

ZDRAVILA ZA SUBKUTANO APLIKACIJO ZA ZDRAVLJENJE SLADKORNE BOLEZNI – KLINIČNI PRIMERI FARMACEVTA SUBCUTANEOUS DRUGS FOR THE TREATMENT OF DIABETES – CLINICAL CASES OF A PHARMACIST

AVTORICA / AUTHOR:

dr. Marjetka Korpar, mag. farm., spec.

Lekarne Ptuj, Trstenjakova ulica 9, 2250 Ptuj

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: marjetka.korpar@lekarne-ptuj.si

POVZETEK

Sladkorna bolezen je kronična napredujoča bolezen s številnimi možnimi zapleti. Pri njeni obravnavi je potreben multidisciplinaren pristop, vključen mora biti tudi farmacevt. Članek opisuje tri klinične primere bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 iz zunanje lekarne in ambulate farmacevta svetovalca, zdravljeni z inzulini ali agonisti receptorjev GLP-1. Poudarek je na koncentriranih inzulinih in njihovi klinični uporabi, hipoglikemiji, v povezavi z izbiro bazalnega inzulina ter značilnostih agonistov receptorjev GLP-1.

KLJUČNE BESEDE:

agonist receptorjev za glukagonu podoben peptid 1 (GLP-1), farmacevt, inzulin, klinični primer, sladkorna bolezen

ABSTRACT

Diabetes is a chronic progressive disease with many possible complications. The presence of a pharmacist in a multidisciplinary team provides an added value to the management of patients with diabetes. Three clinical cases of patients with type 2 diabetes, treated with insulins or GLP-1 receptor agonists, from community pharmacy and Clinical Pharmacist's Consultation Practice, are presented in this article. Emphasis is placed on concentrated insulins and their clinical use, hypoglycaemia associated with basal insulin choice and characteristics of GLP-1 receptor agonists.

KEY WORDS:

glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist, pharmacist, insulin, clinical case, diabetes

1 UVOD

Sladkorna bolezen (SB) je kronična napredujoča bolezen s številnimi zapleti. Bolniki so pogosto polimorbidni in prejemajo veliko število zdravil. Ključno je pravočasno, učinkovito in varno zdravljenje z ustreznim intenziviranjem terapije za doseganje individualnih ciljev zdravljenja, vključujoč preprečevanje terapevtske oz. klinične inertnosti (nepravočasen začetek zdravljenja oz. prilagoditev terapije za doseganje ali vzdrževanje zastavljenih ciljev zdravljenja).

Vloga farmacevta pri preprečevanju in zdravljenju SB je zaradi dostopnosti farmacevta izredno pomembna. Vsak bolnik s SB ima svoje težave, pomisleke in želje, zato mora biti svetovanje individualizirano in nasloviti težave, ki jih bolnik izpostavi. Čas ob izdaji zdravil pogosto ne dopušča poglobljenega svetovanja; svetujemo lahko napotitev na pregled uporabe zdravil ali farmakoterapijski pregled. Lekarne izvajajo tudi farmacevtsko skrb pri SB. Spremljanje in svetovanje naj bo kontinuirano, če je le mogoče.

V nadaljevanju je opisan primer bolnika s SB v zunanji lekarni in dva primera iz ambulante farmacevta svetovalca. Primeri so obravnavani predvsem z vidika urejanja hiperglikemije.

2 PRIMER 1

Gospod, star 59 let, se zaradi SB tipa 2 zdravi že več kot deset let. Leta 2016 je prešel na zdravljenje z inzulinom. Predpisana ima naslednja zdravila za urejanje hiperglikemije: glargin 300 E/ml s. c.: 46 E zvečer, glulizin 100 E/mL s. c.: 24 E zjutraj + 26 E opoldne + 22 E zvečer pred obroki ter metformin tablete 2 × 1000 mg po jedi. Zanima ga, kakaj ima predpisan še večji odmerek novega večernega inzulina, če bi naj bil ta močnejši. Ob prejšnjem dvigu zdravil v lekarni je imel predpisan glargin 100 E/mL s. c.: 42 E zvečer, glulizin 100 E/mL: 22 E zjutraj + 24 E opoldne + 20 E zvečer ter metformin tablete 2 × 1000 mg. Pove, da je bil v diabetološki ambulanti in je imel HbA1c 8,4 %, glukozo na tešče pa okrog 10 mmol/L.

ALI STE VEDELI?

- V Sloveniji so na voljo tudi koncentrirani inzulini 200 E/ml in 300 E/ml.
- Hipoglikemija je neprijetna izkušnja, ki lahko bolnika zelo prestraši in pomembno vpliva na adherenco. Več kot polovica hipoglikemij se zgodi ponoči, pogostejše so pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 kot 2.
- Bazalni inzulini si glede na naraščajoče tveganje za hipoglikemijo sledijo v naslednjem vrstnem redu: degludek/glargin U300 < glargin U100/detemir < inzulin NPH (nevtralni protamin Hagedorn, izofan).
- Dolgodelujoči agonisti receptorjev GLP-1 bolje urejajo nočno glikemijo in glukozo na tešče, kratkoddelujoči pa bolje glikemijo po obroku, zato te apliciramo pred obrokom.

Razložimo mu, da obe zdravili vsebujeta inzulin glargin, razlika je v koncentraciji. Enako število enot se pri U300 (300 E/mL) aplicira v tretjini volumna, zato je aplikacija lahko lažja in manj boleča. Zdravili glede učinkovitosti nista čisto enaki, zato se potrebno število enot lahko med njima nekoliko razlikuje, običajno je pri inzulinu U300 potreben nekoliko večji odmerek kot pri U100 (100 E/mL), trajanje učinka pa je pri U300 daljše. Odmerjanje je seveda odvisno tudi od same urejenosti glikemije, zato naj sledi navodilu zdravnika, preračunavanje enot ni potrebno.

2.1 RAZPRAVA

Bolnik se zdravi po bazalno-bolusni shemi. Glargin je bazalni inzulin, ki posnema bazalno izločanje inzulina, z njim urejamo predvsem glukozo na tešče in med obroki. Glulizin je prandialni inzulin, s katerim urejamo dodatne potrebe po inzulinu po obrokih. Glargin lahko apliciramo neodvisno od hrane, glulizin pa običajno nekaj minut pred obrokom (preglednica 1).

Za boljši glikemični nadzor in poenostavitev sheme aplikacije pri posameznikih, ki potrebujejo večje odmerke inzulina, so razvili koncentrirane inzuline. Zlati standard pri odmerjanju inzulina so formulacije z U100, dostopne so tudi U200 (200 E/mL), U300 in U500 (500 E/mL) (v Sloveniji ni na voljo). Prednosti koncentriranih inzulinov so: manjše število injekcij, manjša bolečina pri injiciranju (zaradi manjšega injiciranega volumna), lažje injiciranje (potrebna je manjša sila pri injiciranju) in manj pogosta menjava peresnikov. Iz tega lahko sledi boljša adherenca, na kar nakazujejo nekatere opazovalne (2) in retrospektivne raziskave (3). Pri uporabi inzulinov U100 so maksimalni enkratni odmerki med 60 in 80 enot, običajno peresnik vsebuje 300 enot inzulina (4). Koncentrirani inzulini, ki so na voljo na tržišču v Sloveniji, so vsi v obliki peresnikov, tako je možnost napačnega odmerjanja zmanjšana (preglednica 2). Glargin U100 in glargin U300 nista bioekvivalentna, zato je lahko potrebna prilagoditev odmerjanja pri prehodu z enega zdravila na drugega. Običajno moramo odmerek glargina U300 povečati za povprečno 10 do 18 % glede na U100 (5).

3 PRIMER 2

54-letni bolnik s SB tipa 2, diagnosticirano 2010. Pridružene bolezni: arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, kronični kalkulozni holecistitis, stanje po pankreatitisu, anksiozno-de-

Preglednica 1: Aplikacija inzulinov glede na obroke hrane (1).

Table 1: Insulin administration, according to meals (1).

Zdravilo, (zdravilna učinkovina)	Odmerjanje glede na obroke hrane
Ultrakratko delovanje (analogi inzulina)	
Apidra® (glulizin) [#] Humalog® (lispro) U100, U200 NovoRapid® (aspart)	0 do 15 minut pred obrokom ali kmalu po njem
Fiasp® (aspart)*	do 2 min pred začetkom obroka, lahko tudi v 20 min po začetku obroka
Kratko delovanje (humani inzulini)	
Actrapid®, Humulin R®	30 min pred obrokom
Srednjedolgo delovanje (humani inzulini)	
Humulin N®	v povzetku glavnih značilnosti ni posebej navedeno
Insulatard®	v povzetku glavnih značilnosti ni posebej navedeno
Insuman Basal®	45 do 60 minut pred obrokom
Dolgo delovanje (analogi inzulina)	
Lantus®, Abasaglar® (glargin)	neodvisno od obroka, enkrat/dan, kadar koli tekom dneva**
Levemir® (detemir)	neodvisno od obroka, en- do dvakrat/dan, kadar koli tekom dneva
Ultradolgo delovanje (analogi inzulina)	
Toujeo® (glargin) U300, Tresiba® (degludek) U100, U200	neodvisno od obroka, enkrat/dan, kadar koli tekom dneva
Dvofazno delovanje (humani inzulini)	
Humulin M3® (30/70), Mixtard 30® (30/70)	30 min pred obrokom
Dvofazno delovanje (analogi inzulina)	
Humalog Mix25®, Mix50® (lispro, lispro-protamin)	kratek čas pred obrokom, po potrebi tudi kmalu po obroku
Novomix 30®, 50® (aspart, aspart-protamin)	tik pred obrokom, po potrebi tudi kmalu po obroku

[#]Vsi inzulini, ki nimajo posebej zapisane koncentracije, so 100 E/ml oz. U100; kombinirana zdravila z inzulinom in agonistom receptorjev GLP-1 niso vključena; *dodan nikotinamid (vitamin B3) v zdravilu omogoča hitrejšo začetno absorpcijo inzulina aspart, **glede na klinične izkušnje se pri določenih bolnikih lahko odmerja tudi dvakrat dnevno

presivna motnja, aterosklerotične spremembe vratnih žil. Zdravnik ga napoti v ambulantno farmacevta svetovalca za optimizacijo antihipertenzivne terapije. Podatki o bolniku: telesna masa (TM) 112 kg, telesna višina (TV) 186 cm, indeks telesne mase (ITM) 32. Zadnja kontrola pri diabetologu: HbA1c 7,5 %, glukoza na tešče 13,4 mmol/L, več-

dnevno povprečje krvnega tlaka (KT) 150–155/90 mmHg, srčna frekvenca 65/min, kreatinin 74 µmol/L, oGF > 90 mL/min/1,73 m².

Zdravila v terapiji:

- valsartan 160 mg/hidroklorotiazid 25 mg, 1 tableta zjutraj,
- fenofibrat 250 mg, 1 kapsula po večerji,

Preglednica 2: Koncentrirani inzulini, ki so na voljo v Sloveniji (1).

Table 2: Concentrated insulins available in Slovenia (1).

Zdravilo	Število enot v peresniku	Število enot na injiciranje	Bioekvivalenca
Humalog 200 E/mL KwikPen® (lispro) prandialni inzulin	600 enot (3 mL)	1–60 enot, v korakih po 1 enoto	Humalog® U100 in U200 <u>sta bioekvivalentna.</u>
Tresiba 200 E/mL FlexTouch® (degludek) bazalni inzulin	600 enot (3 mL)	2–160 enot, v korakih po 2 enoti	Tresiba® U100 in U200 <u>sta bioekvivalentna.</u>
Toujeo 300 E/mL SoloStar® (glargin) bazalni inzulin	450 enot (1,5 mL)	1–80 enot, v korakih po 1 enoto	Lantus® U100 in Toujeo® U300 <u>nista bioekvivalentna.</u>

- atorvastatin 20 mg, 1 tableta po večerji,
- acetilsalicilna kislina 100 mg protect, 1 tableta pred kosilom,
- sertralin 50 mg, 1 tableta zvečer pred spanjem,
- detemir 100 E/mL, 34 E zvečer pred spanjem, subkutana injekcija,
- metformin 850 mg, 3 × 1 tableta po jedi.

Farmakoterapijski nasvet zdravniku: Med pogovorom z gospodom izvemo, da je zidar, ima neredne obroke, občasno uživa alkohol. Občasno zaznava znake hipoglikemije čez dan (tresenje, potenje). Ko nekaj poje, se stanje izboljša. Pozna ukrepe ob hipoglikemiji. Pove tudi, da slabo spi, zbuja se utrujen, ima pogoste sanje, kar kaže na morebitno hipoglikemijo tudi ponoči. Glukozo si čez dan meri, kolikor je zaradi službe mogoče, ponoči ne. Zaznal je občasne vrednosti glukoze okrog 4,0 mmol/L čez dan, vrednosti pred spanjem so bile normalne, čeprav si jih ne meri pogosto. Zaviralcev natrij-glukoznega prenašalnega sistema 2 (SGLT-2) ne želi jemati zaradi povečane diureze, prav tako ne želi dodatnih injekcij insulina. V diabetološki ambulanti je bil pred nekaj meseci, težav z injiciranjem insulina nima. Poudarimo pomen rednih obrokov, tudi večerje, vpliv alkohola na hipoglikemijo in ne pretirane fizične aktivnosti pred spanjem. Svetujemo meritve glukoze pred spanjem in ponoči med 2. in 3. uro, pomagala mu bo žena. V primeru nočne hipoglikemije brez posebnega vzroka predlagamo zmanjšanje odmerka insulina detemir za 4 enote. Agoniste receptorjev GLP-1 (glukagonu podobni peptid 1) odsvetujemo zaradi pankreatitisa in težav z žolčnikom v

anamnezi. Predlagamo posvet v diabetološki ambulanti zaradi optimizacije inzulinske terapije (*op: ki ga opravi v istem tednu*). Ostala zdravila v terapiji jemlje že več let. Svetujemo tudi zmanjšanje odmerka hidroklorotiazida na 12,5 mg zaradi neugodnih presnovnih vplivov ter glede na vrednosti KT uvedbo amlodipina v začetnem odmerku 5 mg. Ob stabilnih odmerkih se lahko preide na trokomponentno zdravilo (valsartan, amlodipin, hidroklorotiazid). Predlagamo tudi kontrolo lipidov in po potrebi prilagoditev terapije, ciljni LDL 1,8 mmol/l.

V diabetološki ambulanti se odločijo za zamenjavo insulina detemir za degludek. Ob kontroli v diabetološki ambulanti čez tri mesece poroča o bistveno manjši frekvenci hipoglikemij, z menjavo insulina je zadovoljen, HbA1c 7,3 %.

3.1 RAZPRAVA

Bazalni inzulini si glede na naraščajoče tveganje za hipoglikemijo sledijo v naslednjem vrstnem redu: degludek/glargin U300 < glargin U100/detemir < inzulin NPH (nevtralni protamin Hagedorn, izofan) (6). Prednost je izražena zlasti napram insulinu NPH, zlasti pri bolnikih s SB tipa 1, pri ostalih so razlike izražene predvsem pri nočnih hipoglikemijah (6). Temu sledijo tudi omejitve predpisovanja ZZS. Prandialni analogi insulina imajo glede hipoglikemij prav tako prednost pred humanimi (7).

Hipoglikemija je eden najpogostejših vzrokov urgentne obravnave bolnikov s SB. Slovenske smernice za vodenje SB navajajo, da hipoglikemijo pri SB spoznamo po simptomih in znakih, jo potrdimo z meritvijo glukoze v krvi

< 3,5 mmol/L, po zaužitju ogljikovih hidratov pa simptomi izzvenijo (8). Hipoglikemije pri SB so lahko tudi asimptomatske oz. se jih bolniki ne zavedajo. Ameriško združenje za SB (ADA, *American Diabetes Association*) postavlja kot mejno vrednost hipoglikemije pri SB 3,9 mmol/l glukoze v krvi (9).

Pri hudi hipoglikemiji si bolnik zaradi kognitivnih motenj ali motenj zavesti ni sposoben pomagati sam, običajno je raven glukoze v krvi pod 2,8 mmol/l (8). Hipoglikemije so pogostejše pri bolnikih s SB tipa I kot II. Več kot polovica hipoglikemij se zgodi ponoči. Hipoglikemija je lahko zelo neprijetna izkušnja, ki bolnika prestraši in zato pomembno vpliva na nadaljnje zdravljenje, adherenco. Pogostost hipoglikemij je odvisna od številnih dejavnikov. Od zdravil predstavljajo največje tveganje za hipoglikemijo inzulini in sekretagogi (sulfonilsečnine in repaglinid), uporabljeni samostojno ali v kombinaciji z drugimi antidiabetičnimi zdravili. Pri ostalih antidiabetičnih zdravilih je tveganje za hipoglikemije majhno, če jih ne kombiniramo z inzulini ali sekretagogi. Po uvedbi bazalno-bolusne sheme ali dvofaznega inzulina sekretagoge običajno ukinemo oz. prilagodimo odmerek (10, 11).

Bolnike je treba glede simptomatike hipoglikemij povprašati in opozarjati tudi pri izdaji zdravil, svetovati o času jemanja zdravil glede na obroke (preglednica 1), preveriti morebitni vpliv drugih zdravil v terapiji na hipoglikemijo oz. drugih dejavnikov, ki lahko pripomorejo k hipoglikemiji. Antagonisti receptorjev beta lahko zakrijejo simptomatiko hipoglikemij, ker zavrejo odziv simpatičnega živčevja ob hipoglikemiji (npr. manj tahikardij, tremorja), medtem ko se npr. intenziteta potenja ne zmanjša, ker je le-to regulirano preko acetilholina (12). Rezultati raziskav o izraženosti oz. kliničnem pomenu vpliva antagonistov receptorjev beta na hipoglikemijo pri SB so sicer nasprotujoči (12, 13).

4 PRIMER 3

57-letno gospo je v ambulanto farmacevta svetovalca napotil novi izbrani osebni zdravnik zaradi polifarmakoterapije. Podatki o bolnici: nekadilka, TM 78 kg, TV 157 cm, ITM 31,6, večdnevno povprečje KT 125/82 mmHg, srčna frekvenca 75/min, KT – izmerjen ambulantno 135/85 mmHg, oGF 80 mL/min/1,73m², EKG: sinusni ritem, interval QTc 421 ms. V laboratorijskih izvidih ob prvem pregledu pri novem osebnem zdravniku izstopata hiperlipidemija in hiperglikemija: S-hole-

sterol 5,6 mmol/L, S-LDL 3,3 mmol/L, S-TG 2,1 mmol/L, S-HDL 1,1 mmol/L, S-glukoza 9,6 mmol/L. Zadnjo kontrolo je imela pred pol leta; HbA1c 7,2 % (liraglutid in metformin že uvedena, adherenca vprašljiva). Indikacije: SB tip 2, arterijska hipertenzija, mešana hiperlipidemija, stanje po miokardnem infarktu (koronarna angioplastika), mešana anksiozno-depresivna motnja, glavkom.

Zdravila v terapiji:

- *sertralin 50 mg, 1 tableta zjutraj,*
- *metformin 850 mg, 2 × 1 tableta po jedi,*
- *perindopril 4 mg, 1 tableta zjutraj,*
- *acetilsalicilna kislina 100 mg protect, 1 tableta pred kosilom,*
- *bisoprolol 2,5 mg, 1 tableta zjutraj,*
- *rosuvastatin 20 mg, 1 tableta zjutraj,*
- *liraglutid 6 mg/mL, 1,2 mg na dan, subkutana injekcija,*
- *latanoprost 50 µg/mL, 1 × 1 kapljica v obe očesi zvečer.*

Pri jemanju zdravil je bila gospa precej neadherentna. Zaradi zamenjave osebnega zdravnika skoraj pol leta ni jemala zdravil, za katere ni imela več obnovljivega recepta (rosuvastatin, bisoprolol, kapljice proti glavkomu). Liraglutid ji je diabetologinja predpisala kot zamenjavo za gliklazid zaradi pogostih hipoglikemij, aplikacije je večkrat izpustila, ker »ne mara preveč injekcij in se jih še vedno boji«. Po uvedbi liraglutida je shujšala za 4 kg, na začetku ji je bilo slabo, ni imela apetita – te težave so izzvenele. Večjih odmerkov metformina ni prenašala.

Pogovorimo se o namenu, ciljih in učinkih vsakega zdravila. Razložimo ji, da je njena srčno-žilna ogroženost zelo visoka, zato morajo biti krvni tlak, glikemija in lipidi ustrezno urejeni, kar lahko doseže le z rednim jemanjem zdravil. Poudarimo tudi nefarmakološke ukrepe. Zdravniku predlagamo, odvisno od vrednosti HbA1c: (1) zaradi strahu pred injiciranjem in posledično slabo adherenco zamenjavo liraglutida za zaviralec SGLT-2 (npr. empagliflozin) s spremljanjem KT, glikemije in ledvične funkcije ali (2) zamenjavo liraglutida za dulaglutid, ki se odmerja enkrat tedensko (igla je že nameščana na injektor in med injiciranjem ni vidna), s spremljanjem. Z uvedbo dulaglutida se gospa strinja, čeprav ji je ljubša uvedba dodatnega peroralnega zdravila. Agonisti receptorjev GLP-1 so učinkovitejši pri zniževanju glikemije kot zaviralci SGLT-2. Ob nedoseganju ciljnih vrednosti glikemije lahko uvedemo kombinacijo obeh zdravil. Predlagamo spremljanje lipidov ob rednem jemanju rosuvastatina in po potrebi povečanje odmerka rosuvastatina, ciljna vrednost LDL je 1,4 mmol/l. Zdravnik se za začetek odloči za predpis empagliflozina, poveča tudi odmerek statina. Gospa prihaja v lekarno redno na posvet, adherenca je dobra. Podatkov o urejenosti glikemije nimamo.

4.1 RAZPRAVA

Na podlagi analize 34 raziskav agonisti receptorjev GLP-1 v primerjavi s placebom zmanjšajo HbA1c za 0,55 do 1,38 %, zmanjšanje telesne mase je značilno za vse, razlike niso velike (14). Dolgodelujoči imajo nekoliko večji učinek na urejenost glikemije kot kratkodelujoči (eksenatid dvakrat dnevno ali liksisenatid), bolje urejajo nočno glikemijo in glukozo na tešče. Med dolgodelujočimi so glede na raziskave razlike pri nadzoru glikemije majhne. Pri primerjavi dulaglutida (1,5 mg tedensko in liraglutida (1,8 mg dnevno) je bilo zmanjšanje HbA1c med skupinama podobno (-1,42 % in -1,36 %), podobna je bila tudi pojavnost gastrointestinalnih neželeni učinkov (slabost 20 % in 12 %) (14).

Klinične raziskave potrjujejo klinično pomembno zmanjšanje kardiovaskularnih dogodkov pri bolnikih z veliko srčno-žilno ogroženostjo za dulaglutid, liraglutid, semaglutid (s. c.), za ekstenatid (enkrat tedensko) in liksizenatid pa so podatki nevtralni (6). Najpogostejši neželeni učinki agonistov receptorjev GLP-1 so gastrointestinalni. Slabost se pojavlja pri okrog 30 %, bruhanje, diareja pa pri 15 % bolnikov. Značilni so predvsem v prvih tednih po uvedbi zdravila ali ob povečanju odmerka. Zato se priporoča postopno večanje odmerka. Pri večini bolnikov ti neželeni učinki sčasoma izzvenijo. V splošnem kratkodelujoči povzročajo več slabosti in bruhanja, dolgodelujoči več diareje (15). Značilnosti zdravil z agonisti receptorjev GLP-1 so prikazane v preglednici 3.

Preglednica 3: Značilnosti monokomponentnih zdravil z agonisti receptorjev GLP-1, ki so na voljo v Sloveniji (1).

Table 3: Characteristics of monocomponent drugs with GLP-1 receptor agonists, available in Slovenia (1).

	Bydureon® (eksenatid)	Byetta® (eksenatid)	Lyxumia® (liksisenatid)	Ozempic® (semaglutid)	Trulicity® (dulaglutid)	Victoza® (liraglutid)
Farmacevtska oblika, jakost	4 napolnjeni peresniki z 2 mg ekstenatida	1 napolnjeni peresnik s 60 odmerki po 10 µg	2 napolnjena peresnika s 14 odmerki po 20 µg	1 napolnjeni peresnik s štirimi odmerki po 0,25 mg ali 0,5 mg ali 1 mg	2 napolnjena peresnika z enim odmerkom po 0,75 mg ali 1,5 mg	2 napolnjena peresnika s 30 odmerki po 0,6 mg (15 odmerkov po 1,2 mg ali 10 odmerkov po 1,8 mg)
Odmerjanje	1-krat/teden	2-krat/dan	1-krat/dan	1-krat/teden	1-krat/teden	1-krat/dan
Uporaba glede na obrok	neodvisno od obroka	60 min pred obrokom	v eni uri pred obrokom	neodvisno od obroka	neodvisno od obroka	neodvisno od obroka
Enkratna (1x) ali večkratna (xx) uporaba	1x	xx	xx	xx	1x	xx
Določen (D) ali variabilen (V) odmerek	D	D	D	D	D	V
Potrebna resuspenzija z vehiklom	mešanje praška in vehikla v peresniku	ne	ne	ne	ne	ne

Shranjevanje pred prvo uporabo	hladilnik (2–8 °C), do 4 tedne pri T do 30 °C	hladilnik (2–8 °C)	hladilnik (2–8 °C)	hladilnik (2–8 °C)	hladilnik (2–8 °C), do 14 dni pri T do 30 °C	hladilnik (2–8 °C)
Shranjevanje po prvi uporabi	/	pri T do 25 °C	pri T do 30 °C	pri T do 30 °C	/	pri T do 30 °C ali v hladilniku
Rok uporabnosti po prvi uporabi	/	30 dni	14 dni	6 tednov	/	1 mesec
Igle	so priložene	niso priložene	niso priložene	so priložene	skrita, že nameščena na peresniku	niso priložene

Primerjava agonistov receptorjev GLP-1 in zaviralcev SGLT-2: Mrežna metaanaliza, vključujoč celokupno 764 raziskav, je pokazala, da so agonisti receptorjev GLP-1 nekoliko bolj učinkoviti pri znižanju HbA1c kot zaviralci SGLT-2 (povprečna razlika –0,28 %, 95% interval zaupanja (IZ) –0,37 do –0,19). V primerjavi s placebom so zaviralci SGLT2 znižali HbA1c za –0,60 % (95% IZ –0,67 do –0,54), agonisti receptorjev GLP-1 pa za –0,89 % (95% IZ –0,95 do –0,82) (16). Zaviralci SGLT-2 v večji meri zmanjšajo število hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja kot agonisti receptorjev GLP-1. Agonisti receptorjev GLP-1 imajo večji vpliv na zmanjšanje neusodnih možganskih kapi, pri čemer zaviralci SGLT-2 verjetno nimajo učinka. Zaviralci SGLT-2 in agonisti receptorjev GLP-1 imajo podobne učinke na umrljivost iz katerega koli vzroka pri posameznikih s SB in razvito kardiovaskularno boleznijo (18 oz. 13 manj smrti na 1000 bolnikov, zdravljenih pet let) (16). Po priporočilih ADA 2022 imata med zaviralci SGLT2 največ dokazov za ugodne srčno-žilne učinke pri bolnikih z aterosklerotično srčno-žilno boleznijo empagliflozin in kanagliflozin (6).

5 SKLEP

Glede na razširjenost SB in veliko breme te bolezni bi morali farmacevti pri preventivi in vodenju SB zavzeti še bolj aktivno vlogo, predvsem pri svetovanju o pravilni uporabi zdravil in prepoznavanju težav, povezanih z zdravili.

Iz predstavljenih kliničnih primerov izhaja, da je razumevanje SB, poznavanje zdravil, zdravljenja in predvsem upoštevanje značilnosti in želj bolnika nujno za uspešno zdravljenje SB, v kateri ima farmacevt pomembno vlogo v odnosu do bolnikov in drugih zdravstvenih delavcev.

6 LITERATURA

1. Centralna baza zdravil. [Internet]. 2022 [cited 2022 Feb 22]. Available from: www.cbz.si
2. Donnelly LA, Morris AD, Evans J. Adherence to insulin and its association with glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *QJM* 2007; 100(6): 345-350.
3. Kabul S, Hood RC, Duan R, DeLozier AM, Settles J. Patient-reported outcomes in transition from high-dose U-100 insulin to human regular U-500 insulin in severely insulin-resistant patients with type 2 diabetes: analysis of a randomized clinical trial. *Health Qual Life Outcomes* 2016; 14(1): 1-9.
4. Schloot NC, Hood RC, Corrigan SM, Panek RL, Heise T. Concentrated insulins in current clinical practice. *Diabetes Res Clin Pract* 2019 Feb; 148: 93-101.
5. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Toujeo 300 E/ml. [Internet]. Centralna baza zdravil. 2022 [cited 2022 Mar 12]. Available from: www.cbz.si
6. Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022; 45: S125-s143.
7. UpToDate. [Internet]. General principles of insulin therapy in diabetes mellitus. 2022 [cited 2022 Feb 20]. Available from: www.uptodate.com
8. Endodiab. [Internet]. Slovenske smernice za obravnavo sladkorne bolezni. 7. Hipoglikemija. 2016 [cited 2022 Feb 20]. Available from: www.endodiab.si

9. Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R et al. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022; 45: S83-s96.
10. Lipscombe L, Butalia S, Dasgupta K, Eurich DT, MacCallum L, Shah BR et al. Pharmacologic glycemic management of type 2 diabetes in adults: 2020 update. *Can J Diabetes* 2020; 44(7): 575-591.
11. Urbančič Rovan V. Bolezni presnove. In: Košnik M, Štajer D, editors. *Bolezni presnove*. 5th ed. Ljubljana: Medicinska fakulteta Ljubljana, Slovensko zdravniško društvo; 2018; 861-946.
12. Sawicki P, Siebenhofer A. Betablocker treatment in diabetes mellitus. *J Intern Med* 2001; 250(1): 11-17.
13. Tsujimoto T, Sugiyama T, Shapiro MF, Noda M, Kajio H. Risk of cardiovascular events in patients with diabetes mellitus on β -blockers. *Hypertension* 2017; 70(1): 103-110.
14. UpToDate. [Internet]. *Glucagon-like peptide 1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus*. 2022 [cited 2022 Feb 20]. Available from: www.uptodate.com
15. Nauck MA, Meier JJ. Are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes? *Eur J Endocrinol* 2019 Dec; 181(6): R211-R234.
16. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, Hao Q et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2021; 372: m4573.

