

BOLNIK S SLADKORNO BOLEZNIJO V AMBULANTI FARMACEVTA SVETOVALCA

PATIENT WITH DIABETES AND DRUG THERAPY OPTIMIZATION BY CONSULTANT PHARMACIST

AVTORICA / AUTHOR:

Ana Banović Koščak, mag. farm., spec.

*Goriška lekarna Nova Gorica,
Rejčeva 2, 5000 Nova Gorica*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: banovic.ana@goriskalekarna.si

1 UVOD

Sladkorna bolezen zaradi svoje pogostosti, zahtevne in kompleksne obravnave ter zapletov predstavlja velik zdravstveni problem. Najpogostejša je sladkorna bolezen tipa 2, ki jo ima približno 90 % vseh oseb s sladkorno boleznijo (1).

POVZETEK

Polifarmakoterapija je pri bolniku s sladkorno boleznijo velikokrat neizbežna in nujna ter tudi koristna v primeru številnih pridruženih bolezni. Zdravljenje sladkorne bolezni je izziv tako za bolnika kot tudi za lekarniškega farmacevta in farmacevta svetovalca na primarnem nivoju zdravstvenega varstva. Za obvladovanje polifarmakoterapije in optimiziranje terapije z zdravili je farmacevt svetovalac pomemben član multidisciplinarnega tima, ki skrbi za bolnika s sladkorno boleznijo. Sodelovanje med zdravnikom, farmacevtom in bolnikom lahko vpliva na boljšo adherenco in posledično tudi na boljšo urejenost sladkorne bolezni.

KLJUČNE BESEDE:

farmacevt svetovalac, optimizacija terapije, polifarmakoterapija, sladkorna bolezen

ABSTRACT

Polypharmacotherapy is often unavoidable and necessary in patients with diabetes and also useful in the case of many associated diseases. Diabetes treatment is a challenge for a patient, a community pharmacist and a pharmacist consultant at the primary care level. In polypharmacotherapy and drug therapy optimisation, a consultant pharmacist is an important member in a multidisciplinary team that takes care of a diabetic patient. Cooperation between a doctor, a pharmacist and a patient can lead to better adherence and, consequently, better diabetes management.

KEY WORDS:

consultant pharmacist, drug therapy optimization, polypharmacotherapy, diabetes

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je polifarmakoterapija pogost pojav. Vzrok za to so pogoste pridružene bolezni, kot so arterijska hipertenzija, dislipidemija, srčno-žilne bolezni, depresija in kronična bolezen ledvic (2). V takem primeru je polifarmakoterapija neizogibna in koristna, saj bolniku izboljša zdravstveno stanje in omogoča kakovostnejše življenje (3). Periodične reevalvacije in optimizacija terapije pri bolnikih s sladkorno boleznijo lahko zmanjšajo tveganje za negativne posledice polifarmakoterapije: večja verjetnost za neželene učinke zdravil, interakcije med zdravili, potencialna podvajanja terapije, zmanjšana adherenca, pogo-

stejše hospitalizacije in urgentni pregledi, zmanjšana kakovost življenja in višji stroški zdravljenja (4).

2 PRIKAZ PRIMERA

V ambulanto farmacevta svetovalca je bil napoten bolnik s sladkorno boleznijo, star 68 let (167 cm, 98 kg, ITM: 35,1 kg/m²), zaradi polifarmakoterapije in številnih pridruženih bolezni (arterijska hipertenzija, srčno popuščanje z zmanjšanim iztisnim deležem, kardiorrenalni sindrom, hiperlipidemija, plevro pulmonalna azbestoza, benigna hiperplazija prostate, spondiloza cervikalne hrbtenice, debelost). Po dolgoletnem zdravljenju sladkorne bolezni (16 let) so pri bolniku prisotni tako mikrovaskularni (diabetična retinopatija in kronična ledvična bolezen 2. stopnje) kot tudi makrovaskularni zapleti (kronična ishemična bolezen srca). Sladkorna bolezen je bila več kot 12 let dobro urejena z metforminom v odmerku 1000 mg dvakrat/dan. Ob prvem poslabšanju urejenosti sladkorne bolezni so dodali sulfonilsečnino (gliklazid), vendar so jo zaradi občasnih hipoglikemij in neoptimalne urejenosti sladkorne bolezni ukinili. Bolnik ima trenutno v terapiji metformin v maksimalnem odmerku (3 g/dan) in kombinacijo kratkodelujočega inzulina pred obroki in dolgodelujočega inzulina zvečer.

ALI STE VEDELI?

- Pri sočasni uporabi metformina in ranolazina prihaja do klinično pomembne interakcije, ki je odvisna od odmerka obeh učinkovin. Interakcija je izražena pri > 1000 mg ranolazina/dan in > 1700 mg metformina/dan.
- Večji preventivni odmerki in dvakrat dnevno odmerjanje zaviralcev protonske črpalke ne zmanjšajo tveganja za nastanek resnih neželenih učinkov.
- Lekarniški farmacevti lahko pomagajo pri prepoznavanju polifarmakoterapije in interakcij med zdravili, svetujejo o pravilni uporabi zdravil ter opolnomočijo bolnika za boljše sodelovanje pri zdravljenju.
- Za obvladovanje polifarmakoterapije in optimiziranje terapije z zdravili je farmacevt svetovalac na primarnem nivoju zdravstvenega varstva pomemben član multidisciplinarnega tima, ki skrbi za bolnika s sladkorno boleznijo.

Pred tremi leti je bolnik prebolel akutni miokardni infarkt. Po opravljeni perkutani koronarni intervenciji (PCI) ima vstavljena dva stenta. Pred enim letom so zaradi pozitivne ishemične reakcije na cikloergometriji opravili elektivno koronografijo, ki je pokazala napredovalno dvožilno neobstruktivno koronarno bolezen (do 50-odstotna zožitev leve sprednje descendente arterije (LAD) in do 40-odstotna desne koronarne arterije (RCA)). Takrat je bila zastavljena agresivna medikamentozna sekundarna preventiva in so mu dodatno predpisali trimetazidin in ranolazin. Zaradi poslabšanja srčnega popuščanja (zmanjšan iztisni delež levega prekata – LVEF: 39 %) so bolniku pred šestimi meseci uvedli zdravljenje s sakubitriplom in valsartanom. Kontrolni ultrazvok srca je pokazal izboljšanje sistolične funkcije levega prekata (LVEF: 45 %), zato se z zastavljenim zdravljenjem nadaljuje.

Ob akutnem poslabšanju srčnega popuščanja je uvedba diuretične terapije privedla do akutnega poslabšanja ledvičnega delovanja (kardiorrenalni sindrom), zato so bolnika napoltili k nefrologu. Upoštevajoč vrednost serumskega cistatina C je bila ocenjena glomerularna filtracija (oGF: 82 ml/min) v območju kronične ledvične bolezni 2. stopnje. Prisotna je začetna parenhimska okvara obeh ledvic ter blaga proteinurija. Zaenkrat je bolnik elektrolitsko urejen, brez znakov sekundarnega hiperparatiroidizma. Zaradi nizkih vrednosti 25-OH-vitamina D (55 nmol/L) so mu predpisali holkalciferol (14000 i. e. na teden za obdobje šestih mesecev). Ugotovili so blago normocitno anemijo z znižanimi zalogami železa (K-Hb: 119 g/L, S-železo: 11,9 μmol/L, S-ferritin: 34,16 μg/L, S-nasičenost transferina: 13,08 %), zato je nefrolog svetoval jemanje peroralnega železa za obdobje treh mesecev. Glede na stopnjo ledvične okvare je nefrolog svetoval enkrat letno kontrolo ledvične funkcije in urinskega sedimenta pri izbranem osebnem zdravniku.

Pred dvema mesecema je bil bolnik na rednem kontrolnem pregledu pri diabetologu. Sladkorna bolezen je zelo dobro urejena, vrednost glikiranega hemoglobina je 6,3 %.

Zaradi pogostega nočnega uriniranja in šibkega curka urina je bil napoten na ultrazvok trebuha, vrednost PSA je bila v mejah normale (S-PSA: 0,415 μg/L). Ugotovili so blago povečano prostato (približno 30 ccm) s precejšnjim rezidualnim urinom (160 mL). Osebni zdravnik mu je predpisal tamsulozin in ga napoltil k urologu.

V laboratorijskih izvidih je na voljo lipidogram (S-Hol: 4,05 mmol/L, S-HDL: 1,19 mmol/L, S-LDL: 2,05 mmol/L, S-TGL: 1,12 mmol/L), ledvična funkcija je stabilna (S-kreatinin: 90 μmol/L, oGF: 75 ml/min/1,73 m²). V preglednici 1 prikazujemo predpisana zdravila, ki jih bolnik sočasno jemlje.



Preglednica 1: Pregled zdravil, ki jih prejema bolnik.

Table 1: Overview of drugs receive by the patient.

Zdravilo	Odmerjanje
Pantoprazol 40 mg	1 tableta zjutraj na tešče
Furosemid 40 mg	1 tableta zjutraj na tešče
Acetilsalicilna kislina 100 mg	1 tableta zjutraj na tešče
Nebivolol 5 mg	1/2 tablete zjutraj po jedi
Ranolazin 500 mg	1 tableta dvakrat/dan
Sakubitril/valsartan 24 mg/26 mg	1 tableta dvakrat /dan
Trimetazidin 35 mg	1 tableta dvakrat /dan
Metformin 1000 mg	1 tableta trikrat/dan po jedi
Tamsulozin 0,4 mg	1 tableta zvečer
Rosuvastatin 10 mg	1 tableta zvečer
Inzulin glulizin 100 i. e./mL	12 enot + 12 enot + 12 enot pred obroki
Inzulin glargin 300 i. e./mL	36 enot zvečer
Holekalciferol 4000 i. e./mL	70 kapljic enkrat/teden, ob ponedeljkih
Fenoterol/ipratropijev bromid 0,5 mg/0,261 mg/mL	1–2 mL za inhalacijo, po potrebi, občasno

Med pogovorom v ambulanti farmacevta svetovalca bolnik pove, da se mu je v zadnjem letu kakovost življenja precej poslabšala, večkrat je bil hospitaliziran, število predpisanih zdravil se je podvojilo. Je nekadilec, alkohola ne pije, telesno je aktiven v okviru svojih zmožnosti, manj kot je bil pred leti. Zdravila jemlje redno, tudi pregled zgodovine zdravljenja z zdravili na kartici zdravstvenega zavarovanja (KZZ) to potrjuje. Navaja doma urejen krvni tlak (RR: 130–135/80 mmHg, SF: 65–75/min) in glukozo v krvi. Zadnje mesece ga motijo prebavne težave, predvsem napenjanje, ki je vsakodnevno prisotno ter občasne driske. Predvideval je, da so bile težave posledica jemanja peroralnega železa, vendar so tudi po končanem trimesečnem zdravljenju z železom težave prisotne. Težave s pogostim uriniranjem ponoči in šibkim curkom urina so se zmanjšale po uvedbi tamsulozina, čaka še na pregled pri urologu. Tudi kakovost spanja se je izboljšala. Pove, da težav z želodcem nima, zaščito za želodec jemlje zaradi številnih zdravil, ki jih prejema. V dokumentaciji bolnika zasledimo eradikacijsko zdravljenje okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori* pred desetimi leti.

3 RAZPRAVA

Po pregledu interakcij ugotovimo, da pri sočasni uporabi ranolazina (500 mg dvakrat/dan ali več) in metformina (>

1700 mg/dan) lahko prihaja do interakcije. Ranolazin kot zaviralec organskega kationskega prenašalca 2 (OCT2), ki se nahaja v renalnih tubulih, lahko zmanjša izločanje metformina skozi ledvice in tako povzroči povečanje serumske koncentracije metformina (AUC do 40 %) (5, 6). Pri maksimalnem dnevnem odmerku metformina (3 g/dan) je omenjena interakcija klinično pomembna. Prebavne težave, ki jih bolnik navaja (vsakodnevno napenjanje in občasne driske), so zelo pogost neželeni učinek jemanja metformina (7). Ob povečani serumski koncentraciji metformina zaradi interakcije je večja verjetnost, da se ta neželeni učinek pojavi.

Prenovljene smernice za diagnosticiranje in zdravljenje bolnikov z akutnim in kroničnim srčnim popuščanjem prinašajo nov algoritem zdravljenja pri srčnem popuščanju in možnost zdravljenja z zaviralci natrij-glukoze prenašalca 2 (SGLT2), zaradi ugodnih srčno-žilnih učinkov ne glede na prisotnost sladkorne bolezni (8). Zaviralci SGLT2 imajo poleg vpliva na urejenost glikemije tudi ugodne učinke na zmanjšanje števila hospitalizacij zaradi poslabšanja srčnega popuščanja, zmanjšanje števila srčno-žilnih zapletov in srčno-žilne umrljivosti ter upočasnitev napredovanja kronične ledvične bolezni (8, 9). Hkrati lahko imajo koristne učinke na zmanjšanje telesne mase in zmanjšanje krvnega tlaka (9).

Bolnik s sladkorno boleznijo tipa 2 s pridruženo aterosklerotično kardiovaskularno boleznijo, kot je v tem predstavljenem kliničnem primeru, ima zelo veliko tveganje za

srčno-žilne zaplete (21 do 40 %). Zato je priporočljiva agresivna sekundarna preventiva in je ciljna vrednost LDL-holesterola $< 1,4$ mmol/L (10).

Ocena glomerularne filtracije (GF) je pomembna za obravnavo in spremljanje bolnika z ledvično boleznijo. V vsakdanji klinični praksi za oceno GF najpogosteje uporabljamo koncentracijo serumskega kreatinina in očistek kreatinina. V določenih populacijah bolnikov z ledvično boleznijo se je koncentracija serumskega cistatina C pokazala kot boljši pokazatelj GF od koncentracije serumskega kreatinina. Serumski cistatin C je inhibitor proteaz, ki v telesu nastaja stalno v vseh jedrnih celicah in se zaradi svoje majhnosti prosto filtrira v glomerulu. Za razliko od kreatinina koncentracija cistatina C ni odvisna od mišične mase, starosti, spola in načina ter vrste prehrane (11). Pri bolniku je sicer ocena GF po enačbi CKD-EPI, upoštevajoč vrednost serumskega kreatinina (oGF: $81 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), skoraj primerljiva z oceno GF, upoštevajoč vrednost serumskega cistatina C (oGF: $82 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). Cistatin C je še posebej dober pokazatelj GF pri bolnikih z majhnim zmanjšanjem GF. Pri teh bolnikih so ugotovili porast koncentracije serumskega cistatina C, ko še ni bilo sprememb v koncentraciji serumskega kreatinina. Zato se je serumski cistatin C izkazal kot zelo natančen pokazatelj GF, še posebej za ločevanje bolnikov na tiste z blago (2. stopnja KLB) in tiste z zmerno (3. stopnja KLB) okrnjeno ledvično funkcijo (12).

Glede na izražene dejavnike tveganja (redno jemanje acetilsalicilne kisline, eradikacija okužbe s *H. pylori* v anamnezi, starost) bolnik sodi v skupino s srednjim tveganjem za resne neželene učinke oz. zaplete ulkusne bolezni. Tveganje za nastanek zapletov ulkusne bolezni je 0,1–2 %. Preventivno predpisovanje zaviralca protonske črpalke je smiselno pri bolnikih s srednjim in višjim tveganjem za resne neželene učinke oz. zaplete ulkusne bolezni. Preventivno predpisujemo zaviralce protonske črpalke v standardnem odmerku (20 mg/dan omeprazola, esomeprazola in pantoprazola ali 15 mg/dan lansoprazola). Višji preventivni odmerki in dvakrat dnevno odmerjanje zaviralcev protonske črpalke ne zmanjšajo tveganja za nastanek resnih neželenih učinkov (13).

4 UKREPANJE S SVETOVANJEM

Po pregledu dokumentacije in pogovoru z bolnikom pripravimo farmakoterapijski izvid z naslednjimi priporočili:

1. Pri sočasni uporabi ranolazina (500 mg dvakrat/dan in več) in metformina (> 1700 mg/dan) prihaja do klinično pomembne interakcije – ranolazin poveča serumsko koncentracijo metformina ($\text{AUC} > 40\%$), kar poveča tveganje za neželene učinke metformina. Bolnik navaja vsakodnevno napenjanje in občasne driske, dnevno jemlje 3 g metformina. Svetujemo zmanjšanje odmerka metformina na 850 mg dvakrat/dan, ker je pri teh odmerkih manjša verjetnost, da bo interakcija klinično izražena.
2. Svetujemo uvedbo zaviralca SGLT2 (npr. dapagliflozin 10 mg/dan), ki bo ob zmanjšanju odmerka metformina dodatno vplival na urejenost glikemije ter istočasno koristil pri zdravljenju srčnega popuščanja in kronične ledvične bolezni. Ob uvedbi svetujemo kontrolo ledvične funkcije, ki se ob uvedbi lahko prehodno poslabša (14 dni po uvedbi). Zaradi dodatnega diuretičnega učinka zaviralca SGLT2 je možna okrepljena diureza in hipotenzija ter posledično potrebna prilagoditev antihipertenzivne in diuretične terapije. Ob dobrem prenašanju svetujemo uvedbo kombiniranega zdravila dapagliflozin/metformin v odmerku 5 mg/850 mg dvakrat/dan.
3. Glede na zelo visoko tveganje za srčno-žilne zaplete ciljne vrednosti LDL-holesterola ($< 1,4$ mmol/L) niso dosežene. Svetujemo večji odmerek rosuvastatina (20 mg/dan) ter kontrolni lipidogram po treh mesecih.
4. Bolnik dolgotrajno jemlje večji odmerek pantoprazola (40 mg/dan). V odsotnosti simptomov svetujemo predpis manjšega gastroprotektivnega odmerka pantoprazola (20 mg/dan).
5. Glede na trenutno stopnjo ledvične okvare so vsa predpisana zdravila za bolnika primerna in ni potrebna prilagoditev odmerjanja.

Po opravljenem farmakoterapijskem pregledu običajno pričakamo na povratno informacijo osebnega zdravnika glede eventualnih sprememb v terapiji in nato pripravimo osebno kartico zdravil za bolnika.

Osebni zdravnik je povečal odmerek rosuvastatina in zmanjšal odmerek pantoprazola. Odločil se je za ukinitve metformina, bolnik prejema le inzulinsko terapijo, sicer v večjih odmerkih (inzulin glulizin 28 enot + 26 enot + 24 enot pred obroki, insulin glargin 40 enot zvečer). Glede uvedbe novega zdravila (zaviralca SGLT2) bo počakal do pregleda pri kardiologu, ki ga bo bolnik imel v kratkem. Bolnik ob prevzemu osebne kartice zdravil pove, da prebavnih težav nima več. Dogovorimo se, da nas o spremembi terapije v prihodnje obvesti, da lahko osvežimo podatke v osebni kartici zdravil.

Zdravljenje z zdravili v predstavljenem primeru še vedno ni optimalno. Metformin poleg osnovnih antihiperglikemičnih

učinkov ima dodatne, ugodne, t. i. pleiotropne učinke na srčno-žilni sistem (14). Bolnik bi lahko še vedno jemal metformin v prilagojenem manjšem dnevnem odmerku, ker ga je pred uvedbo ranolazina dobro prenašal več kot 15 let. Zato so pri tako številni in kompleksni terapiji zaželeni periodične reevalvacije in optimizacija terapije.

5 SKLEP

Zdravljenje sladkorne bolezni je izziv tako za bolnika kot tudi za lekarniškega farmacevta in farmacevta svetovalca na primarnem nivoju zdravstvenega varstva. Lekarniški farmacevti lahko pomagajo pri prepoznavanju polifarmakoterapije in interakcij med zdravili, svetujejo o pravilni uporabi zdravil ter opolnomočijo bolnika za boljše sodelovanje pri zdravljenju. Ravno tako je za obvladovanje polifarmakoterapije in optimiziranje terapije z zdravili farmacevt svetovalac pomemben član multidisciplinarnega tima, ki skrbi za bolnika s sladkorno boleznijo. Sodelovanje med zdravnikom, farmacevtom in bolnikom lahko vpliva na boljše adherenco in posledično tudi na boljše urejenost sladkorne bolezni.

6 LITERATURA

1. Sladkorna bolezen. NIJZ. [vpogled 26. 2. 2022]. Dostopno na: <http://www.nijz.si/sl/sladkorna-bolezen#zdravljenje-sladkornebolezni>.
2. Grant RW, Devita NG, Singer DE, Meigs JB. Polypharmacy and medication adherence in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*; 2003.26:1408–12.
3. Jelenc M. Poraba zdravil v Sloveniji v obdobju 2002–2011. Specialistična naloga. Nacionalni inštitut za javno zdravje, Ljubljana; 2013.
4. Kovačič A. Polifarmakoterapija pri bolniku s sladkorno boleznijo. *Farm Vestn*; 2019.70: 14–18.
5. Lexicomp® Drug Interactions. [cited 2022 Feb 26]. Available from: https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-druglist.
6. EMC. Summary of Product Characteristics (SmPC) Metformin 500mg tablets. [cited 2022 Feb 26]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/594/smpc>.
7. Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Aglurab 1000 mg filmsko obložene tablete. [vpogled 26. 2. 2022]. Dostopno na: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/E60BAD31C43D44A6C1257A460082EA3F/\\$File/s-025473.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/E60BAD31C43D44A6C1257A460082EA3F/$File/s-025473.pdf).
8. Theresa A. McDonagh T A, Metra M, Adamo M, Gardner R S , Baumbach A, Böhm M et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*; 2021.42:3599–3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
9. Cosentino F, Grant P J, Aboyans V, Bailey C J, Ceriello A, Delgado V et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*; 2020.41:255–323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486
10. Visseren F L J, Mach F, Smulders Y M, Carballo D, Koskinas K C, Böck M et al. ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*; 2021. 42:3227–3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484
11. Bevc S, Ekart R, Hojs R. Serumski cistatin C – nov označevalec glomerulne filtracije. *Med Razgl*; 2006.45:293–299.
12. Hojs R, Bevc S, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec L. Ocena glomerularne filtracije – primerjava serumskega kreatinina, serumskega cistatina C in enačb za izračun očistka kreatinina. *Zdrav Vestn*; 2006.75:255–62.
13. Štabuc B, Tepeš B, Skok P, Vujasinović M, Blinc A, Čerček M in sod. Smernice za preprečevanje in zdravljenje neželenih učinkov nesteroidnih protivnetnih in antiagregacijskih učinkovin na prebavila. *Zdrav Vestn*; 2015.84:3–15.
14. Janič M, Volčanšek Š, Lunder M, Janež A. Metformin: od mehanizmov delovanja do napredne klinične uporabe. *Zdrav Vestn*; 2017.86:138–57.