

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza problemu decyzyjnego
dla wildagliptyny (Galvus[®])
w dwu- i trzylekowej terapii doustnej
stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2



Raport wykonano na zlecenie firmy *Novartis Poland Sp. z o.o.*

Kraków 2013

SPIS TREŚCI

| | |
|--|-----------|
| 1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO | 4 |
| 2. INDEKS SKRÓTÓW | 5 |
| 3. PROBLEM DECYZYJNY | 9 |
| 3.1. Definiowanie problemu decyzyjnego | 9 |
| 3.1.1. Populacja | 9 |
| 3.1.1.1. Problem zdrowotny | 10 |
| 3.1.1.2. Istniejąca praktyka i polskie wytyczne postępowania klinicznego | 16 |
| 3.1.1.3. Zagraniczne wytyczne postępowania klinicznego | 25 |
| 3.1.2. Interwencja oceniana | 27 |
| 3.1.2.1. Wskazania [1] | 27 |
| 3.1.2.2. Mechanizm działania leku i interakcje z innymi produktami leczniczymi [1] | 28 |
| 3.1.2.3. Skład ilościowy i jakościowy [1]..... | 29 |
| 3.1.2.4. Dawkowanie i sposób podania leku [1] | 29 |
| 3.1.2.5. Przeciwwskazania, specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania [1] | 30 |
| 3.1.2.6. Informacje dotyczące rejestracji leku <i>Galvus</i> ® [1] | 30 |
| 3.1.2.7. Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych..... | 31 |
| 3.1.2.8. Status finansowania ocenianej interwencji w innych państwach..... | 34 |
| 3.1.3. Interwencja alternatywna | 34 |
| 3.1.3.1. Pochodne biguanidu - metformina | 36 |
| 3.1.3.2. Pochodne sulfonilomocznika..... | 38 |
| 3.1.3.2.1 Gliklazyd [27]..... | 38 |
| 3.1.3.2.2 Glimepiryd [27] | 40 |
| 3.1.3.2.3 Glipizyd [27] | 41 |
| 3.1.3.3. Inhibitory α -glukozydazy..... | 42 |
| 3.1.3.3.1 Akarboza [27] | 42 |
| 3.1.3.4. Leki inkretynowe – agoniści receptora GLP-1 oraz inhibitory DPP-IV | 43 |
| 3.1.3.5. Insulina [27] | 46 |
| 3.1.3.6. Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce | 48 |
| 3.1.4. Efekty zdrowotne..... | 64 |
| 3.1.5. Typ badania | 68 |
| 4. ZAŁĄCZNIKI | 69 |
| 4.1. Podsumowanie | 69 |
| 5. PIŚMIENNICTWO | 70 |
| 6. SPIS TABEL | 75 |
| 7. SPIS RYSUNKÓW | 76 |

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Data zakończenia analizy: maj 2013

Dane kontaktowe:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

2. INDEKS SKRÓTÓW

| | |
|-----------------|---|
| AACE | Amerykańskie Towarzystwo Endokrynologów Klinicznych (ang. <i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>) |
| ACCORD | <i>Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes</i> (tytuł badania) |
| ACE | Amerykańskie Kolegium Endokrynologiczne (ang. <i>American College of Endocrinology</i>) |
| ADA | Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ang. <i>American Diabetes Association</i>) |
| ADVANCE | badanie pod tytułem <i>Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation</i> (tytuł badania) |
| AETSA | <i>Andalusian Agency for Health Technology Assessment</i> |
| AIAT | aminotransferaza alaninowa |
| AOTM | Agencja Oceny Technologii Medycznych |
| AspAT | aminotransferaza asparaginianowa |
| AVALIA-T | <i>Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia</i> |
| blis. | blistry |
| BMI | indeks masy ciała (ang. <i>body mass index</i>) |
| CADTH | <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> |
| CAHTA | <i>Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research</i> |
| CEDAC | <i>Canadian Expert Drug Advisor Committee</i> |
| ChPL | charakterystyka produktu leczniczego |
| CI | przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>) |
| CVD | powikłania sercowo-naczyniowe (ang. <i>cardiovascular disease</i>) |
| CVZ | <i>College voor zorgverzekeringen</i> |
| DACEHTA | <i>Danish Centre for Health Technology Assessment</i> |
| DAHTA | <i>Danish Health and Medicine Authority</i> |
| DCCT | badania kontroli i komplikacji cukrzycy (ang. <i>Diabetes Control and Complication Trial</i>) |

| | |
|-------------------------|---|
| DHMA | <i>Denish Health and Medicines Authority</i> |
| dl | decylitr |
| DPP-IV | dipeptylopeptydaza IV |
| EASD | <i>European Association for the Study of Diabetes</i> |
| EMA | Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>) |
| ESRD | schyłkowa niewydolność nerek (ang. <i>end-stage renal disease</i>) |
| FPG | poziom glikemii na czczo (ang. <i>fasting plasma glucose</i>) |
| GIP | żołądkowy peptyd hamujący (ang. <i>glucose-dependent insulinotropic peptide</i>) |
| GLP-1 | glukanopodobny peptyd 1 (ang. <i>glukagon-like-peptide-1</i>) |
| GLP-1-RA | agonista receptora GLP-1 (ang. <i>GLP-1 receptor agonist</i>) |
| GLUT2 | transporter glukozy 2 |
| HAS | <i>Haute Autorite de Sante</i> |
| HbA_{1c} | hemoglobina glikowana |
| HDL | lipoproteiny o wysokiej gęstości (ang. <i>high density lipoproteins</i>) |
| HOMA | matematyczny model oceny insulinooporności (ang. <i>homeostatic model assesement</i>) |
| HPLC | wysokosprawna chromatografia cieczowa (ang. <i>high performance liquid chromatography</i>) |
| HTA | <i>Health and Technology Assesement</i> |
| IDF | ang. <i>International Diabetes Federation</i> |
| IFG | nieprawidłowa glikemia na czczo (ang. <i>Impaired Fasting Glucose</i>) |
| IGT | nieprawidłowa tolerancja glukozy (ang. <i>Impaired Glucose Tolerance</i>) |
| kg | kilogram |
| l | litr |

| | |
|----------------|--|
| LDL | lipoproteiny o małej gęstości (ang. <i>low density lipoproteins</i>) |
| µg | mikrogram |
| MET | metformina |
| mg | miligram |
| mies. | miesiąc |
| mm Hg | milimetry słupka rtęci |
| mmol | milimol |
| MODY | <i>Maturity Onset Diabetes of the Young</i> |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NGSP | <i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i> |
| NICE | <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> |
| NPH | ludzka insulina protaminowa |
| NYHA | Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>New York Heart Association</i>) |
| OGTT | doustny test tolerancji glukozy (ang. <i>oral glucose tolerance test</i>) |
| OSTEBA | <i>Basque Office for Health Technology Assessment</i> |
| p.o. | podawanie leku drogą doustną (łac. <i>per os</i>) |
| PBAC | <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> |
| PBS | <i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i> |
| PHARMAC | <i>Pharmaceutical Management Agency</i> |
| PICOS | populacja (ang. <i>population</i>), interwencja (ang. <i>intervention</i>), komparatory (ang. <i>comparators</i>), wyniki efektów zdrowotnych (ang. <i>outcomes</i>), typ badania (ang. <i>study</i>) |
| POCT | badania przyłóżkowe (ang. <i>point-of-care testing</i>) |
| powl. | powlekanie |
| PPG | poziom glukozy we krwi po posiłku (ang. <i>postprandial glucose</i>) |

| | |
|------------------------|--|
| PTAC | <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i> |
| PTD | Polskie Towarzystwo Diabetologiczne |
| rż. | rok życia |
| s.c. | podawanie leku przez wstrzyknięcie podskórne |
| SBP | skurczowe ciśnienie krwi (<i>ang. systoli blood pressure</i>) |
| SFM | pochodna sulfonilomocznika |
| SMC | <i>The Scottish Medicines Consortium</i> |
| SUR1 | receptor sulfonilomocznikowy 1 |
| t_{1/2} | czas półtrwania substancji w organizmie |
| tabl. | tabletki |
| t_{max} | czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia substancji w organizmie; |
| TZD | tiazolidynodion |
| UKPDS | <i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i> |
| ULN | górną granicę normy (<i>ang. upper limit of normal</i>) |
| VADT | badanie pod tytułem <i>The Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes</i> |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (<i>ang. World Health Organization</i>) |
| WHR | stosunek obwodu talii i bioder (<i>ang. waist-hip ratio</i>) |
| WIL | wildagliptyna |

3. PROBLEM DECYZYJNY

3.1. Definiowanie problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analizy efektywności klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika przez sprecyzowanie pytania badawczego, wybór komparatorów oraz analizę aktualnego stanu finansowania dla wildagliptyny (Galvus®) podawanej w skojarzeniu z metforminą (WIL/MET), pochodną sulfonilomocznika (WIL/SFM) lub łącznie z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (WIL/MET/SFM) w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których odpowiednio:

- glikemia jest niewystarczająco kontrolowana, pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki MET w monoterapii;
- glikemia jest niewystarczająco kontrolowana, pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki SFM w monoterapii, oraz u których nie można stosować MET z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji
- nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii w przypadku zastosowania diety, ćwiczeń fizycznych oraz maksymalnych tolerowalnych dawek dwóch doustnych leków przeciwcukrzycowych (metforminy i pochodnej sulfonilomocznika)

Dodatkowo, przedmiotem niniejszego opracowania jest analiza wytycznych postępowania klinicznego w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów, a także przegląd krajowych i zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii (preparat Galvus®). Problem decyzyjny sformułowano zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, oceniane wyniki, rodzaj badania).

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Novartis Poland Sp. z o.o.*

3.1.1. Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci, u których:

- glikemia jest niewystarczająco kontrolowana, pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki MET w monoterapii;
- glikemia jest niewystarczająco kontrolowana, pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki SFM w monoterapii, oraz u których nie można stosować MET z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji;
- dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie dwulekowej terapii sulfonilomocznikiem i metforminą nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii (pacjenci kwalifikujący się do trzylekowej terapii doustnej).

Wybrana populacja jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania leku *Galvus*® [1].

3.1.1.1. Problem zdrowotny

Definicja

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, szczególnie oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych (definicja WHO) [2, 3].

Główne typy cukrzycy według obowiązującej klasyfikacji WHO i ADA to:

- cukrzyca typu 1 – spowodowana całkowitym zniszczeniem komórek β trzustki, co zwykle prowadzi do bezwzględnego niedoboru insuliny. Wywoływać ją może proces immunologiczny lub nieustalony (charakter idiopatyczny);
- cukrzyca typu 2 – główną przyczyną jest zmniejszenie wrażliwości tkanek na działanie insuliny oraz postępujące upośledzenie wydzielania insuliny, rozwijające się w warunkach insulinooporności;
- cukrzyca o znanej etiologii – wywoływana przez różne czynniki: defekty genetyczne funkcji komórek β , defekty genetyczne działania insuliny, schorzenia zewnątrzwydzielniczej części trzustki, endokrynopatie, leki i substancje chemiczne, zakażenia, rzadkie postaci cukrzycy wywołane procesem immunologicznym, inne zespoły genetyczne związane z cukrzycą;
- cukrzyca ciążowa – nieprawidłowa glikemia na czczo, nieprawidłowa tolerancja glukozy lub cukrzyca, rozpoznane podczas ciąży [2, 8, 9].

Epidemiologia

Częstość występowania cukrzycy dramatycznie wzrasta w ostatnich latach, szczególnie w krajach rozwiniętych, co związane jest ze starzeniem się populacji, trybem życia, niewłaściwą dietą oraz otyłością.

W 2010 roku w Europie było około 55,4 mln osób dorosłych z cukrzycą typu 2. Szacuje się, że w 2030 roku będzie 66,5 mln ludzi z cukrzycą typu 2 [10].

Dane na temat chorobowości są zróżnicowane:

- w Polsce odsetek chorobowości wynosi 1,6% - 3,7% (istnieją doniesienia o większej chorobowości w populacjach miejskich), średnio 3,5% [2];
- wskaźnik chorobowości z powodu cukrzycy wg WHO, w krajach regionu europejskiego zawiera się w granicach 3-6%, w Polsce kształtuje się bliżej górnej granicy, tj. około 5-6% [11];
- wskaźnik chorobowości w odniesieniu do cukrzycy typu 2 wynosi w Polsce (dla populacji wielkomiejskiej) 4-7% oraz 2-4% dla pozostałej ludności. W większości krajów europejskich jego wartość zawiera się w granicach 2-6%. Wskaźnik umieralność w Polsce kształtuje się na poziomie 13-14/100 000 [12];

- na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego chorobowość z powodu cukrzycy w polskiej populacji osób dorosłych w 2009 roku oszacowano na 5,53% [13];

Cukrzyca typu 2 stanowi 80-90% wszystkich przypadków cukrzycy [11, 14, 79, 80, 81].

Zapadalność na cukrzycę typu 2 w Polsce ocenia się na ~200/100 000 osób na rok. Wiek zachorowania ocenia się na > 30. rż., zapadalność zwiększa się z wiekiem do 70. rż., później się zmniejsza. Częstość występowania cukrzycy również zwiększa się wraz z wiekiem. U osób w wieku 65-75 lat sięga 15%, w wieku > 75 rż. nawet 40% [2].

Szacuje się, że 50-60% przypadków stanowi tzw. cukrzyca znana, a pozostałe 40-50% cukrzycy nieznana (nierozpoznana) [2].

Z uwagi na fakt, iż w analizie wpływu na system ochrony zdrowia (BIA) [82] uwzględniona zostaje wyłącznie populacja chorych z cukrzycą zdiagnozowaną (chorzy świadomi swojego stanu zdrowia, stosujący leczenie przeciw cukrzycy), polską populację chorych na cukrzycę oszacowano na podstawie publikacji Głównego Urzędu Statystycznego: „*Stan zdrowia ludności Polski w 2009 roku*” [13]. Przyjęto, że populację przedstawioną w publikacji GUS stanowią właśnie chorzy z cukrzycą rozpoznaną, gdzie chorobowość z powodu cukrzycy w polskiej populacji osób dorosłych w roku 2009 oszacowano na 5,53% [13].

Prognozowaną populację osób dorosłych w Polsce w latach 2013–2015 przyjęto na podstawie „*Prognozy ludności na lata 2008 – 2035*” [83]. Obliczony w analizie wpływu na system ochrony zdrowia (BIA) [82] roczny współczynnik chorobowości z powodu cukrzycy w populacji osób dorosłych waha się w granicach 5,78-5,93% w latach 2013-2015. Oznacza to, iż jest on zgodny z danymi zawartymi w opublikowanym przez Ministerstwo Zdrowia *Programie prewencji i leczenia cukrzycy w Polsce* [11] (chorobowość cukrzycy w Polsce na poziomie. ok. 5-6%).

W celu wyznaczenia populacji, w której wnioskowana technologia (preparat Galvus®) może być zastosowana w populacji docelowej, posłużono się wynikami z badania ARETAEUS1 [84]. Badanie ARETAEUS1 było przekrojowym badaniem kwestionariuszowym przeprowadzonym w różnych regionach Polski w okresie styczeń-kwiecień 2009 roku. Powyższa próba objęła 1714 dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 obu płci leczonych przez < 24 miesiące, włączonych do badania przez losowo wybranych lekarzy. Jednym z celów badania była ocena kontroli glikemii w zależności od stosowanego schematu leczenia cukrzycy typu 2. Warto podkreślić, iż badanie ARETAEUS1 jest najświeższym polskim doniesieniem na ten temat. W związku z powyższym uznano, iż przedstawione w nim dane na temat stosowanych terapii przeciwcukrzycowych najlepiej odzwierciedlają aktualną polską praktykę leczenia cukrzycy typu 2. Szczegółowe dane dotyczące oszacowanej populacji docelowej zostały zawarte w BIA [82].

Epidemiologia cukrzycy typu 2 w populacji osób w podeszłym wieku oraz populacji chorych z umiarkowaną niewydolnością nerek

Dane epidemiologiczne dotyczące cukrzycy typu 2 w populacji osób starszych (≥ 60 rż.) oraz osób chorych na cukrzycę z umiarkowaną niewydolnością nerek (zakres GFR 30-59 mL/min/1,73 m²):

- Odsetek chorych na cukrzycę w wieku ≥60 rż. w oparciu o badanie na populacji polskiej:

- kobiety – 17,8%;
- mężczyźni – 16,3% [6];
- częstość występowania cukrzycy w populacji powyżej 65. r.ż. sięga 25-30% [3];
- Odsetek chorych na cukrzycę z umiarkowaną niewydolnością nerek w poszczególnych przedziałach wiekowych (badanie na populacji amerykańskiej, zawierające podgrupy pacjentów w podeszłym wieku:
 - < 60 r.ż. – 2,8%;
 - 60-69 r.ż. – 4,9%;
 - ≥ 70 r.ż. – 8,9% [7].

Etiologia i patogeneza

W rozwoju cukrzycy typu 2 zasadniczą rolę odgrywają dwa zjawiska:

- interakcja między czynnikami genetycznymi (dziedziczeniem monogenowym lub wielogenowym), a czynnikami środowiskowymi;
- współistnienie dwóch zaburzeń: różnie nasilone upośledzenie wydzielania insuliny i obwodowa insulinooporność [2].

Uwarunkowania genetyczne

Możliwe jest monogenowe i wielogenowe dziedziczenie cukrzycy typu 2. Istotne znaczenie mają w tym przypadku geny transportera glukozy (GLUT2), kanałów potasowych, receptorów sulfonilomocznika, kanałów wapniowych i całej „kaskady” wewnątrzkomórkowej przemiany wapnia (np. kalmoduliny), białek strukturalnych ziarnistości wydzielniczych insuliny oraz geny odpowiedzialne za cukrzycę MODY (ang. *Maturity Onset Diabetes of the Young*) [2, 16].

Czynniki środowiskowe

Najistotniejszym nabytym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 jest otyłość, zwłaszcza brzuszna. W miarę zwiększania się wskaźnika masy ciała (BMI, ang. *body mass index*) oraz stosunku obwodu talii i bioder (WHR, ang. *waist-hip ratio*) rośnie zagrożenie wystąpienia cukrzycy. Niekorzystny związek pomiędzy otyłością a ryzykiem wystąpienia cukrzycy typu 2 wynika z insulinooporności powodowanej przez otyłość. Mała aktywność fizyczna nie tylko sprzyja rozwojowi otyłości, ale także hamuje utlenianie glukozy, zmniejsza aktywność komórkowych transporterów glukozy i nasila efekt zwiększonej produkcji wolnych kwasów tłuszczowych. Innymi czynnikami środowiskowymi są także pozostałe czynniki zagrożenia, wyróżniające grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia cukrzycy [2, 16].

Insulinooporność i zaburzenia wydzielania insuliny

Określenie „insulinooporność” oznacza brak zdolności organizmu do prawidłowej odpowiedzi na insulinę, niewrażliwość tkanek docelowych na ten hormon. Wynika to z opornością na metaboliczne efekty działania insuliny takie jak, supresja endogenna, wątrobowa produkcja glukozy, stymulacja tkankowego wychwytu glukozy i syntezy glikogenu, hamowanie aktywności lipolitycznej tkanki tłuszczowej [16]. Do mechanizmów nabytej insulinooporności zalicza się:

- glukotoksyczność – hiperglikemia negatywnie wpływa na działanie insuliny i jej wydzielania przez komórki β ;
- lipotoksyczność – podwyższone stężenie kwasów tłuszczowych powoduje:
 - upośledzenie magazynowania i oksydacji glukozy,
 - nadmierną wątrobową produkcję glukozy,
 - zahamowanie endogennej sekrecji insuliny,
 - hipertriglicydemię;
- otyłość centralna (trzewna) – istnieje odwrotna zależność pomiędzy wrażliwością na insulinę a ilością trzewnej tkanki tłuszczowej [16, 17].

Oprócz obwodowej insulinooporności istotnym zjawiskiem związanym z wystąpieniem cukrzycy typu 2 są zaburzenia wydzielania insuliny przez komórki β wysp Langerhansa trzustki, których charakterystykę zamieszczono tabeli poniżej [16].

Tabela 1.
Zmiany czynnościowe i morfologiczne u osób chorych na cukrzycę [16]

| Zaburzenia funkcji komórek β | Zmiany morfologii wysp trzustkowych |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Upośledzona wczesna faza wydzielania insuliny;• Opóźnione lub zmniejszone wydzielania insuliny;• Zmniejszona zdolność kompensowania przez komórki β narastającej insulinooporności;• Nieprawidłowości szybkich pulsów i całodobowych oscylacji;• Wzrost wydzielania pro insuliny;• Upośledzenie efektu inkretynowego | <ul style="list-style-type: none">• Umiarkowane zmniejszenie ilości komórek β;• Obecność złogów amyloidu;• Nieznaczne zwiększenie ilości komórek α;• Zaburzenie architektoniki wysepek trzustkowych |

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Objawy podmiotowe są nieswoiste i zróżnicowane, związane z typem cukrzycy i dynamiką przebiegu choroby. Obraz kliniczny cukrzycy jest uzależniony także od stopnia hiperglikemii i współistnienia późnych powikłań [2, 16]. Ponad 50% (niektóre źródła podają nawet 70% [15]) przypadków cukrzyca typu 2 przebiega bezobjawowo. Typowymi objawami cukrzycy są:

- wielomocz (poliuria);
- wzmożone pragnienie (polidypsja);
- zmęczenie i senność spowodowane odwodnieniem (diureza osmotyczna wskutek glikozurii);
- niezamierzony spadek masy ciała;
- świąd narządów płciowych;
- zapalenie żołądki i napletka u mężczyzn;

- zaburzenia widzenia;
- nawracające infekcje dróg moczowych;
- zaburzenia koncentracji;
- nawracające infekcje skóry, owrzodzenia stopy;
- wystąpienie objawów dławicy piersiowej, chromania przestankowego;
- zapalenie jamy ustnej [2, 15, 16].

Rozpoznanie

Wśród grup ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2 wyróżnia się osoby:

- powyżej 45 roku życia;
- z nadwagą lub otyłością [BMI ≥ 25 kg/m² i/lub obwód w talii > 80 cm (kobiety); > 94 cm (mężczyźni)] - w 85% przypadków cukrzycy typu 2 występuje otyłość, najczęściej typu brzusznej;
- z cukrzycą występującą w rodzinie (rodzice bądź rodzeństwo);
- mało aktywne fizycznie;
- z grupy środowiskowej lub etnicznej części narazonej na cukrzycę;
- u których w poprzednim badaniu stwierdzono stan przedcukrzycowy;
- kobiety z przebytą cukrzycą ciążową;
- kobiety, które urodziły dziecko o masie ciała > 4 kg;
- z nadciśnieniem tętniczym ($\geq 140/90$ mm Hg);
- z hiperlipidemią [stężenie cholesterolu frakcji HDL z < 40 mg/dl (< 1,0 mmol/l) i/lub triglicerydów > 150 mg/dl (> 1,7 mmol/l)];
- u kobiet z zespołem policystycznych jajników;
- z chorobą układu sercowo-naczyniowego [3].

Ponadto obecność nadciśnienia tętniczego lub otyłości w rodzinie chorego także predysponuje do wystąpienia cukrzycy typu 2 [2].

Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego cukrzycę rozpoznaje się jeśli spełnione zostaje jedno z poniższych kryteriów:

- objawy hiperglikemii i glikemia przygodna ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l);
- 2-krotnie glikemia na czczo ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) – jeżeli nie stwierdza się jednoznacznej hiperglikemii z ostrym niewyrównaniem metabolicznym i glikemią $\geq 11,1$ mmol/l, należy potwierdzić uzyskany wynik innego dnia;
- glikemia w 120. minucie doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT, ang. *oral glucose tolerance test*) według WHO ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) [3].

Zaleca się dokonywanie oznaczeń glikemii w osoczu krwi żyłnej. Badanie na czczo oznacza pobranie krwi 8-14 godzin od ostatniego posiłku. OGTT wykonuje się, jeśli wynik jednokrotnego pomiaru glikemii na czczo wyniesie 5,6-6,9 mmol/l (100-125 mg/dl), a także w sytuacji jeśli przy glikemii <5,6 mmol/l (100 mg/dl) istnieje uzasadnione podejrzenie nieprawidłowej tolerancji glukozy [2].

Według zaleceń klinicznych *American Diabetes Association* (ADA) dopuszcza się oznaczanie HbA_{1c} w celu rozpoznania cukrzycy pod warunkiem spełniania standardów oznaczania wg DCCT, tj. metodą HPLC: stan przedcukrzycowy rozpoznaje się, gdy HbA_{1c} wynosi 5,7 - 6,4%, a cukrzycę przy HbA_{1c} >6,5% [8].

W celu potwierdzenia diagnozy cukrzycy typu 2 przeprowadza się dodatkowo następujące badania laboratoryjne, których opis zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 2.
Dodatkowe badania laboratoryjne w diagnostyce cukrzycy typu 2 [2, 16]

| Badanie | Metoda |
|--|--|
| hemoglobina glikowana (HbA _{1c}) | metody chromatograficzna i immunologiczna |
| stężenie fruktozaminy | metoda spektrofotometryczna |
| obecność glukozy oraz ciał ketonowych w moczu, a także ciał ketonowych we krwi | metody paskowe lub enzymatyczne z pomiarem spektrofotometrycznym lub amperometrycznym |
| stężenie insuliny oraz c-peptydu we krwi | metody radioimmunologiczne oraz izotopowe metody immunochemiczne |
| przeciwciała przeciwko antygenom wysp Langerhansa | metoda immunofluorescencji pośredniej, radioimmunologiczna lub nieizotopowa metoda immunochemiczna |
| stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL i trójglicerydów | badanie biochemiczne krwi |
| obciążenie glukozą | test dożylny |
| ocena wrażliwości na insulinę | metoda HOMA |

Oprócz zastosowania diagnostycznego oznaczenia HbA_{1c} dokonuje się także w celu monitorowania efektywności zastosowanego leczenia. Badanie odsetka HbA_{1c} odzwierciedlającego średnie stężenie glukozy we krwi, należy wykonywać jeden raz w roku u pacjentów ze stabilnym przebiegiem choroby, osiągających cele leczenia. U pacjentów nieosiągających celów leczenia lub tych, u których dokonano zmiany sposobu leczenia, należy wykonywać oznaczenia HbA_{1c} co najmniej raz na kwartał. Oznaczenia HbA_{1c} powinny być wykonywane metodami analitycznymi certyfikowanymi przez *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) [3, 18]. Możliwe jest wykonywanie oznaczeń HbA_{1c} poza laboratorium, w trybie POCT (*point-of-care testing*), pod warunkiem używania metody i analizatora certyfikowanych w NGSP [3].

Rokowanie

Najistotniejszy wpływ na rokowanie mają powikłania sercowo-naczyniowe. Lepsza kontrola glikemii we wczesnym okresie leczenia cukrzycy wiąże się z mniejszym ryzykiem zawału serca

i zgonu. Leczenie hipoglikemizujące, nawet u osób z zaawansowaną chorobą sercowo-naczyniową, istotnie zmniejsza ryzyko rozwoju nefropatii [2].

Powikłania występujące u chorych na cukrzycę dzieli się na ostre i przewlekłe. Do ostrych powikłań zaliczamy: kwasicę i śpiączkę ketonową, nieketonową hiperglikemię hiperosmolarną, kwasicę mleczanową, hipoglikemię polekową. Powikłania przewlekłe w głównej mierze związane są z trudnościami w osiągnięciu kryteriów wyrównania cukrzycy i są to powikłania naczyniowe [2, 16, 19]. Częstym powikłaniem cukrzycy typu 2 jest choroba niedokrwienna serca i choroby układu krążenia. Ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych jest trzykrotnie częstsze u osób z cukrzycą w stosunku do osób bez cukrzycy. Do powikłań mikroangiopatycznych zalicza się:

- powikłania nerkowe - nefropatia cukrzycowa (występuje u 3-50% chorych na cukrzycę typu 2), tubulopatie, nawracające zakażenie układu moczowego, martwica brodawek nerkowych);
- powikłania narządu wzroku - porażenie nerwów czaszkowych, zaburzenia refrakcji, zaćma, jaskra wtórna krwotoczna, retinopatia cukrzycowa (występuje u 5% chorych w chwili rozpoznania cukrzycy typu 2, po 30 latach trwania choroby obserwuje się ją u 60% chorych);
- neuropatia cukrzycowa (najczęstsze przewlekłe powikłanie cukrzycy; występuje u 90% chorych) i stopa cukrzycowa [2, 16, 19, 20].

Wśród powikłań makroangiopatycznych należy wyróżnić: rozwój miażdżycy, zaburzenia lipidowe, chorobę niedokrwienną serca, udar mózgu, niedokrwienie kończyn dolnych oraz nadciśnienie tętnicze krwi [2, 16].

Obniżenie HbA_{1c} o 1% powoduje zmniejszenie ryzyka: zawału serca o 14%, udaru mózgu o 12%, zgonu z powodu choroby tętnic obwodowych o 43%, niewydolności serca o 16%. Natomiast obniżenie ciśnienia tętniczego o 10 mmHg zmniejsza ryzyko: zawału serca o 12%, udaru mózgu o 18%, chorób tętnic obwodowych o 16%, niewydolności serca o 12% [2, 16, 19].

Umieralność w Polsce z powodu cukrzycy typu 2 wynosi ~15/100 000 osób (u chorych powyżej 75 rż. wynosi >120/100 000 przypadków). Najczęstszą przyczyną zgonów pacjentów z cukrzycą typu 2 są powikłań sercowo-naczyniowych (70% zgonów) [2].

3.1.1.2. Istniejąca praktyka i polskie wytyczne postępowania klinicznego

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami leczenie cukrzycy powinno być kompleksowe i wymaga zastosowania kilku metod równocześnie, do których zalicza się:

- edukację terapeutyczną;
- leczenie dietetyczne;
- wysiłek fizyczny;
- leczenie farmakologiczne: doustnymi lekami hipoglikemizującymi, lekami działającymi na układ inkretynowy, insuliną;
- zwalczanie czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, zwłaszcza nadciśnienia tętniczego i zaburzeń gospodarki lipidowej;
- leczenie powikłań cukrzycy [2, 3].

W oparciu o zasady postępowania w cukrzycy zamieszczone w Wytycznych Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce i Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, celem leczenia cukrzycy jest:

- likwidacja objawów i zapewnienie dobrej jakości życia,
- osiągnięcie długości życia zbliżonej do średniej populacji,
- zapobieganie odległym powikłaniom cukrzycy [15].

Osiągnięcie powyższych powinno być priorytetem w praktyce klinicznej i jest ono możliwe dzięki, dostosowanej do stanu pacjenta i zaawansowania choroby, terapii mającej na celu uzyskanie właściwego wyrównania gospodarki węglowodanowej i lipidowej, osiągnięcie optymalnego ciśnienia krwi i właściwej masy ciała oraz zwalczanie nałogu palenia tytoniu [15].

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne ustaliło wartości docelowe w zakresie glikemii, gospodarki węglowodanowej, ciśnienia tętniczego i lipidogramu stanowiące kryteria oceny zastosowanej terapii przeciwcukrzycowej. Do kryteriów tych zalicza się:

- *kryterium wyrównania gospodarki węglowodanowej* - $HbA_{1c} \leq 7\%$;
- *kryteria wyrównania glikemii:*
 - glikemia na czczo i przed posiłkami (dotyczy również samokontroli): 70-110 mg/dl (3,9-6,1 mmol/l);
 - glikemia 2 godziny po posiłku – podczas samokontroli: < 140 mg/dl (7,8 mmol/l) w sytuacjach ww. gdy celem jest $HbA_{1c} \leq 6,5\%$; < 160 mg/dl (8,9 mmol/l) w sytuacjach ww. gdy celem jest $HbA_{1c} \leq 7\%$ [3, 15];
- *kryteria wyrównania gospodarki lipidowej:*
 - stężenie cholesterolu całkowitego: < 175 mg/dl (< 4,5 mmol/l);
 - stężenie cholesterolu frakcji LDL: < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l);
 - stężenie cholesterolu frakcji LDL u chorych na cukrzycę i chorobę niedokrwienną serca: <70 mg/dl (< 1,9 mmol/l);
 - stężenie cholesterolu frakcji HDL: > 40 mg/dl (> 1,0 mmol/l) [dla kobiet wyższe o 10 mg/dl (o 0,275 mmol/l)];
 - stężenie cholesterolu „nie HDL”: < 130 mg/dl (< 3,4 mmol/l);
 - stężenie triglicerydów: < 150 mg/dl (< 1,7 mmol/l).
- *kryteria wyrównania ciśnienia tętniczego:*
 - ciśnienie skurczowe: < 140 mm Hg;
 - ciśnienie rozkurczowe: < 90 mm Hg [3].

Obok metod niefarmakologicznych (dieta, higieniczny tryb życia, kontrolowany wysiłek fizyczny), podstawową rolę w leczeniu cukrzycy typu 2 odgrywają doustne leki przeciwcukrzycowe, które dzieli się na dwie grupy w zależności od ich wpływu na gospodarkę węglowodanową:

- leki hipoglikemizujące – pochodne sylfonylomocznika;
- leki antyhiperglikemiczne:
 - pochodne biguanidu (metformina);
 - inhibitory α -glikozydazy (akarboza);
 - leki działające na układ inkretynowy: inhibitory peptydazy dipeptydylowej IV (DDP-IV, np. wildagliptyna, sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna) oraz agoniści receptora GLP-1 (ang. *glucagon-like-peptide-1*, np. eksenatyd, liraglutyd) [2].

W oparciu o Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, w poniższej tabeli zestawiono porównanie mechanizmu działania doustnych leków przeciwcukrzycowych, przeciwwskazań do ich stosowania oraz działań niepożądanych, które mogą wywoływać [3].

Tabela 3
Doustne leki stosowane w terapii cukrzycy typu 2 [3]

| | Metformina | Pochodne SM | Inhibitor α-glikozydazy | Agoniści receptora GLP-1 | Inhibitory DPP-IV |
|----------------------------------|--|---|--|--|---|
| Efekt/mechanizm | Zmniejszenie produkcji glukozy w wątrobie. Poprawa wrażliwości obwodowej na insulinę | Zwiększenie wydzielania insuliny | Hamowanie rozkładu wielocukrów w jelicie | Zwiększenie wydzielania insuliny zależne od nasilenia hiperglikemii, hamowanie łaknienia | Zwiększenie stężenia insuliny wydzielanej w zależności od nasilenia hiperglikemii |
| HbA_{1c} [%] | ↓ 1-2 % | ↓ 1-2 % (SU) | ↓ 0,5-1,0 % | ↓ 0,5-1,0% | ↓ 0,5-0,8 % |
| Glikemia na czczo [mg/dl] | ↓ 60-70 | ↓ 60-70 | ↓ 20-30 (głównie poposiłkowa) | ↓ 50 | ↓ 50 |
| Insulina w osoczu | ↓ | ↑ ↑ | ↔ | ↑ ↑ | ↑ |
| Cholesterol frakcji LDL | ↓ | ↔ | ↔ | ↓ | ↓ lub ↔ |
| Cholesterol frakcji HDL | ↑ | ↔ | ↔ | ↓ | ↓ |
| Triglicerydy | ↓ | ↔ | ↔ | ↓ | ↔ |
| Masa ciała | ↓ lub ↔ | ↑ | ↔ | ↓ ↓ | ↔ |
| Działania niepożądane | Zaburzenia żołądkowo-jelitowe | Hipoglikemia, przyrost masy ciała | Zaburzenia jelitowe (biegunki, gazy) | Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty) | Istotne nie występują |
| Przeciwwskazania | Niewydolność narządów (serca, mózgu, wątroby, nerek, oddechowa), alkoholizm | Śpiączki cukrzycowe, niewydolność narządów (serca, wątroby, nerek), ciąża | Choroby przewodu pokarmowego, ciąża | Neuropatia żołądkowo-jelitowa, brak rezerw komórki beta | Niewydolność nerek, niewydolność wątroby |

W sytuacji kiedy leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 przy zastosowaniu metod polegających na zmianie stylu życia i podawaniu jednego leku doustnego staje się nieskuteczne i nie przynosi pożądanego efektu w postaci uregulowania gospodarki węglowodanowej, zaleca się stosowanie dwóch lub niekiedy trzech leków doustnych [3, 21, 22, 23]. Podstawową zasadą leczenia skojarzonego jest łączenie leków o odmiennych mechanizmach działania [3, 22, 23]. Połączenia doustnych leków przeciwcukrzycowych zalecane w praktyce klinicznej są następujące:

- w terapii skojarzonej dwulekowej:
 - metformina + pochodna sulfonilomocznika;
 - metformina + lek inkretynowy (analog GLP-1 lub inhibitor DPP-IV);
- w terapii skojarzonej trzylekowej:
 - metformina + pochodna sulfonilomocznika + lek inkretynowy;
 - metformina + pochodna sulfonilomocznika + akarboza;
 - metformina + lek inkretynowy + akarboza [2, 3].

Połączenia o słabszej udowodnionej skuteczności lub bezpieczeństwie:

- pochodna sulfonilomocznika + akarboza;
- pochodna sulfonilomocznika + lek inkretynowy;
- pochodna sulfonilomocznika + lek inkretynowy + akarboza [2, 3].

Jeśli glikemia nie jest dobrze wyrównywana pomimo stosowania dwóch doustnych leków przeciwcukrzycowych (metforminy i pochodnej sulfonilomocznika lub metforminy i leku inkretynowego), zaleca się dołączenie trzeciego leku z innej grupy. Korzystne w leczeniu cukrzycy typu 2 jest skojarzenie leków doustnych z insuliną. Taka forma terapii stanowi pomost między leczeniem doustnym a insulinoterapią [2]. Wskazaniem do insulinoterapii poza cukrzycą typu 1 (u dzieci i młodzieży, u dorosłych, cukrzyca LADA od chwili rozpoznania) jest cukrzyca typu 2 w przypadku:

- wtórnej nieskuteczności leków doustnych ($HbA_{1c} >7\%$ pomimo intensyfikacji leczenia farmakologicznego i terapii behawioralnej);
- przeciwwskazań do stosowania leków doustnych (uszkodzenia narządowe, uczulenie);
- leczenia czasowego w:
 - świeżo rozpoznanej cukrzycy ze znaczną hiperglikemią ($>16,7$ mmol/l [300 mg/dl]) i objawami klinicznymi;
 - celu opanowania glukotoksyczności;
 - ostrym zespole wieńcowym;
 - udarze mózgu;
 - ostrych stanach zapalnych, urazach i innych stanach naglących;
 - korytkoterapii;
 - czasie okołoperacyjnym;
 - ciąży [2, 3].

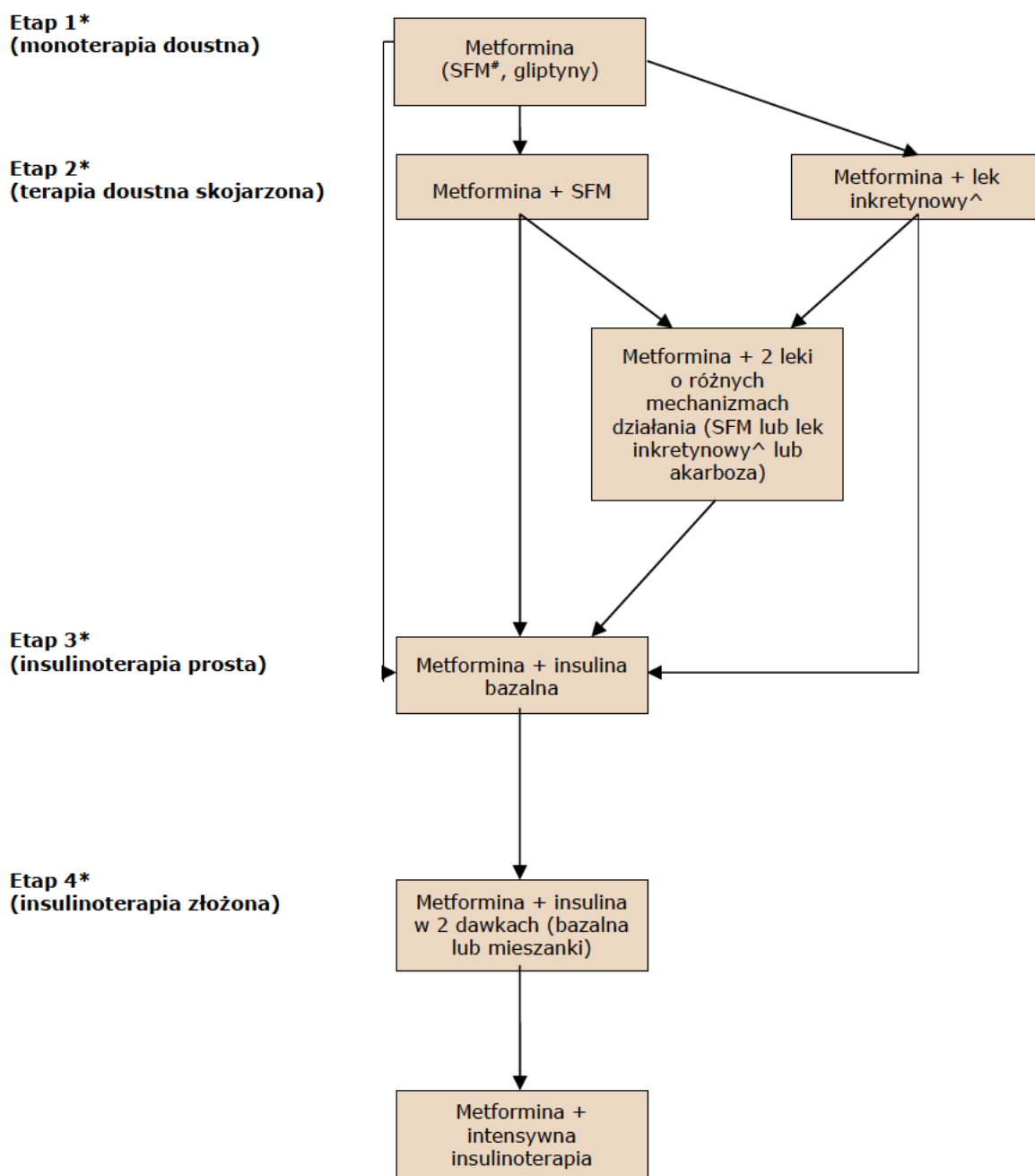
Zarówno Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (*American Diabetes Association – ADA*), Europejskie Towarzystwo Badania Cukrzycy (*European Association for the Study of Diabetes – EASD*), jak i Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, zalecają leki działające na układ inkretynowy

(agoniści receptora dla GLP-1 i inhibitory dipeptydylopeptydazy, czyli DPP-IV) jako leki drugiego rzutu w terapii cukrzycy typu 2 [3, 8, 23]. Zastosowanie tych leków może być korzystne u osób, u których istnieje wysokie ryzyko wystąpienia hipoglikemii, a także u osób ze wskazaną redukcją masy ciała. Zaleca się dołączenie leków inkretynowych do metforminy w drugim etapie leczenia, albo dołączenie ich jako trzeci lek do terapii dwoma lekami doustnymi [3, 25].

Zastosowanie leków inkretynowych stanowi bardzo duży postęp w leczeniu cukrzycy typu 2. Leki te zwiększają poposiłkowe wydzielanie insuliny oraz normalizują glikemię i HbA_{1c}, bez ryzyka hipoglikemii i zwiększenia masy ciała poprzez przywrócenie prawidłowego działania osi jelitowo-trzustkowej. Leki te są bezpieczne i stanowią nową wartościową opcję terapeutyczną [25].

Na poniższym rysunku przedstawiono algorytm postępowania w cukrzycy typu 2 oparty o najnowsze Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego [3].

Rysunek 1.
Algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2 [3]



* na każdym etapie leczenia zalecana jest modyfikacja stylu życia

* rzadko, ewentualnie u osób szczupłych

SFM – pochodna sulfonilomocznika

^ agonista GLP-1 lub gliptyna

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne zaleca przyjęcie schematu postępowania mającego na celu obniżenie hiperglikemii poprzez wdrożenie metod leczenia uwzględniających oba mechanizmy patogenetyczne cukrzycy typu 2 (tj. insulinooporność i upośledzenie wydzielania insuliny, patrz rozdział Problem zdrowotny). Konieczne jest dostosowanie etapu leczenia do progresywnego charakteru choroby [3].

Etap 1. należy opierać o monoterapię oraz modyfikację stylu życia (redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej do 30–45 min/d.), obniżenie kaloryczności posiłków w połączeniu z metforminą lub, u osoby bez nadwagi, z zachowaną funkcją komórek beta — z pochodną sulfonilomocznika (SFM). W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych metforminy, głównie dotyczących dolegliwości w obrębie przewodu pokarmowego, zaleca się jej stosowanie rozpoczynać od małych dawek, następnie stopniowo je zwiększając do maksymalnej tolerowanej dawki. Skuteczność terapeutyczną metforminy można oceniać dopiero po kilkitygodniowej terapii z jej użyciem. W przypadku nietolerancji metforminy możliwe jest stosowanie pochodnych sulfonilomocznika lub niektórych inhibitorów DPP-IV (zgodnie z rejestracją umożliwiającą stosowanie danego preparatu w monoterapii). W takiej sytuacji inhibitory DPP-IV powinny być preferowane u osób z otyłością, dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń i nieprawidłową czynnością nerek [3].

Skojarzona terapia doustna stanowiąca *Etap 2.* może przyjąć dwie formy: (opcja I) modyfikacja stylu życia i dołączenie do metforminy pochodnej sulfonilomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-IV lub agonisty receptora GLP-1), (opcja II) modyfikacja stylu życia i terapia trójlekowa z zastosowaniem metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: pochodne sulfonilomocznika, inhibitory alfa-glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-IV, agoniści receptora GLP-1 [3].

Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej, czyli bezpośrednie przejście z etapu 1 do etapu 3 [3].

Etap 3. polega na modyfikacji stylu życia oraz wprowadzeniu insulinoaterapii prostej [przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej (insulina NPH lub analog długodziałający)] z ewentualną kontynuacją podawania metforminy, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze [3].

Na *Etapie 4.* algorytmu postępowania u pacjentów z cukrzycą typu 2 zalecana jest insulinoaterapia złożona z ewentualną kontynuacją metforminy, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze oraz sugerowaną na każdym etapie choroby modyfikację stylu życia [3].

Zgodnie z Zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego algorytm insulinoaterapii jest następujący:

- podawanie insuliny średnio lub długo działającej w jednym wstrzyknięciu: w przypadku hiperglikemii porannej – wieczorem, w przypadku normoglikemii na czczo i hiperglikemii w ciągu dnia – rano (możliwe także wstrzyknięcia wielokrotne)
- dawka początkowa insuliny wynosi 0,2 j./kg m.c. lub 10 j.
- leki doustne można stosować w średniej dawce dobowej u osób leczonych insuliną: w przypadku współistnienia otyłości należy zalecić terapię skojarzoną składającą się z połączenia insuliny z metforminą lub z inhibitorami α -glukozydazy albo też z inhibitorem DPP-IV posiadającym stosowną rejestrację; w wypadku prawidłowej masy ciała można rozważyć jej skojarzenie z pochodnymi sulfonilomocznika;
- weryfikacja wyrównania glikemii w ciągu 4–5 dni ze stopniowym zwiększeniem dawki o 4–8 j. na podstawie wyników samokontroli, aż do uzyskania pełnego wyrównania;

- w przypadku zapotrzebowania na insulinę > 40 j. na dobę można rozważyć podanie w 2 dawkach insuliny o przedłużonym działaniu lub mieszanek; wskazane jest rozważenie odstawienia leków stymulujących wydzielanie insuliny.
- w przypadku zapotrzebowania na insulinę > 80 j. na dobę należy rozważyć trzecie wstrzyknięcie insuliny krótkodziałającej/analogu szybko działającego w porze obiadu, ewentualnie rozważyć wdrożenie algorytmu wielokrotnych wstrzyknięć (intensywnej insulinoterapii);
- podczas stosowania dużych dawek insuliny, powyżej 100 j. na dobę (świadczących o insulinooporności), należy uwzględnić przyczyny takiego zjawiska i wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia działań niepożądanych [3].

Subpopulacja chorych w podeszłym wieku

W postępowaniu terapeutycznym w cukrzycy typu 2 osób w wieku podeszłym należy uwzględnić rokowanie. Jeśli stan ogólny i choroby współistniejące, zwłaszcza układu sercowo-naczyniowego, oddechowego i nerwowego, wskazują, że oczekiwany czas życia wynosi < 10 lat, zaleca się złagodzić kryteria wyrównania gospodarki węglowodanowej, aby zapewnić dobrą jakość życia (przede wszystkim mając na celu unikanie hipoglikemii i minimalizowanie objawów hiperglikemii). Dotyczy to także kryteriów lipidowych i ciśnienia tętniczego [2, 3].

U osób w podeszłym wieku można stosować wszystkie metody leczenia cukrzycy typu 2, jednak z pewnymi ograniczeniami. Wdrożenie diety cukrzycowej może być kłopotliwe ze względu na nawyki żywieniowe osób starszych. Aktywność fizyczną ograniczają choroby współistniejące. Częściej obserwuje się przeciwwskazania do stosowania metforminy. Ze względu na ryzyko hipoglikemii, zwłaszcza nocnej, nie zaleca się podawać długo działających pochodnych sulfonylmocznika mających aktywne metabolity. Leczenie pochodnymi sulfonylmocznika należy rozpoczynać od małych dawek ze względu na ryzyko hipoglikemii. Podawanie inhibitorów DPP-IV, agonistów receptora GLP-1 oraz infibiotora α -glukozydazy nie ma żadnych przeciwwskazań dla osób >65 r.ż. Leki te mogą być wyjątkowo korzystne w tej grupie wiekowej ze względu na znikome ryzyko wystąpienia hipoglikemii [2, 3].

W cukrzycy typu 2 korzystne jest także kojarzenie insuliny i leków doustnych, stanowiące etap przejściowy do pełnej insulinoterapii. Dopuszczalne jest stosowanie wszystkich modeli insulinoterapii. Rozpoczynając lub modyfikując insulinoterapię, należy wybierać te preparaty, które charakteryzują się jak najmniejszym ryzykiem hipoglikemii. Intensywną insulinoterapię prowadzi się w cukrzycy typu 2 u osób aktywnych, których słaba kontrola glikemii przy użyciu leków doustnych wymaga podania insuliny. Najczęściej stosuje się mieszanki insulinowe. U niektórych osób w podeszłym wieku (> 80 lat) można zrezygnować z insuliny bazalnej (o średnim lub długim okresie działania) i stosować tylko wstrzyknięcia insuliny krótko działającej przed posiłkami, jeśli nie występuje znaczna hiperglikemia na czczo [2, 3].

Subpopulacja chorych z niewydolnością nerek

Zgodnie z Zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego u pacjentów z cukrzycą, u których chorobą współistniejącą jest niewydolność nerek oprócz monitorowania czynności nerek

i wprowadzenia/kontynuowania leczenia nefrologicznego, należy skorygować dawki stosowanych leków przeciwcukrzycowych [3]. Poniżej zestawiono zalecenia dotyczące dawkowania metforminy oraz częstości monitorowania czynności nerek w zależności od zaawansowania ich niewydolności nerek:

- GFR \geq 60 ml/min/1,73 m² – brak przeciwwskazań do metforminy, monitoring czynności nerek raz w roku;
- GFR 45-59 ml/min/1,73 m² – można kontynuować stosowanie metforminy, monitoring czynności nerek co 3-6 miesięcy;
- GFR 30-44 ml/min/1,73 m² – możliwe kontynuowanie podawania metforminy w zmniejszonej (do 50%) dawce, nie należy rozpoczynać leczenia metforminą u nowozdiagnozowanych chorych, monitoring czynności nerek co 3 miesiące;
- GFR < 30 ml/min/1,73 m² – nie należy stosować metforminy [3].

U chorych na cukrzycę typu 2 z niewydolnością nerek stosowanie pochodnych sulfonilomocznika jest przeciwwskazane [3, 4]. Natomiast terapia inhibitorami dipeptydylopeptydazy IV za względu na dobry profil bezpieczeństwa i wysoką tolerancję, w tym również bezpieczeństwo podawania w łagodnej i umiarkowanej niewydolności nerek, stosowanie wildagliptyny w tej populacji pacjentów jest dopuszczalne po, stosowanej do stopnia zaawansowania niewydolności nerek, modyfikacji dawki leku [5].

3.1.1.3. Zagraniczne wytyczne postępowania klinicznego

Wytyczne NICE 2009 [21]

Zaleca się stosowanie metforminy w pierwszej linii leczenia obniżającego stężenie glukozy. Pochodne sulfonilomocznika stanowią opcję terapeutyczną pierwszej linii leczenia cukrzycy typu 2, u pacjentów:

- bez nadwagi;
- nie tolerujących metforminy lub u których jej stosowanie jest przeciwwskazane;
- u których niezbędne jest uzyskanie szybkiej odpowiedzi na leczenie.

Jeśli kontrola poziomu glukozy we krwi pozostaje lub staje się niewystarczająca przy zastosowaniu metforminy zaleca się dołączenie pochodnych sulfonilomocznika (leczenie drugiego rzutu).

Zgodnie z wytycznymi NICE zamiast sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą, należy rozważyć dodanie inhibitora DPP-IV (sitagliptyna, wildagliptyna) w sytuacji gdy:

- kontrola stężenia glukozy we krwi pozostaje lub staje się niewystarczająca ($HbA_{1c} \geq 6,5\%$);
- istnieje wysokie ryzyko wystąpienia hipoglikemii lub jej skutków (np. u osób starszych);
- stosowanie pochodnych sulfonilomocznika jest przeciwwskazane.

Zaleca się stosowanie inhibitorów DPP-IV (sitagliptyna, wildagliptyna) w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika jeśli kontrola poziomu glukozy we krwi pozostaje lub staje się niewystarczająca ($HbA_{1c} \geq 6,5$) i/lub kiedy metformina jest źle tolerowana lub istnieją przeciwwskazania do jej stosowania.

Dołączenie tiazolidynodionu (pioglitazon, rozyglitazon) zamiast sulfonilomocznika jako drugiej linii leczenia do terapii skojarzonej z metforminą, zalecane jest w sytuacji kiedy kontrola stężenia glukozy we krwi pozostaje lub staje się niewystarczająca ($HbA_{1c} \geq 6,5\%$), jeżeli istnieje wysokie ryzyko wystąpienia hipoglikemii lub jej skutków, sulfonilomocznik jest źle tolerowany lub istnieje przeciwwskazanie do jego stosowania. Wytyczne NICE wskazują, iż dopuszcza się również stosowanie skojarzenia SFM+TZD, jeśli pacjent nie toleruje metforminy lub istnieją przeciwwskazania do jej podawania.

W trzeciej linii leczenia zaleca się stosowanie skojarzeń:

- tiazolidynodion + metformina + pochodna sulfonilomocznika - jeśli kontrola poziomu glukozy we krwi pozostaje lub staje się niewystarczająca ($HbA_{1c} \geq 7,5\%$), natomiast podawanie insuliny jest przeciwwskazane;
- GLP-1 + metformina + pochodna sulfonilomocznika - jeśli kontrola poziomu glukozy we krwi pozostaje lub staje się niewystarczająca ($HbA_{1c} \geq 7,5\%$), wskaźnik masy ciała (BMI) wynosi $\geq 35,0 \text{ kg/m}^2$, natomiast leczenie insuliną jest przeciwwskazane.

Wytyczne AACE/ACE [22]

W monoterapii, jeśli wartość wyjściowa HbA_{1c} wynosi 6,5-7,5%, rekomendowane są: metformina, tiazolidynodiony, inhibitory DPP-IV, inhibitory α -glukozydazy, których podawanie wiąże się z niskim ryzykiem wystąpienia hypoglikemii. Ze względu na bezpieczeństwo i skuteczność, metformina jest najczęściej stosowaną opcją terapeutyczną w monoterapii i zazwyczaj stanowi najbardziej odpowiedni wybór w początkowym etapie leczenia (jeśli brak przeciwwskazań takich jak: choroby nerek, wątroby, wysokie ryzyko kwasicy mleczanowa oraz nietolerancja). Zaleca się również stosowanie pochodnych sulfonilomocznika, które działają szybko, jednak niosą za sobą ryzyko zwiększania masy ciała i wystąpienia hipoglikemii.

W większości przypadków w terapii skojarzonej zaleca się podawanie metforminy w połączeniu z pochodną sulfonilomocznika, inhibitorem DPP-IV, agonistą receptora GLP-1 lub glinidem. Inhibitory DPP-IV oraz agoniści receptora GLP-1 mają korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż glinidy i pochodne sulfonilomocznika. Inhibitory DPP-IV nie powodują przyrostu masy ciała. Agoniści receptora GLP-1 charakteryzują się natomiast wyższą skutecznością w obniżaniu poziomu glukozy poposiłkowej.

W trójlekowej terapii doustnej zaleca się następujące skojarzenia (w populacji pacjentów bez przeciwwskazań do stosowania metforminy): metformina + agonista GLP-1 + TZD; metformina + agonista GLP-1 + glinid; metformina + agonista GLP-1 + SFM; metformina + inhibitor DPP-IV + TZD; metformina + inhibitor DPP-IV + glinid oraz metformina + inhibitor DPP-IV + SFM.

Wytyczne ADA i EASD [8, 23]

Oprócz wprowadzenia zdrowego trybu życia w postaci: odpowiedniej diety, kontroli masy ciała i wzrostu aktywności fizycznej zgodnie z wytycznymi ADA i EASD zalecane jest podawanie metforminy na początku przeciwcukrzycowej farmakoterapii doustnej. W drugiej linii leczenia można wprowadzić dwulekową terapię skojarzoną opartą o metforminę i jeden z leków: pochodna sulfonilomocznika, tiazolidynodion, inhibitor DPP-IV, agonista receptora GLP-1 lub insulina bazalna. Zalecane kombinacje trzech leków polegają na dodaniu do skojarzenia dwóch leków preparatu

o innej specyfice działania. Powyższe wytyczne rekomendują dołączanie do skojarzeń (1) MET+SFM: TZD, inhibitor DPP-IV, GLP-1-RA lub insulinę, (2) MET+TZD : SFM lub inhibitor DPP-IV lub GLP-1-RA, (3) MET+inhibitor DPP-IV: SFM lub TZD lub insulinę, (4) MET+GLP-1-RA: SFM lub TZD lub insulinę, (5) MET+insulina bazalna: TZD lub inhibitor DPP-IV lub GLP-1-RA.

Wytyczne IDF [24]

W I linii leczenia zaleca się rozpoczęcie terapii z metforminą (poza sytuacją, kiedy istnieją przeciwwskazania do jej stosowania). Inną opcją terapeutyczną obejmuje pochodne sulfonilomocznika lub glinidy (podawane w celu szybkiego obniżenia stężenia glukozy oraz jeśli terapia MET jest przeciwwskazana), lub inhibitory α -glukozydazy (jeśli podawanie MET jest przeciwwskazane).

II linię leczenia wprowadza się w sytuacji braku osiągnięcia kontroli glikemii. Zaleca się wówczas dodanie sulfonilomocznika. Inne opcje obejmują dodanie metforminy (jeśli nie była użyta w pierwszej linii leczenia) a także inhibitorów α -glukozydazy, inhibitorów peptydazy dipeptydylowej 4 (DPP-IV) lub tiazolidynodionu. Alternatywną opcją jest również zastosowanie szybko działających insulin.

III linia leczenia: jeśli nie da się osiągnąć celu leczenia w postaci kontroli glikemii, zaleca się rozpoczęcie terapii insuliną lub dodanie trzeciego leku doustnego (inhibitor α -glukozydazy, inhibitor DPP-IV lub tiazolidynodion, agonista receptora dla glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1 RA)).

IV linia leczenia: rozpoczęcie intensywnej insulinoterapii, jeśli zoptymalizowana terapia lekami doustnymi oraz zmiana stylu życia nie są w stanie utrzymać właściwej kontroli glikemii.

3.1.2. Interwencja oceniana

Ocenianą interwencją jest wildagliptyna (preparat Galvus®) należąca do grupy farmakoterapeutycznej – produkty lecznicze stosowane w leczeniu cukrzycy, inhibitory peptydazy dipeptydylowej IV (DPP-IV), kod ATC: A10BH02. Wildagliptyna jest lekiem z grupy związków poprawiających czynność wysepek Langerhansa, stanowi silny selektywnym inhibitor DPP-IV [1].

3.1.2.1. Wskazania [1]

Zgodnie z informacjami z Charakterystyki Produktu Leczniczego preparat Galvus® jest wskazany w leczeniu cukrzycy typu 2 u osób dorosłych:

- *w monoterapii:*
 - u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych za pomocą diety i aktywności fizycznej oraz u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję;
- *w dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:*
 - metforminą u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana, pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii,
 - sulfonilomocznikiem, u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana, pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki sulfonilomocznika

w monoterapii, oraz u których nie można stosować metforminy z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji,

- tiazolidynodionem u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana oraz u których można stosować tiazolidynodion;
- w trzylekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:
- sulfonilomocznikiem i metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie dwulekowej terapii tymi produktami leczniczymi nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.

Wildagliptyna jest również wskazana do stosowania w skojarzeniu z insuliną (z metforminą lub bez niej) w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz insulina w ustalonej dawce nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.

3.1.2.2. Mechanizm działania leku i interakcje z innymi produktami leczniczymi [1]

Podanie wildagliptyny powoduje szybkie i całkowite zahamowanie aktywności DPP-IV, powodując zwiększenie stężenia endogennych inkretyn GLP-1 (glukagonopodobnego peptydu 1) i GIP (żołądkowego peptydu hamującego), zarówno na czczo jak i po posiłku. Zwiększając endogenne stężenie tych inkretyn wildagliptyna poprawia wrażliwość komórek beta na glukozę, co skutkuje lepszym wydzielaniem insuliny zależnym od glukozy. U pacjentów z cukrzycą typu 2 leczenie wildagliptyną znacząco poprawia markery czynności komórek beta, w tym HOMA- β (ang. *Homeostasis Model Assessment- β*), stosunek proinsuliny do insuliny oraz wskaźniki reaktywności komórek beta na test tolerancji często podawanego posiłku. U osób bez cukrzycy (z prawidłową glikemią) wildagliptyna nie stymuluje wydzielania insuliny i nie zmniejsza stężenia glukozy.

Zwiększając endogenne stężenie GLP-1 wildagliptyna poprawia również wrażliwość komórek alfa na glukozę, co skutkuje wydzielaniem glukagonu w stężeniu bardziej dostosowanym do stężenia glukozy. Zwiększenie współczynnika insulina/glukagon podczas hiperglikemii, w wyniku zwiększonego stężenia inkretyn, skutkuje zmniejszonym wątrobowym wydzielaniem glukozy na czczo i po posiłku, a w konsekwencji – zmniejszeniem glikemii.

W badaniach klinicznych na osobach zdrowych w grupie osób w podeszłym wieku wykazano iż całkowite pole pod krzywą (AUC) dla wildagliptyny (w dawce 100mg/dobę) było większe o 32%, przy 18% zwiększeniu maksymalnego stężenia w osoczu, niż u osób w wieku 18-40lat. Ocenia się jednak, że u **pacjentów w grupie osób starszych** hamowanie aktywności peptydazy dipeptydylowej IV przez wildagliptynę nie zmienia się w sposób klinicznie istotny.

Potencjalne oddziaływanie wildagliptyny z równocześnie podawanymi produktami leczniczymi jest niewielkie. W związku z tym, iż wildagliptyna nie jest substratem enzymu cytochromu P (CYP) 450 i nie hamuje ani nie indukuje enzymów CYP 450 prawdopodobieństwo wchodzenia wildagliptyny w interakcje z jednocześnie podawanymi produktami leczniczymi będącymi substratami, inhibitorami lub induktorami tych enzymów jest niewielkie. Stosowanie wildagliptyny jako jednej z inhibitorów DPP-IV cechuje się brakiem klinicznie istotnych interakcji

farmakokinetycznych z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. metformina, pioglitazon z grupy tiazolidynodionów, gliburyd z grupy pochodnych sulfonilomocznika), glikozydami stosowanymi w niewydolności serca (np. digoksyną), doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (np. warfaryną), lekami stosowanymi w nadciśnieniu tętniczym (amlodypina, ramipryl, walsartan) i obniżającymi poziom cholesterolu (samwastatyna).

3.1.2.3. Skład ilościowy i jakościowy [1]

Każda tabletkę zawiera 50 miligramów wildagliptyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda kapsułka zawiera 47,82 mg bezwodnej laktozy oraz celulozę mikrokrystaliczną, karboksymetyloskrobię sodową (typu A) oraz stearynian magnezu.

3.1.2.4. Dawkowanie i sposób podania leku [1]

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Galvus® zalecana dawka dobową wildagliptyny u pacjentów dorosłych, w monoterapii, w skojarzeniu z metforminą, z tiazolidynodionem, z metforminą i sulfonilomocznikiem lub w skojarzeniu z insuliną (z metforminą lub bez niej), wynosi 100 mg, podawana w dawce pojedynczej 50 mg rano i w dawce pojedynczej 50 mg wieczorem.

W sytuacji podawania preparatu Galvus® w terapii dwulekowej, w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem, zalecana dawka wildagliptyny wynosi 50 mg raz na dobę, podawana rano. W przypadku stosowania w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem, w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii można rozważyć podanie mniejszej dawki sulfonilomocznika.

Jeśli dawka preparatu Galvus® zostanie pominięta, należy ją przyjąć możliwie szybko. Nie należy stosować dawki podwójnej w tym samym dniu.

Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wildagliptyny w trzylekowej terapii doustnej, tj. w skojarzeniu z metforminą i tiazolidynodionem.

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów **w podeszłym wieku (powyżej 65 r.ż.)** oraz u **pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek** (klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min). U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD, ang. *end-stage renal disease*), zalecana dawka produktu leczniczego Galvus® to 50 mg raz na dobę.

Nie należy stosować produktu leczniczego Galvus® u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w tym u pacjentów, u których aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) przed zastosowaniem leczenia przekraczała ponad 3 razy górną granicę normy (ULN, ang. *upper limit of normal*).

Preparat *Galvus*® nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących skuteczności bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie pacjentów.

Sposób podawania

Produkt leczniczy *Galvus*® należy podawać doustnie podczas posiłku lub niezależnie od posiłku.

3.1.2.5. Przeciwwskazania, specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania [1]

Przeciwwskazaniem do stosowania preparatu *Galvus*® jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Produkt leczniczy nie powinien być podawany pacjentów z dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy *Galvus*® nie jest środkiem zastępującym insulinę u pacjentów wymagających podawania insuliny. Wildagliptyny nie należy podawać pacjentom z cukrzycą typu 1 lub w leczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej.

Należy zachować ostrożność stosując preparat *Galvus*® u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Nie należy stosować wildagliptyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, w tym u pacjentów, u których aktywność AlAT lub AspAT przed zastosowaniem leczenia przekraczała ponad 3 razy ULN. W związku z brakiem danych klinicznych na temat podawania wildagliptyny u pacjentów z niewydolnością serca stopnia III-IV wg NYHA nie zaleca się stosowanie preparatu *Galvus*® w tej grupie pacjentów.

W ramach monitorowania stanu pacjentów leczonych wildagliptyną należy mieć na uwadze możliwość wystąpienia zaburzeń skórnych (pęcherze lub owrzodzenia), objawów ostrego zapalenia trzustki (uporczywy, silny ból brzucha). U pacjentów otrzymujących wildagliptynę w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem może wystąpić hipoglikemia.

3.1.2.6. Informacje dotyczące rejestracji leku *Galvus*® [1]

W tabeli poniżej zestawiono podstawowe informacje rejestracyjne preparatu *Galvus*®.

Tabela 4.
Podstawowe informacje rejestracyjne – preparat Galvus®

| Informacje | Dane |
|---------------------------------------|--|
| Nazwa handlowa | Galvus® |
| Postać farmaceutyczna | Tabletka |
| Wygląd produktu leczniczego | Okrągła (średnica 8 mm), płaska tabletka o ściętych brzegach w kolorze od białego do jasno-żółtawego. Na jednej stronie wytłoczono napis „NVR”, a na przeciwnej stronie – „FB”. |
| Rodzaj i zawartość opakowania* | Blistry z aluminium/aluminium (PA/Al/PVC//Al.). Produkt leczniczy jest dostępny w opakowaniach zawierających 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 lub 336 tabletek oraz w opakowaniach zbiorczych zawierających 336 (3 opakowania po 112) tabletek. |
| Numer dopuszczenia do obrotu | Pozwolenia nr: EU/1/07/414/001-010, EU/1/07/414/018 |
| Kod ATC | A10BH02 |

*Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie

W dniu 26 września 2007 roku Europejska Agencja Leków (EMA) wydała pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie całej Unii Europejskiej produktu Galvus®. Ostatnie przedłużenie pozwolenia wydano 26 września 2012 roku. Podmiotem odpowiedzialnym posiadającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku jest *Novartis Europharm Limited*.

3.1.2.7. Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych

Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla rozważanej technologii medycznej – wildagliptyny biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji, jak i odnalezione nazwy handlowe preparatów ją zawierających.

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [32], *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [33], *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* (PTAC) [34], *The Scottish Medicines Consortium* (SMC) [35], *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) [36], *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) i *Canadian Expert Drug Advisory Committee* (CEDAC) [37], *Haute Autorité de Santé* (HAS) [38] i *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG) [39]. Dodatkowo przeanalizowano rekomendacje hiszpańskich oraz duńskich agencji HTA zawarte na stronach: *Instituto de Salud Carlos III* [40], AETSA [41], AVALIA-T [42], CAHTA [43], OSTEBA [44] oraz DACEHTA [45], *Dansk Sundhedsinstitut* [46], *The Danish Medicines Agency* [47].

Pozytywne rekomendacje refundacyjne dla wildagliptyny w leczeniu cukrzycy typu 2 odnaleziono na stronach: AOTM, NICE (Anglia i Walia), SMC (Szkocja), PBAC (Australia), HAS (Francja) oraz DHMA (Dania) i OSTEBA, AVALIA-T i CAHTA (Hiszpania).

Informacje dotyczące rekomendacji refundacyjnych dla wildagliptyny (preparat Galvus®) w leczeniu cukrzycy typu 2, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące wildagliptyny (preparat Galvus®) w leczeniu cukrzycy typu 2

| Nazwa organizacji | Kraj/Rok | Wskazanie | Rekomendacja | Uzasadnienie rekomendacji |
|--|-----------------------------|-----------------|----------------|---|
| Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [32] | Polska/ kwiecień 2010 | cukrzyca typu 2 | Pozytywna [85] | Wildagliptyna stosowana w skojarzeniu z metforminą wykazuje niezgorszą skuteczność od sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą, mierzoną drugorzędowymi punktami końcowymi - stężeniem HbA _{1c} lub poziomem glikemii w surowicy krwi. Rada Konsultacyjna rekomenduje umieszczenie produktu leczniczego wildagliptyna (Galvus®) na liście leków refundowanych z 50% odpłatnością. |
| National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [33] | Anglia i Walia/ maj 2009 | cukrzyca typu 2 | Pozytywna [86] | Wildagliptyna, jako inhibitor DPP-IV jest rekomendowana zamiast sulfonilomocznika jako leku drugiego rzutu w skojarzeniu z lekiem pierwszego rzutu jakim jest metformina u pacjentów, u których: <ul style="list-style-type: none"> • kontrola glukozy we krwi jest niewystarczająca; • występuje wysokie ryzyko hipoglikemii lub jej konsekwencji; • występuje nietolerancja sulfonilomocznika, lub podawanie jego pochodnych jest niewskazane; • występuje nietolerancja metforminy, lub podawanie jej pochodnych jest niewskazane. |
| The Scottish Medicines Consortium (SMC) [35] | Szkocja/ grudzień 2012 | cukrzyca typu 2 | Pozytywna [87] | Wildagliptyna jest rekomendowana do stosowania przez dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których sulfonilomocznik lub metformina są niewskazane do stosowania ze względu na ich nietolerancję bądź nietolerancję ich pochodnych. |
| Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) [36] | Australia/ marzec 2010 | cukrzyca typu 2 | Pozytywna [88] | Wildagliptyna jest rekomendowana w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2. Rekomendowana w leczeniu skojarzonym z metforminą lub sulfonilomocznikiem, u pacjentów, u których HbA _{1c} jest większy niż 7% pomimo leczenia metforminą, sulfonilomocznikiem, ich kombinacją bądź pochodnymi. Wildagliptyna wykazuje nie gorszą skuteczność niż sitagliptyna, lecz jest mniej kosztowna. |
| Haute Autorité de Santé (HAS) [38] | Francja/ grudzień 2008 | cukrzyca typu 2 | Pozytywna [89] | Komitet Przejrzystości zaleca refundowanie leku Galvus (opakowania 30 oraz 60 tabl.) na poziomie 65%. Dopuszczone do użytku zgodnie ze wskazaniem w szpitalach oraz różnych instytucjach pożytku publicznego są opakowania zawierające 30, 60 lub 90 tabl. leku Galvus. |
| All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) [39] | Walia/ luty 2013 | cukrzyca typu 2 | Negatywna [90] | Walijska Agencja AWMSG, ze względu na niezłożenie przez podmiot odpowiedzialny wniosku, rekomenduje niefinansowanie w ramach NHS Wales. A zatem, powyższa negatywna rekomendacja dla preparatu Galvus® wynika jedynie ze względów proceduralnych. |

| Nazwa organizacji | Kraj/Rok | Wskazanie | Rekomendacja | Uzasadnienie rekomendacji |
|---|-------------------------|-----------------|------------------------|--|
| Danish Health and Medicine Authority (DHMA) [47] | Dania/ czerwiec 2012 | cukrzyca typu 2 | Pozytywna [91] | <p>Produkt leczniczy Galvus jest rekomendowany w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie jest możliwe osiągnięcie kontroli glikemicznej za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych; • występuje nietolerancja metforminy lub przeciwwskazania do jej stosowania; <p>Wildagliptyna może być podawana w terapii skojarzonej z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metforminą – gdy nie jest możliwe uzyskanie kontroli glikemicznej za pomocą maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii; • sulfonilomocznikiem – gdy nie jest możliwe uzyskanie kontroli glikemicznej za pomocą maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii, bądź występuje nietolerancja metforminy lub jej stosowanie jest przeciwwskazane; • glitazonem – gdy kontrola glikemii jest niewystarczająca oraz wskazane jest stosowanie glitazonu. |
| OSTEBA, AVALIA-T, CAHTA [42, 43, 44] | Hiszpania/ 2008 | cukrzyca typu 2 | Pozytywna [92, 93, 94] | <p>Wildagliptyna rekomendowana w kontynuacji leczenia cukrzycy typu 2. Badania wykazały dobrą skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa w terapii skojarzonej z metforminą i/lub pochodnymi sulfonilomocznika.</p> |

3.1.2.8. Status finansowania ocenianej interwencji w innych państwach

Decyzje refundacyjne analizowano w oparciu o informacje z Biuletynu Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (Polska) [48], *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [33], nowozelandzkiego PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency*) [49], australijskiego PBS (*Pharmaceutical Benefits Scheme*) [50], Szwedzkiego TLV (*Dental and Pharmaceutical Benefits Board*) [51], *Danish Medicines Agency* (Dania) [52], *College voor zorgverzekeringen - CVZ* (Holandia) [53], *Medical Product Database* (Kela; Finlandia) [54], *Open Drug Database* (niemiecka część Szwajcarii) [55], *Centre Belge d'Information Pharma-cothérapeutique* (Belgia) [56], włoskiej *Agenzia Italiana del Farmac* [57], *Ministerio de Sanidad y Política Social* (Hiszpania) [58] oraz kanadyjskiej *Health Canada* [59].

W oparciu o dane odnalezione na ww. stronach internetowych ustalono iż preparat Galvus® objęty jest refundacją w następujących krajach: Anglia, Walia, Szwecja, Dania, Holandia, Finlandia, Szwajcaria, Belgia, Hiszpania i Australia.

3.1.3. Interwencja alternatywna

Zgodnie z wytycznymi AOTM analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [26].

Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2013 r. (PTD 2013) [3] leczenie cukrzycy typu 2 powinno rozpoczynać się od zmiany stylu życia oraz rozpoczęcia podawania metforminy, a w przypadku pacjentów bez nadwagi, z zachowaną funkcją komórek beta, od przyjmowaniu pochodnych sulfonilomocznika (SFM). W przypadku nietolerancji metforminy możliwe jest stosowanie pochodnych sulfonilomocznika lub niektórych inhibitorów DPP-IV (zgodnie z rejestracją umożliwiającą stosowanie danego preparatu w monoterapii) – w takiej sytuacji inhibitory DPP-IV powinny być preferowane u osób z otyłością, dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń i nieprawidłową czynnością nerek. W sytuacji, kiedy leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 przy zastosowaniu metod polegających na zmianie stylu życia i podawaniu jednego leku doustnego staje się nieskuteczne, zalecana jest:

- modyfikacja stylu życia i zastosowanie terapii dwulekowej:
 - metformina + pochodna sulfonilomocznika;
 - metformina + lek inkretynowy (analog GLP-1 lub inhibitor DPP-IV);
- modyfikacja stylu życia i terapią trzylekową:
 - metformina + pochodna sulfonilomocznika + lek inkretynowy;
 - metformina + pochodna sulfonilomocznika + akarboza;

- metformina + lek inkretynowy + akarboza [3].

Możliwe jest także, dołączenie do metforminy insuliny bazalnej (insuliny długodziałające lub NPH), czyli bezpośrednie przejście z etapu 1 do etapu 3. Należy podkreślić, iż podstawową zasadą leczenia skojarzonego jest łączenie leków o odmiennych mechanizmach działania. [3]

Obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu stosuje się preparaty pochodnych sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą lub w monoterapii oraz preparaty metforminy w skojarzeniu lub w monoterapii. Zgodnie z aktualną wiedzą medyczną wnioskowana interwencja może zostać zastąpiona przez metforminę podawaną w skojarzeniu z sulfonylomocznikiem. Należy jednak zwrócić uwagę, iż obecnie stosowana terapia dwulekowa z udziałem metforminy i sulfonylomocznika jest opcją terapeutyczną o niższej skuteczności w stosunku do rozpatrywanej opcji terapeutycznej. Dodatkowo, należy podkreślić, iż oceniana terapia to alternatywa, która pozwoli opóźnić moment wdrożenia insulinoaterapii. Najtańszą opcją terapeutyczną stosowaną w wnioskowanym wskazaniu jest szereg preparatów zawierających metforminę i pochodne sulfonylomocznika. Wnioskowaną technologię należałoby porównać bezpośrednio z terapią skojarzoną metforminą z pochodnymi sulfonylomocznika, które dotychczas były standardem terapii oraz były uznawane za najbardziej skuteczne do czasu pojawienia się grupy DPP-IV. Zgodnie z wytycznymi do czasu pojawiania się nowych leków z grupy DPP-IV obowiązywała zasada, iż w przypadku braku wystarczającego efektu leczenia należy rozpocząć insulinoaterapię, dlatego wydaje się zasadne porównanie ocenianej opcji także z insulinoaterapią [31].

Mając powyższe na uwadze potencjalnymi aktywnymi komparatorami dla ocenianej interwencji (WIL/MET; WIL/SFM) mogą być następujące terapie dwulekowe: pochodna sulfonylomocznika + metformina lub lek inkretynowy + metformina, a w przypadku przeciwwskazań/nietolerancji metforminy – lek inkretynowy + pochodna SFM oraz w przypadku terapii trójlekowej (WIL/MET/SFM) takie skojarzenia jak: metformina + pochodna sulfonylomocznika + lek inkretynowy; metformina + pochodna sulfonylomocznika + akarboza; metformina + lek inkretynowy + akarboza.

Natomiast, z uwagi na praktykę kliniczną zasadne wydaje się być również porównanie ocenianej interwencji z insulinoaterapią (terapia insuliną bazalną w skojarzeniu z lekami doustnymi: metforminą, pochodną sulfonylomocznika w przypadku terapii dwulekowej oraz metforminą i pochodną sulfonylomocznika w przypadku terapii trójlekowej).

Opóźnienie insulinoaterapii dzięki zastosowaniu skutecznej terapii skojarzonej lekami doustnymi ma duże znaczenie dla osób szczególnie narażonych na hipoglikemię oraz zagrożonych problemami z kontrolą masy ciała na skutek stosowania insuliny.

Należy dodatkowo podkreślić, iż preparaty z grupy glitazonów, czyli tiazolidynodiony (pioglitazon, rozyglitazon) nie są w Polsce objęte refundacją, nie znajdują się w powszechnym użyciu oraz nie są rekomendowane przez wytyczne postępowania klinicznego, a zatem nie stanowią potencjalnego komparatora dla ocenianej interwencji. Refundacją nie są również objęte agoniści receptora GLP-1 (eksenatyd, liraglutyd) oraz inhibitory DPP-IV (saksagliptyna, sitagliptyna, linagliptyna) [30]. Patrząc na polską praktykę kliniczną w oparciu o dane IMS za rok 2012 r., obie

grupy leków tj. GLP-1 i DPP-IV są obecnie w Polsce bardzo rzadko stosowane, a zatem nie stanowią adekwatnego komparatora dla ocenianej interwencji [28].

Jedynie akarboza należąca do inhibitorów receptora GLP-1, znajduje się na wykazie leków refundowanych (grupa limitowa: 17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy – akarboza) z poziomem odpłatności 30% [30].

W oparciu o powyższe dane dotyczące standardów i wytycznych postępowania klinicznego, praktyki klinicznej, udziałów rynkowych i danych sprzedażowych leków przeciwcukrzycowych oraz ich stanu finansowania w Polsce w leczeniu cukrzycy, należy stwierdzić, iż analizowane interwencje alternatywne (terapia metforminą i pochodną sulfonylomocznika, monoterapia pochodną sulfonylomocznika w przypadku nietolerancji MET¹ oraz terapia insuliną bazalną w skojarzeniu z lekami doustnymi: metforminą, pochodną sulfonylomocznika oraz metforminą i pochodną sulfonylomocznika) stanowią adekwatne komparatory dla ocenianej interwencji.

3.1.3.1. Pochodne biguanidu - metformina

Pochodne biguanidu należą do związków zmniejszających stężenie glukozy we krwi w wyniku hamowania wchłaniania glukozy z przewodu pokarmowego, zmniejszenia wytwarzania glukozy w wątrobie oraz nasilania wychwytu i wykorzystania glukozy w tkankach obwodowych (zwłaszcza w mięśniach szkieletowych). Ich podstawowe działanie jest niezależne od stanu czynnościowego komórek β wysp trzustkowych. Pochodne biguanidu powodują obniżenie stężenia glukozy we krwi, zarówno na czczo jak i po posiłku, przy nie zmienionym lub zmniejszonym poziomie insuliny we krwi. Ze względu na korzystny wpływ tych związków na metabolizm lipidów (powodują zmniejszenie stężenia triglicerydów i cholesterolu całkowitego w surowicy krwi oraz frakcji LDL cholesterolu) są zalecane chorym z nadwagą. Czas do osiągnięcia pełnego efektu terapeutycznego pochodnych biguanidu wynosi 6-7 dni. Po tym okresie należy dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii [60]. Przedstawicielem tej grupy związków, będącym lekiem hipoglikemizującym jest **metformina**.

Metformina poprawia tolerancję glukozy we krwi, stymuluje wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu, zwiększa zdolność do transportu przez błony wszystkich typów transporterów glukozy. Nie wywołuje hipoglikemii (zarówno u osób chorych na cukrzycę jak i zdrowych) lub hiperinsulinemii. Wywołuje nieznaczny korzystny wpływ na stężenie lipidów w surowicy, zmniejsza stężenie triglicerydów, cholesterolu całkowitego, LDL oraz VLDL. W niektórych przypadkach powoduje też zmniejszenie masy ciała. Dostępność biologiczna metforminy wynosi 40-60%. W niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza. Czas do uzyskania maksymalnej koncentracji we krwi wynosi 2,5h dla postaci o natychmiastowym uwalnianiu, 7h dla postaci o przedłużonym uwalnianiu. Jednoczesne doustne przyjmowanie z posiłkiem zmniejsza i opóźnia wchłanianie substancji czynnej. Stan stacjonarny osiągnany jest po 24-48h od rozpoczęcia leczenia. Metformina jest wydalana przez nerki, głównie na drodze kanalikowej, w ciągu 24h od spożycia wydalane jest 90% leku. Niewydolność nerek zmniejsza wydalanie metforminy proporcjonalnie do klirensu

¹ Zgodnie z opinią eksperta medycznego monoterapia pochodną sulfonylomocznika+ PL jest wystarczającym komparatorem dla interwencji WIL/SFM (np. glimepiryd) w kontekście dostępnych badań klinicznych *head to head*, które umożliwiają przeprowadzenie analizy bezpośredniej o najwyższej wiarygodności.

kreatyniny. Nie prowadzono badań określających wpływ niewydolności wątroby na czas półtrwania metforminy w organizmie [27].

Wskazanie

Metformina wskazana jest do stosowania przez pacjentów z cukrzycą typu 2, bez powikłań, u których nie można uzyskać kontroli glikemii za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych, zwłaszcza u osób otyłych. Metformina może być podawana dorosłym pacjentom w monoterapii (przy niewielkim niedoborze insuliny) lub w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika, akarbozą, repaglinidem, rozyglitazonem, nateglinidem, eksenatydem, wildagliptyną, sitagliptyną, liraglutylem lub insuliną. Odnotowano także korzystne działanie metforminy w przypadkach hiperlipidemii (ze zwiększonym stężeniem triglicerydów) oraz w zespole wielotorbielowatych jajników (wskazania niezarejestrowane w Polsce) [27].

Dawkowanie

Początkowo zwykle podaje się 500-850 mg 2-3 razy dziennie w trakcie lub po posiłku. Po 10-15 dniach dawkę można zmodyfikować jeśli przeprowadzono wcześniej badanie stężenia glukozy we krwi. Tolerancja leku ze strony przewodu pokarmowego może być zwiększona przez stopniowe zwiększanie dawki. W postaci o przedłużonym uwalnianiu początkowo podaje się 500 mg raz dziennie (z wieczornym posiłkiem). Dawkę można zwiększać o 500 mg/tydz. do osiągnięcia maksymalnej dawki 2000 mg/dzień. W przypadku osób w podeszłym wieku wielkość dawki ustala się na podstawie oceny czynności nerek. W leczeniu skojarzonym z insuliną u dorosłych i dzieci podaje się standardową dawkę metforminy, a dawkę insuliny należy dostosować bazując na wynikach badań stężenia glukozy we krwi. Lek powinien być stosowany przy jednocześnie stosowanej diecie cukrzycowej [27].

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu,
- Choroby nerek, niewydolność nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min), stany będące potencjalnym zagrożeniem dla czynności nerek (odwodnienie, ciężkie zakażenia, wstrząs). Ponieważ dożylnie podanie środków kontrastowych zawierających jod w badaniach radiologicznych może spowodować niewydolność nerek, metforminę należy odstawić przed badaniem; podawanie można wznowić nie wcześniej niż 48h po badaniu oraz po potwierdzeniu prawidłowej czynności nerek.
- Stan przedśpiączkowy w cukrzycy, kwasica ketonowa, kwasica metaboliczna – w przypadku jej podejrzenia metforminę należy bezwzględnie odstawić, a pacjenta hospitalizować;
- Niewydolność wątroby;
- Alkoholizm, ostre zatrucie alkoholem;
- Ostre lub przewlekłe choroby mogące być przyczyną niedotlenienia tkanek (świeży zawał lub niewydolność serca, niewydolność oddechowa, wstrząs);
- Okres karmienia piersią;
- Planowany zabieg chirurgiczny ze znieczuleniem ogólnym, rdzeniowym lub zewnątrzoponowym – podawanie metforminy należy przerwać na 48h przed zabiegiem,

można je wznowić nie wcześniej niż 48h po zabiegu i odzyskaniu zdolności przyjmowania pokarmów drogą doustną oraz wyłącznie po potwierdzeniu prawidłowej czynności nerek;

- Zaleca się ostrożność przy jednoczesnym podawaniu insuliny, pochodnych sulfonilomocznika i repaglinidu;
- Dzieci i młodzież - nie odnotowano wpływu metforminy na wzrost i dojrzewanie płciowe podczas rocznych badań klinicznych, jednak badania długoterminowe u dzieci i młodzieży w tym kierunku nie są dostępne; z tego względu zaleca się uważną obserwację powyższych parametrów u dzieci (zwłaszcza przed okresem dojrzewania) w trakcie stosowania metforminy. Ze względu na niewielką liczbę danych zachować ostrożność, stosując lek u dzieci 10.-12. rż [27].

3.1.3.2. Pochodne sulfonilomocznika

Mechanizm działania pochodnych sulfonilomocznika polega na zwiększeniu wydzielania insuliny przez trzustkowe komórki β wysp Langerhansa. Przez zwiększenie ilości insuliny w organizmie doprowadza się do zmniejszenia poziomu glukozy we krwi. Pochodne sulfonilomocznika są nieskuteczne w przypadkach bezwzględnego niedoboru insuliny (cukrzyca typu 1). Pełnego efektu działania leków z grupy SM należy się spodziewać po 2-3 tygodniach od rozpoczęcia ich stosowania. Po tym czasie należy dokonać oceny skuteczności ich działania. Substancje z tej grupy podaje się doustnie chorym cierpiącym na cukrzycę typu 2, którzy nie mają nadwagi (lub jest ona niewielkiego stopnia), a kontrola glikemii przez odpowiednio dobraną dietę i wysiłek fizyczny nie jest zadowalająca. Warunkiem do wdrożenia terapii pochodnymi sulfonilomocznika u pacjenta jest zachowane działanie komórek β wysp trzustkowych [61]. Do tej grupy leków należą tolbutamid, karbutamid, chlorpropamid, glicyklamid, glipolamid, tolazamid (leki I generacji). Do leków II generacji zaliczamy glibenklamid, gliklazyd, glimepiryd, glipizyd, glibornuryd, glikwidon oraz glimidyne [61].

3.1.3.2.1 Gliklazyd [27]

Gliklazyd należący do grupy pochodnych sulfonilomocznika II generacji, jest doustnym lekiem hipoglikemizującym. Łączy się z regulatorową podjednostką receptora sulfonilomocznikowego SUR1 w błonie komórkowej komórek trzustki i stymuluje wydzielanie insuliny, pod warunkiem zachowania czynności wydzielniczej tych komórek. Stosowany w cukrzycy typu 2 przywraca wczesne zwiększenie wydzielania insuliny w obecności glukozy oraz wzmacnia drugą fazę wydzielania insuliny. Istotny wzrost wydzielania insuliny jest obserwowany jako odpowiedź na stymulację indukowaną pokarmem lub glukozą. Zwiększone poposiłkowe wydzielanie insuliny i białka C w wyniku działania gliklazydu obserwowane jest nawet po 2 latach leczenia. Gliklazyd wpływa również na stan naczyń krwionośnych niwelując proces formowania się mikrozakrzepów, zmniejszając tym samym ryzyko powikłań cukrzycowych. Po podaniu leku, jego stężenie w osoczu krwi zwiększa się przez 6h, by następnie pozostać na stałym poziomie przez kolejne 6h. Gliklazyd wiąże się z białkami osocza (w 95%). Czas półtrwania leku wynosi 12-20h. Jednorazowa dawka dobową 30 mg gliklazydu o zmodyfikowanym uwalnianiu umożliwia utrzymanie stężenia leku

w osoczu przez ponad 24h. Gliklazyd jest metabolizowany głównie w wątrobie i wydalany wraz z moczem. Zaledwie 1% leku jest wydalany w postaci niezmienionej. Nie zaobserwowano żadnych klinicznie znaczących zmian parametrów farmakokinetycznych u osób w podeszłym wieku.

Wskazanie

Cukrzyca typu 2, gdy leczenie konwencjonalne w postaci zastosowania diety, wysiłku fizycznego oraz zmniejszenia masy ciała nie zapewnia kontroli glikemii. Może być stosowany z lekami hipoglikemizującymi o innym mechanizmie działania.

Dawkowanie

U dorosłych pacjentów dawkowanie ustala się indywidualnie na podstawie profilu glikemii. Lek w postaci o standardowym uwalnianiu podaje się zwykle w dobowej dawce wynoszącej 40-320 mg najczęściej w podziale na 2 dawki dziennie przed lub w trakcie posiłku. Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu podaje się początkowo raz dziennie w dawce 30 mg/dobę. Zwiększanie dawki odbywa się nie częściej niż co 1 miesiąc, z wyjątkiem sytuacji, gdy stężenie glukozy we krwi nie uległo zmniejszeniu po 2 tyg. leczenia. Dawka podtrzymująca wynosi 30-120 mg/dobę raz dziennie. Lek należy przyjmować podczas śniadania.

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, inne pochodne sulfonilomocznika lub sulfonamidy;
- Cukrzyca typu 1;
- Ostre zaburzenia metaboliczne cukrzycy typu 2 (kwasica ketonowa, stany przedśpiączkowe lub śpiączka cukrzycowa);
- Ciężka niewydolność wątroby lub nerek;
- Równoczesne leczenie mikonazolem;
- Ciąża i okres karmienia piersią;
- Stany istotnie zwiększonego zapotrzebowania na insulinę (m.in. wysoka gorączka, zabieg operacyjny, uraz lub ciężkie zakażenie) – zalecane jest stosowanie insuliny;
- U chorych z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej stosowanie pochodnych sulfonilomocznika może prowadzić do rozwoju niedokrwistości hemolitycznej; lek stosować ostrożnie lub rozważyć zastosowanie innego leczenia;
- Preparatów zawierających laktozę nie stosować u osób z dziedziczną nietolerancją galaktozy, pierwotnym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy;
- Gliklazyd może wywołać umiarkowaną lub ciężką hipoglikemię, zwłaszcza w przypadku stosowania diet niskokalorycznych, niewystarczającego poboru glukozy lub kalorii, zbyt dużej dawki albo przypadkowego przedawkowania leku, przedłużonego wysiłku fizycznego lub niewyrównanych zaburzeń tarczycy.

3.1.3.2.2 Glimepiryd [27]

Glimepiryd jest pochodną sulfonilomocznika zwiększającą uwalnianie insuliny przez komórki β trzustki. W porównaniu do glibenklamidu powoduje uwalnianie mniejszych ilości insuliny przy wywołaniu takiego samego efektu terapeutycznego. Wskazuje to na pozatrzustkowe działanie leku, prowadzące do zwiększenia obwodowego zużycia glukozy. Glimepiryd zmniejsza agregację płytek oraz hamuje tworzenie blaszek miażdżycowych, co prawdopodobnie spowodowane jest przez wybiórcze hamowanie cyklooksygenazy odpowiedzialnej za tworzenie tromboksanu A. Efekt hipoglikemizujący jest powtarzalny i zależny od dawki. Lek nie ma wpływu na fizjologiczne reakcje zmniejszania sekrecji insuliny, np. podczas wysiłku fizycznego. Przy stosowaniu glimepirydu doustnie raz na dobę można uzyskać skuteczną kontrolę przemian metabolicznych. Nie stwierdzono zmian w aktywności leku przy przyjmowaniu go bezpośrednio przed posiłkiem lub 30 min. wcześniej, spożycie posiłku nie wpływa na wchłanianie, t_{max} jest równy ok. 150 min. Lek podany p.o. jest całkowicie wchłaniany. Glimepiryd przenika przez łożysko i do pokarmu matki, słabo przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego. W 99% wiąże się z białkami surowicy, czas półtrwania substancji w organizmie wynosi 5-8 h, w przypadku stosowania większych dawek ulega wydłużeniu. Po jednorazowym podaniu jest w 58% wydalany z moczem, pozostała ilość glimepirydu wydalana jest z kałem. W moczu wykryto 2 metabolity glimepirydu: karboksylimepiryd oraz hydroksylimepiryd.

Wskazanie

Cukrzyca typu 2, w sytuacji gdy leczenie konwencjonalne (za pomocą odpowiednio dobranej diety i wysiłku fizycznego) nie zapewnia oczekiwanego wyrównania glikemii. Może być stosowany z lekami hipoglikemizującymi o innym mechanizmie działania (metformina, insulina).

Dawkowanie

Indywidualnie w zależności od stężenia glukozy we krwi, p.o. Dawki zwiększa się stopniowo co 7-14 dni, zaczynając od 1 mg/d, maksymalnie do 6 mg/dobę. Wielkość dawki ustala się na podstawie wyników kontroli glikemii. Zwykle dawka wynosi 1-4 mg/d, lek podaje się raz dziennie, zaleca się przyjmowanie leku krótko przed posiłkiem. W sytuacji zmniejszenia zapotrzebowania na insulinę, dawkę glimepirydu należy dostosować do aktualnego stanu klinicznego. W razie zamiany leków doustnych należy pamiętać o dawce i czasie działania poprzedniego leku w celu zminimalizowania wzajemnego nasilenia ich działania i ryzyka wystąpienia hipoglikemii, zaleca się przy tym rozpocząć leczenie glimepirydem od zmniejszonej bądź równoważnej dawki. U osób, u których nie uzyskano kontroli glikemicznej po zastosowaniu maksymalnej dobowej dawki metforminy, można rozpocząć terapię skojarzoną z glimepirydem początkowo w małej dawce. U pacjentów, u których nie uzyskano zadowalającej kontroli glikemicznej przy podawaniu maksymalnej dobowej dawki glimepirydu, należy w razie potrzeby stosować terapię skojarzoną z insuliną.

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na którykolwiek składnik leku lub inne pochodne sulfonilomocznika i sulfonamidy;
- Cukrzyca typu 1;
- Kwasica ketonowa;
- Śpiączka cukrzycowa;
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub nerek.

3.1.3.2.3 Glipizyd [27]

Glipizyd należący do grupy pochodnych sulfonilomocznika II generacji, jest doustnym lekiem hipoglikemizującym. Przy zachowanej czynności komórek β wysp Langerhansa stymuluje wydzielanie przez nie insuliny. W porównaniu do tolbutamidu wywołuje ok. 100 razy silniejsze działanie. Uważa się również, iż glipizyd powoduje działanie obwodowe przez zwiększenie wrażliwości tkanek, głównie wątroby, na działanie insuliny. Poprzez zwiększenie aktywności fibrynolitycznej oraz zmniejszenie agregacji i adhezji płytek krwi przez zwiększenie wytwarzania prostacykliny, wywołuje działanie reologiczne. Odnacza się szybkim wchłanianiem z przewodu pokarmowego, czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wynosi 1h. W znacznym stopniu (98%) glipizyd wiąże się z białkami osocza. Czas jego półtrwania w organizmie wynosi ok. 7h. Działanie hipoglikemizujące utrzymuje się przez 16-24h. Glipizyd jest wydalany głównie z moczem w postaci nieczynnych metabolitów. Przyjmowany w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu i wchłanianiu raz dziennie zapewnia 24 –godzinne utrzymanie stężenia terapeutycznego i pozwala na uzyskanie efektów farmakologicznych przy mniejszej (50%) dawce, t_{max} wynosi 6-12 h.

Wskazanie

Niepowikłana cukrzyca typu 2, gdy leczenie konwencjonalne (za pomocą modyfikacji sposobu odżywiania i wysiłku fizycznego) nie zapewnia odpowiedniego wyrównania glikemii; niektóre postaci cukrzycy wtórnej i skojarzonej, w których zachowane jest wytwarzanie endogennej insuliny. Może być stosowany z lekami hipoglikemizującymi o innym mechanizmie działania.

Dawkowanie

Glipizyd powinien być stosowany przy jednoczesnym zachowaniu diety cukrzycowej. Dobowa dawka jest równa 2,5–20 mg, najczęściej podawana w jednej dawce przed śniadaniem. W przypadku stosowania dawek większych niż 15 mg/dobę zaleca się przyjmowanie leku w podziale na 2 dawki dziennie, bezpośrednio przed głównymi posiłkami z niewielką ilością płynu. Preparat w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu i wchłanianiu należy przyjmować w dawce równej początkowo 5 mg/dobę podczas śniadania, następnie do 20 mg raz dziennie. Tabletki należy przyjmować w całości.

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu;

- Cukrzyca typu 1 oraz ostre zaburzenia metaboliczne cukrzycy typu 2 (kwasica ketonowa, śpiączka hiperosmolarna, inne stany śpiączkowe);
- Ciężka niewydolność wątroby lub nerek;
- Ciężkie zaburzenia czynności tarczycy;
- Świeży zawał serca, uraz, ostre choroby współistniejące;
- Zabiegi chirurgiczne;
- Ciąża i okres karmienia piersią;
- Należy zachować ostrożność u chorych w podeszłym wieku, wyniszczonych, niedożywionych, z niedoczynnością kory nadnerczy lub przysadki mózgowej, są oni szczególnie wrażliwi na działanie hipoglikemizujące leków zmniejszających stężenie glukozy we krwi;
- Należy zachować ostrożność u chorych z upośledzeniem czynności nerek lub wątroby, ze względu na możliwe zmiany w farmakokinetyce może u nich wystąpić długotrwała hipoglikemia;
- Preparatu o zmodyfikowanym uwalnianiu nie stosować u chorych ze znacznym zwężeniem w obrębie przewodu pokarmowego.

3.1.3.3. Inhibitory α -glukozydazy

Związki z tej grupy blokują działanie α -glukozydaz rąbka szczoteczkowego jelita cienkiego. Tym samym powodują opóźnienie trawienia przyjętych z pokarmem węglowodanów złożonych, co oznacza zmniejszenie poposiłkowej glikemii i insulinemii. Inhibitory α -glukozydazy podaje się doustnie zazwyczaj w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi [64, 65]. Do tej grupy leków należą akarboza, miglitol i wogliboza [66].

3.1.3.3.1 Akarboza [27]

Akarboza jest oligosacharydem pochodzenia syntetycznego, stanowiącym kompetycyjny inhibitor α -glukozydaz jelita cienkiego (głównie glukoamylazy, słabiej sacharazy, maltazy i izomaltazy). Przyjmowana w postaci doustnej powoduje spowalnianie końcowego enzymatycznego etapu trawienia polisacharydów, oligosacharydów oraz niektórych disacharydów (maltozy, sacharozy) zmniejszając tym samym glikemię poposiłkową. Akarboza nie wywiera wpływu na samo wchłanianie glukozy. Przez zmniejszenie hiperinsulinemii poposiłkowej przyczynia się do zahamowania syntezy triglicerydów oraz ich magazynowania w wątrobie i tkance tłuszczowej. Poprawia również wrażliwość na insulinę u osób z nieprawidłową tolerancją glukozy oraz u pacjentów w podeszłym wieku chorych na cukrzycę. W trakcie leczenia akarbozą następuje znaczące zmniejszenie stężenia glukozy na czczo oraz zmniejszenie wysokiego stężenia hemoglobiny glikowanej. Jej działanie występuje wyłącznie w przewodzie pokarmowym, z którego wchłania się <2% aktywnej postaci leku. Akarboza jest metabolizowana przez amylazy żołądkowo-jelitowe, jej czas półtrwania w fazie dystrybucji wynosi 3,7 h, a w fazie eliminacji – 9,6 h. Akarboza prawie całkowicie wydalana jest wraz z kałem w ciągu 96h (część wchłonięta z przewodu pokarmowego w niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza, nie ulega metabolizmowi i jest szybko wydalana przez nerki).

Wskazanie

Cukrzyca typu 2, zwłaszcza u osób otyłych, u których terapia konwencjonalna (dieta cukrzycowa, wysiłek fizyczny) jest niewystarczająca do zachowania odpowiedniej kontroli glikemii. Lek może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z insuliną, metforminą lub pochodnymi sulfonylomocznika.

Dawkowanie

Doustnie bezpośrednio przed posiłkiem lub na jego początku. Początkowo podaje się dawkę równą 50 mg raz dziennie (przed kolacją) przez 3 dni, w 4.–6. dniu 50 mg dwa razy dziennie (przed obiadem i kolacją), następnie 50 mg 3 razy dziennie przez 7 dni, w kolejnych dniach dawkę należy dalej stopniowo zwiększać, tak by od 4.–8. tyg. stosować 100 mg 3 razy dziennie. W niektórych przypadkach może być konieczne dalsze zwiększanie dawki do 200 mg 3 razy dziennie. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u osób w podeszłym wieku lub z niewydolnością wątroby.

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu;
- Przewlekłe choroby jelit związane z wyraźnymi zaburzeniami trawienia i wchłaniania, stany chorobowe, które nasilają zwiększone gromadzenie się gazów w jelitach (np. zespół Roemhelda, duże przepukliny, niedrożność jelit, owrzodzenie jelit), nieswoista choroba zapalna jelit, owrzodzenie okrężnicy, częściowa niedrożność jelit, predyspozycja do niedrożności jelit;
- Ciężka niewydolność wątroby (w tym marskość wątroby);
- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny <25 ml/min);
- Ciąża oraz okres karmienia piersią;
- Dzieci i młodzież do 18. rż;
- W ciągu pierwszych 6–12 miesięcy leczenia należy monitorować aktywność enzymów wątrobowych.

3.1.3.4. Leki inkretynowe – agoniści receptora GLP-1 oraz inhibitory DPP-IV

W przebiegu cukrzycy typu 2 istotne znaczenie mają występujące zaburzenia inkretyn. Nowowprowadzone leki inkretynowe mają za zadanie kontrolować produkcję hormonu inkretyny przez glukagonopodobny peptyd 1 (GLP-1) znajdujący się w komórkach L jelita cienkiego. Rodzinę tych leków dzieli się na dwie podgrupy substancji. Pierwsza z nich to agoniści receptora GLP-1. Należą do nich pochodne eksandyny – np. eksenatyd oraz analogi ludzkiego GLP-1 – np. liraglutyd. Druga podgrupa leków inkretynowych to inhibitory DPP-IV (dipeptydylopeptydazy IV), które blokują rozkład GLP-1 przez DPP-IV. Do tej grupy leków zalicza się wildagliptynę, saksagliptynę oraz sitagliptynę [2].

Charakterystyki inhibitorów DPP-IV oraz agonistów receptora GLP-1 zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Technologie alternatywne nie refundowane w Polsce rozpatrywane na podstawie wytycznych klinicznych [27]

| Grupa | Substancja | Charakterystyka |
|---------------------------------|---------------|---|
| Inhibitory DPP-IV | saksagliptyna | <ul style="list-style-type: none"> • wybiórczy, kompetycyjny inhibitor DPP-IV o silnym odwracalnym działaniu; • podawany doustnie w dawce 5mg raz na dobę • t_{max} saksagliptyny wynosi 2 h, natomiast jej aktywnego metabolitu 4 h; • $t_{1/2}$ saksagliptyny wynosi 2,5 h, natomiast jej głównego metabolitu 3,1 h; • wiązanie saksagliptyny z białkami nie jest istotne klinicznie; |
| | sitagliptyna | <ul style="list-style-type: none"> • jako silny wybiórczy inhibitor DPP-IV zwiększa stężenie endogennych inkrety GLP-1; • poprawia czynność wysepek Langerhansa; • podaje się doustnie w dawce 100 mg/dobę w trakcie lub między posiłkami; • t_{max} sitagliptyny wynosi 1–4 h. Posiłek nie wpływa na farmakokinetykę leku; • wydalana głównie przez nerki w mechanizmie aktywnego wydzielania kanalikowego (87% dawki, z czego 79% w postaci niezmienionej), 13% wydalana się z kałem.; • $t_{1/2}$ wynosi ok. 12,4 h |
| | linagliptyna | <ul style="list-style-type: none"> • bardzo silny wybiórczy, odwracalny, kompetycyjny inhibitor DPP-IV; • podawana doustnie w dawce 5 mg/dobę raz dziennie; • t_{max} wynosi 1,5 h, przyjęcie leku z posiłkiem bogatym w tłuszcze powoduje wydłużenie t_{max} o 2 h; • silnie wiąże się z białkami osocza; • ok. 85% dawki leku jest wydalane w ciągu 4 dni od podania(80% z kałem, 5% z moczem). |
| Agoniści receptora GLP-1 | eksenatyd | <ul style="list-style-type: none"> • pochodna eksendyny; • zwiększa wydzielanie insuliny przez komórki β trzustki w zależności od stężenia glukozy we krwi; hamuje wydzielanie glukagonu; • zwalnia opróżnianie się żołądka, co skutkuje zmniejszoną szybkością przenikania glukozy pochodzącej z pokarmu do krwi; • podawany 2 razy dziennie w formie zastrzyków s.c. w udo, brzuch lub górną część ramienia na 60 min przed posiłkiem porannym i wieczornym (lub innymi głównymi posiłkami z zachowaniem 6h przerwy między iniekcjami); • dawkowanie: u dorosłych pacjentów początkowo 5 μg 2 \times/d co najmniej przez 1 mies., następnie dawkę można zwiększyć do 10 μg 2 \times/d. Nie zaleca się stosowania większych dawek • t_{max} wynosi 2h; • średni $t_{1/2}$ wynosi ok.2,4h; • wydalanie odbywa się głównie na drodze filtracji kłębuszkowej, a następnie rozkładu proteolitycznego; |
| | liraglutyd | <ul style="list-style-type: none"> • analog ludzkiego GLP-1 nasilającego wydzielanie insuliny w komórkach β trzustki; • podawany s.c. w okolicy brzucha, uda lub górną część ramienia, najlepiej o stałej porze dnia, niezależnie od posiłków; • dawkowanie początkowo 0,6 mg raz dziennie, po upływie co najmniej 1 tyg. dawkę należy zwiększyć do 1,2 mg raz dziennie, a po upływie kolejnego tygodnia dawkę można zwiększyć do 1,8 mg raz dziennie; • t_{max} wynosi 8–12 h; • $t_{1/2}$ wynosi 13 h; • metabolizowany jest w podobny sposób, jak duże białka, nie zidentyfikowano organu będącego główną drogą eliminacji. |

3.1.3.5. Insulina [27]

Insulina to hormon o działaniu anabolicznym i antykatabolicznym, regulującym zużycie i magazynowanie składników pokarmowych. Ogólne działanie insuliny polega na pobudzeniu transportu niektórych metabolitów i jonów K⁺, zmniejszeniu stężenia cAMP w komórkach, pobudzenie syntezy kwasów nukleinowych i syntezy białek oraz modyfikowanie działania enzymów. Insulina wpływa na przemianę węglowodanową poprzez nasilenie dokomórkowego transportu glukozy do komórek mięśniowych, tłuszczowych i fibroblastów, nasilenie wewnątrzkomórkowego zużycia glukozy, hamowanie resyntezy i zmniejszenie oddawania glukozy przez wątrobę do krwi oraz zwiększenie syntezy glikogenu. Insulina wpływa także na przemiany białek i tłuszczów.

Działaniem ubocznym stosowania leku mogą być stany zbyt dużego spadku stężenia glukozy we krwi (hipoglikemia) oraz reakcje alergiczne (miejscowe lub uogólnione) w postaci wysypek, obrzęków, duszności, skurczu oskrzeli czy też zaniku tkanki tłuszczowej w miejscu podawania insuliny, przy czym częstość występowania reakcji alergicznych jest mniejsza podczas stosowania insuliny ludzkiej.

Insulina wchodzi w interakcje z innymi lekami. Efekt hipoglikemizujący mogą nasilać między innymi: salicylany, doustne leki przeciwcukrzycowe, nieselektywne beta-blokery, niektóre antybiotyki i alkohol. Z kolei działanie insuliny osłabiają niektóre leki moczopędne, hormony tarczycy, doustne środki antykoncepcyjne oraz niektóre leki przeciwnowotworowe.

Na rynku farmaceutycznym występują różne typy insuliny. Podzielić je można na insuliny ludzkie oraz syntetyczne analogi insuliny ludzkiej, które z kolei dzielą się ze względu na czas działania na krótkodziałające oraz o przedłużonym działaniu. Dostępne są także preparaty będące mieszankami insuliny o różnym czasie działania.

Wytyczne kliniczne leczenia cukrzycy typu 2, po niepowodzeniu leczenia preparatami doustnymi zalecają stosowanie tzw. insuliny bazalnej. Insulina bazalna – podstawowa to preparat należący do grupy insuliny o przedłużonym czasie działania, który naśladując wydzielanie stymulowane stanowi około 40-60% dobowego zapotrzebowania na insulinę. W większości algorytmów insulinoterapii, jako insulinę bazalną stosuje się ludzką insulinę protaminową (NPH) o średnim czasie działania. Szczyt działania tej insuliny przypada między 4-10 godzin od momentu wstrzyknięcia, a czas działania wynosi około 18-24 godzin [3]. Alternatywnie możliwe jest zastosowanie analogu długodziałającej insuliny (glargina, detemir), który ma początek działania po 1,5 - 2 godzinach, natomiast nie obserwuje się szczytu jej działania. Wybór odpowiedniego typu insuliny zależy od wielu czynników i powinien uwzględniać między innymi styl życia i możliwości pacjenta oraz indywidualne cele leczenia.

Wskazanie

Wskazaniem do stosowania cukrzycy są wszystkie typy cukrzycy. W przypadku cukrzycy typu 2 stosuje się je w sytuacji nieskuteczności leków doustnych (pierwotnej lub wtórnej) oraz gdy występują przeciwwskazania do ich stosowania leków.

Dawkowanie

Schemat dawkowania insuliny ustalany jest przez lekarza indywidualnie dla każdego pacjenta, a w trakcie trwania terapii należy dodatkowo przestrzegać diety cukrzycowej. W praktyce wyróżniane są dwa zasadnicze modele leczenia insuliną: schemat konwencjonalny - polega na zastosowaniu 1-3 wstrzyknięć na dobę, oraz schemat intensywnego leczenia polegający na podawaniu insuliny w sposób zbliżony do jej fizjologicznego wydzielania przez komórki wysp trzustki w systemie wielokrotnych wstrzyknięć hormonu w ciągu doby lub w postaci ciągłego wlewu za pomocą pompy insulinowej.

Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniem do stosowania insuliny jest uczulenie na nią (zwłaszcza przy stosowaniu preparatów niskocząsteczkowych np. insulin wieprzowych) oraz hipoglikemia.

Szczegółowe charakterystyki insulin bazalnych zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Insuliny bazalne stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2 [27]

| Typ insuliny | Substancja | Charakterystyka |
|--|---|---|
| Średnio długo działające insuliny | Insulina izofanowa (NPH, <i>neutral protamin Hagedorn</i>) | <ul style="list-style-type: none"> insuliny izofanowe związane są w postaci kryształów tetragonalnych z protaminą i cynkiem, zawieszane w buforze fosforanowym, identyczne z insuliną ludzką, otrzymywane za pomocą inżynierii genetycznej po zaprogramowaniu odpowiednimi genami plazmidów bakterii <i>E. coli</i> lub drożdży piekarskich; początek działania ok. 0,5-1,5 h po podaniu s.c., szczyt między 3 a 12 h, koniec po 18-22 h <i>wskazania</i>: cukrzyca wymagająca leczenia insuliną. Insulina izofanowa jest najczęściej podawana w modelu intensywnego leczenia insuliną jako preparat imitujący wydzielanie podstawowe, może być podawana w modelu konwencjonalnego leczenia insuliną; <i>dawkowanie</i>: w każdym przypadku ustala się indywidualnie na podstawie kontroli glikemii. Insulina do stosowania s.c., podawać w zależności od preparatu, zwykle 30-60 min przed posiłkami. Nie podawać i.v. Insulina izofanowa jest najczęściej podawana s.c. 1 x/d (przed snem), w modelu intensywnego leczenia insuliną (przy zastosowaniu insuliny ludzkiej neutralnej lub analogu insuliny jako imitujących wydzielanie stymulowane), rzadziej 2 x/d. |
| O długim czasie działania | Insulina glargine | <ul style="list-style-type: none"> analog insuliny ludzkiej o przedłużonym czasie działania, wytwarzanym metodą rekombinacji DNA z zastosowaniem szczepów K12 <i>E. coli</i>; początek działania po podaniu s.c. występuje po 1,5-2 h, przebieg krzywej stężenia insuliny glargine we krwi jest równomierny, bez szczytów stężenia. Działanie utrzymuje się ok. 24 h. Przy wstrzykiwaniu s.c. insuliny glargine 1 x/d stan równowagi stężeń uzyskuje się 2-4 dni po podaniu pierwszej dawki; <i>wskazania</i>: cukrzyca wymagająca leczenia insuliną u dorosłych, młodzieży i dzieci po 6. rż. U chorych na cukrzycę typu 2 lek można stosować w skojarzeniu z doustnymi lekami hipoglikemizującymi; <i>dawkowanie</i>: S.c. 1 x/d o dowolnej, ale zawsze tej samej porze; skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku u dzieci wykazano jedynie w przypadku podawania leku wieczorem. Nie podawać i.v., nie mieszać z innymi preparatami insuliny w jednej strzykawce ani nie rozcieńczać. Przy zmianie schematu dawkowania z zastosowaniem insuliny o średnio |

| Typ insuliny | Substancja | Charakterystyka |
|--------------|------------------|---|
| | | długim lub długim okresie działania na schemat z użyciem insuliny glargine konieczna może być zmiana dawki dotychczas stosowanej insuliny oraz towarzyszącego leczenia przeciwcukrzycowego. |
| | Insulina detemir | <ul style="list-style-type: none"> • analog insuliny o wydłużonym czasie działania, otrzymywany w wyniku rekombinacji DNA z wykorzystaniem drożdży piekarskich (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>). Insulina detemir różni się od insuliny ludzkiej obecnością w pozycji B29 14-węglowego łańcucha kwasu tłuszczowego i brakiem treoniny w pozycji B30; • dystrybucja do tkanek przebiega wolno (t_{max} wynosi 6-8 h). W przypadku podawania 2 \times/d stan równowagi w osoczu występuje po 2-3 dawkach. Całkowita dostępność biologiczna wynosi ok. 60%, $t_{1/2}$ w fazie eliminacji - 5-7 h. Czas działania zależy od dawki i wynosi do 24 h. W przypadku dawek 0,2-0,4 j./kg mc. preparat osiąga >50% maksymalnego działania w ciągu 3-4 h, do maks. 14 h po wstrzyknięciu; • <i>wskazania</i>: Leczenie cukrzycy. Wykazano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku u dzieci i młodzieży 2.-17. rż; • <i>dawkowanie</i>: S.c. Lek jest długo działającym analogiem insuliny stosowanym jako podstawowa insulina z insuliną krótko lub szybko działającą podawaną w okresie okołoposiłkowym. Dawkowanie indywidualne 1-2 \times/d. Pacjentom wymagającym do osiągnięcia optymalnej kontroli glikemii 2 dawek/d wieczorną dawkę można podawać wieczorem lub przed snem. |

3.1.3.6. Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [29] poniżej przedstawiono aktualny stan finansowania rozpatrywanych interwencji alternatywnych ze środków publicznych w Polsce.

Informacje dotyczące stopnia i poziomu finansowania refundowanych technologii opcjonalnych stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r. [30]) przedstawiono poniżej.

Tabela 8
Podstawowe informacje dotyczące stopnia i poziomu finansowania refundowanych technologii opcjonalnych [30]

| Substancja czynna | Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu [PLN] | Cena hurtowa brutto [PLN] | Cena detaliczna [PLN] | Wysokość limitu finansowania [PLN] | Zakres wskazań objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeni obiorcy |
|---|---|---|---------------------------|---------------------------|-----------------------|------------------------------------|------------------------------------|--------------------|-------------------------------------|
| Refundowane pochodne sulfonylomocznika | | | | | | | | | |
| Gliclazidum | Diabrezide, tabl., 80 mg, 40 tabl. | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 11,02 | 11,68 | 13,64 | 6,42 | Cukrzyca | ryczałt | 10,42 |
| Gliclazidum | Diagen, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg, 60 tabl. | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 14,53 | 15,4 | 18,12 | 9,63 | Cukrzyca | ryczałt | 11,69 |
| Gliclazidum | Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg, 60 tabl. (2 blist.po 30 szt.) | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 27 | 28,62 | 31,34 | 9,63 | Cukrzyca | ryczałt | 24,91 |
| Gliclazidum | Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg, 30 tabl. | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 21,6 | 22,9 | 25,62 | 9,63 | Cukrzyca | ryczałt | 19,19 |
| Gliclazidum | Diazidan, tabl. powl., 80 mg, 60 tabl. (3 blist.po 20 szt.) | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 14,58 | 15,45 | 18,17 | 9,63 | Cukrzyca | ryczałt | 11,74 |
| Gliclazidum | Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg, 60 tabl. (4 blist.po 15szt.) | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 19,12 | 20,27 | 22,99 | 9,63 | Cukrzyca | ryczałt | 16,56 |
| Gliclazidum | Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg, 90 tabl. (6 blist.po 15 szt.) | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 22,39 | 23,73 | 27,45 | 14,45 | Cukrzyca | ryczałt | 17,8 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu [PLN] | Cena hurtowa brutto [PLN] | Cena detaliczna [PLN] | Wysokość limitu finansowania [PLN] | Zakres wskazań objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---------------------|--|---|---------------------------|---------------------------|-----------------------|------------------------------------|------------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| Glimepiridum | Amaryl 1, tabl., 1 mg, 30 tabl. | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 4,61 | 4,89 | 6,37 | 4,82 | Cukrzyca | ryczałt | 4,75 |
| Glimepiridum | Amaryl 2, tabl., 2 mg, 30 tabl. | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 8,08 | 8,56 | 11,28 | 9,63 | Cukrzyca | ryczałt | 4,85 |
| Glimepiridum | Amaryl 3, tabl., 3 mg, 30 tabl. | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 13,74 | 14,56 | 18,28 | 14,45 | Cukrzyca | ryczałt | 8,63 |
| Glimepiridum | Amaryl 4, tabl., 4 mg, 30 tabl. | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 13,86 | 14,69 | 19,15 | 19,15 | Cukrzyca | ryczałt | 6,4 |
| Glimepiridum | Amaryl 4, tabl., 4 mg, 30 tabl. | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 13,96 | 14,8 | 19,26 | 19,26 | Cukrzyca | ryczałt | 6,4 |
| Glimepiridum | Amaryl 4, tabl., 4 mg, 30 tabl. | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 13,94 | 14,78 | 19,24 | 19,24 | Cukrzyca | ryczałt | 6,4 |
| Glimepiridum | Avaron, tabl., 4 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 13,93 | 14,77 | 19,23 | 19,23 | Cukrzyca | ryczałt | 6,4 |
| Glimepiridum | Avaron, tabl., 3 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 10,15 | 10,76 | 14,48 | 14,45 | Cukrzyca | ryczałt | 4,83 |
| Glimepiridum | Avaron, tabl., 2 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 6,75 | 7,16 | 9,88 | 9,63 | Cukrzyca | ryczałt | 3,45 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu [PLN] | Cena hurtowa brutto [PLN] | Cena detaliczna [PLN] | Wysokość limitu finansowania [PLN] | Zakres wskazań objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---------------------|--|---|---------------------------|---------------------------|-----------------------|------------------------------------|------------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| Glimepiridum | Avaron, tabl., 1 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 3,35 | 3,55 | 5,03 | 4,82 | Cukrzyca | ryczałt | 3,41 |
| Glimepiridum | Avaron, tabl., 1 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.) | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 3,97 | 4,21 | 5,69 | 4,82 | Cukrzyca | ryczałt | 4,07 |
| Glimepiridum | Avaron, tabl., 2 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.) | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 8,09 | 8,58 | 11,29 | 9,63 | Cukrzyca | ryczałt | 4,86 |
| Glimepiridum | Avaron, tabl., 3 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.) | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 12,32 | 13,06 | 16,78 | 14,45 | Cukrzyca | ryczałt | 7,13 |
| Glimepiridum | Avaron, tabl., 4 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.) | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 16,72 | 17,72 | 22,18 | 19,26 | Cukrzyca | ryczałt | 9,32 |
| Glimepiridum | Diaril, tabl., 1 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 4,89 | 5,18 | 6,67 | 4,82 | Cukrzyca | ryczałt | 5,05 |
| Glimepiridum | Diaril, tabl., 2 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 8,91 | 9,44 | 12,16 | 9,63 | Cukrzyca | ryczałt | 5,73 |
| Glimepiridum | Diaril, tabl., 3 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 12,74 | 13,5 | 17,22 | 14,45 | Cukrzyca | ryczałt | 7,57 |
| Glimepiridum | Diaril, tabl., 4 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 16,56 | 17,55 | 22,01 | 19,26 | Cukrzyca | ryczałt | 9,15 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu [PLN] | Cena hurtowa brutto [PLN] | Cena detaliczna [PLN] | Wysokość limitu finansowania [PLN] | Zakres wskazań objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---------------------|---|---|---------------------------|---------------------------|-----------------------|------------------------------------|------------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| Glimepiridum | Glibetic 1 mg, tabl., 1 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 3,97 | 4,21 | 5,69 | 4,82 | Cukrzyca | ryczałt | 4,07 |
| Glimepiridum | Glibetic 2 mg, tabl., 2 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 8,09 | 8,58 | 11,29 | 9,63 | Cukrzyca | ryczałt | 4,86 |
| Glimepiridum | Glibetic 3 mg, tabl., 3 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 11,88 | 12,59 | 16,31 | 14,45 | Cukrzyca | ryczałt | 6,66 |
| Glimepiridum | Glibetic 4 mg, tabl., 4 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 13,96 | 14,8 | 19,26 | 19,26 | Cukrzyca | ryczałt | 6,4 |
| Glimepiridum | Glidiamid, tabl. powl., 1 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 3,56 | 3,77 | 5,25 | 4,82 | Cukrzyca | ryczałt | 3,63 |
| Glimepiridum | Glidiamid, tabl. powl., 2 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 7,88 | 8,35 | 11,07 | 9,63 | Cukrzyca | ryczałt | 4,64 |
| Glimepiridum | Glidiamid, tabl. powl., 3 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 12,2 | 12,93 | 16,65 | 14,45 | Cukrzyca | ryczałt | 7 |
| Glimepiridum | Glidiamid, tabl. powl., 4 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 16,2 | 17,17 | 21,63 | 19,26 | Cukrzyca | ryczałt | 8,77 |
| Glimepiridum | GlimeHexal 1, tabl., 1 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 3,4 | 3,6 | 5,08 | 4,82 | Cukrzyca | ryczałt | 3,46 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu [PLN] | Cena hurtowa brutto [PLN] | Cena detaliczna [PLN] | Wysokość limitu finansowania [PLN] | Zakres wskazań objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---------------------|--|---|---------------------------|---------------------------|-----------------------|------------------------------------|------------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| Glimepiridum | GlimeHexal 2, tabl., 2 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 7,51 | 7,96 | 10,68 | 9,63 | Cukrzyca | ryczałt | 4,25 |
| Glimepiridum | GlimeHexal 3, tabl., 3 mg, (3 blist.po 10 szt.) | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 11,56 | 12,25 | 15,97 | 14,45 | Cukrzyca | ryczałt | 6,32 |
| Glimepiridum | GlimeHexal 4, tabl., 4 mg, (3 blist.po 10 szt.) | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 15,93 | 16,89 | 21,35 | 19,26 | Cukrzyca | ryczałt | 8,49 |
| Glimepiridum | GlimeHexal 6, tabl., 6 mg, (3 blist.po 10 szt.) | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 23,87 | 25,3 | 31,13 | 28,89 | Cukrzyca | ryczałt | 11,84 |
| Glimepiridum | Glipid, tabl., 1 mg, (3 blist.po 10 szt.) | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 3,52 | 3,73 | 5,21 | 4,82 | Cukrzyca | ryczałt | 3,59 |
| Glimepiridum | Glipid, tabl., 2 mg, (3 blist.po 10 szt.) | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 5,79 | 6,14 | 8,86 | 8,86 | Cukrzyca | ryczałt | 3,2 |
| Glimepiridum | Glipid, tabl., 3 mg, (3 blist.po 10 szt.) | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 7,78 | 8,25 | 11,97 | 11,97 | Cukrzyca | ryczałt | 4,8 |
| Glimepiridum | Glipid, tabl., 4 mg, (3 blist.po 10 szt.) | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 13,15 | 13,94 | 18,4 | 18,4 | Cukrzyca | ryczałt | 6,4 |
| Glimepiridum | Glitoprel, tabl., 1 mg, 30 tabl. | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 3,13 | 3,32 | 4,8 | 4,8 | Cukrzyca | ryczałt | 3,2 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu [PLN] | Cena hurtowa brutto [PLN] | Cena detaliczna [PLN] | Wysokość limitu finansowania [PLN] | Zakres wskazań objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---------------------|---|---|---------------------------|---------------------------|-----------------------|------------------------------------|------------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| Glimepiridum | Glitoprel, tabl., 2 mg, 30 tabl. | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 6,43 | 6,82 | 9,53 | 9,53 | Cukrzyca | ryczałt | 3,2 |
| Glimepiridum | Glitoprel, tabl., 3 mg, 30 tabl. | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 9,67 | 10,25 | 13,97 | 13,97 | Cukrzyca | ryczałt | 4,8 |
| Glimepiridum | Glitoprel, tabl., 4 mg, 30 tabl. | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 12,91 | 13,68 | 18,14 | 18,14 | Cukrzyca | ryczałt | 6,4 |
| Glimepiridum | Pemidal, tabl., 1 mg, 30 tabl. | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 3,46 | 3,67 | 5,15 | 4,82 | Cukrzyca | ryczałt | 3,53 |
| Glimepiridum | Pemidal, tabl., 2 mg, 30 tabl. | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 6,91 | 7,32 | 10,04 | 9,63 | Cukrzyca | ryczałt | 3,61 |
| Glimepiridum | Pemidal, tabl., 3 mg, 30 tabl. | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 10,37 | 10,99 | 14,71 | 14,45 | Cukrzyca | ryczałt | 5,06 |
| Glimepiridum | Pemidal, tabl., 4 mg, 30 tabl. | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 13,82 | 14,65 | 19,1 | 19,1 | Cukrzyca | ryczałt | 6,4 |
| Glimepiridum | Symglic, tabl., 1 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 3,21 | 3,4 | 4,88 | 4,82 | Cukrzyca | ryczałt | 3,26 |
| Glimepiridum | Symglic, tabl., 2 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 7,21 | 7,64 | 10,36 | 9,63 | Cukrzyca | ryczałt | 3,93 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu [PLN] | Cena hurtowa brutto [PLN] | Cena detaliczna [PLN] | Wysokość limitu finansowania [PLN] | Zakres wskazań objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---------------------------------------|---|--|---------------------------|---------------------------|-----------------------|------------------------------------|------------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| Glimepiridum | Symglic, tabl., 3 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 11,24 | 11,91 | 15,63 | 14,45 | Cukrzyca | ryczałt | 5,98 |
| Glimepiridum | Symglic, tabl., 6 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 22,14 | 23,47 | 29,3 | 28,89 | Cukrzyca | ryczałt | 10,01 |
| Glimepiridum | Symglic, tabl., 4 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 12,96 | 13,74 | 18,2 | 18,2 | Cukrzyca | ryczałt | 6,4 |
| Glipizidum | Glipizide BP, tabl. , 5 mg, 30 tabl. | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika | 5,4 | 5,72 | 7,21 | 4,82 | Cukrzyca | ryczałt | 5,59 |
| Refundowane pochodne biguanidu | | | | | | | | | |
| Metforminum | Avamina, tabl. powl., 500 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 3,11 | 3,3 | 4,52 | 4,1 | Cukrzyca | ryczałt | 3,62 |
| Metforminum | Avamina, tabl. powl., 500 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.) | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 5,72 | 6,06 | 8,39 | 8,19 | Cukrzyca | ryczałt | 3,4 |
| Metforminum | Avamina, tabl. powl., 850 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 4,47 | 4,74 | 6,8 | 6,8 | Cukrzyca | ryczałt | 3,2 |
| Metforminum | Avamina, tabl. powl., 850 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.) | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 9,77 | 10,36 | 13,93 | 13,93 | Cukrzyca | ryczałt | 3,2 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu [PLN] | Cena hurtowa brutto [PLN] | Cena detaliczna [PLN] | Wysokość limitu finansowania [PLN] | Zakres wskazań objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|--------------------|--|--|---------------------------|---------------------------|-----------------------|------------------------------------|------------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| Metforminum | Avamina, tabl. powl., 1000 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 5,5 | 5,83 | 8,16 | 8,16 | Cukrzyca | ryczałt | 3,2 |
| Metforminum | Avamina, tabl. powl., 1000 mg, 60 kaps. (6 blist.po 10) | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 11,56 | 12,25 | 16,18 | 16,18 | Cukrzyca | ryczałt | 3,2 |
| Metforminum | Etform 500, tabl. powl., 500 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.) | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 6,16 | 6,53 | 8,86 | 8,19 | Cukrzyca | ryczałt | 3,87 |
| Metforminum | Etform 500, tabl. powl., 500 mg, 90 tabl. (9 blist.po 10 szt.) | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 8,42 | 8,93 | 12,17 | 12,17 | Cukrzyca | ryczałt | 3,2 |
| Metforminum | Etform 850, tabl. powl., 850 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.) | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 7,99 | 8,47 | 12,04 | 12,04 | Cukrzyca | ryczałt | 3,2 |
| Metforminum | Etform 850, tabl. powl., 850 mg, 90 tabl. (9 blist.po 10 szt.) | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 12,96 | 13,74 | 18,35 | 18,35 | Cukrzyca | ryczałt | 4,08 |
| Metforminum | Formetic, tabl. powl., 500 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 3,43 | 3,64 | 4,86 | 4,1 | Cukrzyca | ryczałt | 3,96 |
| Metforminum | Formetic, tabl. powl., 500 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.) | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 6,87 | 7,28 | 9,61 | 8,19 | Cukrzyca | ryczałt | 4,62 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu [PLN] | Cena hurtowa brutto [PLN] | Cena detaliczna [PLN] | Wysokość limitu finansowania [PLN] | Zakres wskazań objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|--------------------|--|--|---------------------------|---------------------------|-----------------------|------------------------------------|------------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| Metforminum | Formetic, tabl. powl., 1000 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 5,78 | 6,13 | 8,46 | 8,19 | Cukrzyca | ryczałt | 3,47 |
| Metforminum | Formetic, tabl. powl., 1000 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.) | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 11,88 | 12,59 | 16,53 | 16,39 | Cukrzyca | ryczałt | 3,34 |
| Metforminum | Formetic, tabl. powl., 850 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 4,75 | 5,04 | 7,1 | 6,97 | Cukrzyca | ryczałt | 3,33 |
| Metforminum | Formetic, tabl. powl., 850 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.) | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 9,61 | 10,19 | 13,77 | 13,77 | Cukrzyca | ryczałt | 3,2 |
| Metforminum | Glucophage, tabl. powl., 850 mg, blister 60 sztuk | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 9,91 | 10,5 | 14,07 | 13,93 | Cukrzyca | ryczałt | 3,34 |
| Metforminum | Glucophage 1000, tabl. powl., 1000 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.) | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 6,36 | 6,74 | 9,07 | 8,19 | Cukrzyca | ryczałt | 4,08 |
| Metforminum | Glucophage 500, tabl. powl., 500 mg, 30 tabl. | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 4,05 | 4,29 | 5,51 | 4,1 | Cukrzyca | ryczałt | 4,61 |
| Metforminum | Glucophage 850, tabl. powl., 850 mg, 30 tabl. | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 5,83 | 6,18 | 8,23 | 6,97 | Cukrzyca | ryczałt | 4,46 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu [PLN] | Cena hurtowa brutto [PLN] | Cena detaliczna [PLN] | Wysokość limitu finansowania [PLN] | Zakres wskazań objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|--------------------|---|--|---------------------------|---------------------------|-----------------------|------------------------------------|------------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| Metforminum | Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.) | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 14,04 | 14,88 | 16,71 | 6,15 | Cukrzyca | ryczałt | 13,76 |
| Metforminum | Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg, blister 60 sztuk | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 27,22 | 28,85 | 32,09 | 12,29 | Cukrzyca | ryczałt | 23,0 |
| Metforminum | Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.) | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 10,31 | 10,93 | 12,15 | 4,1 | Cukrzyca | ryczałt | 11,25 |
| Metforminum | Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg, blister 60 sztuk | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 18,14 | 19,23 | 21,56 | 8,19 | Cukrzyca | ryczałt | 16,57 |
| Metforminum | Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg, 60 tabl. | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 36,29 | 38,47 | 42,41 | 16,39 | Cukrzyca | ryczałt | 29,22 |
| Metforminum | Metfogamma 1000, tabl. powl., 1000 mg, 30 tabl. | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 5,4 | 5,72 | 8,05 | 8,05 | Cukrzyca | ryczałt | 3,2 |
| Metforminum | Metfogamma 500, tabl. powl., 500 mg, 30 tabl. | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 3,02 | 3,2 | 4,42 | 4,1 | Cukrzyca | ryczałt | 3,52 |
| Metforminum | Metfogamma 850, tabl. powl., 850 mg, 30 tabl. | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 4 | 4,24 | 6,3 | 6,3 | Cukrzyca | ryczałt | 3,2 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu [PLN] | Cena hurtowa brutto [PLN] | Cena detaliczna [PLN] | Wysokość limitu finansowania [PLN] | Zakres wskazań objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|--------------------|--|--|---------------------------|---------------------------|-----------------------|------------------------------------|------------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| Metforminum | Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 5,72 | 6,06 | 8,39 | 8,19 | Cukrzyca | ryczałt | 3,4 |
| Metforminum | Metformax 500, tabl. , 500 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.) | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 3,43 | 3,64 | 4,86 | 4,1 | Cukrzyca | ryczałt | 3,96 |
| Metforminum | Metformax 850, tabl. , 850 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 5,4 | 5,72 | 7,78 | 6,97 | Cukrzyca | ryczałt | 4,01 |
| Metforminum | Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 9,07 | 9,61 | 10,83 | 4,1 | Cukrzyca | ryczałt | 9,93 |
| Metforminum | Metformin Bluefish, tabl. powl., 500 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 2,48 | 2,63 | 3,85 | 3,85 | Cukrzyca | ryczałt | 3,2 |
| Metforminum | Metformin Bluefish, tabl. powl., 850 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 3,56 | 3,77 | 5,82 | 5,82 | Cukrzyca | ryczałt | 3,2 |
| Metforminum | Metformin Bluefish, tabl. powl., 1000 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 4,48 | 4,75 | 7,08 | 7,08 | Cukrzyca | ryczałt | 3,2 |
| Metforminum | Metformin Galena, tabl. , 500 mg, 30 tabl. | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 2,81 | 2,98 | 4,2 | 4,1 | Cukrzyca | ryczałt | 3,3 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu [PLN] | Cena hurtowa brutto [PLN] | Cena detaliczna [PLN] | Wysokość limitu finansowania [PLN] | Zakres wskazań objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|--------------------|---|--|---------------------------|---------------------------|-----------------------|------------------------------------|------------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| Metforminum | Metformin Galena, tabl. , 850 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.) | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 4,75 | 5,04 | 7,1 | 6,97 | Cukrzyca | ryczałt | 3,33 |
| Metforminum | Metifor, tabl. , 500 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 2,81 | 2,98 | 4,2 | 4,1 | Cukrzyca | ryczałt | 3,3 |
| Metforminum | Metral, tabl. , 500 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 2,81 | 2,98 | 4,2 | 4,1 | Cukrzyca | ryczałt | 3,3 |
| Metforminum | Metral, tabl. , 850 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 3,89 | 4,12 | 6,17 | 6,17 | Cukrzyca | ryczałt | 3,2 |
| Metforminum | Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.) | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 6,16 | 6,53 | 8,86 | 8,19 | Cukrzyca | ryczałt | 3,87 |
| Metforminum | Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg, 60 tabl. (4 blist.po 15 szt.) | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 12,73 | 13,49 | 17,43 | 16,39 | Cukrzyca | ryczałt | 4,24 |
| Metforminum | Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg, 90 tabl. (6 blist.po 15 szt.) | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 19,09 | 20,24 | 25,4 | 24,58 | Cukrzyca | ryczałt | 5,62 |
| Metforminum | Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg, 120 tabl. (8 blist.po 15 szt.) | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 25,46 | 26,99 | 33,14 | 32,78 | Cukrzyca | ryczałt | 6,76 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu [PLN] | Cena hurtowa brutto [PLN] | Cena detaliczna [PLN] | Wysokość limitu finansowania [PLN] | Zakres wskazań objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|--|---|--|---------------------------|---------------------------|-----------------------|------------------------------------|------------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| Metforminum | Siofor 500, tabl. powl., 500 mg, 30 tabl. | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 3,35 | 3,55 | 4,77 | 4,1 | Cukrzyca | ryczałt | 3,87 |
| Metforminum | Siofor 500, tabl. powl., 500 mg, 60 tabl. | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 6,87 | 7,28 | 9,61 | 8,19 | Cukrzyca | ryczałt | 4,62 |
| Metforminum | Siofor 850, tabl. powl., 850 mg, 30 tabl. | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 5,18 | 5,49 | 7,54 | 6,97 | Cukrzyca | ryczałt | 3,77 |
| Refundowane inhibitory α-glukozydazy | | | | | | | | | |
| Acarbosum | Adeksa, tabl., 100 mg, 30 tabl. | 17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza | 10,44 | 11,07 | 14,78 | 14,78 | Cukrzyca | 30% | 4,43 |
| Acarbosum | Glucobay 100, tabl., 100 mg, 30 tabl. | 17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza | 13,93 | 14,77 | 18,49 | 14,78 | Cukrzyca | 30% | 8,14 |
| Acarbosum | Glucobay 50, tabl., 50 mg, 30 tabl. | 17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza | 11,02 | 11,68 | 13,84 | 7,39 | Cukrzyca | 30% | 8,67 |
| Acarbosum | Glucobay 50, tabl., 50 mg, 90 tabl. | 17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza | 32,94 | 34,92 | 39,74 | 22,17 | Cukrzyca | 30% | 24,22 |
| Refundowane insuliny o średnim i długim czasie działania (insuliny bazalne) | | | | | | | | | |

| Substancja czynna | Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu [PLN] | Cena hurtowa brutto [PLN] | Cena detaliczna [PLN] | Wysokość limitu finansowania [PLN] | Zakres wskazań objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---|--|---|---------------------------|---------------------------|-----------------------|------------------------------------|------------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| Insulini c. zinco suspensio compositum | Insulinum Lente Wo-S Alto Depuratum TZF, zawiesina do wstrzykiwań, 80 j.m./ml, 1 fiol.a 10 ml | 14.2, Hormony trzustki - insuliny zwierzęce | 34,73 | 36,81 | 44,83 | 44,83 | Cukrzyca | ryczałt | 3,20 |
| Insulinum humanum | Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml, 1 fiol.a 10 ml | 14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich | 56,73 | 60,13 | 70,35 | 65,71 | Cukrzyca | ryczałt | 7,84 |
| Insulinum humanum | Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml, 5 wkł.a 3 ml | 14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich | 80,92 | 85,78 | 98,57 | 98,57 | Cukrzyca | ryczałt | 4 |
| Insulinum humanum | Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml, 5 wkł.a 3 ml | 14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich | 82,78 | 87,75 | 100,54 | 98,57 | Cukrzyca | ryczałt | 5,97 |
| Insulinum humanum | Insuman Basal SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml, 5 wstrzykiwaczy SoloStar a 3 ml | 14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich | 80,46 | 85,29 | 98,08 | 98,08 | Cukrzyca | ryczałt | 4 |
| Insulinum humanum | Insuman Comb 25 SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml, 5 wstrzykiwaczy SoloStar a 3 ml | 14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich | 80,46 | 85,29 | 98,08 | 98,08 | Cukrzyca | ryczałt | 4 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu [PLN] | Cena hurtowa brutto [PLN] | Cena detaliczna [PLN] | Wysokość limitu finansowania [PLN] | Zakres wskazań objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|----------------------------|---|--|---------------------------|---------------------------|-----------------------|------------------------------------|--|--------------------|------------------------------------|
| Insulinum humanum | Polhumin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml, 5 wkł.a 3 ml | 14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich | 80,46 | 85,29 | 98,08 | 98,08 | Cukrzyca | ryczałt | 4 |
| Insulinum isophanum | Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie , 100 j.m./ml, 5 wkł.a 3 ml | 14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich | 90,94 | 96,4 | 109,19 | 98,57 | Cukrzyca | ryczałt | 14,62 |
| Insulinum isophanum | Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml, 5 wkł.a 3 ml | 14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich | 85,68 | 90,82 | 103,61 | 98,57 | Cukrzyca | ryczałt | 9,04 |
| Insulinum detemirum | Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie , 100 j/ml, 5 wkł.a 3ml (Penfil) | 14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insulin | 229,45 | 243,22 | 261,38 | 244,84 | Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej | 30% | 89,99 |
| Insulinum glargine | Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml, 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3ml | 14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insulin | 213,84 | 226,67 | 244,84 | 244,84 | Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia | 30% | 73,45 |
| Insulinum glargine | Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml, 5 wkładów po 3ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar) | 14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insulin | 213,84 | 226,67 | 244,84 | 244,84 | Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia | 30% | 73,45 |

3.1.4. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [26] w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej, tj.: zgony, zapobieganie objawom choroby, brak progresji choroby, jakość życia pacjentów, działania niepożądane. Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądanym przez docelową grupę chorych. Oceniane punkty końcowe mają odzwierciedlać wpływ leczenia: przedłużając życie, poprawiając samopoczucie chorego bądź pozwalając żyć np. bez powikłań choroby. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Obecnie obowiązujące wytyczne *World Health Organisation* (WHO) [9], *American Diabetes Organisation* (ADA) [23] oraz *American College of Endocrinologist* (ACE) [22] rekomendują pomiar poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) jako ocenę kontroli glikemicznej. Poziom glikemii na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*) oraz poziom glukozy we krwi po posiłku (PPG, *postprandial glucose*) stanowią dodatkowo rozpatrywane punkty końcowe służące do oceny skuteczności ocenianej terapii. Na uwagę zasługuje fakt, iż zgodnie z wytycznymi ADA efekt terapeutyczny leczenia cukrzycy przedstawiony w badaniach klinicznych powinien wykazać korzyści terapii w oparciu o poprawę kontroli glikemicznej krwi. A zatem priorytetową kwestią jest znalezienie bezpośredniego związku pomiędzy redukcją poziomu HbA_{1c}, a klinicznie istotnymi punktami końcowymi takimi jak np.: śmiertelność czy powikłania sercowo-naczyniowe (CVD, *cardiovascular disease*).

Poziom hemoglobiny glikowanej, poziom glikemii na czczo oraz poziom glukozy we krwi po posiłku należą do zastępczych punktów końcowych, tzw. surogatów, których wykorzystanie w ocenie metabolicznej kontroli cukrzycy zostało bardzo dobrze poznane oraz udokumentowane. Nie oznacza to jednak, iż automatycznie każda zastosowana interwencja skutkująca poprawą glikemii mierzona powyższymi parametrami redukuje ryzyko rozwinięcia się późnych mikro- i makronaczyniowych powikłań lub śmiertelności pacjentów. Większość wiarygodnych publikacji opisujących efekty długoterminowych badań oparta jest właśnie na pomiarach surogatów, podczas gdy kliniczne punkty końcowe są nieznane lub niesprawdzone [67].

W oparciu o materiały zamieszczone na stronach agencji EMA [68] leczenie cukrzycy typu 2 powinno mieć na celu nie tylko obniżenie poziomu glukozy we krwi do poziomu normalnego, ale także leczenie nieprawidłowości metabolicznych. W przypadku kontroli glikemicznej to właśnie pomiar hemoglobiny glikowanej jest szeroko akceptowanym parametrem, gdyż odzwierciedla całkowitą oraz długofalową kontrolę cukrzycy. Jako użyteczne, w ocenie skuteczności ocenianej

terapii lekowej, punkty końcowe uwzględniono także poziom FPG oraz zmianę masy ciała. W przeciwieństwie do powikłań makronaczyniowych, związek pomiędzy osiągnięciem kontroli glikemicznej, a powikłaniami mikronaczyniowymi (nefropatia cukrzycowa, neuropatia, retinopatia) jest relatywnie dobrze udokumentowany [69]. Ocena poziomu FPG jest adekwatna, w szczególności w badaniach o krótkim okresie obserwacji (8 -12 tyg.), gdzie posługiwanie się poziomem HbA_{1c} może okazać się nieadekwatne [68].

Zgodnie z zaleceniami WHO poziom HbA_{1c} może służyć do diagnostyki cukrzycy, przy czym za wartość diagnostyczną uznaje się 6,5% hemoglobiny glikowanej we krwi. Poziom HbA_{1c} poniżej podanej wartości nie wyklucza zastosowania dalszych testów diagnostycznych, nie ma wystarczających dowodów naukowych do sformułowania formalnych zaleceń w przypadku poziomu HbA_{1c} < 6,5% (siła rekomendacji: warunkowa, jakość dowodów: umiarkowana) [70]. W poprawnej diagnostyce cukrzycy na podstawie poziomu HbA_{1c} niezwykle istotne jest rygorystyczne przestrzeganie kontroli jakości oraz zastosowanie międzynarodowych kryteriów. Główną zaletą diagnozowania oraz monitorowania cukrzycy na podstawie wyznaczenia poziomu HbA_{1c} jest brak wpływu dziennej zmienności stężenia glukozy na otrzymywany wynik [70].

Przegląd literatury oraz dostępnych materiałów potwierdza, iż podwyższone stężenie glukozy (glikemia) jest przyczyną powikłań głównie związanych z uszkodzeniami naczyń krwionośnych występujących u chorych z cukrzycą typu 2 oraz odpowiada za 3-4 krotne większe ryzyko zgonu wśród chorych pacjentów w porównaniu z osobami zdrowymi [71]. Wyniki meta-analizy opisanej przez *Selvin 2004* pokazują, iż 1%-owy wzrost poziomu HbA_{1c} jest powiązany z 18%-owym wzrostem ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych oraz 12-14%-owym wzrostem ryzyka wystąpienia zgonu [72].

Bazując na rezultatach odnalezionych badań klinicznych można określić związek biochemicznych punktów końcowych z powikłaniami ujawniającymi się po długim czasie. Przeprowadzone randomizowane próby kliniczne ACCORD (*the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), ADVANCE (*the Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation*) oraz VADT (*the Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes*) testowały hipotezę dotyczącą związku pomiędzy kontrolą glikemiczną a występowaniem powikłań sercowo-naczyniowych. Autorzy publikacji zdefiniowali intensywną terapię jako dążenie do uzyskania wartości HbA_{1c} na poziomie 6,5% lub 7%. W sytuacji, gdy pacjenci byli poddani konwencjonalnej terapii, obniżenie glikemii do odpowiedniego, wcześniej ustalonego poziomu nie było wymagane, gdyż celem nadrzędnym było jej systematyczne leczenie [73]. Według wyników eksperymentu ACCORD, pacjentom z grupy intensywnie leczonej zredukowano poziom HbA_{1c} z 8,1% do 6,4%, natomiast chorym z grupy leczonej konwencjonalnie poziom hemoglobiny glikowanej został zredukowany do poziomu 7,5%. Ze względu na zwiększoną (o 22%) śmiertelność chorych w grupie z niższym poziomem HbA_{1c} badanie zakończono po upływie 3,5 roku. W wyniku badania ADVANCE uzyskano zbliżone rezultaty: u intensywnie leczonych pacjentów poziom HbA_{1c} spadł z 7,5% do 6,5%, podczas gdy w grupie pacjentów leczonych konwencjonalnie odnotowano 0,2%-owy spadek poziomu HbA_{1c} (z 7,5% na 7,3%). Dodatkowo w toku przeprowadzonej analizy otrzymano wyniki świadczące o znamiennej statystycznie redukcji nefropatii (ale nie mikronaczyniowych) w grupie z niższym poziomem HbA_{1c} oraz o braku różnic

znamiennych statystycznie w ocenie śmiertelności pomiędzy analizowanymi grupami. W próbie klinicznej VADT badaną populację stanowili weterani wojskowi z niekontrolowaną cukrzycą typu 2. Analizowane wyniki przedstawiają redukcję poziomu HbA_{1c} o 2,5% (z 9,4% do 6,9%) w grupie pacjentów leczonych intensywnie oraz o 1% (z 9,4% do 8,4%) w grupie pacjentów leczonych konwencjonalnie. W opisie powyższego badania podkreślone również zostało, iż otrzymane wyniki wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania powikłań sercowo-naczyniowych, w tym śmiertelności spowodowanej tymi powikłaniami w porównywanych grupach terapeutycznych [73]. W omówionych badaniach (ACCORD, ADVANCE, VADT) nie wykazano związku pomiędzy leczeniem intensywnym a zmniejszeniem ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. Należy jednak zauważyć, iż były to badania krótkoterminowe trwające od 3,5 do 5,6 lat. Czas jaki jest potrzebny do rozwoju miażdżycy naczyń krwionośnych, a w efekcie i chorób sercowo-naczyniowych jest znacznie dłuższy. Sami autorzy powyższych publikacji wskazują, że przedłużenie czasu trwania badań być może skutkowałoby uzyskaniem wyników istotnych statystycznie [73].

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznych autorzy niniejszego raportu odnaleźli artykuły dotyczące związków markerów biochemicznych z powikłaniami ujawniającymi się po długim czasie (badania trwające 20 lat). Publikacje te opisują badania *United Kingdom prospective diabetes study* UKPDS prowadzone z udziałem nowozdiagnozowanych przypadków cukrzycy typu 2 w latach 1977 - 1997 na terenie Wielkiej Brytanii. W czasie trwania eksperymentu jak również w rok po jego zakończeniu nie uzyskano istotności statystycznej pomiędzy częstością występowania zawałów serca u pacjentów leczonych metodą konwencjonalną a u pacjentów poddanych terapii intensywnej. Uwagę zwraca fakt, iż 10 lat po zakończeniu próby klinicznej UKPDS odnotowano niższy odsetek zawałów serca ($p=0,01$) oraz śmierci z jakiegokolwiek przyczyny ($p=0,005$) wśród pacjentów leczonych metodą intensywną. Można zatem sądzić, iż negatywny wpływ hiperglikemii na powikłania sercowo-naczyniowe może być przesunięty w czasie nawet o dziesiątki lat. Zestawienie najważniejszych rezultatów z niektórymi badaniami UKPDS zostało przedstawione poniżej.

Tabela 9.
Zestawienie rezultatów niektórych badań UKPDS

| Badanie | N | Cel badania | Wybrane rezultaty |
|----------------------|------|---|--|
| UKPDS 33 [74] | 3867 | określenie wpływu intensywnej kontroli poziomu glukozy we krwi (w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym) na obniżenie ryzyka wystąpienia powikłań naczyniowych (CVD) | <ul style="list-style-type: none"> w grupie pacjentów leczonych intensywnie, ryzyko wystąpienia powikłań mikronaczyniowych istotnie zmniejsza się o 25% ($p = 0,0099$); u pacjentów leczonych intensywnie ryzyko wystąpienia zawału serca (w tym zakończonego zgonem lub nie) i nagłego zgonu zmniejsza się o 16% ($p = 0,052$, brak znamienności statystycznej); |
| UKPDS 35 [75] | 4585 | określenie związku pomiędzy ekspozycją na glikemię w czasie oraz ryzykiem wystąpienia powikłań mikro- i makronaczyniowych w populacji pacjentów z | <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie powikłań cukrzycowych jest znacząco powiązane z wcześniej występującą hiperglikemią; redukcja ryzyka wystąpienia powyższych powikłań jest związana z redukcją poziomu HbA_{1c} przy czym najmniejsze ryzyko występuje przy poziomie HbA_{1c} < 6%; zredukowanie średniego poziomu HbA_{1c} o każdy 1% |

| Badanie | N | Cel badania | Wybrane rezultaty |
|----------------------|------|--|--|
| | | cukrzycą typu 2 | jest związane z redukcją wystąpienia ryzyka: każdego punktu końcowego związanego z cukrzycą o 21% ($p < 0,0001$), powikłań mikronaczyniowych o 37% ($p < 0,0001$), śmierci związanej z cukrzycą o 21% ($p < 0,0001$), zawału mięśnia sercowego o 14% ($p < 0,0001$), udaru mózgu o 12% ($p = 0,035$); |
| UKPDS 61 [76] | 5088 | oceniana czy niższy poziom FPG w okresie rozpoznania cukrzycy typu 2 skutkuje lepszymi wynikami leczenia | <ul style="list-style-type: none"> z wysokim FPG (> 180 mg/dl) zamiennie częściej występują powikłania cukrzycowe: nadciśnienie tętnicze ($p < 0,0001$) oraz retinopatie o różnym stopniu zaawansowania ($p < 0,0001$) w porównaniu z grupami o średnim i niskim poziomie FPG (odpowiednio 140-180 mg/dl i < 140 mg/dl); osoby z niskim poziomem FPG (< 140 mg/dl) miały istotnie lepiej zachowaną funkcję komórek beta w porównaniu z pozostałymi grupami ($p < 0,00001$) oraz rzadziej stwierdzano u nich progresję retinopatii cukrzycowej ($p < 0,0001$); u chorych z najniższymi wartościami FPG ryzyko wystąpienia wszystkich powikłań cukrzycy: zgonów związanych z cukrzycą, zgonów z jakiegokolwiek przyczyny, zawałów serca, chorób naczyń obwodowych oraz powikłań o charakterze mikroangiopatii było istotnie niższe w porównaniu z chorymi ze średnimi i wysokimi wyjściowymi wartościami FPG; niższe wartości FPG świadczą o wykryciu choroby we wcześniejszym jej stadium. |
| UKPDS 75 [77] | 4320 | określenie, czy hiperglikemia oraz podwyższone ciśnienie wpływają addytywnie na ryzyko wystąpienia powikłań cukrzycowych | <ul style="list-style-type: none"> ryzyko wystąpienia powikłań cukrzycowych jest niezależnie i addytywnie związane z hiperglikemią (mierzoną poziomem hemoglobiny glikowanej) oraz podwyższonym ciśnieniem skurczowym (SBP, <i>systolic blood pressure</i>); pacjenci narażeni na obecność tylko jednego z ocenianych czynników (hiperglikemia lub nadciśnienie) wykazywali istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia powikłań cukrzycowych w porównaniu do pacjentów, którzy narażenie byli na obecność obu czynników jednocześnie; pacjenci z poziomem $HbA_{1c} \geq 8\%$ i $SBP \geq 150$ mmHg w porównaniu z pacjentami z poziomem $HbA_{1c} < 6\%$ i $SBP < 130$ mmHg wykazują 16,3-krotnie większe ryzyko wystąpienia powikłań mikronaczyniowych, 4,1-krotnie większe ryzyko wystąpienia zawału serca, 6,7-krotnie większe ryzyko wystąpienia śmierci związanej z cukrzycą; obniżenie poziomu HbA_{1c} o 1% powoduje obniżenie ryzyka: wystąpienia powikłań cukrzycowych o 21% (95% CI: 17; 24); zgonu z powodu cukrzycy o 22% (95% CI: 16; 28) oraz wystąpienia zgonów z wszystkich innych powodów o 14% (95% CI: 11; 19). |

W badaniu klinicznym EPIC-Norfolk również wykazano korelację między podwyższonym poziomem hemoglobiny glikowanej a śmiertelnością związaną z powikłaniami sercowo-naczyniowymi u osób chorych na cukrzycę typu 2 oraz u osób zdrowych. W niniejszej próbie

klinicznej wzięło udział 4662 mężczyzn w wieku 45–79 lat. Wykazano, że u osób chorych na cukrzycę śmiertelność z powodu chorób sercowo–naczyniowych, zawału serca oraz pozostałych powodów była wyższa w porównaniu z osobami zdrowymi. Ryzyko było odpowiednio większe o 3,3; 4,2 oraz 2,2 razy ($p < 0,001$), niezależnie od wieku i innych czynników ryzyka. Dodatkowo zwiększone ryzyko wystąpienia powyższych punktów końcowych związane jest z podwyższonym poziomem HbA_{1c}. Najniższe ryzyko śmierci z różnych powodów występowało u osób z poziomem HbA_{1c} poniżej 5%. Wzrost poziomu HbA_{1c} o 1% związany był z 29% wzrostem ryzyka śmierci niezależnie od wieku, poziomu cholesterolu, ciśnienia krwi, wskaźnika masy ciała i nawyku palenia papierosów [78].

Zaprezentowane zalecenia WHO, EMEA oraz PTD jak również przytoczone dowody naukowe pozwalają na sformułowane stwierdzenia, iż ocena wybranych do analizy punktów końcowych w postaci poziomu HbA_{1c} oraz FPG w pełni umożliwia wnioskowanie w procesie decyzyjnym o skuteczności klinicznej ocenianego leku.

W oparciu o wytyczne dotyczące oceny efektywności klinicznej produktów leczniczych stosowanych w terapii doustnej cukrzycy typu 2 oraz opinię eksperta medycznego istotnymi klinicznie punktami końcowymi w ocenianej jednostce są m.in.:

- zgony;
- sercowo-naczyniowe i mózgowo-naczyniowe działania niepożądane (działania niepożądane CCV);
- jakość życia;
- kontrola glikemiczna mierzona HbA_{1c} (hemoglobina glikowana);
- kontrola glikemiczna mierzona FPG (poziom glukozy na czczo);
- epizody hipoglikemii;
- zmiany masy ciała;
- rezygnacje z leczenia;
- poważne działania niepożądane;
- klinicznie istotne działania niepożądane;
- działania niepożądane.

3.1.5. Typ badania

Do analizy zostaną włączone randomizowane badania kliniczne oceniające efektywność kliniczną preparatu Galvus® w dwu- i trzy-lekowej terapii skojarzonej w analizowanych wskazaniach.

4. ZAŁĄCZNIKI

4.1. Podsumowanie

Tabela 10.
Podsumowanie - schemat PICOS

| | |
|-------------------------|---|
| Populacja | <p>Dorośli (powyżej 18 r.ż.) pacjenci z cukrzycą typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana, pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii; ▪ u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana, pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki sulfonilomocznika w monoterapii, oraz u których nie można stosować metforminy z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji; ▪ w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie dwulekowej terapii tymi produktami leczniczymi nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii. |
| Interwencje | <p>Wildagliptyna (Galvus®) podawana w dwulekowej (WIL/MET, WIL/SFM) oraz trzylekowej (WIL/MET/SFM) terapii doustnej. Zalecana dawka dobową wildagliptyny podawanej w skojarzeniu z metforminą oraz w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem wynosi 100 mg, podawana w dawce pojedynczej 50 mg rano i w dawce pojedynczej 50 mg wieczorem wildagliptyna. Zalecana dawka wildagliptyny podawanej w terapii dwulekowej, w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem, to 50 mg raz na dobę, podawana rano.</p> |
| Komparatory | <p>Terapia metforminą i pochodną sulfonilomocznika, monoterapia pochodną sulfonilomocznika w przypadku nietolerancji MET², terapia insuliną bazalną w skojarzeniu z lekami doustnymi: metforminą, pochodną sulfonilomocznika oraz metforminą i pochodną sulfonilomocznika.</p> |
| Efekty zdrowotne | <p>Skuteczność</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jakość życia; ▪ kontrola glikemiczna mierzona HbA_{1c} (hemoglobina glikowana); ▪ kontrola glikemiczna mierzona FPG (poziom glukozy na czczo); ▪ epizody hipoglikemii; ▪ zmiany masy ciała. |
| | <p>Bezpieczeństwo</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zgony; ▪ sercowo-naczyniowe i mózgowo-naczyniowe działania niepożądane; ▪ rezygnacje z leczenia; ▪ poważne działania niepożądane; ▪ klinicznie istotne działania niepożądane; ▪ działania niepożądane. |
| Typ badania | <p>Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną</p> |

² Zgodnie z opinią eksperta medycznego monoterapia pochodną sulfonilomocznika+ PL jest wystarczającym komparatorem dla interwencji WIL/SFM (np. glimepiryd) w kontekście dostępnych badań klinicznych *head to head*, które umożliwiają przeprowadzenie analizy bezpośredniej o najwyższej wiarygodności.

5. PIŚMIENNICTWO

1. Charakterystyka produktu leczniczego – preparat Galvus® (materiały otrzymane od firmy Zlecającej).
2. Szczeklik A. red., Choroby wewnętrzne, Stan wiedzy na rok 2011, Medycyna Praktyczna 2011
3. *Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2013*. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Diabetologia Kliniczna, Clinical Diabetology 2013, tom 2, Suplement A.
4. Filipek B, Postępy w farmakoterapii cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego w cukrzycy, Farm Pol, 2009, 65(6): 425-438.
5. D'Alessio D. (red.). DPP-4 inhibitors: strategies for PPG control. Clinical use of incretin-based therapies to treat type 2 diabetes. 2010; 2: 1-2.
6. Polakowska i wsp. Incidence of diabetes in the Polish population. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej 2011;121(5).
7. Castro A.F. i wsp. CKD Surveillance Using Laboratory Data From the Population-Based National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). American Journal of Kidney Diseases 2009; 53(3), Suppl 3:S46-S55.
8. American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes – 2013, Diabetes Care, Vol. 36, suplement 1
9. WHO, Guidelines for the prevention, management and care of diabetes mellitus, 2006.
10. Gębska-Kuczerowska A, Wysocki MJ, Gajewska M, Gorynski P, Wybrane dane epidemiologiczne i chorobowość szpitalna z powodu cukrzycy w Polsce w latach 2005-2009, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – PZH, Warszawa 27.09.2011 za *International Diabetes Federation*.: <http://www.idf.org> (6.11.2010).
11. Minister Zdrowia. Program prewencji i leczenia cukrzycy w Polsce. Zadania do realizacji w 2009 roku: „Wdrożenie i prowadzenie Rejestru Chorych na Cukrzycę (dorosłych)”, „Wdrożenie i prowadzenie Rejestru Wiekowego (dzieci i młodzieży)”. Warszawa 2009.
12. Protokół nr 6/2012 z posiedzenia Rady Przejrzystości w dniu 12 marca 2012 roku w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych
13. Główny Urząd Statystyczny, Stan Zdrowia Ludności Polski w 2009 roku, Warszawa 2011
14. Załącznik nr 3 część do zarządzenia Nr 71/2012/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 7 listopada 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna: *Kompleksowa ambulatoryjna opieka nad pacjentem z cukrzycą (KAOS - cukrzyca) – Zasady realizacji*.
15. Zasady postępowania w cukrzycy, Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce i Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2011, Wydawnictwo „AKTIS”, Łódź 2011
16. Sieradzki J, Cukrzyca, tom I, wyd. I, Via Medica, Gdańsk 2007
17. Korzeniowska K, Jabłecka A, Cukrzyca (część I), Farmacja Współczesna, 2008; 1: 231-235
18. *National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP)*, www.ngsp.org
19. Herold G. i wsp. Medycyna wewnętrzna, Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2006.

Opinia eksperta

21. National Institute for Health and Clinical Excellence, Type 2 diabetes - The management of type 2 diabetes, 2009
22. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control, *Endocrine Practice*, vol 15, no. 6, 2009
23. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD), *Diabetologia* 2012
24. International Diabetes Federation, *Global Guideline for Type 2 Diabetes*, 2012
25. Górska-Ciebiada M, Ciebiada M, Barylski M, Loba J, *Leki działające na układ inkrzynowy w terapii cukrzycy typu 2*, *Geriatrics* 2010; 4: 274-278
26. Agencja Oceny Technologii Medycznych. *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*. Kraków-Warszawa: kwiecień 2009, wprowadzone zarządzeniem prezesa AOTM z dnia 4.01.2010.
27. Internetowa strona Medycyny Praktycznej – Indeks leków (informacje z dnia 26.02.2013 r.)
28. Dane sprzedażowe IMS otrzymane od firmy Zlecającej.
29. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
30. OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 24 kwietnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r.
31. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Galus (wildagliptyna) w leczeniu cukrzycy typu 2. Ocena raportu ws. oceny leku lub wyrobu medycznego. Raport AOTM-OT-0165. Warszawa, marzec 2010.
32. <http://www.aotm.gov.pl>
33. <http://www.nice.org.uk>
34. <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC>
35. <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home>
36. <http://www.health.gov.au/>
37. <http://www.cadth.ca>
38. <http://www.has-sante.fr>
39. <http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Statement%20of%20Advice%20-%20Vildagliptin%20%28Galvus%29.pdf>
40. *Instituto de Salud Carlos III* http://www.isciii.es/htdocs/en/investigacion/Agencia_quees.jsp
41. AETSA <http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/orgdep/aetsa/default.asp>
42. AVALIA-T http://www.sergas.es/MostrarContidos_Portais.aspx?IdPaxina=60538.
43. CAHTA <http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/html/ca/Du8/index.html>

44. OSTEBA <http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkoste01/es/>
45. DACEHTA http://www.sst.dk/english/dacehta.aspx?sc_lang=en
46. *Dansk Sundhedsinstitut* <http://www.dsi.dk/>
47. *The Danish Medicines Agency* <http://www.dkma.dk/en/service-menu/about-us>
48. <http://www.bil.aptek.pl>
49. <http://www.pharmac.govt.nz/patients/Schedule>
50. <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>
51. <http://www.tlv.se/beslut/sok/lakemedel/>
52. <http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?lng=2>
53. <http://www.medicijnkosten.nl/>
54. http://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=en
55. <http://ch.oddb.org/en/gcc/home/>
56. <http://www.cbip.be/ggr/index.cfm?ggrWelk=MAIN>
57. <http://www.agenziafarmaco.it/en/>
58. <http://www.msps.es/profesionales/farmacia/frmNomenclator.jsp>
59. http://recherche-search.gc.ca/s_r?s5t34d=health&t3mpl1t34d=1&l7c1l3=eng&S_08D4T.1ct57n=form
60. <http://www.centrumdiabetyka.pl/pochodne-biguanidu.html>
61. Majkowska L, Stefański A: Pochodne sulfonilomocznika – czy można je stosować u chorych na cukrzycę typu 2 ze współistniejącą chorobą wieńcową? *Diabetologia Doświadczalna i Kliniczna* 2003, 3, 1, 17–25
62. Charakterystyka Produktu Leczniczego Pioglitazon Bioton
http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/charakterystyka/2012-07-04_SPCPioglitazoneBioton%20kor.02.04.2012.pdf
63. <http://leki-informacje.pl/lek/epar/118,avandia.html>
64. Van de Laar, F A, Lucassen P N, Akkermans R P, Van de Lisdonk E H, Rutten G E, Van Weel C: Inhibitory alfa-glukozydazy w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2 - przegląd systematyczny. *Medycyna Praktyczna* 2005/05
65. Luźniak P, Marek J, Kowrach M, Wojciechoska-Luźniak A: Zmiany w standardach farmakoterapii cukrzycy typu 2– specjalne znaczenie metforminy. *Przewodnik Lekarza* 2009; 2: 34-40
66. <http://www.centrumdiabetyka.pl/inhibitory-alfa-glukozydaz.html>
67. Wieczorek A, Rys P, Skrzekowska-Baran I, Malecki M. The Role of Surrogate Endpoints in the Evaluation of Efficacy and Safety of Therapeutic Intervention in Diabetes Mellitus. *Rev Diabet Stud* 2008;5(3):128-135.
68. Concept papers on the need for revision of the note for guidance on clinical investigation of medical products in the treatment of diabetes mellitus; CPMP/EWP/1080/00 oraz EMEA/CHMP/EWP/176348/2008
69. Selvin E, Ning Y, Steffes MW, Bash LD, Klein R, Wong TY, Astor BC, Sharrett AR, Brancati FL, Coresh J. Glycated hemoglobin and the risk of kidney disease and retinopathy in adults with and without diabetes. *Diabetes* (2011) 60:298-305

70. WHO/NMH/CHP/CPM/11.1 (Use of glycated haemoglobin (HbA_{1c}) in the diagnosis of diabetes mellitus. Abbreviated report of a WHO consultation)
71. Grzeszczak W, Sieradzki J, Karnafel W, Gumprecht J, Czupryniak L, Szlachowska M, Zozulińska-Ziółkiewicz D. Poprawa kontroli cukrzycy typu 2 – rola innowacji terapeutycznych na przykładzie inhibitorów DPP-IV. *Diabet Prakt* 2009; 10(1)7-20
72. Selvin E et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetics. *Ann Intern Med* 2004; 141:421-431
73. Weiss IA, Valiquette G, Schwarcz MD. Impact of Glycemic Treatment Choices on Cardiovascular Complications in Type 2 Diabetes. *Cardiol Rev* 2009; 17(4):165-175.
74. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33) *Lancet*. 1998; 352:837-853
75. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321:405-412
76. Colagiuri S, Cull CA, Holman RR. Czy niższe glikemie na czczo przy rozpoznawaniu cukrzycy typu 2 mogą się wiązać z lepszym przebiegiem choroby? *Diabet Prakt* 2002; 3(4): 233-243
77. Stratton IM, Cull CA, Adler AI, Matthews DR, Neil HAW, Holman RR. Additive effect of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes: a prospective observational study (UKPDS 75). *Diabetologia* 2006;49: 1761-1769
78. Khaw KT, Wareham N, Luben R, Bingham S, Oakes S, Welch A, Day N. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ* 2001; 322:15-18
79. Nowakowski A. Epidemiologia cukrzycy. *Diabetologia praktyczna*, 2002; 3 (4), pp: 181-185.
80. Sieradzki J, Grzeszczak W, Kasperska – Czyżyk T, Szczepański M. Badanie DINAMIC 2: cele, założenia i metodyka (I). *Diabetologia Praktyczna*, 2003; 4 (2), pp: 97 – 102.
81. Tatoń J., Intensyfikacja leczenia insuliną cukrzycy typu 2: rewizja celów, zasad i metod, ukierunkowana na prewencję powikłań, *Przewodnik Lekarza* 2004, 16-38.
82. Pacocha K. et al. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji preparatu Galvus®(wildagliptyna) w dwu- i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2. Instytut Arcana, Kraków 2013. Praca niepublikowana.
83. Główny Urząd Statystyczny, *Prognoza ludności na lata 2008-2035*, [http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/PUBL_prognoza_ludnosc_i_na_lata_2008_2035_00_Polska.xls].
84. Bała MM, Płaczkiwicz-Jankowska E, Topór-Mądry R, Leśniak W, Jaeschke R, Sieradzki J, Grzeszczak W, Banasiak W. The ARETAEUS Study Group. *Is newly diagnosed type 2 diabetes treated according to the guidelines? Results of the Polish ARETAEUS1 study*. *Pol Arch Med Wewn* 2011, 121 (1-2):7-17.
85. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 24/9/2010 z dnia 12 kwietnia 2010 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku wildagliptyna (Galvus®) w leczeniu cukrzycy typu 2, jako świadczenia gwarantowanego, AOTM.
86. NICE clinical guideline 87. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes, May 2009.

87. Scottish Medicines Consortium, Vildagliptin 50mg tablets (Galvus®) SMC No. (826/12), December 2012.
88. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Public Summary Document – Vildagliptin, march 2010.
89. Haute Autorité de Santé (HAS), TRANSPARENCY COMMITTEE, GALVUS 50 mg, tablet December 2008.
90. All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), Vildagliptin (Galvus®), February 2013.
91. Danish Health and Medicine Authority (DHMA), Medicintilskudsnet, Forslag til indstilling Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod diabetes i ATC-gruppe A10, July 2012.
92. AVALIA-T, Vildagliptina, boletín de avaliación FARMACOTERAPÉUTICA de novos medicamentos, CENTRO DE INFORMACIÓN Farmacoterapéutico, Nº 1 / ANO 2009.
93. CAHTA, Vildagliptina, Institut Catala de la Salut, Núm. 14 Desembre 2008
94. OSTEBA, Vildagliptina, INFORME DE EVALUACIÓN, Comite de Evaluacion de Nuevos Medicamentos de Euskadi, 2008.

6. SPIS TABEL

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Zmiany czynnościowe i morfologiczne u osób chorych na cukrzycę [16]..... | 13 |
| Tabela 2. Dodatkowe badania laboratoryjne w diagnostyce cukrzycy typu 2 [2, 16]..... | 15 |
| Tabela 3. Doustne leki stosowane w terapii cukrzycy typu 2 [3] | 19 |
| Tabela 4. Podstawowe informacje rejestracyjne – preparat <i>Galvus</i> ® | 31 |
| Tabela 5. Zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące wildagliptyny (preparat <i>Galvus</i> ®) w leczeniu cukrzycy typu 2..... | 32 |
| Tabela 6. Technologie alternatywne nie refundowane w Polsce rozpatrywane na podstawie wytycznych klinicznych [27]..... | 45 |
| Tabela 7. Insuliny bazalne stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2 [27] | 47 |
| Tabela 8. Podstawowe informacje dotyczące stopnia i poziomu finansowania refundowanych technologii opcjonalnych [30] | 49 |
| Tabela 9. Zestawienie rezultatów niektórych badań UKPDS | 66 |
| Tabela 10. Podsumowanie - schemat PICOS..... | 69 |

7. SPIS RYSUNKÓW

| | |
|--|-----------|
| Rysunek 1. Algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2 [3]..... | 22 |
|--|-----------|