνη είτε σε υγρή μορφή με διαφορετικά συστήματα χορήγησης, από τα οποία κυριότερα είναι η Exubera και η AERx. Τα φαρμακοδυναμικά χαρακτηριστικά της εισπνεόμενης ινσουλίνης είναι συγκρίσιμα ή και καλύτερα από αυτά της υποδόριας χορηγούμενης ινσουλίνης ή των αναλόγων ταχείας δράσης. Η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου είναι της τάξης του 10%, με αποτέλεσμα να απαιτείται για την επίτευξη του ίδιου γλυκαιμικού αποτελέσματος 10-πλάσια δόση σε σχέση με την υποδόρια χορηγούμενη ινσουλίνη. Τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών δείχνουν ότι ο μεταβολικός έλεγχος που επιτυγχάνεται με την εισπνεόμενη ινσουλίνη είναι παρόμοιος με αυτόν της υποδόριας χορηγούμενης ινσουλίνης χωρίς να έχουν αναφερθεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Στην παρούσα ανασκόπηση γίνεται αναφορά στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της εισπνεόμενης ινσουλίνης και στις πιθανές ωφέλειές της από την προσθήκη της στη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη.

Η απομόνωση της ινσουλίνης από εκχυλίσματα παγκρέατος από τους Banting και Best το 1921 ήταν ένας από τους σημαντικότερους σταθμούς στην ιστορία του ΣΔ¹. Πολύ σύντομα μετά την ανακάλυψη της η ινσουλίνη χορηγήθηκε σε ένα 14χρονο διαβητικό αγόρι με εντυπωσιακά αποτελέσματα αποτελώντας έκτοτε τη μοναδική θεραπεία για εκατομμύρια ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔτ1) αλλά και για ασθενείς με σακ-

**Γ' Παθολογικό Τμήμα &
Διαβητολογικό Κέντρο
Γ.Ν. Νίκαιας – Πειραιά
«Άγιος Παντελεήμων»**

χαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2) που δεν ρυθμίζονται ικανοποιητικά με αντιδιαβητικά δισκία¹. Ωστόσο, ο φόβος των πολλών ενέσεων ινσουλίνης εξακολουθεί να αποτελεί τροχοπέδη στην ινσουλινοθεραπεία καθυστερώντας την έγκαιρη έναρξή της με δυσμενείς συνέπειες για τη γλυκαιμική ρύθμιση των ασθενών. Το παραπάνω οδήγησε, ήδη από την ανακάλυψη της ινσουλίνης, στην αναζήτηση εναλλακτικών μορφών χορήγησής της με κυριότερη την εισπνεόμενη ινσουλίνη.

Στην παρούσα ανασκόπηση θα γίνει αναφορά στις προσπάθειες για εύρεση εναλλακτικών τρόπων χορήγησης της ινσουλίνης με επικέντρωση στη χορήγησή της από τους πνεύμονες, στα υπάρχοντα συστήματα χορήγησης της εισπνεόμενης ινσουλίνης καθώς και στις κλινικές μελέτες που επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητά της.

Εναλλακτικοί τρόποι χορήγησης ινσουλίνης

1. Χορήγηση ινσουλίνης από το δέρμα. Είναι γνωστό ότι η ινσουλίνη μπορεί να απορροφηθεί από το δέρμα αφού παρακαμφθεί το φράγμα της κεράτινης στοιβάδας προκαλώντας ικανοποιητική μείωση της γλυκόζης πλάσματος. Για την απορρόφηση και την ταχύτερη δυνατή μεταφορά της ινσουλίνης διαμέσου του δέρματος, χωρίς να απαιτηθεί διάσπαση της κεράτινης στοιβάδας, χρησιμοποιήθηκαν με σχετική επιτυχία σε πειραματόζωα διάφορα τεχνικά μέσα, με κυριότερα την ιοντοφόρηση² και τους χαμηλής συχνότητας υπέρηχους³. Ωστόσο, οι παραπάνω τεχνικές δεν αποδείχθηκαν αποτελεσματικές και γρήγορα εγκαταλείφθηκαν.

2. Χορήγηση ινσουλίνης από το στόμα. Η χορήγηση της ινσουλίνης από το στόμα συντηρούσε για πολλά χρόνια το όνειρο για το «χάπι ινσουλίνης» που ωστόσο δεν έγινε πραγματικότητα. Οι ερευνητικές προσπάθειες χορήγησης ινσουλίνης από το στόμα απέτυχαν λόγω της πρωτεϊνόλυσης που υφίσταται η χορηγούμενη ινσουλίνη από τις πρωτεάσες του στομάχου και του λεπτού εντέρου. Ένας ακόμα ανασταλτικός παράγοντας για τη χορήγηση ινσουλίνης από το στόμα είναι η έλλειψη ειδικού συστήματος μεταφοράς του φαρμάκου μέσω του εντερικού τοιχώματος με αποτέλεσμα ο χρόνος απορρόφησής του, ιδίως μετά τα γεύματα, να είναι απρόβλεπτος^{4,5}.

3. Χορήγηση ινσουλίνης από τη ρινική οδό. Η χορήγηση της ινσουλίνης με αερόλυμα από τη ρινική οδό έχει ως αποτέλεσμα την ταχεία απορρόφησή της –η απορροφητική επιφάνεια του ρινικού επιθηλίου είναι 160 cm²– που οδηγεί σε ταχεία

αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης πλάσματος⁶. Ωστόσο, σε μακράς διάρκειας μελέτες σε άτομα με ΣΔτ2 και ΣΔτ1 στις οποίες χορηγήθηκε ινσουλίνη από τη ρινική οδό δεν παρατηρήθηκε βελτίωση της γλυκαιμικής ρύθμισης των ασθενών⁷ με αποτέλεσμα η προσπάθεια για τη χορήγηση της ινσουλίνης από τη ρινική οδό να τερατισθεί οριστικά.

4. Χορήγηση ινσουλίνης από τους πνεύμονες. Η πρώτη προσπάθεια χορήγησης ινσουλίνης μέσω των πνευμόνων έγινε το 1925 από τον Gäns-slen⁸ χωρίς όμως αξιολογικά αποτελέσματα. Το 1970 η πρωτοποριακή εργασία των Wigley et al. έδωσε νέα ώθηση στην προσπάθεια χορήγησης της ινσουλίνης διαμέσου των πνευμόνων⁹. Έκτοτε ακολούθησαν πολλές εξελίξεις-σταθμοί στην ιστορία της ινσουλινοθεραπείας για να φτάσουμε σήμερα στην κυκλοφορία της εισπνεόμενης ινσουλίνης.

Η πνευμονική οδός χορήγησης φαρμάκων είναι γνωστή από πολλές δεκαετίες και έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία διαφόρων πνευμονικών παθήσεων με κυριότερη το βρογχικό άσθμα. Έχει βρεθεί ότι η φαρμακοκινητική που παρουσιάζουν ουσίες που χορηγούνται μέσω των πνευμόνων είναι συγκρίσιμη με αυτή της ενδοφλέβιας χορήγησής τους¹⁰. Για παράδειγμα αναφέρεται ότι ο χρόνος επίτευξης της μέγιστης συγκέντρωσης τεστοστερόνης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μετά τη χορήγησή της διά της πνευμονικής οδού είναι λιγότερος από 2 min¹⁰. Η παρατήρηση αυτή είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στην περίπτωση της εισπνεόμενης ινσουλίνης. Επιπλέον, η χορήγηση της ινσουλίνης από τους πνεύμονες παρουσιάζει τα παρακάτω σημαντικά πλεονεκτήματα^{10,11}

- Η επιφάνεια του επιθηλίου των πνευμονικών κυψελίδων είναι περίπου 100 m² και περιέχει 500 εκατομμύρια τριχοειδή αρτηρίδια, προσφέροντας μια ιδιαίτερα μεγάλη απορροφητική επιφάνεια με πλούσιο αγγειακό δίκτυο.

- Η μεμβράνη των κυψελιδικών τριχοειδών χαρακτηρίζεται από αυξημένη διαπερατότητα.

- Οι πνεύμονες παρουσιάζουν μικρή αντιγονική ικανότητα και στερούνται πεπτιδασών που αποτελούν το βασικό μειονέκτημα της από του στόματος χορήγησης του φαρμάκου.

Τα μόρια της ινσουλίνης διαπερνούν το επιθήλιο των πνευμόνων διαμέσου των κυττάρων (trancytosis), μηχανισμός που βασίζεται κυρίως στη διαφορά συγκέντρωσης του μορίου μεταξύ των δύο επιφανειών και εξαρτάται από το πάχος του πνευμονικού επιθηλίου¹². Ωστόσο, ποικίλοι άλλοι παράγοντες, όπως είναι το είδος της αναπνοής, ο

όγκος του εισπνεόμενου αέρα και η αναπνευστική παύλα που ακολουθεί την εισπνοή επηρεάζουν την κατανομή της ινσουλίνης στο πνευμονικό παρέγχυμα. Πιο συγκεκριμένα, όσο μεγαλύτερος είναι ο όγκος του εισπνεόμενου αέρα τόσο πιο περιφερικά κατανέμονται τα μόρια της ινσουλίνης. Όμοια, η μεγάλη περίοδος αναπνευστικής παύλας έχει ως αποτέλεσμα την κατανομή της ινσουλίνης στα περιφερικά πνευμονικά τμήματα¹². Αντίθετα αύξηση της ροής του εισπνεόμενου αέρα προκαλεί εναπόθεση της ινσουλίνης στα ανώτερα τμήματα του αναπνευστικού δέντρου με αποτέλεσμα τη μειωμένη απορρόφησή τους στη συστηματική κυκλοφορία¹².

Από τα παραπάνω γίνεται εμφανές ότι το μέγεθος του μορίου της εισπνεόμενης ινσουλίνης έχει ιδιαίτερη σημασία για την εναπόθεσή της στους πνεύμονες και την είσοδό της στη συστηματική κυκλοφορία. Πιο συγκεκριμένα, μόρια μεγέθους μεγαλύτερα των 5 μm εναποτίθενται στον φάρυγγα και στους μεγάλους αεραγωγούς, ενώ αντίθετα μόρια μικρότερα από τα 1 μm δεν συγκρατούνται εντός των πνευμόνων και αποβάλλονται με την εκπνοή. Έχει βρεθεί ότι το ιδανικό μέγεθος για την εναπόθεση του φαρμάκου είναι τα 1 με 3 μm με πυκνότητα τα 1 gr/cm³¹³.

Πολλές μελέτες έδειξαν ότι η βιοδιαθεσιμότητα της εισπνεόμενης ινσουλίνης είναι της τάξης του 10%. Η απώλεια του 90% της εισπνεόμενης ινσουλίνης οφείλεται στο γεγονός ότι σημαντικό μέρος της χορηγούμενης ποσότητας παραμένει στον αεροθάλαμο του συστήματος χορήγησης μετά την εισπνοή καθώς στο στόμα και τον φάρυγγα¹⁴. Επιπλέον, τα μεγαλύτερα μόρια του φαρμάκου, όπως έχει ήδη αναφερθεί, παραμένουν στα ανώτερα τμήματα του αναπνευστικού συστήματος, ενώ τα μικρότερα αποβάλλονται στη φάση της εκπνοής¹⁴, και τέλος μέρος της ινσουλίνης που τελικά φτάνει στα πνευμονικά αρτηρίδια αποδομείται από τα μακροφάγα των πνευμόνων¹⁴.

Εισπνεόμενη ινσουλίνη – Κάπνισμα – Άσθμα

1. Κάπνισμα

Είναι γνωστό ότι στους καπνιστές η διαπερατότητα του πνευμονικού επιθηλίου είναι αυξημένη. Μελέτες έδειξαν ότι στους καπνιστές η χορήγηση εισπνεόμενων φαρμάκων έχει ως αποτέλεσμα την ταχύτερη επίτευξη μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα¹⁵. Προκειμένου για την εισπνεόμενη ινσουλίνη, αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ταχύτερη

απορρόφησή της και την επίτευξη νωρίτερα υψηλότερων συγκεντρώσεων στο πλάσμα με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υπογλυκαιμιών¹⁵. Αντίθετα το παθητικό κάπνισμα μειώνει την απορρόφηση της εισπνεόμενης ινσουλίνης¹⁵. Σε μελέτη με μη διαβητικούς καπνιστές χωρίς εμφανή πνευμονική νόσο παρατηρήθηκε περίπου 50% αύξηση του ρυθμού απορρόφησης της ινσουλίνης και μείωση κατά 40% του χρόνου που απαιτείται για την επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα¹⁵.

Σε μια άλλη μελέτη βρέθηκε ότι διακοπή του καπνίσματος για 1 εβδομάδα σε 20 άρρηνες καπνιστές (16 τσιγάρα/ημέρα), με μέση ηλικία τα 28 έτη, είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του ρυθμού απορρόφησης της ινσουλίνης κατά 50% χωρίς όμως παράλληλη αύξηση του χρόνου που απαιτείται για την επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα¹⁶. Όταν τα άτομα της μελέτης άρχισαν πάλι το κάπνισμα το παραπάνω αποτέλεσμα αναστράφηκε. Συμπερασματικά, ασθενείς που πρόκειται να αρχίσουν θεραπεία με εισπνεόμενη ινσουλίνη θα πρέπει να έχουν διακόψει το κάπνισμα τουλάχιστον για τους 6 προηγούμενους μήνες πριν από την έναρξη της ινσουλίνης¹⁵.

2. Άσθμα

Έχει βρεθεί ότι τα άτομα που πάσχουν από βρογχικό άσθμα παρουσιάζουν μικρότερη ικανότητα απορρόφησης της εισπνεόμενης ινσουλίνης. Σε μελέτη που περιλάμβανε άτομα χωρίς ΣΔ με μέτριο βαθμού άσθμα, βρέθηκε ότι η χορήγηση εισπνεόμενης ινσουλίνης σε μεγάλες δόσεις για 2-3 ημέρες, ακολουθήθηκε από επίτευξη μικρότερων συγκεντρώσεων πλάσματος σε σύγκριση με την ομάδα των ατόμων χωρίς άσθμα¹⁴. Το παραπάνω έχει ως αποτέλεσμα στα άτομα με ΣΔ και άσθμα να απαιτούνται μεγαλύτερες δόσεις εισπνεόμενης ινσουλίνης για να υπάρξει καλή γλυκαιμική ρύθμιση¹⁴.

Πιθανοί μηχανισμοί που εξηγούν τις παρατηρούμενες διαφορές στην απορρόφηση της εισπνεόμενης ινσουλίνης στους καπνιστές και στους ασθενείς με βρογχικό άσθμα περιλαμβάνουν τις αλλαγές της αιματικής ροής και της διαπερατότητας του βλεννογόνου των πνευμόνων καθώς και την προϋπάρχουσα φλεγμονή¹⁴.

3. Λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος

Οι λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος ενδέχεται να επηρεάζουν τη βιοδιαθεσιμότητα της εισπνεόμενης ινσουλίνης. Ωστόσο, σε μία μελέτη με την εισπνεόμενη ινσουλίνη AERx δεν παρατηρή-

θηκαν σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική ή τη φαρμακοδυναμική της κατά τη διάρκεια λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος¹⁷. Βέβαια, το παραπάνω αποτελεί ένα αρχικό εύρημα και χρήζει περισσότερων μελετών για την επιβεβαίωσή του.

Κλινικές μελέτες

1. Εισπνεόμενη ινσουλίνη σε άτομα με ΣΔτ1

Σε μια μελέτη φάσης III, διάρκειας 24 εβδομάδων, που αφορούσε ασθενείς με ΣΔτ1, συγκρίθηκε η χορήγηση εισπνεόμενης ινσουλίνης με την υποδόρια χορήγηση ινσουλίνης πριν από τα γεύματα σε συνδυασμό με μία δόση ινσουλίνης NPH το πρωί και μια δόση το βράδυ¹⁸. Στο τέλος της μελέτης οι ασθενείς που έλαβαν την εισπνεόμενη ινσουλίνη πέτυχαν παρόμοια μείωση της HbA_{1c} (-0,3%) σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε την υποδόρια ινσουλίνη (-0,1%). Τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας ήταν μικρότερα στην ομάδα της εισπνεόμενης ινσουλίνης, ενώ τα επεισόδια υπογλυκαιμίας και οι μεταγευματικές τιμές σακχάρου ήταν παρόμοιες και στις δύο ομάδες¹⁸.

Σε μια πρόσφατα δημοσιευμένη εργασία συγκρίθηκε η εισπνεόμενη ινσουλίνη με την ανθρωπίνη ινσουλίνη regular σε συνδυασμό με βασική ινσουλίνη (εντατικοποιημένο σχήμα) σε ασθενείς με ΣΔτ1 για 6 μήνες¹⁹. Στο τέλος της μελέτης παρατηρήθηκε παρόμοια μείωση της HbA_{1c} και στις δύο ομάδες (-0,3% και -0,1% αντίστοιχα). Στην ομάδα της εισπνεόμενης ινσουλίνης παρατηρήθηκαν λι-

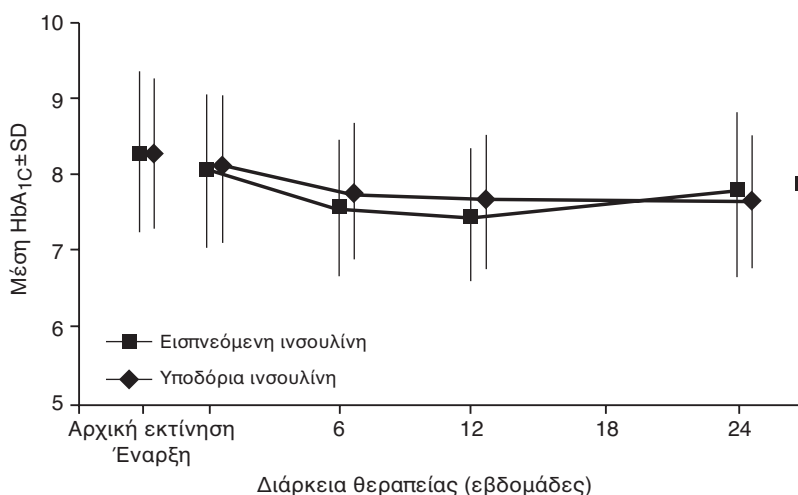
γότερα επεισόδια υπογλυκαιμίας και καλύτερες τιμές γλυκόζης νηστείας¹⁹.

Σε μια άλλη μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων, στην οποία συμμετείχαν 334 άτομα με ΣΔτ1, συγκρίθηκε η χορήγηση εισπνεόμενης ινσουλίνης πριν τα γεύματα σε συνδυασμό με βραδινή χορήγηση ινσουλίνης ultralente με τη χορήγηση ενέσεων ινσουλίνης σε συνδυασμό με δύο ή τρεις δόσεις ινσουλίνης NPH²⁰. Και στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκε παρόμοια μείωση της HbA_{1c} και στις δύο ομάδες (Εικ. 1).

2. Εισπνεόμενη ινσουλίνη σε άτομα με ΣΔτ2

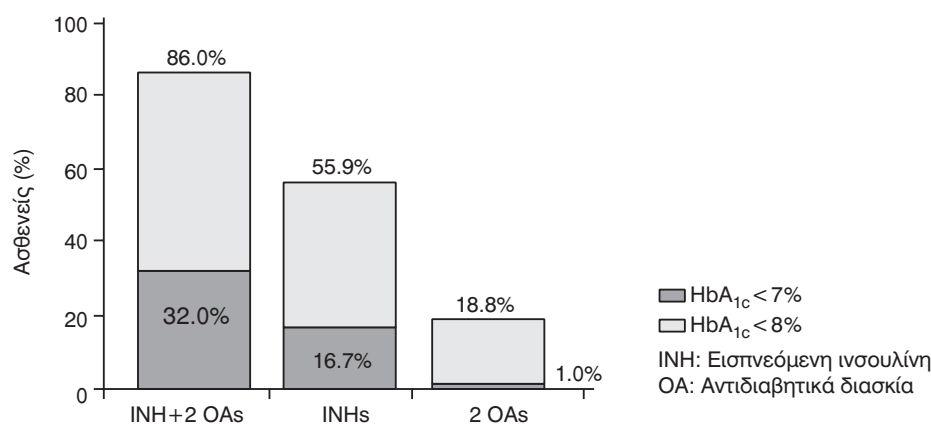
Σε 299 άτομα με ΣΔτ2 βρέθηκε ότι θεραπεία διάρκειας 6 μηνών με εισπνεόμενη ινσουλίνη σε συνδυασμό με μια δόση βραδινής ινσουλίνης ultralente ή δύο δόσεων ινσουλίνης NPH είχε παρόμοια αποτελέσματα στη μείωση της HbA_{1c} σε σύγκριση με τη θεραπεία με τον συνδυασμό ταχείας δράσης ινσουλίνης regular και ινσουλίνης ultralente ή NPH²¹. Οι ασθενείς που έλαβαν την εισπνεόμενη ινσουλίνη παρουσίασαν λιγότερα επεισόδια υπογλυκαιμίας (1,4 έναντι 1,6 ανά μήνα, αντίστοιχα), ενώ μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών πέτυχε τον στόχο της HbA_{1c} <7%²¹.

Σε μελέτη διάρκειας 3 μηνών, 68 ασθενείς με ΣΔτ2 που παρουσίαζαν φτωχό γλυκαιμικό έλεγχο τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες²². Η μία συνέχισε την υπάρχουσα θεραπευτική αγωγή (n=36), ενώ η άλλη ομάδα έλαβε εισπνεόμενη ινσουλίνη πριν από τα γεύματα (n=32). Στο τέλος της μελέτης η ομάδα που έλαβε εισπνεόμενη ινσουλίνη παρουσία-



Προσαρμογή από Quattrin 2004

Εικ. 1. Αποτελεσματικότητα της εισπνεόμενης ινσουλίνης ως προς τη μείωση της HbA_{1c} συγκρινόμενη με υποδόρια ινσουλίνη σε ασθενείς με ΣΔτ1.

Πίνακας 1. Εισπνεόμενη ινσουλίνη σε ΣΔτ2 επί αποτυχίας των αντιδιαβητικών δισκίων.

Προσαρμογή από Barnett 2005

σε μεγαλύτερη μείωση της HbA_{1c} καθώς και των επιπέδων γλυκόζης νηστείας²².

Σε μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα της εισπνεόμενης ινσουλίνης σε συνδυασμό με την από του στόματος αντιδιαβητική αγωγή²³. Ασθενείς που έλαβαν μετφορμίνη ή σουλφονουλουρία και είχαν φτωχό γλυκαιμικό έλεγχο τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε εισπνεόμενη ινσουλίνη είτε από του στόματος επιπλέον αντιδιαβητική αγωγή (μετφορμίνη ή γλιβενκλαμίδα). Βρέθηκε ότι στην ομάδα της εισπνεόμενης ινσουλίνης η μείωση της HbA_{1c} ήταν στατιστικά σημαντικότερη (-2,7% έναντι 2,4% για τη μετφορμίνη, $p=0,002$ και -2,9% έναντι -2,6% για τη γλιβενκλαμίδα $p=0,004$)²³ (Πίν. 1).

Ασφάλεια – παρενέργειες της εισπνεόμενης ινσουλίνης

1. Υπογλυκαιμία

Η κυριότερη ανεπιθύμητη ενέργεια και της εισπνεόμενης ινσουλίνης είναι η υπογλυκαιμία. Ωστόσο, οι υπάρχουσες μελέτες δείχνουν ότι τα υπογλυκαιμικά επεισόδια που παρατηρούνται με την εισπνεόμενη ινσουλίνη είναι παρόμοια ή και λιγότερα σε σχέση με αυτά που παρατηρούνται με την υποδόρια χορηγούμενη ινσουλίνη²⁴. Σε σύγκριση με την από του στόματος αντιδιαβητική αγωγή, η εισπνεόμενη ινσουλίνη χαρακτηρίζεται από περισσότερα επεισόδια υπογλυκαιμιών. Μελέτη σε ασθενείς με ΣΔτ2 έδειξε ότι η ομάδα που έλαβε εισπνεόμενη ινσουλίνη παρουσίασε περισσότερα επεισόδια υπογλυκαιμιών σε σύγκριση με

την ομάδα που βρίσκονταν σε αγωγή με αντιδιαβητικά δισκία μόνο²⁵.

2. Βήχας – Δύσπνοια

Κλινικές δοκιμές με ασθενείς με ΣΔτ1 και ΣΔτ2 έδειξαν ότι αυτοί που έλαβαν εισπνεόμενη ινσουλίνη παρουσίασαν βήχα σε ποσοστό της τάξης του 9,6% σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (1%) και δύσπνοια σε ποσοστό που κυμαινόταν από 1,2% έως 2,8%, ενώ στην ομάδα ελέγχου το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 0,5% με 0,8%²⁵. Και οι δύο τύποι ανεπιθύμητων ενεργειών χαρακτηρίστηκαν από τους ασθενείς ως ήπιες έως μέτριες ως προς τον βαθμό σοβαρότητας και παρουσίασαν μείωση με την πάροδο του χρόνου, ενώ δεν συσχετίστηκαν με επιβάρυνση των πνευμονικών λειτουργιών²⁵. Ο βήχας εμφανίζεται αμέσως μετά την εισπνοή και σπάνια είναι νυκτερινός. Το ποσοστό των ασθενών που διέκοψε την εισπνεόμενη ινσουλίνη λόγω του βήχα ήταν μικρότερο του 1% και λόγω της δύσπνοιας κάτω από 0,4%²⁵.

3. Παραγωγή αντισωμάτων

Οι μεγάλες δόσεις εισπνεόμενης ινσουλίνης που απαιτούνται για την επίτευξη γλυκαιμικού ελέγχου πιθανά να προκαλούν την ενεργοποίηση του ανοσολογικού συστήματος των πνευμόνων και την παραγωγή αντισωμάτων²⁵. Σε μελέτες σε ανθρώπους παρατηρήθηκε παροδική αύξηση των αντισωμάτων της τάξης IgG, και μάλιστα με μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στους ασθενείς με ΣΔτ1 από ό,τι στους ασθενείς με ΣΔτ2, σε σύ-

γκριση με τους ασθενείς που έλαβαν υποδόρια ινσουλίνη²⁵. Ωστόσο, δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του τίτλου των αντισωμάτων και της HbA_{1c} των τιμών γλυκόζης πλάσματος νηστείας, των τιμών της μεταγευματικής γλυκόζης και την επεισοδίων υπογλυκαιμίας²⁵. Επιπλέον, δεν βρέθηκαν συσχετίσεις μεταξύ του τίτλου των αντισωμάτων, αλλαγών της πνευμονικής λειτουργίας και της εμφάνισης παρενεργειών, όπως είναι ο βήχας και οι δερματίτιδες. Τα κυκλοφορούντα αντισώματα προκάλεσαν τοπική αλλεργική αντίδραση στο 2% των ασθενών και συστηματική αλλεργική αντίδραση μόνο στο 0,1%²⁵.

Σε μια μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων, 45 ασθενείς με ΣΔτ1 έλαβαν ινσουλίνη NPH σε συνδυασμό με εισπνεόμενη ινσουλίνη ή υποδόρια χορηγούμενη ινσουλίνη στα γεύματα²⁶. Στην ομάδα της εισπνεόμενης ινσουλίνης παρατηρήθηκαν υψηλότερες συγκεντρώσεις κυκλοφορούντων αντισωμάτων χωρίς, όμως, να επηρεάζονται τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης και ο συνολικός γλυκαιμικός έλεγχος των ασθενών²⁶.

4. Αλλαγές στην πνευμονική λειτουργία

Μελέτες φάσης II και III έδειξαν ότι η χρήση της εισπνεόμενης ινσουλίνης σε ασθενείς με ΣΔ είχε μικρή επίδραση στην πνευμονική λειτουργία τους, η οποία μάλιστα ήταν αναστρέψιμη μετά από περιοδική διακοπή του φαρμάκου²⁵. Σε μια μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων όπου συγκρίθηκε ομάδα ασθενών που ελάμβανε εισπνεόμενη ινσουλίνη με ομάδα ασθενών που έλαβε υποδόρια χορηγούμενη ινσουλίνη βρέθηκε ότι στην ομάδα της εισπνεόμενης ινσουλίνης παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μεταβολή του FEV₁ (Forced Expiratory Volume in 1 min, FEV₁)²⁷. Ωστόσο, η παραπάνω διαφορά στον FEV₁ παρατηρήθηκε μόνο για τις δύο πρώτες εβδομάδες της θεραπείας και δεν παρουσίασε αύξηση στη συνέχεια²⁷. Η μόνη μεταβολή των πνευμονικών λειτουργιών σε ασθενείς που έλαβαν εισπνεόμενη ινσουλίνη αφορούσε τη μείωση της διαχυτικής ικανότητας του μονοξειδίου του άνθρακα [DLCO (ml/min/mmHg)]¹⁸. Ωστόσο, η παραπάνω διαταραχή ήταν προσωρινή, δεν εξελίχθηκε πέραν των 2 συνεχόμενων χρόνων χορήγησης και ήταν αναστρέψιμη με τη διακοπτόμενη χορήγηση του φαρμάκου¹⁸. Τα αποτελέσματα των μελετών δείχνουν ότι η μακροχρόνια θεραπεία με εισπνεόμενη ινσουλίνη δεν επηρεάζει σημαντικά την πνευμονική λειτουργία των ασθενών²⁵.

5. Βάρος σώματος

Σε σχέση με τα αντιδιαβητικά δισκία οι ασθενείς που έλαβαν εισπνεόμενη ινσουλίνη παρουσίασαν, όπως άλλωστε αναμενόταν, μεγαλύτερη αύξηση του σωματικού τους βάρους²². Όταν η εισπνεόμενη ινσουλίνη συγκρίθηκε με τη χορήγηση ταχείας δράσης ινσουλίνης υποδοριώς σε ασθενείς με τύπου 1 και 2 διαβήτη βρέθηκε ότι η προκαλούμενη αύξηση του σωματικού βάρους των ασθενών ήταν μικρότερη στους ασθενείς που χρησιμοποίησαν την εισπνεόμενη ινσουλίνη²⁸.

6. Τοξικές επιδράσεις – Ογκογένεση

Αρκετή συζήτηση γίνεται σχετικά με την πιθανότητα καρκινογένεσης καθώς είναι γνωστό ότι η ινσουλίνη είναι αυξητικός παράγοντας και μπορεί να επάγει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του πνευμονικού επιθηλίου, ιδίως σε άτομα που είναι εκτεθειμένα σε ογκογόνες ουσίες, όπως είναι οι καπνιστές. Ωστόσο, οι μέχρι σήμερα υπάρχουσες κλινικές μελέτες τόσο στον άνθρωπο όσο και στα πειραματόζωα δεν έχουν επιβεβαιώσει την παραπάνω υπόθεση. Εδώ θα πρέπει να σημειωθεί ότι η ποσότητα της ινσουλίνης που φτάνει στις κυψελίδες είναι πολύ μικρή (4-5 mg/ημέρα)¹² και κατά συνέπεια ο ενδεχόμενος κίνδυνος καρκινογένεσης ιδιαίτερα μικρός.

Συστήματα χορήγησης εισπνεόμενης ινσουλίνης

A. Το σύστημα AERxiDMS χορηγεί την ινσουλίνη μέσω ειδικής ηλεκτρονικής συσκευής, η οποία παρέχει τη δυνατότητα ελέγχου των δόσεων καθώς το φάρμακο μεταφέρεται στον πνεύμονα μόνο όταν η αναπνοή είναι ορθή²⁹. Η βιοδιαθεσιμότητα της εισπνεόμενης ινσουλίνης AERxiDMS είναι της τάξης του 13-17%²⁹. Το σύστημα AERxiDMS βρίσκεται ακόμα σε κλινικές μελέτες φάσης III και αποτελεί τη δεύτερη συσκευή εισπνεόμενης ινσουλίνης που πρόκειται να προστεθεί στη φαρέτρα της αντιδιαβητικής αγωγής.

B. Στο σύστημα Promax η ινσουλίνη είναι ενσωματωμένη σε μικροσώματα μεγέθους 1-5 μm. Το σύστημα βρίσκεται ακόμα στο στάδιο των προκλινικών δοκιμών¹².

Γ. Το σύστημα AIR βρίσκεται σε κλινικές μελέτες φάσης II. Το σύστημα αυτό διαθέτει τεχνολογία που μπορεί να παρέχει την ινσουλίνη σε μόρια πυκνότητας κάτω από 0,4 g/cm³, γεγονός που τους επιτρέπει την αποτελεσματική μεταφορά τους στους

πνεύμονες με διάρκεια δράσης έως 96 ώρες³⁰.

Δ. Το σύστημα Technosphere Insulin System περιέχει ινσουλίνη σε κρυσταλλική ξηρά σκόνη με μορφή σφαιριδίων διαμέτρου 0,4-5,8 μm. Χορηγείται με απλή συσκευή που χρησιμοποιείται και για το βρογχικό άσθμα και έχει βιοδιαθεσιμότητα της τάξης του 15-26%. Στην Ευρώπη η συσκευή βρίσκεται σε κλινικές μελέτες φάσης II και III³¹.

E. Exubera. Η εισπνεόμενη ινσουλίνη Exubera έχει ολοκληρώσει τις κλινικές δοκιμές φάσης III³². Η συσκευή της Exubera χορηγεί ανθρώπινη ανασυνδυασμένη ινσουλίνη μέσω των πνευμόνων με εισπνοή από το στόμα με χρήση του blister της Exubera και παρουσιάζει τα πλεονεκτήματα της δυνατότητας χορήγησης μεγάλων δόσεων ινσουλίνης, της σταθερότητας σε θερμοκρασία δωματίου και της χαμηλής ευπάθειας σε ανάπτυξη μικροβίων.

Η Exubera είναι ινσουλίνη ταχείας δράσης σε μορφή σκόνης η οποία περιέχεται σε κάψουλες (blisters) διαφορετικής δοσολογίας (1 και 3 mg). Για τη χρησιμοποίησή της απαιτείται ειδικός νεφελοποιητής που παράγει ένα κύμα συμπιεσμένου αέρα το οποίο μετατρέπει τη σκόνη σε νέφος (μέσου όγκου 200 cm³) για να γίνει στη συνέχεια η εισπνοή του και η μεταφορά του στους πνεύμονες. Για τη σωστή και αποτελεσματική χρησιμοποίηση της συσκευής απαιτείται από τον ασθενή απλώς μια βαθιά αργή εισπνοή χωρίς τους περιορισμούς των υπόλοιπων νεφελοποιητών³².

Φαρμακοκινητική – Φαρμακοδυναμικό προφίλ

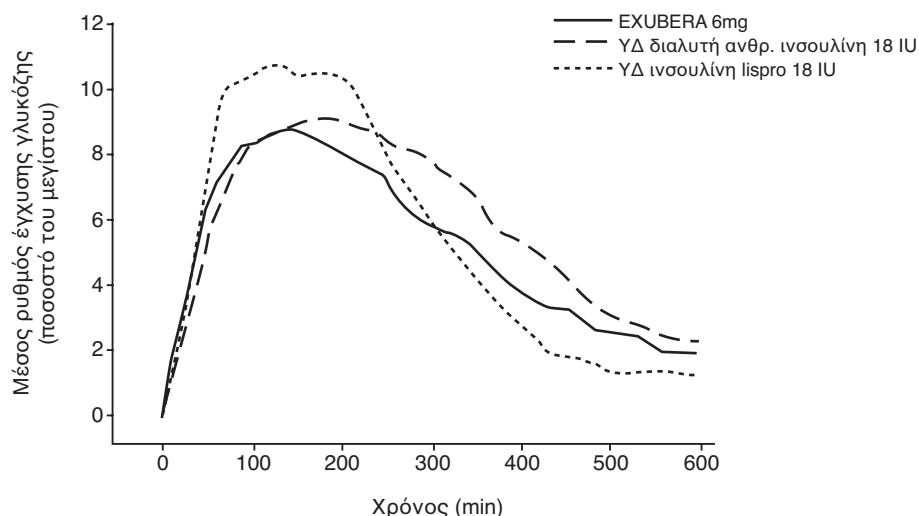
Η χορήγηση της Exubera σε ασθενείς με ΣΔ προκαλεί την εναπόθεση ποσότητας ινσουλίνης εντός των πνευμόνων που αντιστοιχεί σε 2 με 3 φορές τις αντίστοιχες ποσότητες που χρησιμοποιείται για την υποδόρια χορήγηση³². Και αυτό γιατί έχει υπολογιστεί ότι μόνο το ένα τρίτο από τη συνολική ποσότητα εισπνεόμενης ινσουλίνης απορροφάται από τους πνεύμονες λόγω της χαμηλής βιοδιαθεσιμότητας (περίπου 10%) του φαρμάκου³². Μεγάλο μέρος της εισπνεόμενης ινσουλίνης, περίπου το 50-80%, χάνεται στις ανώτερες αναπνευστικές οδούς ή εκπνέεται. Αυτό σημαίνει ότι απαιτούνται 10πλάσιες ποσότητες ινσουλίνης σε σχέση με την υποδόρια χορηγούμενη ινσουλίνη. Ωστόσο, σε αντίθεση με την υποδόρια χορήγηση της ινσουλίνης, η ινσουλίνη Exubera κατανέμεται στη μεγάλη σε έκταση επιφάνεια του πνευμονικού επιθηλίου (> 100 m²) σε ποσότητα που φτάνει τα 1 με 20 mg και χωρίς να συσσωρεύεται³³.

Η ανάλυση του φαρμακοκινητικού προφίλ της Exubera, όπως προκύπτει από 5 μεγάλες κλινικές δοκιμές, δείχνει ότι το φάρμακο απορροφάται γρήγορα από το πνευμονικό επιθήλιο προς τη συστηματική κυκλοφορία, με επίτευξη μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα (t_{max}) μέσα σε 5 με 60 min από τη χορήγησή του³². Το παραπάνω αποτελεί ένα από τα βασικότερα πλεονεκτήματα της Exubera έναντι της υποδορίως χορηγούμενης ινσουλίνης, όπου η μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα επιτυγχάνεται σε 30-60 min³².

Η Exubera παρουσιάζει παρόμοια φαρμακοκινητική με την ινσουλίνη που παράγεται από το πάγκρεας ως απάντηση στα γεύματα. Μελέτες σε ασθενείς με ΣΔ1 και ΣΔ2 έδειξαν ότι η εισπνεόμενη ινσουλίνη έχει πιο γρήγορη απορρόφηση σε σύγκριση με την υποδόρια χορηγούμενη. Σε μια μελέτη σε 17 υγιείς εθελοντές μελετήθηκε το φαρμακοδυναμικό προφίλ της ινσουλίνης Exubera, της ταχείας δράσης ινσουλίνης και της ινσουλίνης lispro³⁴. Η έναρξη της δράσης ήταν 32 min έναντι 48 min και 41 min, αντίστοιχα. Ο χρόνος που απαιτείται για να επιτευχθεί η μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα είναι παρόμοιος με τον αντίστοιχο που απαιτείται για τα ανάλογα ταχείας δράσης, τις ινσουλίνες lispro και aspart³⁴. Η διάρκεια δράσης της Exubera είναι ελάχιστα μεγαλύτερη από την αντίστοιχη των ινσουλινών lispro και aspart (4-6 ώρες έναντι 3-5 ώρες, αντίστοιχα) αλλά ελάχιστα μικρότερη από τον αντίστοιχο της ταχείας δράσης ινσουλίνης (4-6 ώρες έναντι 8 ώρες, αντίστοιχα)³⁴ (Εικ. 2).

Αποτελεσματικότητα Exubera

Η αποτελεσματικότητα της ινσουλίνης Exubera εκτιμήθηκε με μελέτες φάσης II και III, που περιέλαβαν συνολικά 3.200 άτομα με ΣΔ1 και ΣΔ2 και με παρακολούθηση που έφτασε τα 7 χρόνια³⁵⁻³⁷. Μελετήθηκαν η HbA_{1c}, η γλυκόζη πλάσματος νηστείας και η μεταγευματική γλυκόζη, ο σχηματισμός αντισωμάτων, ο έλεγχος των πνευμονικών λειτουργιών και η αποδοχή ικανοποίησης των ασθενών. Αποκλείστηκαν από τη μελέτη καπνιστές, ασθενείς με άσθμα και πάσχοντες από σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ή άλλη σοβαρή υποκείμενη πνευμονοπάθεια. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών έδειξαν ότι ο μεταβολικός έλεγχος που επιτυγχάνεται με τη χρήση της εισπνεόμενης ινσουλίνης είναι καλύτερος του αντίστοιχου με τα αντιδιαβητικά δισκία και τις ενέσεις ινσουλίνης³⁵⁻³⁷. Μάλιστα οι ασθενείς που ελάμβαναν εισπνεόμενη ινσουλίνη παρουσίασαν



Προσαρμογή από EXUBERA (package insert) New York, NY: Pfizer, Inc; 2007

Εικ. 2. Φαρμακοδυναμικό προφίλ εισπνεόμενης ινσουλίνης Exubera.

καλύτερες τιμές γλυκόζης νηστείας χωρίς αύξηση του κινδύνου εμφάνισης υπογλυκαιμιών³⁵⁻³⁷.

Προφυλάξεις

- Απαιτείται προσοχή σε ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια, σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Δεν χορηγείται στην κύηση.
- Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε άτομα <18 ετών και >75 ετών.
- Απαιτείται έλεγχος του FEV₁ πριν την έναρξη χορήγησης της εισπνεόμενης ινσουλίνης και στη συνέχεια σε τακτά χρονικά διαστήματα.

Παρακολούθηση πνευμονικής λειτουργίας³².

Εάν μετά το πρώτο 6μηνο θεραπείας παρατηρηθεί:

- Μείωση του FEV₁ <15%, συνιστάται επανάληψη του ελέγχου σε ένα χρόνο και στη συνέχεια ετησίως για όσο διάστημα συνεχίζεται η θεραπεία.

- Μείωση του FEV₁ 15-20%, συνιστάται επανάληψη του ελέγχου σε 3 μήνες.

- Μείωση του FEV₁ >20%, εν απουσία άλλης αιτιολογίας, επανάληψη μέτρησης μετά 3-4 εβδο-

μάδες και αν η μείωση του FEV₁ εξακολουθεί να είναι >20%, διακόπτεται η χορήγηση.

Αντενδείξεις χορήγησης της εισπνεόμενης ινσουλίνης Exubera³²

- Σε ασθενείς που έχουν υπερευαίσθησία στην Exubera ή σε ένα από τα έκδοχα.
- Δεν χορηγείται στους καπνιστές λόγω του κινδύνου υπογλυκαιμίας. Απαιτείται διακοπή του καπνίσματος 6 μήνες πριν την έναρξη της ινσουλίνης Exubera. Αν ξαναρχίσει το κάπνισμα η Exubera διακόπτεται αμέσως.
- Ασταθές, ανεπαρκώς ελεγχόμενο ή σοβαρό βρογχικό άσθμα.
- Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (III ή IV βαθμού κατά GOLD).

Δοσολογία

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η Exubera είναι ινσουλίνη ταχείας δράσης σε σκόνη με έκδοχα μαννιτόλη, γλυκίνη, κιτρικό και υδροξυοξικό νάτριο.

Πίνακας 2. Τιτλοποίηση δοσολογίας εισπνεόμενης ινσουλίνης

Βάρος	Αρχική δόση ασθενούς	Προσέγγιση σε IU ανά γεύμα	Αριθμός 1 mg blisters ανά δόση	Αριθμός 3 mg blisters ανά δόση
30-39,9 kg	1 mg	3 IU	1	–
40-59,9 kg	2 mg	6 IU	2	–
60-79,9 kg	3 mg	8 IU	–	1
80-99,9 kg	4 mg	11 IU	1	1
100-119,9 kg	5 mg	14 IU	2	1
120-139,9 kg	6 mg	16 IU	–	2

Οι κάψουλες που χρησιμοποιούνται στη συσκευή Exubera είναι των 1 και 3 mg που αντιστοιχούν σε 3 και 8 μονάδες υποδόρια χορηγούμενης ινσουλίνης αντίστοιχα³² (Πίν. 2). Μελέτες έδειξαν ότι η συνολική ημερήσια δόση της εισπνεόμενης ινσουλίνης είναι 11-15 mg, αν και αυτή εξαρτάται από την υπόλοιπη αντιδιαβητική αγωγή. Λαμβάνεται 10 min προ των γευμάτων. Η έναρξη δράσης του φαρμάκου είναι τα 10-20 min, με επίτευξη της μέγιστης δράσης στις 2 ώρες και συνολική διάρκεια δράσης περίπου τις 6 ώρες³² (Εικ. 2).

Αποδοχή των ασθενών

Μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς προτιμούν την εισπνεόμενη ινσουλίνη έναντι της υποδόρια χορηγούμενης ινσουλίνης^{38,39}. Ασθενείς που ελάμβαναν υποδόρια ινσουλίνη προτίμησαν την εισπνεόμενη σε σημαντικό ποσοστό και παρουσίασαν ικανοποίηση από την επίτευξη των θεραπευτικών στόχων (37,9% έναντι 3,1%, αντίστοιχα, $p < 0,01$) καθώς και από την ευκολία στη χρήση της συσκευής (43,2% έναντι 0,9%, αντίστοιχα, $p < 0,01$). Όμοια, ασθενείς με ΣΔτ2 παρουσίασαν τον ίδιο βαθμό ικανοποίησης όταν η εισπνεόμενη ινσουλίνη προστέθηκε στην υπάρχουσα από του στόματος αντιδιαβητική αγωγή (μετφορμίνη ή σουλφονυλουρία)⁴⁰. Σε μελέτη ελέγχου της αποδοχής της εισπνεόμενης ινσουλίνης είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με αντιδιαβητικά δισκία έναντι της χορήγησης αντιδιαβητικών δισκίων, διαπιστώθηκε σημαντικός βαθμός ικανοποίησης και αποδοχής στην ομάδα που έλαβε εισπνεόμενη ινσουλίνη⁴¹.

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 7 χώρες, στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με ΣΔτ2 με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο, μελετήθηκε η αποδοχή της εισπνεόμενης ινσουλίνης⁴². Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, στην μια ομάδα (ομάδα Α) δόθηκαν πληροφορίες σχετικά με τις υπάρχουσες θεραπείες, ενώ στη δεύτερη ομάδα (ομάδα Β) δόθηκαν πληροφορίες σχετικά με την εισπνεόμενη ινσουλίνη⁴². Στη συνέχεια οι ασθενείς ρωτήθηκαν αν θα ήθελαν να αλλάξουν θεραπευτικό σχήμα ή να ακολουθήσουν το ίδιο. Στην ομάδα Β το 43,2% των ασθενών επέλεξε τη θεραπεία με ινσουλίνη σε σύγκριση με το 15,5% της ομάδας Α. Η εισπνεόμενη ινσουλίνη αποτελούσε τη συχνότερη επιλογή τους σε ποσοστό της τάξης του 35,3%⁴². Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής δείχνουν ότι η εισπνεόμενη ινσουλίνη ενδεχομένως να αυξήσει το ποσοστό των ασθενών που επιθυμεί τη μετάταξη στην ινσουλινοθεραπεία.

Συμπέρασμα

Τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα δείχνουν ότι η εισπνεόμενη ινσουλίνη είναι καλά ανεκτή από τους ασθενείς, ασφαλής και με αποτελέσματα στη γλυκαιμική ρύθμιση όμοια με αυτά των υπόλοιπων τύπων ινσουλίνης. Η φαρμακοκινητική της εισπνεόμενης ινσουλίνης δείχνει ότι μπορεί κάλλιστα να χρησιμοποιηθεί ως προγευματική ινσουλίνη σε ασθενείς με ΣΔτ1 αλλά και σε ασθενείς με ΣΔτ2 που δεν ρυθμίζονται επαρκώς με τα από του στόματος αντιδιαβητικά δισκία. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η εισαγωγή της εισπνεόμενης ινσουλίνης στη θεραπεία του ΣΔ δεν καταργεί τελείως τις ενέσιμες μορφές ινσουλίνης καθώς η εισπνεόμενη ινσουλίνη αποτελεί προγευματική ινσουλίνη και δεν μπορεί να αναπληρώσει τα μακράς διάρκειας δράσης σκευάσματα ινσουλινών.

Η εισπνεόμενη ινσουλίνη αναμένεται να ξεπεράσει τους φραγμούς, τις προκαταλήψεις και τα εμπόδια της ενέσιμης ινσουλινοθεραπείας με αποτέλεσμα την επίτευξη και διατήρηση έγκαιρα καλύτερης γλυκαιμικής ρύθμισης που θα οδηγήσει ενδεχομένως σε μείωση των επιπλοκών. Για μια χρόνια εξελισσόμενη νόσο όπως είναι ο ΣΔ, η επίτευξη των θεραπευτικών στόχων είναι προτιμότερο να επιτυγχάνεται με την ελάχιστη δυνατή ενόχληση των ασθενών με ΣΔ.

Abstract

Pappas S, Papazafiropoulou A. Inhaled Insulin. Hellen Diabetol Chron 2007; 3: 00-169-179.

The prevalence of diabetes is reaching epidemic proportions with an increasing need for new therapies, including new routes for insulin delivery. For the past 75 years subcutaneous injections have been the only route of delivery of insulin therapy to diabetic patients. Several attempts to explore alternative routes for systemic insulin administration have failed. The dream of an "insulin tablet" has not become a reality, the main problem being digestion and a lack of a specific peptide carrier system in the gut. Intranasal insulin administration was considered for a number of years as an alternative method, because of the rapid absorption of insulin across the nasal mucosa. However, low bioavailability, nasal irritation and more importantly, somewhat unpredictable responses inhibited its clinical application. Inhaled insulin is a novel way of insulin delivery and has been shown to have an efficacy comparable to subcutaneous insulin in patients with both Type 1 and 2 Diabetes Mellitus. The pulmonary route, due to its rich vascularity, large sur-

face area and immunotolerant characteristics, may well be an ideal target for drug delivery. While it will considerably reduce the number of insulin injections required by patients with Type 1 and 2 Diabetes Mellitus, it should also encourage more patients to start insulin treatment earlier. The potential benefits from improved adherence and better glycaemic control with this sort of insulin are also significant. Inhaled human insulin exists in two main formulations: solution and drug powder, which are delivered through different patented inhaler systems, such as Exubera and AERx, respectively. In humans, the pharmacodynamic effects of insulin formulations administered via the lung are comparable to, or even faster than, those of rapid-acting insulin analogues or subcutaneous injected regular human insulin. The relative bioavailability of inhaled insulin in most cases is approximately 10%, and so the administered dose must be 10-fold higher than with subcutaneous application. The results of clinical trials published thus far, indicate that metabolic control is comparable to that of subcutaneous insulin therapy. As up to date no serious side effects have been reported from these human trials. In this article we review the clinical efficacy and safety profile of inhaled insulin and discuss its potential place in the management of both types of diabetes mellitus.

Βιβλιογραφία

1. *Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA.* Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus: preliminary report. 1922. *CMAJ.* 1991; 145: 1281-6.
2. *Kari B.* Control of blood glucose levels in alloxan-diabetics rabbits by iontophoresis of insulin. *Diabetes.* 1986; 35: 217-21.
3. *Mitragotri S, Blasnnckstein D, Langer R.* Ultrasound-mediated transdermal protein delivery. *Science.* 1995; 850-3.
4. *Hoffman A, Ziv E.* Pharmacokinetic considerations of new insulin formulations and routes of administration. *Clin Pharmacokinet.* 1997; 33: 285-301.
5. *Damge C, Michel C, Aprahamian M, Couvreur P.* New approach for oral administration of insulin with polyalkylcyanoacrylate anocapsules as drug carrier. *Diabetes.* 1988; 37: 246-51.
6. *Frauman AG, Cooper ME, Parsons BJ, Jerums G, Louis WJ.* Long-term use of intranasal insulin in insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Care.* 1987; 10: 573-8.
7. *Holman R.* In: *Frontiers in Insulin Pharmacology*, Berger M, Gries FA (eds), Thieme Verlag 1993; 138-42.
8. *Gansslen M.* Uber inhaledalation von insulin. *Klin. Wochenschr.* 1925; 4: 71.
9. *Wigley FW, Londono JH, Wood SH, Shipp JC, Waldman RH.* Insulin across respiratory mucosa by aerosol delivery. *Diabetes* 1971; 20: 552-6.
10. *Byron PR, Patton JS.* Drug delivery via the respiratory tract. *J Aerosol Med* 1994; 7: 49-75.
11. *Agu RU, Ugwoke MI, Armand M, Kinget R, Verbeke N.* The lung as a route for systemic delivery of therapeutic proteins and peptides. *Respir Res* 2001; 2: 98-209.
12. *Mandal TK.* Inhaled insulin for diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62: 1359-64.
13. *Heinemann L.* Variability of insulin absorption and insulin action. *Diabetes Technol Ther* 2002; 4: 673-82.
14. *Wall DA.* Pulmonary absorption of peptides and proteins. *Drug Delivery* 1995; 2: 1-20.
15. *Himmelman A, Jendle J, Mellen A, Petersen AH, Dahl UL, Wollmer P.* The impact of smoking on inhaled insulin. *Diabetes Care* 2003; 26: 677-82.
16. *Becker RHA, Sha S, Frick AD, Piechatzek R.* The effect of smoking cessation and subsequent resumption on absorption of inhaled insulin (Exubera). *Diabetes* 2003; 52: A37.
17. *McElduff A, Mather LE, Kam PC, Clausion P.* Influence of acute upper respiratory tract infection on the absorption of inhaled insulin using AERx insulin Diabetes Management System. *Br J Clin Pharmacol.* 2005; 59: 546.
18. *Skyler Js, for the Exubera Phase III study group.* Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared to subcutaneous insulin therapy in an intensive insulin regimen in patients with type 1 diabetes: results of a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes* 2002; 51: A134.
19. *Skyler JS, Weinstock RS, Raskin P, Yale JF, Barrett E, Gerich JE, Gerstein HC.* Inhaled Insulin Phase III Type 1 Diabetes Study Group. Use of inhaled insulin in a basal/bolus insulin regimen in type 1 diabetic subjects: a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care.* 2005; 28: 1630-5.
20. *Quattrin T, Belanger A, Bohannon NJ, Schwartz SL.* Exubera Phase III Study Group. Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 1 diabetes: results of a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care* 2004; 27: 2622-7.
21. *Belanger A, for the Exubera Phase III Study Group.* Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared to subcutaneous insulin therapy in patients with type 2 diabetes: results of a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetologia* 2002; 45: A260.
22. *Weiss SR, Cheng SL, Kourides IA, Gelfand RA, Landschulz WH.* Inhaled insulin provides improved glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with oral agents. *Arch Intern Med* 2003; 63: 2277-82.
23. *Barnet AH, Amiel SA, Hopkins D.* Six month efficacy and 2-year safety of inhaled insulin as adjunctive therapy in combination with an oral agent. *Diabetic Medicine* 2005; 22: P82.
24. *Hollander PA, Blonde L, Rowe R, Mehta AE, Milburn JL, Hershon KS, Chiasson JL, Levin SR.* Efficacy and safety of inhaled insulin (exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 2 diabetes: results of a 6-month, randomized, comparative trial.

- Diabetes Care 2004; 27: 2356-62.
25. *Brain JD*. Unlocking the opportunity of tight glycaemic control. Inhaled insulin: safety. *Diabetes Obes Metab*. 2005; 7: S14-8.
 26. *Heise T, Tusek C, Stephan JA*. Insulin antibodies with inhaled insulin (Exubera): no evidence for impact on postprandial glucose control. *Diabetes*. 2004; 64: 463.
 27. *Norwood P, Dumas R, Cefalu W, Yale JF, England R, Riese R*. Randomized Study to Characterize Glycemic Control and Short-Term Pulmonary Function in Patients with Type 1 Diabetes Receiving Inhaled Human Insulin (Exubera(R)). *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Sep 26.
 28. *Hollander PA, Krasner A, Klioze S, et al*. Body weight changes associated with insulin therapy. A retrospective pooled analysis of inhaled human insulin (Exubera) versus subcutaneous insulin in 5 controlled phase 3 trials. *EASD 2006*, Copenhagen, Denmark.
 29. *Ann B, Reinhardt R*. Breath holding is not required for pulmonary administration of insulin by the AERx Insulin Diabetes Management System. *Diabetes* 2002; S1: A127.
 30. *Hrkach J, Batycky R, Chen D, Deaver D, Lloyd E, Kovalesky RA, et al*. AIR insulin: complete diabetes therapy via inhalation of fast acting and slow-acting dry powder aerosols. *Diabetes* 2000; 49: A9.
 31. *Pfutzner A, Mann A, Steiner S*. Technosphere™/insulin – a new approach for effective delivery of human insulin via the pulmonary route. *Diabetes Technol Therapeutics* 2002; 4: 589–93.
 32. *Bindra S, Cefalu WT*. Exubera. *Inhale therapeutic systems*. *Curr Opin Investig Drugs* 2002; 3: 758-62.
 33. *Newhouse MT*. Tennis anyone? The lungs as a new court for systemic therapy. *CMAJ* 1999; 161: 1287-8.
 34. *Brunner GA, Balent B, Sendlhofer G*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled versus subcutaneous insulin in subjects with type 1 diabetes: a glucose clamp study. *Diabetes* 2000; 49: A308.
 35. *Skyler JS, Cefalu WT, Kourides IA, Landschulz WH, Balagtas CC, Cheng SL, Gelfand RA*. Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus: a randomized proof-of-concept study. *Lancet* 2001; 357: 331-5.
 36. *Gerber RA, Cappelleri JC, Kourides IA, Gelfand RA*. Treatment satisfaction with inhaled insulin in patients with type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2001; 24: 1556-9.
 37. *Rosenstock J, Zinman B, Murphy LJ, Clement SC, Moore P, Bowering CK, Hendler R, Lan SP, Cefalu WT*. Inhaled insulin improves glycemic control when substituted for or added to oral combination therapy in type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2005; 143: 549-58.
 38. *Bilous R*. Overall satisfaction increased more with inhaled insulin than with subcutaneous insulin in type 1 diabetes. *ACP J Club*. 2002; 136: 101.
 39. *Rosenstock J, Cappelleri JC, Bolinder B, Gerber RA*. Patient satisfaction and glycemic control after 1 year with inhaled insulin (Exubera) in patients with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1318-23.
 40. *Freemantle N, Blonde L, Duhot D*. Availability of inhaled insulin promotes greater perceived acceptance of insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 427-8.
 41. *Simonson DC, Hayes JF, Turner RR, Testa MA*. Treatment satisfaction and preferences in type 2 diabetes: A randomized trial of oral agents vs. inhaled insulin. *Diabetes* 2001; 50: A131.
 42. *Freemantle N, Blonde L, Bolinder B*. Inhaled insulin (Exubera) leads to a greater potential acceptance of insulin therapy in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 1950.

Λέξεις κλειδιά:

Εισπνεόμενη ινσουλίνη
Ασφάλεια
Αποτελεσματικότητα
Πνευμονική χορήγηση
Ινσουλίνη EXUBERA

Key words:

Inhaled insulin
Safety
Efficacy
Pulmonary delivery
EXUBERA inhaled insulin