

FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 2

OSREDNJA TEMA:
IZBRANE NOVOSTI
NA PODROČJU
ZDRAVLJENJA
Z ZDRAVILI





STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE | PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA

FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 2 | maj 2022 | letnik 73

ODGOVORNI UREDNIK:
Borut Štrukelj

GLAVNA UREDNICA:
Nina Kočevan Glavač

GOSTUJOČA UREDNIKA:
Tomaž Vovk
Boštjan Martinc

UREDNIŠKI ODBOR:
Žiga Jakopin
Marjetka Korpar
Mitja Kos
Janja Marc
Anja Pišlar
Andrijana Tivadar
Matjaž Tuš
Tomaž Vovk
Alenka Zvonar Pobirk

IZDAJATELJSKI SVET:
Mateja Cvirov Novak
Mirjana Gašperlin
Alenka Karničar
Sara Kenda
Janez Mravljak
Helena Pavšar
Janez Toni

NASLOV UREDNIŠTVA /
ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE:
Slovensko farmacevtsko društvo,
Dunajska 184a, 1000 Ljubljana
T.: +386 (01) 569 26 01
Transakcijski račun pri Novi LB d.d. Ljubljana:
02010-0016686585.

Brez pisnega dovoljenja uredništva
Farmacevtskega vestnika so prepovedani
reproduciranje, distribuiranje, javna priobčitev,
predelava in kakršna koli druga uporaba
avtorskega dela ali njegovih delov v kakršnem
koli obsegu in stopotku kot tudi tiskanje in
predelava elektronske oblike.

Izhaja petkrat letno.
Letna naročnina je 70 EUR.
Za tuje naročnike 100 US\$.

Tiska: COLLEGIUM GRAPHICUM
Fotografija na naslovnicu: Shutterstock
Naklada: 3.600 izvodov

Farmacevtski vestnik (Pharmaceutical Journal of Slovenia) is published 5 times a year by the Slovenian Pharmaceutical Society, Subscription rate in inland 70 EUR other countries US\$ 100.

Farmacevtski vestnik sofinancira
Javna agencija za raziskovalno dejavnost
Republike Slovenije iz sredstev državnega
proračuna iz naslova razpisa za sofinanciranje
domačih znanstvenih periodičnih publikacij.

Druga številka Farmacevtskega vestnika nam bo popestrila spomladanske dni s sklopi raznovrstnih tem, kjer se prispevki osrednje teme o novostih na področju zdravljenja z zdravili prepletajo s prispevki o sladkorni bolezni, medicinskih pripomočkih za oskrbo ran in novi storitvi v lekarnah.

Novosti na področju zdravil uvodoma predstavljamo s prispevkom o zdravilih za napredno zdravljenje, ki vključujejo zdravila na osnovi celic, genov in tkivnega inženirstva. V prispevku je prikazan napredek v sestovnem merilu, pa tudi slovenske izkušnje. Nove pristope zdravljenja spinalne mišične atrofije predstavljajo tri pred kratkim odobrema zdravila, ki delujejo na gen *SMN1* in so revolucionarna v smislu bistveno manjše umrljivosti in hitrejšega doseganja motoričnih mejnikov bolnikov. Obravnavali bomo tudi monoklonska protitelesa in druga sodobna zdravila, katerih indikacije se širijo na zdravljenje migrene in povišanega holesterola. Sklop novosti zaokrožuje pregled zdravila za zdravljenje koronavirusne bolezni 19.

Tudi na področju zdravljenja sladkorne bolezni je veliko novosti. Lani smo obeležili že 100 obletnico odkritja inzulina, ki je revolucionarno spremenil potek sladkorne bolezni. V prispevku je prikazan znaten napredek pri zdravljenju sladkorne bolezni tipa 1 in 2 z vpeljavo novih analogov inzulina s prilagojeno farmakokinetiko, ki dosežejo boljšo urejenost glikemije in manjše tveganje za hipoglikemijo. Predstavljene so nove, posodobljene smernice zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2, pri čemer je poudarek na ugodnih srčno-žilnih in ledvičnih izidih agonistov receptorjev GLP-1 in zaviralcev SGLT2. Klinični primeri nam bodo v pomoč pri razumevanju optimizacije zdravljenja sladkorne bolezni z namenom zagotavljanja varnosti in učinkovitosti terapije. Samokontrola glukoze v krvi je ključni del dobrega obvladovanja glikemije, zato bomo obravnavali tudi sisteme za spremljanje glukoze v krvi in predstavili izvive za lekarskega farmacevta. Sklop bomo zaključili z zanimivim prispevkom o medsebojni povezanosti sladkorne in koronavirusne bolezni 19.

Sodobna oskrba ran z ustrezno izbiro medicinskih pripomočkov lahko bistveno pripomore k hitremu celjenju ran. Pregledni prispevek in primer iz kliničen prakse nam bosta omogočala pridobitev znanj za lažje svetovanje o pravilni izbiri tovrstnih izdelkov. S strokovnim prispevkom želimo opozoriti na izkušnje držav, v katerih se cepljenje izvaja tudi v lekarnah. Izsledki kažejo, da tovrstna storitev pripomore k večji precepljenosti populacije, kar bi bilo smiselno izkoristiti tudi v naši državi.

Uredniški odbor vam želi prijetno branje pestrih vsebin spomladanske številke Farmacevtskega vestnika.

asist. dr. Boštjan Martinc in izr. prof. dr. Tomaž Vovk,
gostujoča urednica

prof. dr. Borut Štrukelj,
odgovorni urednik



VSEBINA / CONTENT

PREGLEDNI ZNANSTVENI ČLANKI – REVIEW SCIENTIFIC ARTICLES

- 79 Urban Švajger, Marko Cukjati
Zdravila za napredno zdravljenje: naslednja generacija zdravil
Advanced therapy medicinal products: next generation of medicines
- 89 Aleš Berlec
Nove možnosti zdravljenja spinalne mišične atrofije
New options for the treatment of spinal muscular atrophy
- 95 Tina Morgan
Zdravljenje koronavirusne bolezni 19 z zdravili
Overview of COVID-19 therapeutics
- 107 Tomaž Bratkovič
Monoklonska protitelesa za preprečevanje migrene
Monoclonal antibodies for the prevention of migraine

- 115 Boštjan Martinc
Novosti pri zdravljenju z zaviralci SGLT2 in agonisti receptorjev GLP-1
Novelties in the treatment of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists
- 129 Špela Volčanšek, Miodrag Janić
Sladkorna bolezen in covid-19: sindemija ali le medsebojna opazovalca
Diabetes and covid-19: syndemic or just casual bystanders

STROKOVNI ČLANKI – PROFESSIONAL ARTICLES

- 137 Borut Štrukelj
Novosti pri zdravljenju povišanega holesterola
Novel treatment approaches against elevated levels of cholesterol
- 141 Alenka Kovačič
Inzulini za zdravljenje sladkorne bolezni – novosti in posebnosti
Insulins for the treatment of diabetes – novelties and special features
- 147 Frida Novak
Merjenje glukoze v krvi, izziv za lekarniškega strokovnega delavca
Measuring blood glucose levels – a pharmacist's challenge

- 152 Nataša Faganeli
Medicinski pripomočki za oskrbo rane
Medical devices for wound care
- 158 Darja Potočnik Benčič
Cepljenje v lekarnah
Vaccination in Community Pharmacy

KRATKI STROKOVNI ČLANKI – SHORT PROFESSIONAL ARTICLES

- 164 Marjetka Korpar
Zdravila za subkutano aplikacijo za zdravljenje sladkorne bolezni – klinični primeri farmacevta
Subcutaneous drugs for the treatment of diabetes – clinical cases of a pharmacist
- 172 Ana Banović Koščak
Bolnik s sladkorno boleznjivo v ambulanti farmacevta svetovalca
Patient with diabetes and drug therapy optimization by consultant pharmacist

- 177 Sara Korošec
Farmakoterapijski pregled pri bolniku s kronično rano
Pharmacotherapy review in a patient with a chronic wound

ZDRAVILA ZA NAPREDNO ZDRAVLJENJE: NASLEDNJA GENERACIJA ZDRAVIL

ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCTS: NEXT GENERATION OF MEDICINES

AVTORJA / AUTHORS:

izr. prof. dr. Urban Švajger, mag. farm.^{1,2}
mag. Marko Cukjati, dr. med., spec. transf. med.¹

¹ Oddelek za terapevtske storitve,
Zavod RS za transfuzijsko medicino,
Šlajmerjeva 6, 1000 Ljubljana

² Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani,
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: urban.svajger@ztm.si

1 UVOD

Zdravila za napredno zdravljenje (ZNZ) omogočajo inovativne terapevtske pristope, ki se v marsičem korenito razli-

POVZETEK

Zdravila za napredno zdravljenje (ZNZ) obsegajo zdravila na osnovi celic, genov in tkivno inženirskeh izdelkov, ki v sodobni farmacevtski in medicinski stroki pospešeno pridobivajo na pomembnosti. Medtem ko so bila v zadnjih desetletjih ZNZ predmet intenzivnih bazičnih in predkliničnih raziskav v najnaprednejših raziskovalnih centrih po svetu, smo v zadnjih letih priča porastu števila tistih, ki so tako v ZDA kot državah članicah Evropske unije pridobila dovoljenje za promet. Pri razvoju, proizvodnji, klinični translaciji in nenazadnje v regulativi ZNZ se farmacevtska stroka srečuje s številnimi novostmi, ki so odsev mnogih posebnosti te naslednje generacije zdravil. Obenem pa vse skupaj spreminja obetavno dejstvo, da predstavljajo ZNZ potencial za zdravljenje nekaterih najhujših, pred tem neozdravljivih bolezni ter terapevtski pristop, ki bo lahko v prihodnosti značilno povečal kakovost življenja pacientov s kroničnimi boleznimi.

KLJUČNE BESEDE:

celična terapija, genska terapija, zdravila za napredna zdravljenja

ABSTRACT

Advanced therapy medicinal products (ATMPs) comprise medicinal products based on cells, genes and tissue-engineered products that are rapidly gaining in importance in contemporary pharmaceutical and medical professions. While ATMPs have been a subject of focused and extensive basic and preclinical research within the most advanced research institutes worldwide in the last decades, in recent years, we are witnessing an increase in number of ATMPs that have gained marketing authorization both in the United States, as well as in member states of the EU. In development, manufacture, clinical translation and last but not least, regulation of ATMPs, the pharmaceutical profession is confronting numerous new challenges, which reflect several special features of this new generation of drugs. At the same time ATMPs are accompanied by a promising fact, that they represent a potential for the treatment of some of the most severe, previously incurable dis-



eases, and a therapeutic approach that may significantly enhance patient's quality of life in the future.

KEY WORDS:

cell therapy, gene therapy, advanced therapy medicinal products

kujejo od bolj uveljavljenih in poznanih terapij na osnovi malih molekul ali bioloških zdravil. Prva posebnost sloni na dejstvu, da so zdravilne učinkovine ZNZ genetska informacija oz. žive celice, s čimer trditev, da lahko na ZNZ gledamo kot na »živa« zdravila, ni napačna. Svoje učinke lahko dosegajo neposredno na osnovi sekvenc rekombinantnih nukleinskih kislin, farmakološkega, imunskega ali metabolnega delovanja ali pa z uporabo celic in tkiv za namene, ki v prejemniku niso enaki njihovim osnovnim funkcijam, kot jih imajo v telesu darovalca. Zato moramo upoštevati mnoge posebnosti in uporabljati interdisciplinarna znanja, ki se nanašajo na celoten življenjski cikel razvoja, proizvodnje in kontrole kakovosti teh zdravil.

Zaradi izjemnega terapevtskega potenciala ZNZ pri številnih hudih boleznih smo v zadnjih 20 letih priča eksponentnemu porastu na področju njihovega razvoja in prenosa v klinično prakso. To, kot tudi ugotovitve, da pri številnih ZNZ opažamo nizko pojavnost resnih neželenih učinkov, so razlogi za njihovo uporabo pri raznolikih indikacijah na področju onkologije, nevrologije, bolezni mišično-skeletnega sistema, kardiologije, endokrinologije in mnogih drugih.

V tem prispevku bomo opravili sodoben, a zaradi širine področja le splošen pregled različnih aspektov na področju ZNZ. Pomen teh zdravil bomo predstavili z regulatornega, kliničnega in deloma znanstvenega vidika.

2 EVROPSKA REGULATIVA NA PODROČJU ZDRAVIL ZA NAPREDNO ZDRAVLJENJE

Mejnik za prepoznavo kot tudi definicijo ZNZ na evropskih tleh je v letu 2008 postavila Evropska agencija za zdravila (EMA, European Medicines Agency), in sicer z uredbo (EC) No. 1394/2007, ki posebej naslavlja področje ZNZ oz. *advanced therapy medicinal products* (ATMPs) (1). Ta zakonska regulativa klasificira ZNZ v tri specifične vrste zdravil, in sicer zdravila za somatsko celično zdravljenje, zdravila za gensko zdravljenje in izdelke tkivnega inženirstva (slika 1). Pri tem

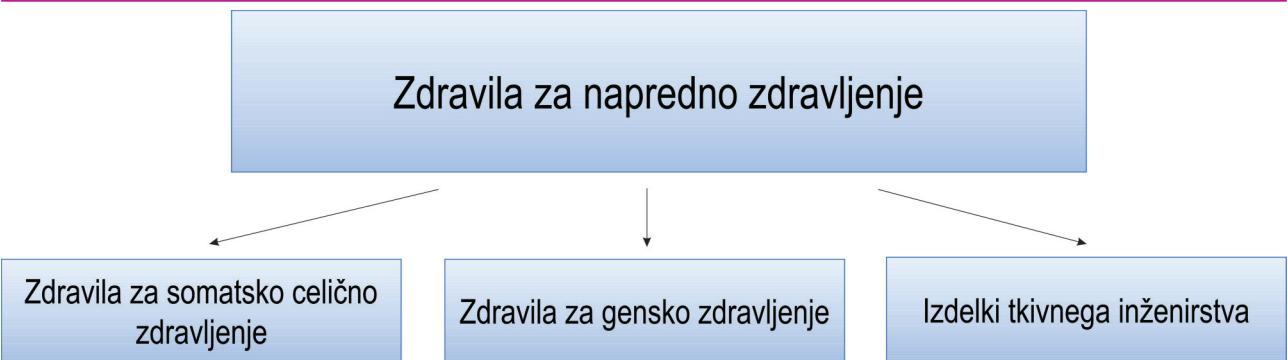
so dodatno definirali tudi t. i. kombinirana ZNZ. To so tista ZNZ, pri katerih je zdravilna učinkovina (celice, tkiva ali geni) kombinirana z medicinskim pripomočkom, ki predstavlja sestavni del v končni formulaciji ZNZ (npr. celice hrustanca, ki so vgrajene v tridimenzionalno ogrodje iz biomateriala).

Posebnosti ZNZ se torej močno kažejo že na regulatorni ravni, saj je njihova proizvodnja od leta 2017 podvržena tudi specifičnim smernicam na področju dobre proizvodne prakse (Eudralex – Volume 4 – Part IV – GMP requirements for Advanced Therapy Medicinal Products) (2). Tovrsten pristop je EMA smatrala kot ključen vzvod, da izdelke na osnovi ZNZ pred klinično in tržno rabo ustrezno ovrednotimo in zagotovimo zahtevani varnost in kakovost.

V skladu s tem so v letu 2009, kmalu po vpeljavi nove regulative (v skladu z uredbo No. 1394/2007) ustanovili odbor za napredne terapije CAT (Committee for Advanced Therapies), ki je odgovoren za ugotavljanje kakovosti, varnosti in učinkovitosti ZNZ ter spremlja znanstveni razvoj na tem po-

ALI STE VEDEL?

- Zdravila za napredno zdravljenje opredeljujejo številne posebnosti, med drugim, da je zdravilna učinkovina pri njih pogosto živeča entiteta, kot npr. celice ali tkiva. Le-ta je lahko tudi gensko spremenjena z namenom, da ojačamo njen terapevtski učinek oz. dodamo novega.
- V Evropski Uniji izraz »zdravila za napredno zdravljenje« uporabljamo od leta 2008, ko je Evropska agencija za zdravila z uredbo (EC) No. 1394/2007 vpeljala regulativo na področju »naprednih terapij«. Pred tem tovrstni izdelki niso spadali pod klasifikacijo zdravil, ampak predvsem na področje tkiv in celic, namejenih za zdravljenje.
- Zdravila na osnovi matičnih celic, npr. mezenhimskih stromalnih celic, lahko po aplikaciji na mestu poškodbe proizvajajo in izločajo več kot 900 različnih proteinov, ki nosijo raznolike regenerativne in imunomodulatorne učinke. To je ena od lastnosti, zaradi katere takšna zdravila proučujejo za zdravljenje zelo raznolikih patologij.
- V Sloveniji razvijamo in proizvajamo zdravila za napredno zdravljenje že več kot deset let. Na Zavodu RS za transfuzijsko medicino smo v sodelovanju s kliničnimi partnerji v zdravstveno prakso do danes prenesli napredne načine zdravljenja za več kot pet različnih indikacij na področju imunskih terapij in regenerativne medicine.



Slika 1: Klasifikacija zdravil za napredno zdravljenje (ZNZ).

Figure 1: Classification of advanced therapy medicinal products (ATMPs).

dročju. Njegova naloga je, da pripravi osnutek mnenja za vsako od prijav za registracijo ZNZ (3). Končno oceno mnenja CAT pa nato poda odbor za zdravila za humano rabo (CHMP, Committee for Medicinal Products for Human Use), ki je sicer ključen za oceno kakovosti, varnosti in učinkovitosti večine ostalih vrst zdravil. Evropska regulativa na področju ZNZ zahteva, da gredo nova zdravila v ocenjevanje izključno preko enotnega centraliziranega postopka, neposredno na EMA. Glavni razlog za to je prepričanje, da zahteva ocenjevanje lastnosti tovrstnih zdravil široko in raznoliko strokovno znanje celotne evropske skupnosti (4).

2.1 ZDRAVILA ZA NAPREDNO ZDRAVLJENJE ALI TKIVA IN CELICE?

Dobršen del razvoja ZNZ z regulatornega vidika temelji na predhodnih načinih uporabe osnovnih gradnikov teh zdravil, to je celic in tkiv. Današnje klasifikacije namreč upoštevajo obseg in kompleksnost proizvodnje (stopnjo manipulacije), kakor tudi namen uporabe teh izdelkov (5). Če gre pri proizvodnji izdelka za minimalno manipulacijo (npr. celična izolacija ali centrifugiranje) in nato aplicirane celice (ali tkivo) v prejemniku opravljajo funkcijo, ki je identična tistim, ki so jo vrstile v telesu darovalca, potem takega izdelka ne uvrščamo med ZNZ, temveč ga obravnavamo kot človeške celice/tkiva, namenjene za zdravljenje. V primeru obsežnejše oz. bistvene manipulacije (gojenje, encimska obdelava in aktivacija oz. vsi posegi, ki vplivajo na celično biologijo) pa takšen izdelek uvrstimo med ZNZ. Primer ZNZ so sicer lahko tudi produkti, pridobljeni z minimalno manipulacijo, pri čemer pa delovanje celic po aplikaciji ni namenjeno njihovi osnovni funkciji, npr. uporaba krvotvornih mačičnih celic za zdravljenje kardiomiopatij.

2.2 NERUTINSKO PRIPRAVLJENA ZDRAVILA ZA NAPREDNO ZDRAVLJENJE – PRAVILA »HOSPITAL EXEMPTION«

Evropska regulativa dovoljuje oz. omogoča tudi proizvodnjo in klinično uporabo t. i. nerutinsko pripravljenih ZNZ (NPZNZ), skladno s pravilom bolnišničnih izjem (*hospital exemption*, HE-ATMPs) (6). S tem pravilom so v EU omogočili izdelavo in uporabo ZNZ brez dovoljenja za promet, ki so lahko v precejšnji meri tudi še v fazi razvoja oz. na voljo že po začetnih fazah kliničnih raziskav (kar ni pogoj). Na tak način je pacientom dana neprecenljiva možnost, da imajo lahko dostop do najnovejših zdravil. To velja zlasti v primeru življenjsko ogrožajočih bolezni, posebej tistih, za katere ni na voljo drugih učinkovitih terapij. Priprava in uporaba NPZNZ mora slediti določenim pravilom, in sicer: a) proizvajajo jih lahko le na nerutinski osnovi (za omejeno število pacientov na leto), b) uporabljajo jih lahko samo v državi članici EU, kjer so jih proizvedli, c) standardi kakovosti proizvodnje morajo biti primerljivi s standardi kakovosti registriranih ZNZ, d) proizvajajo jih lahko le po naročilu in izključno na odgovornost lečečega zdravnika (7).

3 PRIMERI ZDRAVIL ZA NAPREDNO ZDRAVLJENJE V REGENERATIVNI MEDICINI IN IMUNSKI TERAPIJI

Področja zdravljenj z regeneracijo poškodovanih tkiv in organov (regenerativna medicina), kot tudi različni pristopi v imunski terapiji, so s pojavom ZNZ in vedno novejšimi odkritji,

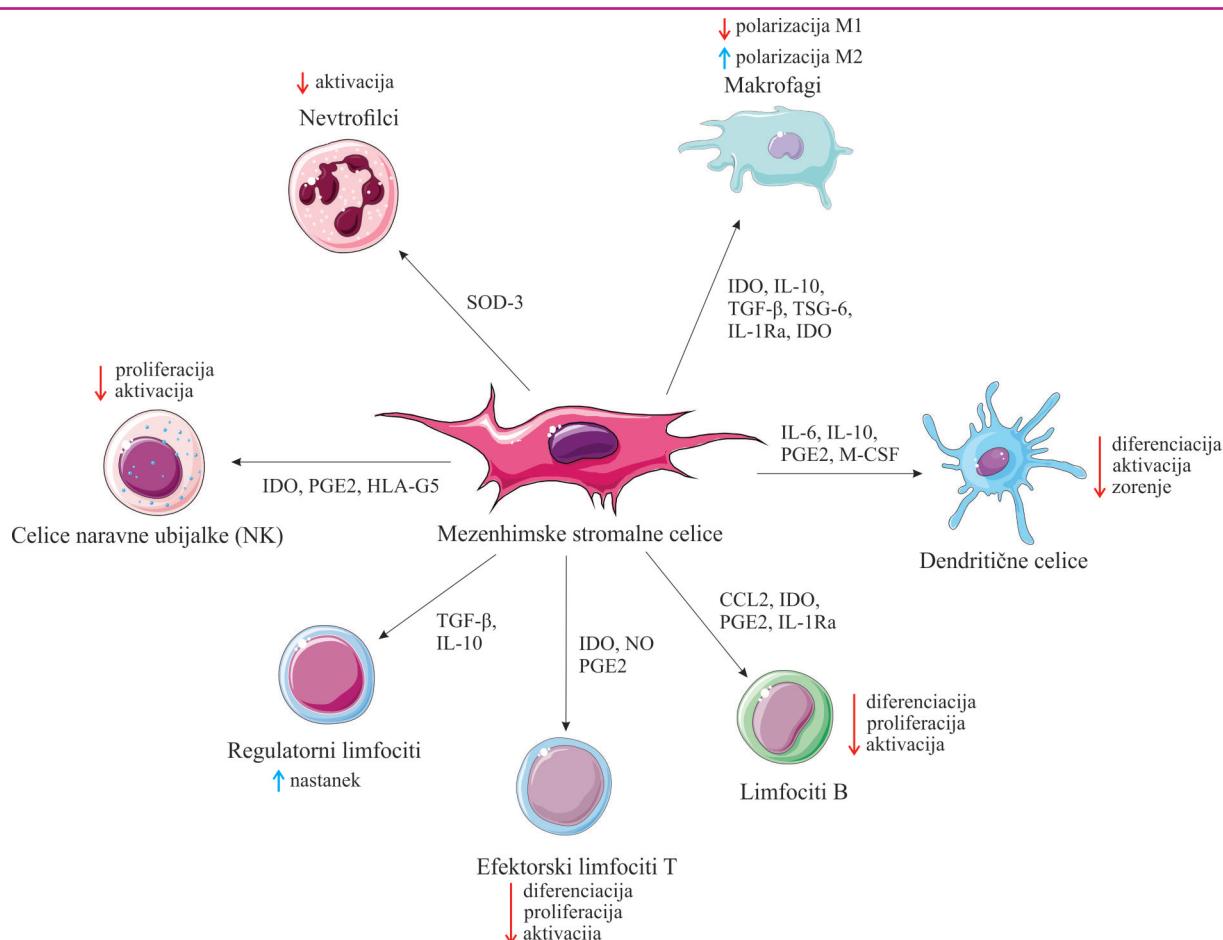


povezanimi s tem, pridobili povsem novo dimenzijo. Celice, osnovni gradniki našega telesa, posedujejo številne intrinzične lastnosti, z drugimi besedami »naravno danost«, da našemu telesu pomagajo v primeru poškodb, neravnovesij in patologij. Znanstveni napredki nam danes omogočajo uspešno prepoznati, katere celice so pri tem najučinkovitejše in kako jih lahko dodatno ojačamo, tehnološke rešitve pa nam omogočajo kakovostno prehoditi pot od priprave začetnega materiala do formulacije končnega produkta.

3.1 ZDRAVILA ZA NAPREDNO ZDRAVLJENJE V REGENERATIVNI MEDICINI

Regenerativna medicina je tesno povezana s spoznanji in napredki na področju raziskav biologije matičnih celic. Določen manjši delež neusmerjenih, prednških celic v člove-

škem telesu poseduje t. i. matične lastnosti. Te omenjenim celicam omogočajo diferenciacijo v različne celične type organizma ter sposobnost samoobnavljanja (proces, v katerem se matične celice delijo in zagotavljajo nastanek novih hčerinskih matičnih celic skozi življenje) (8). Matične celice izločajo tudi veliko število trofičnih dejavnikov, ki z mitogenimi, antiapoptotskimi, nevrogeneskatimi, angiogenetskimi in drugimi lastnostmi pospešujejo popravilo poškodovanih tkiv (9). Pri tem je dostava teh dejavnikov do poškodovanega mesta pomembna in prav tako ključna lastnost matičnih celic je zaznavanje poškodovanih anatomskih lokacij s pomočjo kemotakse (10). Po določeni poškodbi namreč pride do mobilizacije matičnih celic na mesto, kjer se ta nahaja in kjer lahko matične celice pripomorejo k regeneraciji z nadomestitvijo poškodovanih celic ter s pomočjo topnih dejavnikov, ki jih proizvajajo in izločajo kot majhne »farmacevtske tovarne«.



Slika 2: Imunsko posredovani mehanizmi delovanja mezenhimskih stromalnih celic (MSC).
Figure 2: Immune-mediated mechanisms of action of mesenchymal stromal cells (MSCs).

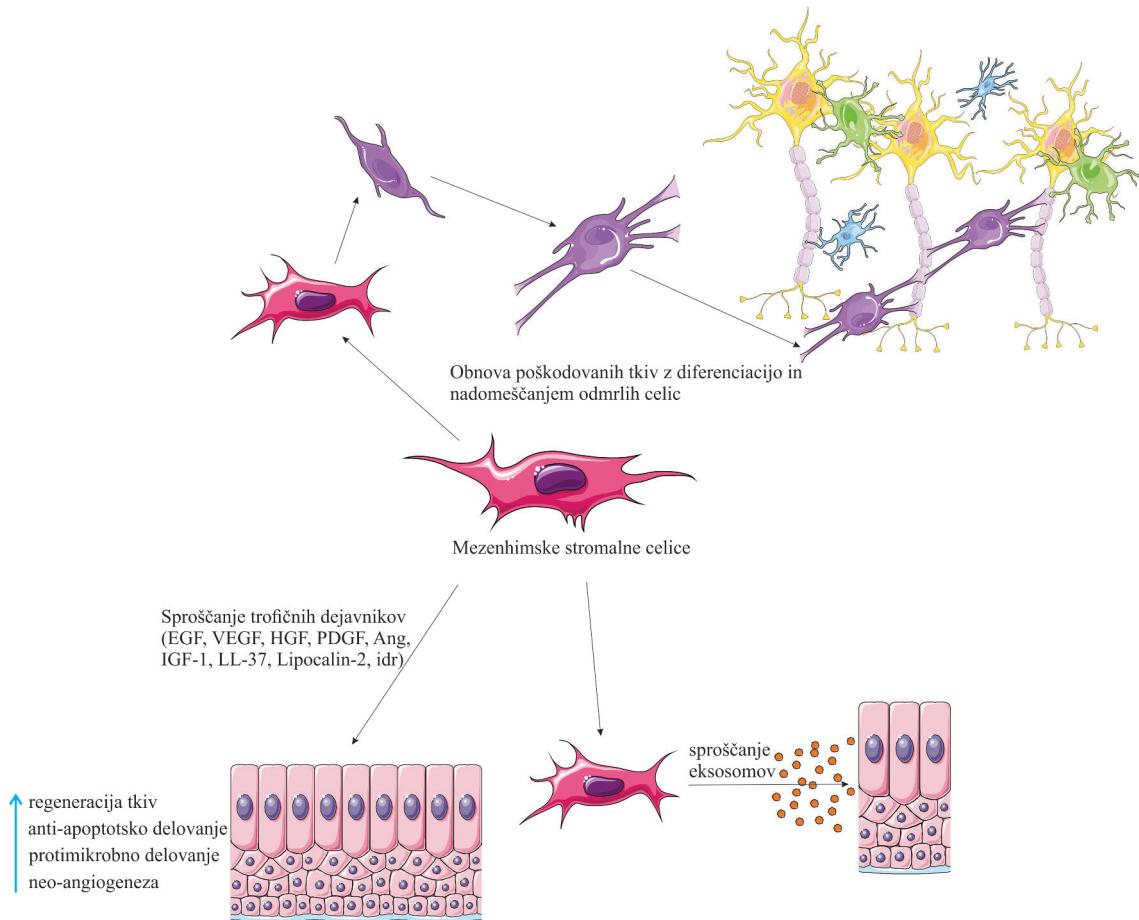


Najobsežnejše matične lastnosti pripadajo matičnim celicam, ki so prisotne med zgodnjim nastankom zarodka, kot so embrionalne matične celice, iz katerih nastane naš celoten organizem (11). Njihova uporaba v klinični praksi ni upravičljiva predvsem zaradi etičnih razlogov. So pa različne vrste matičnih celic prisotne tudi v odraslem organizmu. Te somatske matične celice so že bolj usmerjene in skrbijo za regeneracijo določenih anatomskih predelov, kjer jih običajno tudi najdemo.

Prve matične celice, ki smo jih uspešno izolirali in uporabili v terapiji, so bile krvotvorne matične celice (KMC). Na njihovi uporabi temelji uspeh danes nepogrešljive metode presajanja KMC, ki je pogosto edina možnost zdravljenja številnih hematoloških rakavih bolezni in hudih podedovanih imunskih pomanjkljivosti (12). V tem kontekstu KMC sicer ne klasificiramo kot zdravilo oz. ZNZ, ker gre za minimalno manipuliran pripravek, ki v prejemniku izvaja enako funkcijo

kot v darovalcu. Kot ZNZ pa KMC danes pogosto uporabljamo za regenerativne namene izven krvotornega sistema, kot so bolezni, povezane z jetri, srcem ali živčnim sistemom (13).

Pred več desetletji so pokazali, da kostni možeg ni le vir KMC, temveč lahko v njegovi stromi najdemo fibroblastom podobne celice z matičnimi lastnostmi, ki jih imenujemo mezenhimske stromalne oz. matične celice (14). Zaradi svojih matičnih in edinstvenih imunomodulatornih lastnosti so danes MSC najbolj proučevana vrsta matičnih celic, katerih terapevtske učinke trenutno proučujejo v več sto kliničnih raziskavah pri številnih in raznolikih patologijah (15). Mnogoteri in večstranski mehanizmi delovanja MSC, ki zajemajo tako imunomodulatorne (slika 2) kot regenerativne učinke (slika 3), definirajo MSC kot zelo pomembno zdravilno učinkovino za pripravo ZNZ z izjemnim spektrom indikacij (16, 17).



Slika 3: Regenerativni mehanizmi delovanja MSC.

Figure 3: Regenerative mechanisms of action of MSCs.

Mezenhimske stromalne celice (MSC) posedujejo kompleksne imunomodulatorne lastnosti, ki jih še posebej spodbudi vnetno mikrookolje. Pri tem lahko proizvajajo in izločajo številne imunosupresivne dejavnike, kot so (slika 2): IDO (indolamin-2,3-dioksigenaza), NO (dušikov oksid), interlevkin (IL)-10, TGF- β (transformirajoči rastni dejavnik β), CCL2 (kemokinski ligand 2), PGE2 (prostaglandin E2), IL-1Ra (antagonist receptorja za IL-1), M-CSF (makrofagne kolonije stimulirajoči dejavnik), TSG-6 (s tumorje nekrotizirajočim dejavnikom induciran protein 6), SOD-3 (superoksidna dismutaza 3) in HLA-G5 (človeški levkocitni antigen razreda I, molekula G5) (18). Ti dejavniki pogosto vplivajo na zaviranje efektorskih (aktiviranih) imunskega odziva in spodbujajo regulatorne (inhibicijske), kot sta npr. indukcija regulatornih limfocitov T (Treg) in aktivacija makrofagov v tolerogeni podtip M2.

Kot »živo« zdravilo so MSC, podobno kot ostale celice, po aplikaciji podvržene vplivom mikrookolja, na katere se lahko odzovejo s spremembami ali ojačitvijo svojih funkcij (plastičnost delovanja) (19). Na tak način lahko vnetno okolje (npr. vnetna citokina IFN- γ in TNF- α) pri imunsko posredovanih patologijah aktivira MSC in dodatno ojača njihovo imunosupresivno delovanje, s tem pa njihov pričakovani terapevtski učinek (20). Podrobno poznavanje lastnosti MSC lahko izkoristimo tudi za njihovo dodatno manipulacijo v laboratoriju in optimizacijo oz. usmeritev njihovih regenerativnih lastnosti. Tako je npr. znano, da predtretiranje MSC z rekombinantnim hepatocitnim rastnim dejavnikom (HGF) pozitivno vpliva na njihovo sposobnost regeneracije srčne mišice (21).

Regeneracijo in obnovo poškodovanih tkiv lahko MSC spodbujajo na več načinov. Eden od teh je diferenciacija MSC v tarčne celične tipe, s čimer lahko neposredno nadomestijo odmrle celice tkiv in organov. Sodobno strokovno mnenje je, da predstavlja ta način delovanja najmanjši del njihovega učinka. Zelo pomembno za njihovo učinkovanje je sproščanje trofičnih dejavnikov, ki spodbujajo endogene mehanizme za pospešeno regeneracijo. Med pomembnejše tovrstne dejavnike spadajo (slika 3): EGF (epidermalni rastni dejavnik), VEGF (vaskularni endotelijski rastni dejavnik), HGF (hepatocitni rastni dejavnik), PDGF (trombocitni rastni dejavnik), Ang (angiopoietin) in IGF-1 (inzulinu podoben rastni dejavnik 1) (22). Poleg tega lahko MSC delujejo tudi protimikrobično, in sicer z izločanjem LL-37 (človeški katelicidin) in lipokalina-2.

Za izolacijo oz. pridobivanje MSC najpogosteje uporabljamo tiste biološke vire, ki vsebujejo večje količine njihovih prekurzorskih oz. predhodniških celičnih vrst in so razmeroma dostopni. Najpogosteje so to kostni možeg, adipozno tkivo

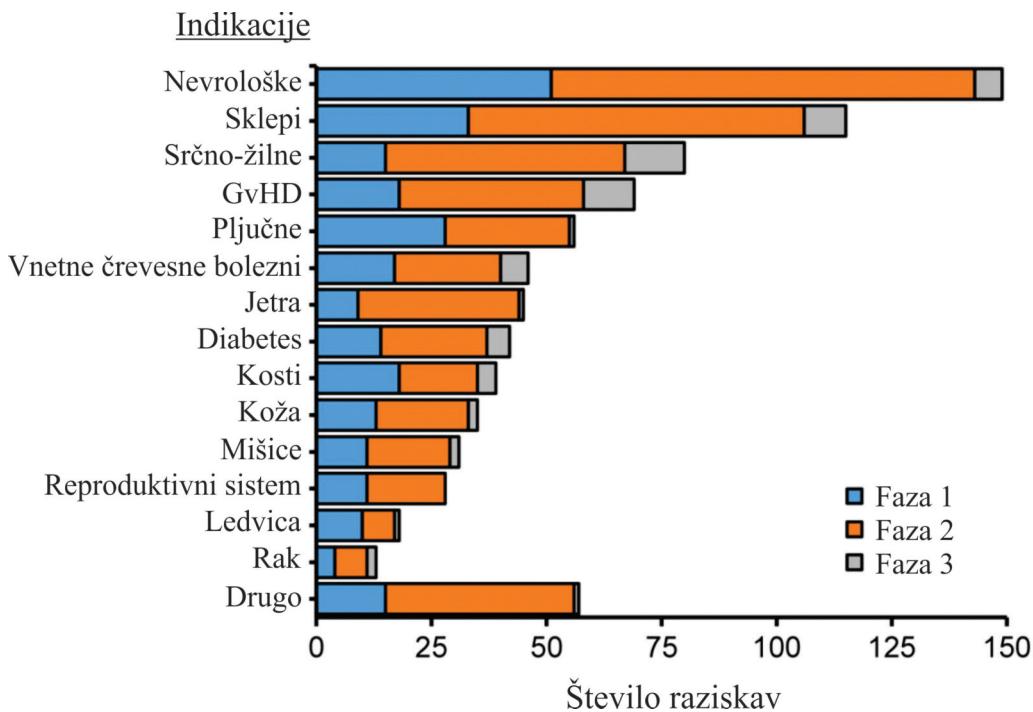
ter tkivo popkovnice (manjše količine predhodnikov MSC so prisotne tudi v popkovnični krvi) (23). Zaradi nizkega števila prekurzorskih celič MSC v vseh virih jih moramo po izolaciji namnožiti bodisi v klasičnih celičnih kulturah ali v bioreaktorjih.

Slika 4 prikazuje najpogosteje indikacije, pri katerih proučujejo terapevtske učinke ZNZ na osnovi MSC. Smiselnost aplikacije MSC pri tako raznolikih patologijah je v tem, da je njihov terapevtski vpliv za razliko od majhnih molekul in bioloških zdravil izjemno širok. Tako velika terapevtska širina nedvomno predstavlja izjemen potencial MSC, pri čemer pa se novejši razvojni vidiki vedno bolj osredotočajo na dodatno manipulacijo celič ter pametno oblikovanje takšnih celičnih zdravil na način, da kar najbolj izražajo tiste lastnosti, ki bodo najbolj pripomogle pri zdravljenju specifične bolezni.

3.2 IMUNSKA TERAPIJA IN CELICE CAR-T

Že več desetletij obstaja velik interes, kako bi lahko vpregli izreden potencial imunskega celič in ga izkoristili za eradijacijo napredovalih malignih tvorb. Zdravila na osnovi celič CAR-T predstavljajo inovativno tehnologijo, ki žanje obilo zanimanja zlasti od leta 2010, ko so jih Carl June in sod. uspešno uporabili v prvi klinični raziskavi zdravljenja določenih B-celičnih limfomov, in sicer za kronično limfocitno levkemijo ter akutno limfoblastno levkemijo (25, 26). Učinkovitost teh CD19 CAR-T, usmerjenih proti antigenu (Ag) CD19, ki ga selektivno izražajo limfociti B, je bila neizpodbitna in v določenih primerih omogočila preživetje pacientov, ki so bili sicer obsojeni na smrt. Popolno remisijo so pogosto dosegli pri 70 do 97 % pacientov (27). Ti uspehi so vodili do prve registracije dveh ZNZ (Yescarta® in Kymriah®) na osnovi CAR-T v letu 2017 pri ameriški Agenciji za zdravila (FDA, Food and Drug Administration), malo kasneje pa še pri EMA.

Kratka CAR-T predstavlja dva pojma. CAR (*chimeric antigen receptor*) pomeni himerni antigenski receptor, črka T pa označuje limfocite T. CAR-T so torej limfociti T, v katere so z gensko manipulacijo vnesli gen za himerni antigenski receptor. Zakaj je ta kombinacija tako učinkovita? Naravni limfociti T so sposobni prepoznati tuje ali spremenjene Ag. Po aktivaciji se v limfocitih T aktivirajo mehanizmi, ki ubijejo ali kako drugače odstranijo okužene ali spremenjene celice, vendar je njihova naloga zelo obsežna. Za uspešno doživljenjsko obrambo nosijo naši limfociti T-celične receptorje, ki prepoznajo približno sto milijonov različnih Ag. Pripravljeni morajo biti namreč na odgovor, ne glede na »nešteto« po-



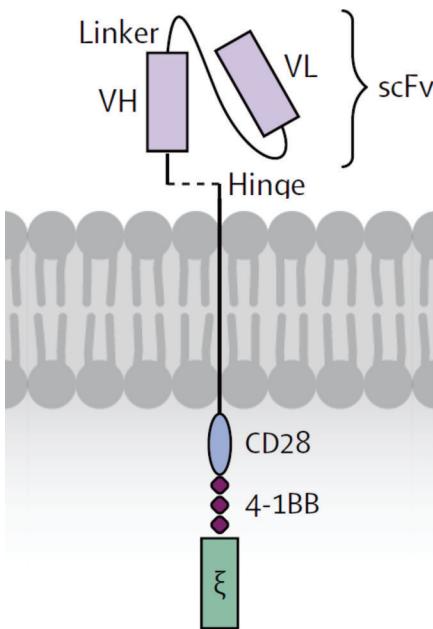
Slika 4: Pregled kliničnih raziskav zdravljenja z MSC po različnih indikacijah; prijeljeno po (24).

Figure 4: Overview of clinical studies using MSCs for various indications; adapted from (24).

tencialno različnih struktur Ag, ki lahko vdrejo v naše telo. Število limfocitov T, specifičnih za točno določen Ag, torej ne more biti visoko, zato se morajo ob vsaki aktivaciji močno namnožiti in klonsko aktivirati. Ta proces vključuje številne mehanizme, ki jih predvsem napredovali tumorji pogosto »zmanipulirajo«, da do odgovora ne pride (28). Z vnosom receptorja CAR lahko te omejitve presežemo. Specifičnost za določen tumorski Ag (npr. CD19 na malignih limfocitih B) se na tak način omogoči zelo velikemu številu limfocitov. Dodatno so receptorji CAR »oboroženi« z znotrajceličnimi signalizacijskimi domenami, ki po prepoznavi Ag močno aktivirajo limfocite in njihove naravne ubijalske sposobnosti.

Slika 5 prikazuje strukturo himernega antigenskega receptorja. Po uspešnem prepisu vstavljeni genske informacije se receptor CAR izrazi kot transmembranski receptor, sestavljen iz štirih domen: A) zunajcelične, ki prepozna tarčni Ag (scFv, *single chain variable fragment*), a) domene tečaja oz. zgloba (t. i. »hinge« regija), ki sega do membrane in omogoča gibljivost vezavne domene, c) transmembranske domene, ki stabilizira receptor na mestu, ter d) znotrajcelične signalizacijske domene, ki po vezavi CAR na tarčni Ag sproži aktivacijo limfocita T.

Narava tarčne molekule predstavlja enega od poglavitnih dejavnikov za uspešnost terapije CAR-T. Antigen CD19 je tako ključnega pomena za uspeh CAR-T pri omenjenih indikacijah. Od petih ZNZ na osnovi celic CAR-T, ki jih je odobrila FDA, so štiri usmerjene proti CD19 (Yescarta®, Kymriah®, Tecartus® in Breyanzi®). Zaenkrat je samo eno ZNZ, Abecma®, usmerjeno proti Ag BCMA (*B-cell maturation antigen*) za zdravljenje multiplega mieloma (29). Pomembnost tarče, ki jo napadejo celice CAR-T, se ne odraža le v učinkovitosti terapije, temveč v enaki meri v njeni varnosti. Terapija s celicami CAR-T je izredno agresivna, saj pride po prepoznavi Ag z receptorjem CAR do množične limfocitne aktivacije. Slednje pogosto vodi v sindrom sproščanja citokinov (CRS, *cytokine release syndrome*), ko imunske celice po aktivaciji začnejo izločati večje količine vnetnih citokinov, kar lahko vodi do resnejših zapletov (30). Če bi se tarčni antigen izražal na zdravih tkivih, bi lahko bila tovrstna aktivacija uničujoča, saj bi prišlo do t. i. »ON-target/OFF-tumor« toksičnosti (31). Antigen CD19 predstavlja skoraj idealno tarčo, saj ga izražajo limfociti B kot njihove prednike celice, ni pa izražen na KMC. Poboj zdravih limfocitov B se pri tem dokaj enostavno rešuje z dodajanjem imunoglobulinov (32). Velik del razvoja



- Zunajcelična Ag-vezavna domena
- Domena tečaja oz. zgoba omogoča večjo gibljivost vezavne domene
- Transmembranska domena
- Znotrajcelična signalizacijska domena

Slika 5: Shematska predstavitev strukture himernega antigenskega receptorja (CAR); povejeno po (24).

Figure 5: Schematic representation of chimeric antigen receptor (CAR) structure; adapted from (24).

bodočih CAR-T terapij je torej namenjen iskanju primernih tarčnih Ag in predstavlja tudi pomemben razlog, da trenutno še ni na voljo terapij s celicami CAR-T pri solidnih tumorjih (33).

4 UPORABA ZDRAVIL ZA NAPREDNO ZDRAVLJENJE PRI NAS

Začetki razvoja celičnih terapij v Sloveniji so se odvijali na Zavodu RS za transfuzijsko medicino (ZTM) že v času, ko klasifikacija tovrstnih zdravil še ni bila definirana in uzakonjena. Današnja izdelava ZNZ na ZTM je logična nadgradnja dejavnosti na področju preskrbe s krvjo ter področju tkiv in celic. Napredek v zadnjih letih je omogočil, da ZTM ni edini proizvajalec tovrstnih zdravil pri nas, saj jih izdelujejo tudi nekatera manjša podjetja (34, 35). Nedvomno pa je njegova vloga pri zagotavljanju ZNZ na nerutinski osnovi ključna za dostopnost najnaprednejših celičnih in genskih terapij slovenskim pacientom, predvsem v luči statusa zavoda kot javne institucije.

V Sloveniji je tako pacientom od leta 2014 na voljo terapija na osnovi ekstrakorporalne fotofereze (ECP). Gre za imu-

nomodulatorno terapijo, ki še vedno predstavlja pomemben alternativni terapevtski pristop za zdravljenje bolezni presadka proti gostitelju, po presaditvi KMC (36) in jo v določenih državah članicah že uvrščajo med ZNZ (37, 38). Do danes smo opravili že več tisoč postopkov ECP. Na osnovi nerutinske priprave od leta 2012 proizvajamo ZNZ na osnovi CD34⁺ KMC za zdravljenje akutne kardiomiopatije (39). Od leta 2018 pa izdelujemo tudi ZNZ na osnovi MSC, ki so namenjena različnim kliničnim partnerjem za zdravljenje akutne bolezni presadka proti gostitelju, poškodb hrbtenjače (40), različne namene v ortopediji in plastični kirurgiji ter za imunsко modulacijo po presaditvi solidnih organov (41). Ob koncu leta 2019 smo na ZTM pridobili aparat CliniMACS Prodigy®, namenjen izolaciji, gojenju in manipulaciji celic v zaprttem sistemu. Aparat uporabljamo za pomoč pri proizvodnji ZNZ na osnovi virusno specifičnih limfocitov T. Ti so namenjeni pacientom, ki jih ogrožajo ekspanzije vírusa Epstein-Barr, adenovírusa, vírusa citomegalije in drugih (42). Prvi uspeh pri nadzoru vírusnega bremena smo dosegli v lanskem letu (2021) s pripravki specifičnih limfocitov T proti vírusu Epstein-Barr, in sicer pri pediatričnem pacientu. Platforma CliniMACS Prodigy® je ključna tudi za pripravo ZNZ na osnovi celic CAR-T, kjer čakamo na začetek klinične raziskave Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani.

5 SKLEP

Na področju ZNZ se nahajamo v optimističnem času. Obdobje »pubertete« dojemanja celičnih in genskih terapij je za nami in od njih si ne obetamo več magičnih učinkov v smislu zdravila, ki bi zdravilo vse tegobe. Namesto tega smo s skupnimi naporji, tako v Sloveniji kot v tujini, pridobili dovolj predkliničnih in kliničnih izkušenj, da veliko bolje razumemo, kaj vse nam lahko ZNZ nudijo. Ključno je tudi zavedanje odgovornosti, ki jo proizvodnja in zdravljenje z ZNZ prinašata s seboj. Omenjene izkušnje in znanje so poglavitnega pomena za nadaljnji razvoj tega kompleksnega in izrazito interdisciplinarnega področja, kjer bosta poglavitno vlogo igrali farmacevtska in medicinska stroka. Pri tem ne bo pomembna le vloga farmacevtske industrije, temveč v enaki meri tudi vloga akademskih in bolnišničnih proizvodnih centrov ter manjših in srednje velikih biotehnoloških podjetij, ki bodo zaradi značilne butične proizvodnje nerutinsko izdelanih ZNZ in številnih drugih posebnosti (priprava za vsakega pacienta posebej, občutljivost rokovanja z živimi zdravili, roki uporabe idr.) lahko k razvoju tega področja veliko doprinesli.

6 LITERATURA

- Pearce KF, Hildebrandt M, Greinix H, Scheding S, Koehl U, Worel N, et al. Regulation of advanced therapy medicinal products in Europe and the role of academia. *Cytotherapy*. 2014;16(3):289-97.
- Abou-el-Enein M. Regulatory Landscape and Emerging Trends in Advanced Therapy Manufacturing: An EU Perspective. In: Gee AP, editor. *Cell Therapy: cGMP Facilities and Manufacturing*. Cham: Springer International Publishing; 2022. p. 41-55.
- Detela G, Lodge A. EU Regulatory Pathways for ATMPs: Standard, Accelerated and Adaptive Pathways to Marketing Authorisation. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2019;13:205-32.
- Iglesias-Lopez C, Agusti A, Vallano A, Obach M. Current landscape of clinical development and approval of advanced therapies. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2021;23:606-18.
- Izeta A, Herrera C, Mata R, Astori G, Giordano R, Hernandez C, et al. Cell-based product classification procedure: What can be done differently to improve decisions on borderline products? *Cytotherapy*. 2016;18(7):809-15.
- Coppens DGM, Hoekman J, De Bruin ML, Slaper-Cortenbach ICM, Leufkens HGM, Meij P, et al. Advanced therapy medicinal product manufacturing under the hospital exemption and other exemption pathways in seven European Union countries. *Cytotherapy*. 2020;22(10):592-600.
- Hills A, Awigena-Cook J, Genenz K, Ostertag M, Butler S, Eggimann AV, et al. An assessment of the hospital exemption landscape across European Member States: regulatory frameworks, use and impact. *Cytotherapy*. 2020;22(12):772-9 e1.
- Melton D. Chapter 2 - 'Stemness': Definitions, Criteria, and Standards. In: Lanza R, Atala A, editors. *Essentials of Stem Cell Biology (Third Edition)*. Boston: Academic Press; 2014. p. 7-17.
- Zakrzewski W, Dobrzynski M, Szymonowicz M, Rybak Z. Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10(1):68.
- Hocking AM. The Role of Chemokines in Mesenchymal Stem Cell Homing to Wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2015;4(11):623-30.
- Rippon HJ, Bishop AE. Embryonic stem cells. *Cell Prolif*. 2004;37(1):23-34.
- Copelan EA. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(17):1813-26.
- Müller AM, Huppertz S, Henschler R. Hematopoietic Stem Cells in Regenerative Medicine: Astray or on the Path? *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2016;43(4):247-54.
- Short B, Brouard N, Occhiodoro-Scott T, Ramakrishnan A, Simmons PJ. Mesenchymal stem cells. *Archives of Medical Research*. 2003;34(6):565-71.
- Andrzejewska A, Lukomska B, Janowski M. Concise Review: Mesenchymal Stem Cells: From Roots to Boost. *Stem Cells*. 2019;37(7):855-64.
- Li N, Hua J. Interactions between mesenchymal stem cells and the immune system. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2017;74(13):2345-60.
- Jiang W, Xu J. Immune modulation by mesenchymal stem cells. *Cell Proliferation*. 2020;53(1):e12712.
- Saeedi P, Halabian R, Imani Fooladi AA. A revealing review of mesenchymal stem cells therapy, clinical perspectives and Modification strategies. *Stem Cell Investig*. 2019;6:34.
- Wabik A, Jones PH. Switching roles: the functional plasticity of adult tissue stem cells. *The EMBO Journal*. 2015;34(9):1164-79.
- Silva-Carvalho AE, Rodrigues LP, Schiavinato JL, Alborghetti MR, Bettarello G, Simoes BP, et al. GVHD-derived plasma as a priming strategy of mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11(1):156.
- Park BW, Jung SH, Das S, Lee SM, Park JH, Kim H, et al. In vivo priming of human mesenchymal stem cells with hepatocyte growth factor-engineered mesenchymal stem cells promotes therapeutic potential for cardiac repair. *Sci Adv*. 2020;6(13):eaay6994.
- Han Y, Li X, Zhang Y, Han Y, Chang F, Ding J. Mesenchymal Stem Cells for Regenerative Medicine. *Cells*. 2019;8(8):886.
- Nancarrow-Lei R, Mafi P, Mafi R, Khan W. A Systemic Review of Adult Mesenchymal Stem Cell Sources and their Multilineage Differentiation Potential Relevant to Musculoskeletal Tissue Repair and Regeneration. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2017;12(8):601-10.
- Kabat M, Bobkov I, Kumar S, Grumet M. Trends in mesenchymal stem cell clinical trials 2004-2018: Is efficacy optimal in a narrow dose range? *Stem Cells Transl Med*. 2020;9(1):17-27.
- Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells in Chronic Lymphoid Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(8):725-33.

26. Grupp SA, Kalos M, Barrett D, Aplenc R, Porter DL, Rheingold SR, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2013;368(16):1509-18.
27. Singh AK, McGuirk JP. CAR T cells: continuation in a revolution of immunotherapy. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):e168-e78.
28. Binnewies M, Roberts EW, Kersten K, Chan V, Fearon DF, Merad M, et al. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. *Nat Med.* 2018;24(5):541-50.
29. Manier S, Ingegnere T, Escure G, Prodhomme C, Nudel M, Mitra S, et al. Current state and next-generation CAR-T cells in multiple myeloma. *Blood Rev.* 2022;100929.
30. Murthy H, Iqbal M, Chavez JC, Kharfan-Dabaja MA. Cytokine Release Syndrome: Current Perspectives. *Immunotargets Ther.* 2019;8:43-52.
31. Bonifant CL, Jackson HJ, Brentjens RJ, Curran KJ. Toxicity and management in CAR T-cell therapy. *Mol Ther Oncolytics.* 2016;3:16011.
32. Hill JA, Giralt S, Torgerson TR, Lazarus HM. CAR-T - and a side order of IgG, to go? - Immunoglobulin replacement in patients receiving CAR-T cell therapy. *Blood Rev.* 2019;38:100596.
33. Schmidts A, Maus MV. Making CAR T Cells a Solid Option for Solid Tumors. *Frontiers in Immunology.* 2018;9.
34. Zivec K, Veber M, Pizem J, Jez M, Bozikov K, Svaiger U. Intraoperative Intradermal Application of Stromal Vascular Fraction into the Abdominal Suture Line: Histological Analysis of Abdominal Scar Tissue. *Aesthetic Plast Surg.* 2022.
35. Haque Chowdhury H, Hawlina S, Gabrijel M, Trkov Bobnar S, Kreft M, Lenart G, et al. Survival of castration-resistant prostate cancer patients treated with dendritic-tumor cell hybridomas is negatively correlated with changes in peripheral blood CD56(bright) CD16(-) natural killer cells. *Clin Transl Med.* 2021;11(8):e505.
36. Perfetti P, Carlier P, Strada P, Gualandi F, Occhini D, Van Lint MT, et al. Extracorporeal photopheresis for the treatment of steroid refractory acute GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42(9):609-17.
37. Ahrens N, Geissler EK, Witt V, Berneburg M, Wolff D, Hirt SW, et al. European Reflections on New Indications for Extracorporeal Photopheresis in Solid Organ Transplantation. *Transplantation.* 2018;102(8):1279-83.
38. Hänel V, Brosig A-M, Ehrenschwender M, Burkhardt R, Offner R, Ahrens N. Apoptosis induction by extracorporeal photopheresis is enhanced by increasing the 8-methoxypsoralen concentration and by replacing plasma with saline. *Transfusion.* 2021;61(10):2991-9.
39. Vrtovec B, Poglajen G, Sever M, Zemljic G, Frljak S, Cerar A, et al. Effects of Repetitive Transendocardial CD34⁺ Cell Transplantation in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *Circulation Research.* 2018;123(3):389-96.
40. Jug M, Švajger U, Lezać L, Sočan A, Sever M, Zver S, et al. Homing of mesenchymal stem cells after acute traumatic cervical spinal cord injury – a case report. *Cytotherapy.* 2020;22(5):S89-S90.
41. Veceric-Haler Z, Koč N, Sever M, Zver S, Svaiger U, Pozenel P, et al. Case Report: Capillary Leak Syndrome With Kidney Transplant Failure Following Autologous Mesenchymal Stem Cell Therapy. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:708744.
42. Houghtelin A, Bolland CM. Virus-Specific T Cells for the Immunocompromised Patient. *Frontiers in Immunology.* 2017;8.

NOVE MOŽNOSTI ZDRAVLJENJA SPINALNE MIŠIČNE ATROFIJE

NEW OPTIONS FOR THE TREATMENT OF SPINAL MUSCULAR ATROPHY

AVTOR / AUTHOR:

izr. prof. dr. Aleš Berlec, mag. farm.

Odsèk za biotehnologijo, Institut »Jožef Stefan«,
Jamova 39, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: ales.berlec@ijs.si

1 SPINALNA MIŠIČNA ATROFIJA: KLINIČNA SLIKA IN VZROKI

Spinalna mišična atrofija (SMA) je autosomna recesivna živčno-mišična bolezen, ki vključuje progresivno degeneracijo motoričnih nevronov a v hrbitenjači. Klinično se kaže kot napredujoča oslabelost skeletnih in dihalnih mišic, kar vodi v atrofijo mišic in znatno prizadetost, vključno s težavami s hranjenjem in dihanjem. SMA je ena izmed najpo-

POVZETEK

Spinalna mišična atrofija (SMA) je autosomna recesivna živčno-mišična bolezen, ki je posledica progresivne degeneracije motoričnih nevronov a v hrbitenjači. SMA povzročajo mutacije v genu *SMN1*, ki vodijo do izgube izražanja proteina SMN, kar se lahko delno kompenzira z izražanjem iz gena *SMN2*. Odobritev treh novih zdravil, ki omogočajo bistveno manjšo umrljivost in hitrejše doseganje motoričnih mejnikov pri bolnikih, je imela v zadnjem času velik vpliv na potek bolezni. Protismiseln oligonukleotid nusinersen in majhna molekula risdiplam spodbujata vgradnjo eksona 7 v mRNA *SMN2* in s tem povečata tvorbo SMN. Onasemnogen abeparvovek je gensko zdravilo, ki za dostavo gena divjega tipa *SMN1* v celice motoričnih nevronov uporablja kapsido adeno-povezanega virusa 9. Pri vseh zdravilih je potrebno z zdravljenjem pričeti čim hitreje po diagnozi. V prihodnje bo pomemben razvoj novih zdravil, ki se ne bodo osredotočala samo na centralni živčni sistem, temveč tudi na periferne posledice bolezni.

KLJUČNE BESEDE:

nusinersen, onasemnogen abeparvovek, risdiplam, spinalna mišična atrofija, zdravljenje

ABSTRACT

Spinal muscular atrophy (SMA) is an autosomal recessive neuromuscular disease resulting from progressive degeneration of α-motor neurons in the spinal cord. SMA is caused by mutations in the *SMN1* gene that lead to the loss of SMN expression, which may be partially compensated by expression from the *SMN2* gene. The course of the disease has recently been greatly influenced by the approval of three new drugs that enable a significant reduction in mortality and faster achievement of motor milestones in patients. Antisense oligonucleotide nusinersen and small molecule risdiplam promote the incorporation of exon 7 into *SMN2* mRNA, thereby increasing SMN formation. Onasemnogen abeparvovek is a gene therapy that uses the capsid of adeno-associated virus 9 to deliver the wild-type *SMN1* gene into motor neuron cells. For all drugs, treatment should be started as soon as possible after diagnosis. In the future, it will be important to



develop new drugs that focus not only on the central nervous system, but also on the peripheral consequences.

KEY WORDS:

nusinersen, onasemnogen abeparvovek, risdiplam, spinal muscular atrophy, treatment

gostejših avtosomno recesivnih bolezni in avtosomna recesivna bolezen z najvišjo stopnjo umrljivosti v otroštvu (1). Bolezen prenaša eden od 40–67 odraslih, zanjo pa zboli eden od 11.000 novorojenih otrok (2).

SMA je heterogena bolezen in njena klinična slika obsega širok razpon simptomov. Glede na starost ob nastopu in dosežene motorične mejnike jo lahko razvrstimo v štiri podtipe, od najhujšega SMA I do najblažjega SMA IV (3). Bolniki s SMA I nikoli ne morejo zavzeti sedečega položaja, klinični začetek bolezni pa se pojavi pred starostjo šestih mesecev, pri čemer so spontani gibi zmanjšani, vzorec dihanja pa je paradoksalen. Pričakovana življenjska doba bolnikov, povezana z odpovedjo dihalnih mišic, je krajsa od dveh let. Potek bolezni pri SMA II je blažji z začetkom med šestimi in 18 meseci. Bolniki lahko sedijo, vendar ne morejo samostojno hoditi. Razvijejo prizadetost dihal, ki pred odraščlostjo običajno zahteva uporabo neinvazivne ventilacije. Značilni so tudi ortopedski zapleti, kot so huda skolioza in sklepne kontrakture. SMA III in IV sta najblažji oblici, saj pri njiju bolezen nastopi kasneje, bolniki so sposobni samostojne hoje, klinični potek bolezni pa je spremenljiv. Pri SMA IV običajno ne pride do življenjsko nevarnih zapletov (3).

SMA povzročajo mutacije v genu *SMN1* (***S*urvival *M*otor *N*euron 1** oz. preživetveni motonevron 1), ki vodijo do izgube izražanja proteina SMN. Izgubo delno nadomesti izražanje paralognega gena *SMN2*, ki se od *SMN1* razlikuje po enonukleotidnem polimorfizmu v eksonu 7 (4). Sprememba nukleotida povzroči izločitev eksona 7 v večini transkriptov *SMN2* (skoraj 90 %), medtem ko je nastali protein brez eksona 7 (*SMNΔ7*) nestabilen in se hitro razgradi. Na stopnjo resnosti bolezni vpliva število kopij gena *SMN2*, pri čemer manjše število kopij ustreza hujšemu poteku bolezni. Na klinično sliko bolezni vpliva dejstvo, da se protein SMN ne izraža samo v nevronih, ampak tudi v drugih celicah in opravlja pomembno vlogo v celični homeostazi, ki vključuje sestavljanje izrezovalno-povezovalnega kompleksa, endocitozo in prenos proteinov (5).

Na potek bolezni je imela v zadnjem času velik vpliv odobritev treh novih zdravil, kar nekateri označujejo kar za

terapevtsko revolucijo, saj le-ta omogočajo bistveno manjšo umrljivost in večjo zastopanost blažjih oblik bolezni (6).

2 NOVI NAČINI ZDRAVLJENJA

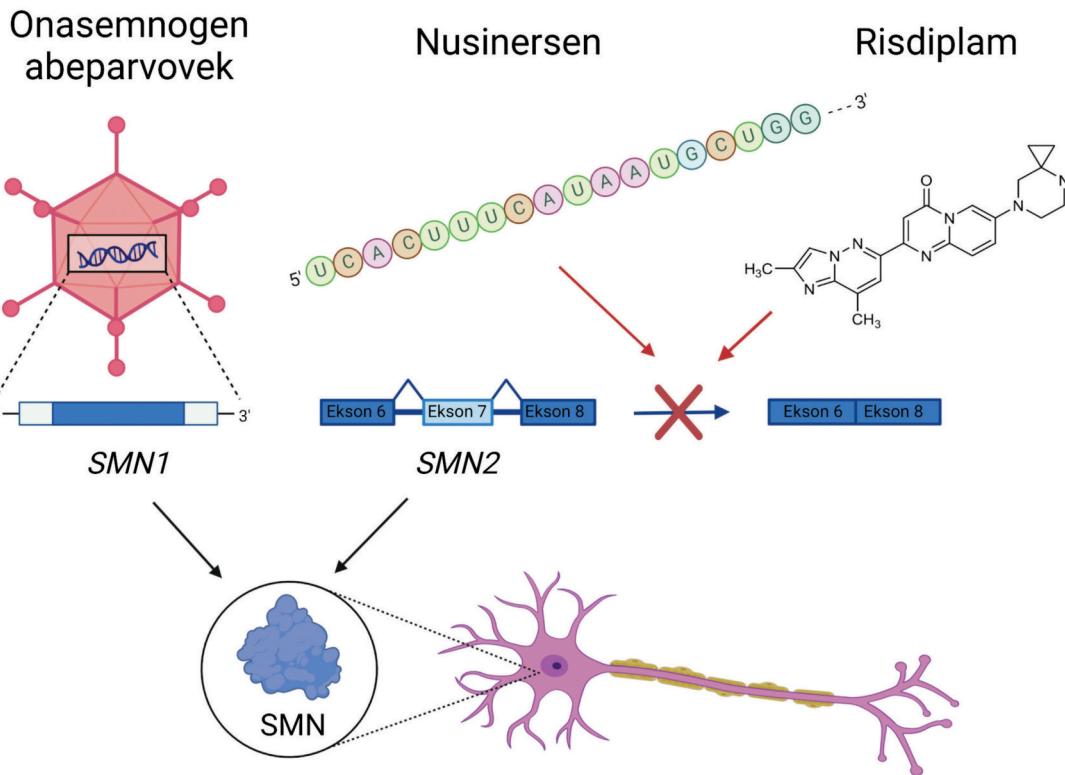
2.1 NUSINERSEN

Manipulacija vzorca spajanja (*splicing*) gena *SMN2* ima lahko za posledico popolnoma funkcionalen protein SMN, kar je v različnih eksperimentalnih modelih prispevalo k pomembnemu izboljšanju preživetja in patologije bolezni. Pri zdravljenju so se zato osredotočili na ciljanje regulatornih elementov spajanja RNA, ki spodbujajo vključitev eksona 7 na transkriptu gena *SMN2*. Prvo odobreno zdravilo za SMA je bil protismiseln oligonukleotid nusinersen (7). Protismiseln oligonukleotid je kratka enoveržna DNA, ki je komplementarna tarčni mRNA, ki jo lahko veže in s tem vpliva na njeno regulacijo (slika 1). Izključitev eksona 7 iz transkripta *SMN2* ureja odsek introna 7, imenovan dušilec intronskega spajanja N1 (*Intronic Splicing Silencer* N1, ISS-N1), ki se nahaja neposredno za mestom spajanja eksona 7 (8). Nusinersen se veže na ISS-N1 in zavira delovanje drugih dejavnikov spajanja, kar spodbuja vgradnjo eksona 7 v mRNA (7).

Nusinersen je decembra 2016 po uspešno izvedenih kliničnih raziskavah odobrila ameriška Agencija za hrano in zdravila (FDA), junija 2017 pa še Evropska agencija za zdravila (EMA). Nusinersen ne prehaja skozi krvno-možgansko pregrado, zato so ga v vseh kliničnih raziskavah aplicirali intratekalno (tj. v subarahnoidni prostor v hrbtenični kanal) (3) .

ALI STE VEDEL?

- Spinalna mišična atrofija je ena izmed najpogostejših avtosomnih recesivnih bolezni in avtosomna recesivna bolezen z najvišjo stopnjo umrljivosti v otroštvu.
- Spinalno mišično atrofijo povzročajo mutacije v genu *SMN1*, ki vodijo do izgube izražanja proteina SMN.
- Tri nova zdravila, nusinersen, risdiplam in onasemnogen abeparvovek, omogočajo bistveno manjšo umrljivost in večjo zastopanost blažjih oblik bolezni.
- Za uspešno zdravljenje spinalne mišične atrofije sta ključna čim zgodnejša diagnoza in začetek zdravljenja.



Slika 1: Tri odobrena zdravila za zdravljenje spinalne mišične atrofije in shematski prikaz njihovega delovanja. Slika je bila pripravljena s programom Biorender.

Figure 1: Three approved drugs for the treatment of spinal muscular atrophy and schematic depiction of their action. The figure was prepared with Biorender.

V randomizirani, dvojno slepi, kontrolirani klinični raziskavi III. faze ENDEAR (NCT02193074), ki je bila izvedena v letih 2014–2016, so ocenili varnost in klinično učinkovitost nusinersena pri 121 dojenčkih, pri katerih se je SMA pojavila med rojstvom in sedmim mesecem starosti (9). Ob vmesni analizi podatkov so dojenčki, zdravljeni z nusinersenom, dosegli bistveno večji napredek v kategorijah nevrološkega pregleda motoričnih mejnikov po Hammersmithu (**Hammersmith Infant Neurological Examination**, HINE) kot dojenčki v kontrolni skupini (41 % proti 0 %, $p < 0,001$). Poleg tega sta se v skupini, zdravljeni z nusinersenom, izboljšala preživetje in zmanjšala potreba po trajni mehanski ventilaciji. Šest od 73 zdravljenih bolnikov je v obdobju enega leta zdravljenja doseglo neodvisno sedenje (9).

V drugo klinično raziskavo III. faze CHERISH (NCT02292537) so bili vključeni nekoliko starejši otroci s kasnejšim pojavom SMA (10). Raziskavo so izvedli med leti 2014–2017 in je vključevala 126 otrok med tretjim in četrtem letom starosti. Ob vmesni analizi podatkov po 15 mesecih zdravljenja so v skupini, ki je prejemala nusinersen,

opazili povprečno zvišanje ocene funkcionske motorične sposobnosti po Hammersmithu za 4,0 točke v primerjavi s povprečnim znižanjem za 1,9 točke v kontrolni skupini ($p < 0,001$). V končni analizi po 15 mesecih zdravljenja so opazili zvišanje ocene funkcijskih motoričnih sposobnosti za skupno 3,0 točke pri 57 % bolnikov z nusinersenom v primerjavi s 26 % bolnikov v kontrolni skupini (10). Na podlagi zgoraj opisanih ugodnih rezultatov so obe raziskavi predčasno prekinili in bolnike vključili v odprto podaljšano raziskavo SHINE (NCT02594124), da bi ocenili dolgoročno varnost, prenašanje in klinične učinke nusinersena. Vmesna analiza po več kot treh letih zdravljenja je pokazala nadaljevanje koristi nusinersena na motorične sposobnosti, pri čemer je bil učinek večji, če so prvi odmerek prejeli mlajši bolniki. Do podobne ugotovitve so prišli tudi v vmesni odprtji študiji NURTURE (NCT02386553), kjer so poudarili pomen proaktivnega zdravljenja z nusinersenom takoj po postavitvi genetske diagnoze pri dojenčkih s simptommi in utemeljili nujnost uvedbe presejalnega testiranja novorojenčkov (11).

2.2 RISDIPLAM

Risdiplam je majhna molekula za zdravljenje SMA, ki jo je FDA odobrila leta 2020 in EMA leta 2021 (12). Risdiplam cilja podobno molekulsko tarčo kot nusinersen (slika 1). Deluje kot modulator spajanja *SMN2*, pri čemer se neposredno veže na pre-mRNA *SMN2* na dveh mestih, in sicer na zaporedje ojačevalca eksona v eksonu 7 in na mesto 5' spajanja introna 7 (13). Risdiplam stabilizira ribonukleoproteinski kompleks, spodbuja vključitev eksona 7 in poveča tvorbo funkcionalnega proteina SMN. Sposobnost specifične vezave risdiplama na dve mesti pre-mRNA *SMN2* zmanjša njegovo možnost delovanja na druge pre-mRNA in s tem prepreči neželene učinke. Predklinične raziskave so pokazale, da lahko risdiplam doseže centralni živčni sistem in periferne organe ter povzroči znatno povečanje proteina SMN v krvi, možganih in mišicah. Ena od prednosti te učinkovine je možnost peroralnega načina jemanja. Poleg tega sistemski porazdelitev omogoča delovanje tudi v drugih tkivih, ne samo v nevronih centralnega živčevja.

V klinični raziskavi I. faze na 25 zdravih prostovoljcih (NCT02633709) so potrdili varnost, določili optimalni odmerek in pokazali, da risdiplam poveča razmerje mRNA *SMN2*/*SMNΔ7* v odvisnosti od odmerka (14), kar je predstavljalo osnovo za nadaljnje raziskave II/III. faze. V klinično raziskavo II/III. faze FIREFISH (NCT02913482) so vključili 21 dojenčkov s SMA I, starih od 1 do 7 mesecev, ki so prejemali bodisi nižji (0,08 mg risdiplama na kg telesne mase na dan) ali višji odmerek (0,20 mg risdiplama na kg telesne mase na dan). Z višjim odmerkom so dosegli višjo koncentracijo proteina SMN v krvi. Pri višji koncentraciji je sedem dojenčkov lahko sedelo brez opore vsaj pet sekund (vnaprej določen razvojni mejnik), medtem ko v skupini z nižjim odmerkom to ni uspelo nobenemu (15). Raziskava se zato nadaljuje z višjim odmerkom, pri čemer spremljajo dolgotrajnejšo učinkovitost risdiplama.

V klinični raziskavi II/III. faze SUNFISH (NCT02908685) so ocenjevali varnost, prenašanje in učinkovitost pri bolnikih s SMA tipa II in III, starih od 2 do 25 let. V prvem delu raziskave so pri 51 bolnikih ocenili varnost, farmakodinamiko, farmakokinetiko in optimalno odmerjanje risdiplama, medtem ko so njegovo učinkovitost v primerjavi s placebom preskušali v drugem delu. V drugem delu so pri zdravljenju z risdiplamom dosegli bistveno izboljšanje motoričnih sposobnosti v primerjavi s placebom (16). Skrbniki in bolniki v zdravljeni skupini so poročali o izboljšanju neodvisnosti pri opravljanju vsakodnevnih dejavnosti.

V teku je še več kliničnih raziskav risdiplama III. faze, pri čemer v raziskavi JEWELFISH (NCT03032172) proučujejo

učinke risdiplama pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z drugimi terapijami, v raziskavi RAINBOWFISH (NCT03779334) pa proučujejo učinke risdiplama pri dojenčkih s predsimptomatsko SMA, ki so bili pri prvem odmerku mlajši od 6 tednov.

2.3 ONASEMNOGEN ABEPARVOVEK

Vzrok za SMA je okvara le enega gena, ki vodi do izgube proteina SMN. Dobro možnost za zdravljenje zato predstavlja nadomestno gensko zdravljenje. Onasemnogen abeparvovek (17) uporabljamo za nadomestno zdravljenje z genom *SMN1*, ki za dostavo gena divjega tipa *SMN1* v celice motoričnih nevronov uporablja kapsido adeno-povezanega virusa 9 (**A**deno-**A**sociated **V**irus 9, AAV9), ki se v organizmu ne more replicirati (slika 1) (18). Vektor AAV9, ki nosi komplementarno rekombinantno DNA proteina *SMN1* pod nadzorom hibridnega promotorja (cito-megalovirusni ojačevalc/kokošji-β-aktin promotor), lahko po intravenski aplikaciji preide skozi krvno-možgansko pregrado in učinkovito transducira ciljne celice v osrednjem živčevju, vključno z motoričnimi nevroni v hrbtnači, in omogoči trajno izražanje proteina SMN. Glavna prednost tega pristopa je, da je za zdravljenje potreben enkratni odmerek, ki vodi do sistemskega izražanja proteina SMN (19). FDA je onasemnogen abeparvovek odobrila leta 2019, EMA pa mu je podelila pogojno dovoljenje za promet leta 2020.

Klinično raziskavo I. faze so z onasemnogen abeparvovekom izvedli na 15 dojenčkih, obolelih za SMA I. Onasemnogen abeparvovek so jim vbrizgali kot enkratno intravensko injekcijo v dveh različnih odmerkih, nižjem ($6,7 \times 10^{13}$ vektorskih genomov na kg) ali višjem ($2,0 \times 10^{14}$ vektorskih genomov na kg). Vsi bolniki so preživeli do 20. meseca. Pri višjem odmerku je prišlo do hitrega izboljšanja motoričnih sposobnosti. Enajst bolnikov je doseglo motorični mejnik sedenja brez pomoči, medtem kot sta dva lahko brez pomoči tudi hodila (20).

Cilj klinične odprte multicentrične raziskave III. faze STR1VE (NCT03306277) je bila ocena varnosti in učinkovitosti onasemnogen abeparvoveka pri 22 simptomatskih dojenčkih s SMA I, starih manj od 6 mesecev, ki so v genomu vsebovali eno ali dve kopiji gena *SMN2*. Učinkovitost so primerjali s preteklimi podatki 23 dojenčkov, ki niso prejemali zdravljenja. Trinajst dojenčkov (59 %) je lahko funkcionalno sedelo vsaj 30 sekund pri 18 mesecih starosti, kar v kontrolni skupini ni uspelo nobenemu. Dvajset bolnikov (91 %) ni potrebovalo respiratorne podpore do 14. meseca starosti v primerjavi s šestimi v kontrolni skupini (26 %) (21). Glavni



neželeni učinek zdravljenja z onasemnogen abeparvovekom je hepatotoksičnost, kar v večini primerov zahteva tudi hkratno zdravljenje s prednizolonom (6).

3 OSTAŁE UČINKOVINE V KLINIČNIH RAZISKAVAH

Branaplam je majhna molekula, ki podobno kot risdiplam deluje kot modulator spajanja *SMN2*, saj stabilizira kompleks mRNA z dejavniki spajanja, s čimer preprečuje izločitev eksona 7. Pri aplikaciji branaplama mišim s SMA so opazili od odmerka odvisno povečanje vključenosti eksona 7 in izražanja proteina SMN, hkrati pa je prišlo tudi do povečanja telesne mase in podaljšanja življenjske dobe miši (22). Klinična raziskava I/II. faze na ljudeh se je začela leta 2015 (NCT02268552) na pediatričnih bolnikih s SMA, mlajših od 6 mesecev, z dvema genomskima kopijama *SMN2*. Nove terapije se poleg delovanja na tarče v nevronih osredotočajo tudi na krepitev mišic pri bolnikih. Reldesemtiv je nizkomolekularni selektivni aktivator troponina v skeletnih mišicah. Deluje tako, da poveča afiniteto troponina C do kalcija, poveča občutljivost sarkomer za delovanje kalcija in okrepi krčenje mišic (23). Njegovo varnost so potrdili v klinični raziskavi I. faze. V dvojno slepi, randomizirani, s placebo kontrolirovanji klinični raziskavi II. faze (NCT02644668) na 70 bolnikih s SMA II do SMA IV so proučili učinek reldesemtiva na funkcionalne in dihalne zmogljivosti bolnikov. Reldesemtiv so aplicirali peroralno v dveh različnih odmerkih (150 mg dvakrat dnevno, 450 mg dvakrat dnevno). V skupini z višjimi odmerki so opazili trend izboljšanja pri šestmurnem testu hoje in pri maksimalnem tlaku izdiha (24). SRK-015 je monoklonsko protitelo, ki selektivno zavira miostatin, spodbuja rast in diferenciacijo mišičnih celic ter izboljša mišično moč pri miših s SMA (25). V klinični raziskavi I. faze (NCT02644777) so potrdili njegovo varnost in dobro prenašanje, medtem ko klinična raziskava II. faze TOPAZ (NCT03921528), ki vključuje 58 bolnikov s SMA II in SMA III, starih od dveh do 21 let, še poteka.

4 SKLEP

Zdravljenje SMA predstavlja področje medicine, ki je v zadnjem obdobju doživelvo obsežno razširitev terapevtskih

možnosti z uspešnim kliničnim odzivom. Tri trenutno odobrena zdravila za zdravljenje SMA (februar 2022), nusinersen, risdiplam in onasemnogen abeparvovek, omogočajo zdravljenje bolezni, ki je prej veljala za neozdravljivo, s čimer dajejo upanje tako bolnikom kot njihovim svojcem. Zdravila spreminjajo potek bolezni, kot je bil poznan do sedaj, saj podaljšujejo življenjsko dobo in izboljšujejo nevro-mišične simptome, pri čemer je ključnega pomena čim hitrejši začetek zdravljenja.

Kljub velikemu uspehu pa je potrebno omeniti, da trenutno zdravljenje ne prinaša ozdravitve, saj bolniki še vedno potrebujejo dolgotrajni skrb in nego. Poleg tega so zdravila manj učinkovita pri bolnikih, pri katerih bolezen diagnostirajo pozneje v življenju ali pa se kaže z blažjimi simptomi. Omeniti je potrebno tudi visoke stroške zdravljenje, ki omejujejo njegovo splošno dostopnost. Nusinersen stane do 110.000 EUR na odmerek, kar predstavlja 665.000 EUR prvo leto in nato 330.000 EUR vsako naslednje leto. Onasemnogen abeparvovek stane 1.900.000 EUR, pri čemer je potreben le en odmerek, medtem ko zdravljenje z risdiplamom stane do 300.000 EUR na leto, v odvisnosti od potrebnega odmerka (6).

V prihodnje bo zato zelo pomemben razvoj novih zdravil, ki se ne bodo osredotočala samo na centralni živčni sistem, ampak tudi na periferne posledice bolezni, kar bo omogočilo dodatno izboljšanje kakovosti življenja. V predkliničnih in kliničnih raziskavah so zato že pristopi, ki niso povezani z delovanjem na protein SMN, ampak se osredotočajo na poti celične razgradnje proteinov, delujejo na citoskelet, mišice, nevro-mišični stik in izkazujejo nevroprotективno delovanje.

5 LITERATURA

1. Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *Lancet Neurol.* 2012;11(5):443-52.
2. Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, Akmaev VR, Zhou Z, Rohlf EM, et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. *Eur J Hum Genet.* 2012;20(1):27-32.
3. Messina S, Sframeli M. New treatments in spinal muscular atrophy: Positive results and new challenges. *J Clin Med.* 2020;9(7).
4. Monani UR, Lorson CL, Parsons DW, Prior TW, Androphy EJ, Burghes AH, et al. A single nucleotide difference that alters splicing patterns distinguishes the SMA gene *SMN1* from the copy gene *SMN2*. *Hum Mol Gen.* 1999;8(7):1177-83.

5. Hamilton G, Gillingwater TH. Spinal muscular atrophy: going beyond the motor neuron. *Trends Mol Med.* 2013;19(1):40-50.
6. Chatow H, Faller KME, Huang YT, Gillingwater TH. Spinal muscular atrophy: From approved therapies to future therapeutic targets for personalized medicine. *Cell Rep Med.* 2021;2(7):100346.
7. Corey DR. Nusinersen, an antisense oligonucleotide drug for spinal muscular atrophy. *Nat Neurosci.* 2017;20(4):497-9.
8. Hua Y, Vickers TA, Okunola HL, Bennett CF, Krainer AR. Antisense masking of an hnRNP A1/A2 intronic splicing silencer corrects SMN2 splicing in transgenic mice. *Am J Hum Gen.* 2008;82(4):834-48.
9. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2017;377(18):1723-32.
10. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2018;378(7):625-35.
11. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu WL, Crawford TO, Finkel RS, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord.* 2019;29(11):842-56.
12. Dhillon S. Risdiplam: First Approval. *Drugs.* 2020;80(17):1853-8.
13. Sivaramakrishnan M, McCarthy KD, Campagne S, Huber S, Meier S, Augustin A, et al. Binding to SMN2 pre-mRNA-protein complex elicits specificity for small molecule splicing modifiers. *Nat Comm.* 2017;8(1):1476.
14. Sturm S, Gunther A, Jaber B, Jordan P, Al Kotbi N, Parkar N, et al. A phase 1 healthy male volunteer single escalating dose study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of risdiplam (RG7916, RO7034067), a SMN2 splicing modifier. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(1):181-93.
15. Baranello G, Darras BT, Day JW, Deconinck N, Klein A, Masson R, et al. Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2021;384(10):915-23.
16. Mercuri E, Barisic N, Boespflug-Tanguy O, Deconinck N, Kostera-Pruszczak A, Masson R, et al. SUNFISH Part 2: Efficacy and Safety of Risdiplam (RG7916) in Patients with Type 2 or Non-Ambulant Type 3 Spinal Muscular Atrophy (SMA) (1260). *Neurology.* 2020;94(15 Supplement):1260.
17. Hoy SM. Onasemnogene Abeparvovec: First Global Approval. *Drugs.* 2019;79(11):1255-62.
18. Valori CF, Ning K, Wyles M, Mead RJ, Grierson AJ, Shaw PJ, et al. Systemic delivery of scAAV9 expressing SMN prolongs survival in a model of spinal muscular atrophy. *Sci Transl Med.* 2010;2(35):35ra42.
19. Meyer K, Ferraiuolo L, Schmelzer L, Braun L, McGovern V, Likhite S, et al. Improving single injection CSF delivery of AAV9-mediated gene therapy for SMA: a dose-response study in mice and nonhuman primates. *Mol Ther.* 2015;23(3):477-87.
20. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med.* 2017;377(18):1713-22.
21. Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, Connolly AM, Crawford TO, Darras BT, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STR1VE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2021;20(4):284-93.
22. Palacino J, Swalley SE, Song C, Cheung AK, Shu L, Zhang X, et al. SMN2 splice modulators enhance U1-pre-mRNA association and rescue SMA mice. *Nat Chem Biol.* 2015;11(7):511-7.
23. Cheng AJ, Hwee DT, Kim LH, Durham N, Yang HT, Hinken AC, et al. Fast skeletal muscle troponin activator CK-2066260 increases fatigue resistance by reducing the energetic cost of muscle contraction. *J Physiol.* 2019;597(17):4615-25.
24. Rudnicki SA, Andrews JA, Duong T, Cockcroft BM, Malik FI, Meng L, et al. Reldesemtiv in Patients with Spinal Muscular Atrophy: a Phase 2 Hypothesis-Generating Study. *Neurotherapeutics.* 2021;18(2):1127-36.
25. Long KK, O'Shea KM, Khairallah RJ, Howell K, Paushkin S, Chen KS, et al. Specific inhibition of myostatin activation is beneficial in mouse models of SMA therapy. *Hum Mol Gen.* 2019;28(7):1076-89.

ZDRAVLJENJE KORONAVIRUSNE BOLEZNI 19 Z ZDRAVILI

OVERVIEW OF COVID-19 THERAPEUTICS

AVTORICA / AUTHOR:

asist. Tina Morgan, mag. farm., spec.

Klinika Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: tina.morgan@klinika-golnik.si

ALI STE VEDEL?

- Pri zdravljenju covid-a-19 ne moremo govoriti o zdravilih nasploh, ampak ločimo protivirusna in protivnetra zdravila.
- Uspešnejši smo pri zdravljenju blage kot pri zdravljenju napredovale bolezni, ne znamo pa zanesljivo napovedati, kdo bo zbolel s težko obliko.
- Korist zdravil ocenujemo na podlagi ustrezno velikih (navadno vsaj nekaj 100 pacientov), kontroliranih in randomiziranih kliničnih raziskav.
- Cepljenje učinkovito prepreči hospitalizacije in kritično bolezen, tudi če slabo preprečuje okužbe.

1 PANDEMIJA, NESLUTEN ZNANSTVENI RAZVOJ IN STRANPOTI

V času pandemije koronavirusne bolezni 19 (covid-a-19) smo bili priča družbenim pojavom neslutenih razsežnosti, ki segajo še dlje od pomena biomedicinskih odkritij. Kljub

POVZETEK

Za razumevanje vloge zdravil za zdravljenje koronavirusne bolezni 19 je pomembno poznati patofiziološko osnovo delitve na zgodnjo fazo bolezni, ko zamejujemo širjenje virusne okužbe, in pozno fazo, ko ugodne izide dosežemo z blaženjem vnetja. Najuspešnejše protivirusne učinkovine so peroralni nirmatrelvir z ritonavirjem ter remdesivir in monoklonska protitelesa proti SARS-CoV-2 za parenteralno uporabo, peroralni molnupiravir pa je manj učinkovit. Najširše preskušeni protivnetni učinkovini sta deksametazon in zaviralec IL-6 tocilizumab. Druge protivnetne učinkovine, baricitinib oz. tofakinib in anakinra, izkazujejo zelo dobre klinične izide, vendar dokazane le v eni raziskavi. Mutacija virusa v obliko, ki redko povzroča nebrzdano vnetje, pomeni, da verjetno ne bomo dočakali novih uporabnih izidov velikih raziskav na tem področju.

KLJUČNE BESEDE:

covid-19, protivirusna zdravila, protivnetra zdravila

ABSTRACT

The underlying pathophysiologic evolution of the disease from the predominantly viral infection-driven phase to the late, immune-mediated phase is important in the assessment of the role of medications against COVID-19. The best results can be expected from the orally used nirmatrelvir coformulated with ritonavir, the intravenously used remdesivir and the anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibodies. The oral antiviral molnupiravir is less effective. When treating the fully developed disease, the most widely tested medications are dexamethasone and tocilizumab. Other anti-inflammatory treatments, baricitinib, tofacitinib or anakinra, have been shown to express very good clinical endpoints, which were however proven in a single clinical trial. The virus mutating to a variant less likely to cause typical presentation with severe immunological derangements probably will prevent us from gaining further knowledge in this area of therapeutics.

KEY WORDS:

covid-19, antiviral medications, anti-inflammatory medications



rušilni moči pretresa svetovnih razsežnosti je bilo za strokovnjake vznemirljivo opazovati in implementirati rezultate znanstvenega napredka. Pozitivno so izstopali npr. hitro sekveniranje virusnega dednega zapisa in razvoj nove tehnologije cepiv do klinično uporabnega zdravila v manj kot letu dni (cepiva na podlagi tehnologije mRNA) (1).

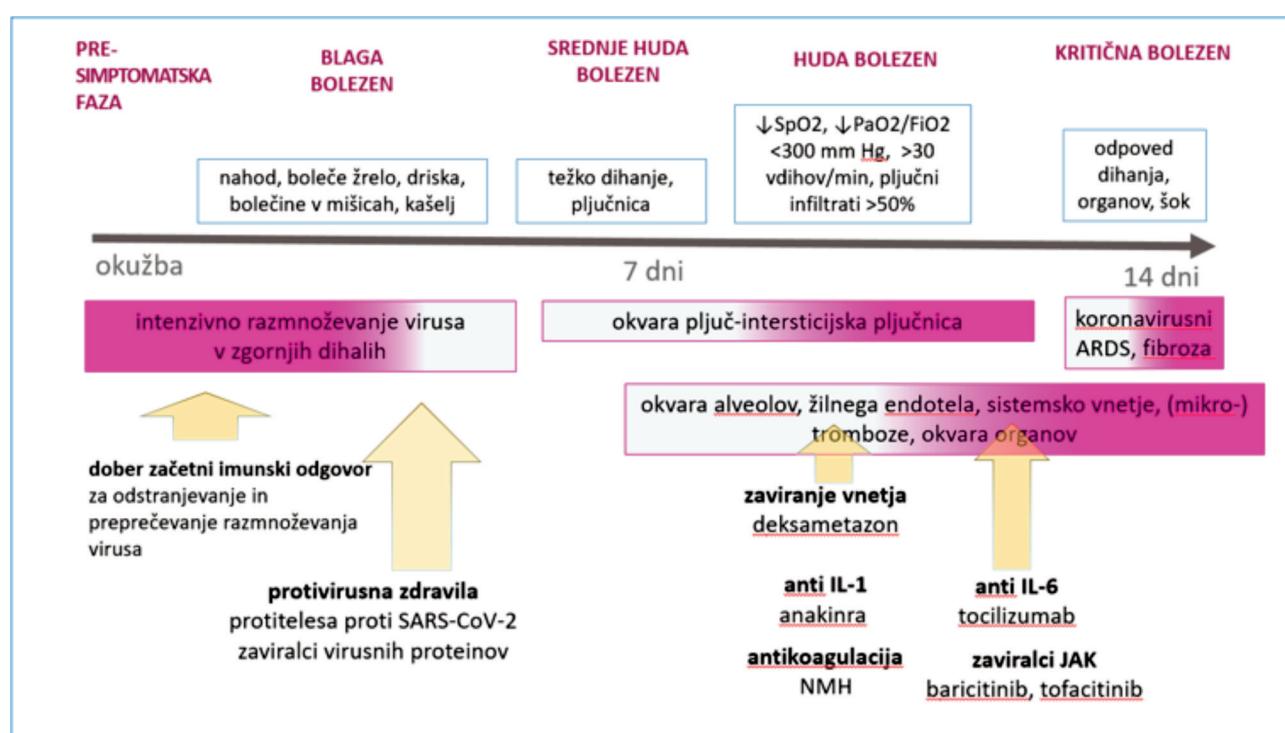
Razvoj zdravil za zdravljenje same bolezni ni bil tako bliskovit, zgodilo se je tudi precej stranpoti, predvsem na področju prenamembe obstoječih zdravil (2). Med svetlimi, morda preredkimi zgledi so velike večcentrične, prilagodljive platforme za klinično preskušanje, npr. Solidarity, Recovery in REMAP-CAP, ki so ponudile največ klinično uporabnih rezultatov glede vloge zdravil pri zdravljenju bolezni. Na drugem polu pa je manj navdušuječe objavljanje ogromnega števila nekakovostnih raziskav, tudi na strežnikih pred objavo v revijah, npr. MedRxiv (3).

V prispevku se bomo omejili na učinkovine, ki smo jih v Sloveniji uporabljali, ter na tiste, za katere se je v (vsaj na videz) ustrezno opisanih in dovolj velikih randomiziranih kliničnih raziskavah izkazalo, da pri zdravljenju izkazujejo ko-

rist. Ob tem je potrebno vedeti, da so za zdravljenje covid-19 preskušali še ogromno drugih zdravil z drugačnimi mehanizmi delovanja, vendar do tega trenutka ni dokazov, ki bi podpirali njihovo široko uporabo. Izbrane klinične raziskave za zdravila, ki jih trenutno priporočajo v uporabo ugledne smernice (npr. smernice NIH iz ZDA in NICE iz Združenega kraljestva), so zbrane v preglednicah 1 in 2. Zaradi obsežne materije v prispevku ne obravnavamo zdravljenja z antikoagulantmi.

2 ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILI – DVE VELIKI SKUPINI

Za razumevanje vloge zdravil je potrebno razumeti dvofazen potek covid-19. Tovrsten potek je bil znan že zgodaj v poteku pandemije, rezultati kliničnih prekušanj različnih terapevtskih opcij pa so ga nedvomno



ARDS – acute respiratory distress syndrome, NMH – nizkomolekulski heparin, SpO₂ – saturacija krvi s kisikom, PaO₂/FiO₂ – razmerje med parcialnim tlakom kisika in deležem vdihanega kisika – kazalec stanja oksigenacije pri kritično bolnem pacientu, JAK – Janusova kinaza

Slika 1: Shematski prikaz poteka bolezni, mehanizmov in prijemališč zdravil (4, 5).

Figure 1: Schematic representation of disease evolution and mechanisms of actions of medications (4, 5).



potrdili kot klinično uporabno razlago. Poenostavljeno, gre za delitev na zgodnjo, virusno fazo bolezni, ko je poglavitni patofiziološki mehanizem vstop virusa v epitelne celice in njegovo razmnoževanje v dihalih, in pozno, vnetno fazo bolezni (4).

Za patofiziologijo je morda pomemben tudi vstop virusa SARS-CoV-2 v endotel žilja oz. komunikacija med okuženim epitelom in endotelnimi celicami v pljučih in tudi drugih organih. Končno, pretirano in neobvladljivo vnetje, ki povzroča tudi (mikro-)tromboze, je poglavitni patofiziološki mehanizem poznih pojavov – odpovedi dihanja, cirkulacije in odpovedi organov. Ali k temu pomembno prispeva tudi okužba organov z virusom, ni še povsem razjasnjeno (5). Shematsko in zelo poenostavljeno patofiziologijo in dogajanje v različnih fazah covid-19 prikazuje slika 1. Opozoriti moramo, da sosledje patofizioloških pojavov morda ni linearno, kot je poenostavljeno prikazano, ampak se pojavi prepletajo.

3 PROTIVIRUSNA ZDRAVILA IZ ZGODNJEGA OBDOBJA PANDEMIJE (PRVA POLOVICA LETA 2020)

V najzgodnejšem obdobju so priporočila strokovnjakov za zdravljenje z zdravili vključevala obstoječe učinkovine, za katere so na podlagi farmakoloških raziskav in izkušenj pri zdravljenju predhodnih oblik endemij s koronavirusi SARS (*severe acute respiratory distress syndrome*) in MERS (*Middle East respiratory syndrome*) menili, da bi utegnila koristiti (6).

To so bili **lopinavir z ritonavirjem** (Kaletra[®]), ki ga sicer uporabljam za zdravljenje okužbe s HIV, **hidroksiklorokin** (oz. klorokin), ki je imunosupresiv za zdravljenje sistemskega lupusa eritematozusa bodisi z ali brez **azitromicina**, **favipiravir** (razvit za zdravljenje gripe) in **remdesivir** (doslej še ni bil koristen pri zdravljenju drugih bolezni).

O teh učinkovinah smo v tej reviji že pisali septembra 2020, ko je že bilo znano, da uporaba prvih treh za zdravljenje covid-19 zanesljivo ali vsaj zelo verjetno ne koristi (6).

Rezultati preskušanja teh učinkovin potrjujejo znanje virologov, ki vedo povedati, da moderno zdravljenje s protivirusnimi učinkovinami vselej temelji na znani tarči za delovanje protivirusnega zdravila. S preskušanjem se je namreč izkazalo, da so bila tudi pri zdravljenju covid-19 klinično učinkovita zdravila z vnaprej znanim prijemališčem in mehanizmom delovanja (npr. novorazvita protivirusna zdravila),

tista, kjer je uporaba temeljila na neznanih mehanizmih, pa ne (npr. hidroksiklorokin) (2).

Za povsem neučinkovite so se izkazali lopinavir z ritonavirjem (7, 8) ter hidroksiklorokin (9). Uporabo slednjega znamuje tudi hitra razširitev v različne mednarodne smernice in uporaba širom po svetu na podlagi predhodne objave (na strežniku MedRxiv) nekaj majhnih, ne vselej randomiziranih raziskav, nekaterih tudi dvomljive kakovosti, npr. Gautretova (10). Hkrati s politično podporo učinkovini (v javnosti jo je jasno izrazil nekdanji predsednik ZDA (11)) in odločtvami ameriške FDA o »nujni odobritvi uporabe« (*emergency use authorization*), ki ga je kasneje preklicala, je nastala učbeniška zgodba o tem, kako ne postopati na področju implementacije novih terapij (12).

Na spletni strani smernic za zdravljenje covid-19 ameriškega NIH (*National Institute of Health*) se zainteresirani bralec lahko natančneje informira o razlagi, zakaj z veliko verjetnostjo lahko trdimo, da ta zdravila ne delujejo. Razlaga vključuje tako rezultate farmakoloških kot kliničnih raziskav (8).

Favipiravir se ravno tako ni izkazal za učinkovitega (13).

Remdesivir so prvočno razvili za zdravljenje ebole. *In vitro* dobro zavira SARS-CoV-2 (14). Skromen učinek ali celo odsotnost kliničnega učinka iz večjih, kakovostnih, kontroliranih preskušanj (15–17) lahko razložimo z dejstvom, da so v zgodnejših fazah epidemije učinkovino uporabljali predvsem pri hospitaliziranih bolnikih, celo pri kritično bolnih, torej pozno v poteku bolezni. Bistveno boljši učinek, ki se izkaže ob uporabi pri blagi bolezni (16), je posledica patofiziološkega poteka bolezni. V prvi, zgodnji fazi, ko se virus intenzivno razmnožuje in se širi v nove in nove celice, pričakujemo največjo učinkovitost protivirusnega zdravila (17). Pomemben zadržek za široko uporabo pri blagi bolezni je potreba po tridnevni intravenski aplikaciji.

4 PROTIVIRUSNA ZDRAVILA, RAZVITA POSEBEJ ZA ZDRAVLJENJE COVIDA-19

4.1 MOLNUPIRAVIR

Učinkovina molnupiravir je nukleozidni analog, ki pri pomnoževanju virusa povzroča tako hude mutacije, da se razmnoževanje virusa ustavi. Izidi do zdaj edine klinične raziskave so v prvih delnih analizah obetali dober učinek, v končni analizi pa je sledilo razočaranje, saj uporaba zdravila v začetni fazi bolezni le za 30 % zmanjša tveganje za hospitalizacijo ali smrt (18). To je precej slabše od drugih

zdravil za uporabo v prvi fazi bolezni, če pa upoštevamo še potencialna tveganja (teratogenost, mutagenost, potencialno izzivanje novih mutacij virusa SARS-CoV-2), je uporaba zdravila redko upravičena.

4.2 NIRMATRELVIR Z RITONAVIRJEM

Nirmatrelvir zavira virusno glavno proteazo M^{PRO} in s tem zaustavi delitev virusa v celici. Ritonavir je t. i. farmakokinetični ojačevalec – učinkovina, ki zaradi zaviranja citokroma CYP 3A4 poveča koncentracijo nirmatrelvirja v serumu. Zdravilo s kombinacijo učinkovin Paxlovid® se je zelo dobro izkazalo v zaenkrat edini večji klinični raziskavi (19), vendar ga v času nastanka tega članka v Sloveniji še ni na voljo.

5 PROTITELESA PROTI SARS-COV-2

Gre za človeške ali rekombinantne imunoglobuline G, ki se vežejo na različna mesta proteina bodice virusa, s tem pa preprečujejo pritrjevanje virusa na celični receptor, beljakovino ACE2 (angiotenzinska konvertaza 2), in zlitje virusa s celico. Poimenujemo jih tudi »nevtralizirajoča« protitelesa, ker onesposobijo virus za okužbo celice. Protitelesa proti SARS-CoV-2 imajo lahko tudi druge efektorske funkcije, vendar ni znano, kako te prispevajo k kliničnemu učinku (20). V članku se omejujemo zgolj na tista, ki smo jih do marca 2022 uporabljali v Sloveniji: kasirivimab z imdevimabom, regdanvimab in sotrovimab.

Zdravila s tovrstnimi učinkovinami so ob zgodnjem dajanju izjemno učinkovita pri preprečevanju napredovanja bolezni, učinkovita pa so tudi pri preprečevanju zbolevanja tistih, ki so bili v tesnem stiku z obolelimi (21).

Protitelesa je možno uporabljati tudi pri že razviti srednje hudi ali hudi bolezni pri pacientih, ki ob bolezni niso razvili lastnih protiteles (so seronegativni), vendar je dokazov, ki bi podpirali takšno uporabo, manj. V raziskavi *Recovery* so pokazali relativno izboljšanje preživetja za 20 % pri bolnikih, ki so jih ob že razviti bolezni zdravili s kombinacijo kasirivimaba in imdevimaba. To pa je veljalo le za skupino bolnikov brez lastnih protiteles. Večina vključenih pacientov (90 %) je ob vključitvi potrebovala vsaj zdravljenje z nizko-pretočnim kisikom ali višjo stopnjo obravnave (22).

V drugi, manjši raziskavi so uporabljali sotrovimab in še dve novejši učinkovini (amubarvimab in romulsevimab) in niso uspeli dokazati klinične koristi zdravljenja, vendar pri

vključenih niso merili koncentracije lastnih protiteles, zato je ne moremo primerjati z raziskavo *Recovery* (23). Skladno z rezultati slednje učinka pri seropozitivnih niti ne pričakujemo. Vprašanje klinične koristi uporabe nevtralizirajočih protiteles pri seronegativnih pacientih z napredovalo bolezni jo torej deloma še ostaja odprt, zaradi epidemične situacije pa je tovrstna uporaba v nekaterih smernicah priporočena, saj je tveganje za neželene učinke majhno, potencialna korist pa velika, še posebej, ker nimamo druge terapije, ki bi bistveno izboljšala izide zdravljenja ob razviti hudi bolezni. Bralcu priporočamo v branje britanske ali ameriške smernice (21, 24).

Pomembna prednost te terapije je izjemna varnost. Najresnejši zaplet je možnost anafilaktične ali infuzijske reakcije, tveganje za tovrstne neželene učinke pa je manj kot 2 %. Slabost je potreba po parenteralnem dajanju – vse v Sloveniji dostopne farmacevtske oblike zahtevajo intravensko dajanje (v tujini so preskušali tudi subkutane formulacije), kar zahteva večji vložek v zdravstvenem sistemu, po drugi strani pa gre za enkratno infuzijo, ki traja uro ali dve, kar je manj logistično zahtevno. Pomembni slabosti sta tudi omejena dostopnost in visoka cena (nekaj tisoč evrov za en odmerek), kar pomeni, da so ta zdravila po svetu, tudi v zahodnih državah, dostopna manjšemu delu bolnikov s covidom-19. Ta zdravila je torej smiselno uporabljati pri najbolj imunsko oslabelih pacientih, zagotovo pri ljudeh, ki se zdravijo z imunosupresivi, mielosupresivnimi citotoksičnimi onkološkimi shemami in glukokortikoidi v kroničnem zdravljenju. V primeru zadostne dostopnosti pa zdravila uporabljamo tudi pri ljudeh z drugimi dejavniki tveganja za težek potek – starost, srčno-žilne bolezni, sladkorna bolezen, debelost, kronične pljučne bolezni.

Z mutacijami virusa SARS-CoV-2 v predelu proteina bodice lahko te učinkovine izgubijo učinkovitost. Za različico virusa delta so bila prvotno razvita protitelesa večinoma še učinkovita. Za zdravljenje bolezni, povzročene z različico omikron, pa sta zaenkrat uporabni le dve učinkovini: sotrovimab in kombinacija tiksvagimaba s cilgavimabom. Slednja v marcu 2022 v Sloveniji prihajata na trg v zdravilu Evusheld®.

Kaj pričakujemo od protivirusnih zdravil oziroma zdravil, ki bi zamejevala širjenje okužbe celic? Katerе izide bomo iskali v raziskavah, ki pričajo o učinkovitosti protivirusnega zdravila?

To so lahko zdravila, ki bodisi preprečujejo vstop virusa v človeško celico ali pa njegovo razmnoževanje v njej. Najbolj učinkovita so v prvi fazi bolezni, tem bolj, čim prej jih uporabimo.

Pričakujemo, da učinkovita zdravila:

- zmanjšajo tveganje za napredovanje bolezni do težke oblike (npr. hospitalizacije), tudi pri najbolj ogroženih (npr. ljudeh z močno oslabljenim delovanjem imunskega sistema),
- zmanjšajo tveganje za napredovanje bolezni do kritične oblike (npr. mehanskega predihavanja ali odpovedi cirkulacije ali organov),
- zmanjšajo tveganje za smrt pri okuženih,
- morda zmanjšajo tveganje za okužbo pri izpostavljenih.

6 ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILI V VNETNI FAZI BOLEZNI

Zaradi nepopolnega učinka cepiv in zdravil v zgodnji fazi bolezni, najbolj pa zaradi zbolevanja necepljenih, še vedno potrebujemo zdravila za zdravljenje že razvite hude oblike covid-a-19.

6.1 DEKSAMETAZON

Najzgodnejše dokaze o koristih zdravljenja s protivnetnimi zdravili smo dobili z rezultati raziskave Recovery. Zdravljenje s 6 mg deksametazona na dan pri ljudeh, ki so potrebovali vsaj zdravljenje s kisikom (ali višjo stopnjo obravnave), se je izkazalo za koristno pri preprečevanju smrti – z relativnim zmanjšanjem za približno 15 % (25).

Učinek zdravljenja z deksametazonom podpira osnovno paradigma delitve covid-a-19 na zgodnjo, virusno fazo, in pozno, vnetno fazo, saj se je v raziskavi Recovery izkazalo, da je bilo zdravljenje pri ljudeh, ki niso potrebovali kisika, škodljivo (preglednica 1).

Dokazov o koristih drugih glukokortikoidov (npr. hidrokortizona ali metilprednizolona) v ekvivalentnih (glede na jakost na glukokortikoidnem receptorju) odmerkih v resnicni ni.

Kaj pričakujemo od protivnetnih zdravil? Katere izide bomo iskali v raziskavah, ki pričajo o učinkovitosti protivnetnega zdravila?

To so zdravila, ki bodo koristna v drugi, vnetni fazi bolezni in potencialno škodljiva zgodaj v poteku okužbe.

Vseeno lahko pričakujemo različne učinke pri skupinah z različno stopnjo razvitosti bolezni, npr. pri bolnikih, ki se zdravijo z nizkopretočnim kisikom, ali pri tistih, ki so že mehansko predihavani. Stopnje intervencije glede na

težo bolezni so: hospitalizirani brez kisika, zdravljeni z nizkopretočnim kisikom, zdravljeni z visokopretočnim kisikom (HFOT, *high-flow oxygen therapy*) ali neinvazivno ventilacijo, mehansko predihavanje ali podpora drugim organom (npr. zdravljenje z vazopresorjem), zdravljenje z zunajtelesno oksigenacijo (ECMO).

Pričakujemo, da učinkovita zdravila:

- zmanjšajo tveganje za napredovanje bolezni do hujše stopnje (npr. podaljšajo čas do mehanske ventilacije ali podpore organov),
- zmanjšajo število dni v enoti intenzivne nege,
- zmanjšajo tveganje za smrt – dobro je, da izidi vključujejo tudi smrt do npr. 90 dni po vključitvi v raziskavo, saj tako zajamemo tudi potencialno povečanje tveganja za pozne sekundarne okužbe.



V prej omenjeni veliki raziskavi Recovery so proučevali z golj deksametazon, v tistih, v katerih so proučevali metilprednizolon in hidrokortizon, se ugoden učinek ni pokazal. Zaradi razlik v zasnovi pa ne moremo zagotovo trditi, da gre za vpliv drugega zdravila, kot tudi tega ne moremo izključiti. Zato smernice večinoma priporočajo uporabo nadomestnih glukokortikoidov, če deksametazona ni na voljo (26).

Ne povsem dorečeno ostaja tudi, ali je smiselno bolnike s slabim odgovorom na začetno protivnetno zdravljenje združiti z večjimi odmerki glukokortikoidov. To vprašanje obravnavata veliko majhnih opazovalnih raziskav dvomljive vrednosti, na rezultate katerih se ne moremo zanesti (27). Za tovrstne odgovore namreč potrebujemo rezultate velike intervencijske klinične raziskave, ki bi primerjala oba pristopa. Le ena takšna raziskava je objavljena, rezultati pa niso obetavni (28). Pri približno 1000 vključenih pacientih se je pokazal trend izboljšanja preživetja (preglednica 2) pri uporabi večjega (12 mg) odmerka deksametazona v primerjavi z manjšim (6 mg) pri zelo bolnih, statistično nedvoumno pa izboljšanja niso mogli dokazati. Pomemben je sicer izid, ki nakazuje, da zdravljenje z večjim odmerkom glukokortikoida, ki je vendarle kratko (10 dni), ne poveča tveganja za sekundarne okužbe. Korist zdravljenja z večjimi odmerki glukokortikoidov še naprej proučujejo (29).

6.2 TOCILIZUMAB OZ. ZAVIRALCI INTERLEVKINA 6

Vnetje pri covidu-19 so že zgodaj primerjali s citokinsko nevihto, zato je bil tocilizumab ena od prvih učinkovin, ki so jih preskušali.

Preglednica 1: Protivirusna zdravila za zdravljenje koronavirusne bolezni 19 – pregled izbranih raziskav za zdravila, ki jih zajemajo smernice zahodnega sveta.

Table 1: Antivirals for the treatment of COVID-19 – a review of selected studies.

Učinkovina, zdravilo, status registracije za covid-19	Način delovanja	Uporaba/ odmerjanje	Klinične raziskave, vključeni bolniki in izbrani izidi	Opombe/ neželeni učinki	Učinkovitost pri različici omikron BA.1
Remdesivir Veklury® – EU registrirano zdravilo	nukleozidni analog, zaviralec virusne RNA polimeraze	200 mg i. v. 1. dan, nato 100 mg enkrat dnevno do skupno 5 ali 10 dni zdravljenja	<p>Multunacionalna, dvojno slepa, kontrolirana in randomizirana klinična raziskava ACTT-1 (40)</p> <ul style="list-style-type: none"> - remdesivir vs. placebo (n = 541/n = 521) pri hospitaliziranih bolnikih - izboljšan čas do okrevanja s 15 na 10 dni (RR 1,29, 95% IZ 1,12–1,19, p< 0,001). Ni razlik v preživetju. Ni učinka ob pričetku uporabe pri zelo napredovali bolezni. <p>Multinacionalna (Evropa), odprta, kontrolirana, adaptivna randomizirana klinična raziskava DisCoVeRy (15)</p> <ul style="list-style-type: none"> - remdesivir vs. običajna obravnavna (n = 429/n = 428) - hospitalizirani bolniki s srednje hudo do hudo boleznijsko - brez razlik v kliničnem stanju na dan 15: OR 0,98, 95% IZ 0,77–1,25, p=0,85. Ni razlik v smrtnosti (8% vs. 9%). <p>Multinacionalna (svet), odprta, kontrolirana, adaptivna randomizirana klinična raziskava Solidarity (41)</p> <ul style="list-style-type: none"> - remdesivir vs. običajna obravnavna (n = 2743/n = 2708) - hospitalizirani bolniki različnih stopenj obolenosti - ni razlik v smrtnosti v času trajanja hospitalizacije: 11,0% vs. 11,8% (RR=0,95, 95% IZ, 0,81–1,11). Ni razlik v deležu bolnikov, ki so potrebovali mehansko predihavanje. 	V vseh kliničnih raziskavah so ugotovili, da neželeni učinki pri uporabi remdesivira niso pogostejši kot v kontrolnih rokah.	da – farmakološke raziskave
Remdesivir Ta indikacija (zgodnjje zdravljenje) še ni registrirana		200 mg i. v. 1. dan, nato še 100 mg enkrat/dan do skupno 3 dni zdravljenja- pri bolnikih z blago boleznijo	Dvojno slepa, kontrolirana, randomizirana klinična raziskava Pinetree (16)		



Molnupiravir Lagevrio® – pri EMI podana vloga za registracijo	ribonukleozidni analog, pri pomnoževanju virusa povzroča mutacije	200 mg tablete: 4 tablete/ 12 ur 5 dni. Uporabiti v prvih 5 dneh od pojava simptomov.	Dvojno slepa, kontrolirana, randomizirana klinična raziskava MOVe-OUT (18): - molnupiravir vs. placebo (n = 716 / N = 717) - nehospitalizirani bolniki z večjim tveganjem za progres bolezni (vključeni do najkasneje 5 dni od pojava simptomov) - hospitalizacija ali smrt na dan 29: 6,8 % vs. 9,7 % (RR=0,70, -3,0 % absolut. tveganje - prilagojeno; 95 % IZ -5,9 % do -0,1 %; P = 0,0218)	Ni končnega dokaza o odsotnosti mutagenosti pri človeku. Teoretično je možen nastanek novih mutacij virusa SARS-CoV-2 – ne uporabljam pri izrazito imunsko oslabljenih.	da – farmakološke raziskave
Nirmatrelvir z ritonavirjem Paxlovid® – v Sloveniji trenutno še ni dostopno, registrirano pri EMI	zaviralec glavne virusne proteaze z dodanim ritonavirjem, ki zavira presnovno nirmatrelvirja s CYP 3A4	300/100 mg tablete: 1 tabl/12 ur 5 dni. Uporabiti v prvih 5 dneh od pojava simptomov.	Multinacionalna, dvojno slepa, kontrolirana, randomizirana klinična raziskava EPIC-HR (19): - nirmatrelvir vs. placebo (N=1039/N=1046) - nehospitalizirani bolniki z vsaj 1 dejavnikom tveganja za progres bolezni - hospitalizacija zaradi covid-19 ali smrt: 0,77 % vs. 6,3 %, RR = 0,11, -5,6 % absolut. zmanjšanje tveganja; 95 % IZ -7,2 % do -4,0 %; P < 0,001.	Veliko interakcij (ritonavir) s sočasno terapijo. Motnje okušanja so se pojavi pogosteje kot pri placebo (6,0 vs. 0,3 %)	da – farmakološke raziskave
Nevtralizirajoča protitelesa proti SARS-CoV-2*					
Kasirivimab z imdevimabom (REGEN-COV® – prvotno ime v ZDA. Ronapreve® – ime v EU) registrirano v EU	monoklonsko protitelo	600/600 mg i.v.**	Dvojno slepa, kontrolirana, adaptivna, randomizirana klinična raziskava (42): - kasirivimab/imdevimab 600/600 mg i. v. vs. placebo (n = 736 / n = 748)*** - nehospitalizirani bolniki z blago boleznijo z dejavniki tveganja za težek potek - hospitalizacija zaradi covid-19 ali smrt: 1,0 % vs. 3,2 % (RR= 0,29, p<0,001) Multinacionalna, dvojno slepa, kontrolirana, randomizirana klinična raziskava (43): - sotrovimab 500 mg i. v. vs. placebo (n = 528 / n = 529) - nehospitalizirani bolniki z blago boleznijo z dejavniki tveganja za težek potek - hospitalizacija ali smrt: 1 % vs. 6 % (prilagojeni RR = 0,21, 95 % IZ 9,0–50 %, p < 0,001)	Izkazala so se za zelo varna zdravila. Tveganje za infuzijske oz. anafilaktične reakcije je manjše od 2%.	ne
Regdanvimab Regkirona® – registrirano v EU	monoklonsko protitelo	40 mg/kg tel.mase i.v.	Odperta, kontrolirana, randomizirana raziskava Recovery (22) - kasirivimab/imdevimab 4000/4000 mg i.v. vs. placebo (n = 1633 / n = 1520)**** - hospitalizirani bolniki - smrt v 28 dneh: 24 % vs. 30 % (RR 0,79, 95 % IZ 0,69–0,91, p = 0,0009)	Izkazala so se za zelo varna zdravila. Tveganje za infuzijske oz. anafilaktične reakcije je manjše od 2%.	ne
Sotrovimab Xevudy® – registrirano v EU	humano monoklonsko protitelo	500 mg i.v.			da – farmakološke raziskave

Za boljšo predstavo o kliničnih učinkih naštetih zdravil, bolj celovit in ažuren pregled si zainteresirani bralec lahko prebere v obsežnih smernicah, npr. ameriških smernicah Nacionalnega inštituta za zdravje NIH (<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>) ali britanskih smernicah NICE (<https://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/respiratory-conditions/covid19>).

* – Protitelesa oz. kombinacije, ki smo jih ali jih še uporabljajo v Sloveniji; ** – v nekaterih raziskavah so uporabljali večji odmerek; *** – proučevali so tudi odmerek 1200/1200 mg, rezultatov zaradi podobnosti z roko 600/600 mg ne prikazujemo posebej; **** – prikazani so samo rezultati za seronegativne paciente

Preglednica 2: Zdravila za zdravljenje covid-19 v vnetni fazi.

Table 2: Immunomodulators for the treatment of COVID-19.

Učinkovina, zdravilo, status registracije za covid-19	Način delovanja	Uporaba/ odmerjanje	Klinične raziskave, vključeni bolniki in izbrani izidi	Opombe/ neželeni učinki
Deksametazon registrirano pri EMI tudi za covid-19	širok spekter protivnetnih učinkov	6 mg per os ali i. v. za 10 dni ali do odpusta	Odprta, randomizirana, kontrolirana klinična raziskava Recovery (Združeno kraljestvo) (25): - deksametazon vs. običajna obravnava (n = 2104 vs. n = 4321) - hospitalizirani bolniki, različne stopnje obolelosti - rezultati za paciente, ki so ob randomizaciji potrebovali kisik: smrt v 28 dneh 23 % vs. 26 %. RR = 0, 82 %, 95 % IZ 72–94 % - rezultati za paciente, ki so potrebovali mehansko predihavanje ali zunajtelesno oksigenacijo: smrt v 28 dneh; 29 % vs. 41 %. RR = 0,64, 95 % IZ 0,51–0,81 - rezultati za paciente, ki ob randomizaciji niso potrebovali kisika: smrt v 28 dneh; 18 % vs. 14 %. RR = 1,19, 95 % IZ 0,91–1,55	Povečano tveganje za sekundarne okužbe, predvsem po dolgotrajnem zdravljenju in ob kombinaciji z drugimi protivnetnimi zdravili. Ostali znani neželeni učinki sistemskih glukokortikoidov.
Tocilizumab RoActemra® – registrirano pri EMI	zaviranje učinka interlevkina 6	8 mg/kg TT i. v. v enkratnem odmerku, dopuščen je dodatni odmerek pri pacientih, ki se slabo odzovejo	Odprta, randomizirana, kontrolirana klinična raziskava Recovery (Združeno kraljestvo) (31) - tocilizumab vs. običajna obravnava (n=2022 /n=2094) - hospitalizirani bolniki, hujše bolni – 50% visokopretočni kisik ali več - rezultati: smrtnost na 28. dan od vključitve: 31% vs. 35%, RR 0,85; 95% IZ 0,76–0,94, p = 0,003 Odprta, adaptativna, randomizirana klinična raziskava (platforma) REMAP-CAP (44) - tocilizumab ali sarilumab vs. običajna obravnava - še bolj bolni kot v raziskavi Recovery (67% visokopretočni kisik, 33% mehansko predihavanje) - rezultati: sestavljen izid (število dni do smrti ali podpore organov) – mediana 9 vs. 0, OR 1,46; 95% IZ 1,13–1,87	skrbi dolg razpolovni čas in tveganje za kasne sekundarne okužbe
Baricitinib Olumiant® – podana vloga za registracijo pri EMİ	zaviralec JAK	4 mg 1x dnevno per os do največ 14 dni	Dvojno slepa, randomizirana, s placebo kontrolirana klinična raziskava COV-BARRIER (33): - baricitinib vs. placebo (n = 764 / n = 761) - hospitalizirani s pljučnico (64% nizkopretočni kisik, 24% visokopretočni kisik ali neinvaz. ventilacija) - rezultati: primarni izid (napredovanje bolezni za vsaj 1 stopnjo ali smrt v 28 dneh): 27,8% vs. 30,5%, OR= 0,85 (95% IZ 0,67– 1,08, p=0,18) - smrt v 28 dneh: 8% (n=62) vs. 13% (n=100), HR= 0,57 (95% IZ 0,41–0,78; p=0,0018) - resni neželeni dogodki: 15% vs. 18%	



Anakinra Kineret® – registrirano pri EMI	zaviralec receptorja za interlevkin 1	100 mg s.c. / 12 ur 3 dni, nato 100 mg enkrat dnevno do 7–10 dni skupnega zdravljenja	Dvojno slepa, randomizirana, s placeboom kontrolirana klinična raziskava SAVE-MORE (37) - anakinra vs. placebo (n = 405 vs. n = 189) - hospitalizirani s pljučnico - rezultati: razmerje obetov za napredovanje bolezni na 11-točkovni lestvici WHO v primerjavi s placeboom, OR = 0,36 (95% IZ 0,26–0,50) - smrtnost na dan 28: HR = 0,45 (0,21–0,98, p = 0,045)	
--	---------------------------------------	---	--	--

V preglednici je zbranih nekaj večjih, kakovostnih raziskav; za boljšo predstavo o kliničnih učinkih naštetih zdravil, bolj celovit in ažuren pregled si zainteresirani bralec lahko prebere v obsežnih smernicah, npr. ameriških smernicah Nacionalnega inštituta za zdravje NIH (<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>) ali britanskih smernicah NICE (<https://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/respiratory-conditions/covid19>).

Tocilizumab in sarilumab sta monoklonski protitelesi proti receptorju za IL-6. Interlevkin 6 je vnetni citokin, ki se izloča iz različnih tipov celic ob infekcijskem in neinfekcijskem vnetju. Pred koronavirusno epidemijo sta se učinkovini uporabljali za kronično zdravljenje revmatoidnega artritisa, tocilizumab v velikem odmerku intravensko pa tudi ob citokinski nevihti, neželenem učinku terapije CAR-T (zdravljenje z lastnimi modificiranimi limfociti T z izraženimi hibernimi抗原).

Sprva so bili dokazi o učinkih zaviranja interlevkina 6 mešani in skromni, sčasoma pa se je izkazalo, da se ugodni učinki pokažejo, če paciente sočasno zdravijo z glukokortikoidi. Tocilizumab je bil v raziskavah bolje proučen kot sarilumab, zato prvenstveno uporabljamo prvega, če je na voljo (30). Učinkovini uporabljamo, ko so pacienti huje bolni, npr. ko se začne hitro povečevati potreba po kisiku ali ko pacient potrebuje zdravljenje z visokopretočnim kisikom ali mehanskim predihavanjem, vendar kar se da zgodaj od kritičnega poslabšanja stanja. Zdravljenje za približno 15 % zmanjša tveganje za smrt (31).

6.3 ZAVIRALCI JANUSOVIH KINAZ

Zaviranje Janusovih kinaz (JAK) deluje nespecifično protivnetno s posrednim zmanjšanjem delovanja in sinteze provnetnih citokinov. Zdravila s temi učinkovinami so sicer registrirana za zdravljenje revmatoidnega artritisa in drugih vnetnih bolezni. Najbolje je za zdravljenje covid-19 proučen baricitinib. Ameriške smernice NIH priporočajo njegovo uporabo, v EU je v postopku pridobivanja dovoljenja za promet (Olumiant®) (32). Različne učinkovine se sicer med seboj razlikujejo po učinku na različne podtipe JAK, zato niso nujno med seboj zamenljive. Baricitinib se je v raziskavi COV-BARRIER izkazal z izrednim zmanjšanjem smrtnosti za 48 % v podskupini pacientov, ki so ob randomizaciji prejemali visokopretočni kisik. Nekoliko slabša vtip dejstvo, da

pri neizbrani populaciji niso mogli dokazati zmanjšanja deleža pacientov, ki bi se jim bolezen klinično poslabšala. Morda temu botruje dejstvo, da je bila četrtnina bolnikov ob vključitvi v raziskavo že zdravljena z mehanskim predihavanjem (33). Bolj konsistentno so se ugodni učinki tofacitiniba izkazali v raziskavi STOP-COVID (34), v kateri so dokazali tako zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni kot zmanjšanje smrtnosti za 37 %, vendar gre za zelo majhno raziskavo (skupno 289 pacientov v obeh skupinah) z majhnim celokupnim številom dogodkov (smrti). Zaradi tega priporočilo o uporabi te učinkovine ni prodrlo v smernice. Zaradi relativno majhnega števila pacientov, vključenih v klinične raziskave z zaviralci JAK, profil neželenih učinkov teh učinkovin pri zdravljenju covid-19 ni dobro opredeljen. Iz rezultatov preskušanja kronične uporabe teh zdravil pri prvotno odobrenih indikacijah pa skrbi možnost povečanja tveganja za arterijske in venske tromboze in sekundarne bakterijske okužbe. Teh pomislekov zaenkrat rezultati preskušanj pri covidu-19 ne podpirajo.

6.4 ANAKINRA

Ob okvari pljučnega epitela pri covidu-19 se izloča interlevkin 1, ta pa spodbuja izločanje drugih citokinov v kaskadi vnetja. To je predpostavka, na kateri temelji zgodnje protivnetno zdravljenje z anakinro. Anakinra je monoklonsko protitelo, ki zavira učinke interlevkina 1 na njegovem receptorju (35). Registrirana je za zdravljenje revmatoidnega artritisa in nekaterih drugih vnetnih bolezni, pa tudi za zdravljenje covid-19 (36).

Za zdravljenje covid-19 so proučevali tudi kanakinumab, vendar niso dokazali ugodnih učinkov (35). Anakinra v zdravilu Kineret je v EU registrirana za zdravljenje covid-19 na podlagi ene same raziskave – SAVE MORE. V tej raziskavi so bolnike, hospitalizirane zaradi koronavirusne pljučnice, ki so bili primerni za protivnetno zdravljenje, izbirali

z meritvijo nekonvencionalnega serumskega kazalca vnetja suPAR (topni receptor za aktivator plazminogena). Zdravili so jih, če je bil suPAR ≥ 6 ng/mL. Bolniki, ki so prejemali anakinro, so imeli bistveno manjše tveganje za napredovanje bolezni, v sekundarnih izidih pa so ugotovili zmanjšanje smrtnosti za 55 % (37).

Ameriške in britanske smernice zaradi nedostopnosti meritve serumskega suPAR uporabe anakinre ne priporočajo. Bolniki so v omenjeni raziskavi anakinro prejeli bolj zgodaj v poteku bolezni kot zaviralce IL-6 ali zaviralce JAK zaradi domneve, da IL-1 sodeluje pri aktivaciji vnetne kaskade. Zelo dobre rezultate iz raziskave SAVE-MORE na samo 594 bolnikih je nemogoče primerjati z rezultati drugih do zdaj objavljenih raziskav, saj pri slednjih bolnikov niso izbirali na podlagi vnetnega kazalca suPAR, temveč so zdravili neizbrano populacijo. Poleg tega so v drugih raziskavah bolnike z zavirci interlevkina 1 zdravili pozno v poteku bolezni, kar je ravno tako lahko razlog za neuspeh.

Pri odločitvi o protivnetnem zdravljenju tehtamo med tveganjem za sekundarne okužbe in tveganjem za slab izid covid-19. Velikokrat pretehta slednje, saj bakterijske okužbe znamo dokaj uspešno zdraviti s protimikrobnimi zdravili, nebrzdano vnetje pa je usodno. V raziskavah se večinoma ni pokazalo, da bi bilo tveganje za zaplete ob zdravljenju v protivnetni skupini bistveno večje kot v primerjavnih skupinah, kar je zanimivo in nepričakovano. Vendarle je potrebno upoštevati, da so iz raziskav običajno izključeni pacienti s sicer že povečanim tveganjem za okužbe, ravno tako je trajanje protivnetnega zdravljenja omejeno, kar v praksi velikokrat ne drži. Predvsem ob uporabi glukokortikoidov opažamo podaljšanje zdravljenja, če se klinično stanje ne izboljša ali se izboljšuje počasi, zato je verjetnost za zaplete v raziskavah morda manjša kot ob vsakodnevni uporabi.

Z vidika majhnega deleža cepljenih odraslih in naši državi je potrebno omeniti še dejstvo, da cepljenje kljub prevladi različice omikron še vedno dokaj uspešno preprečuje hospitalizacije (38) ne glede na slabše izide pri preprečevanju zbolevanja (39), s pojavom novih mutacij pa se lahko tudi to spremeni.

7 SKLEP

Zaključimo lahko z ugotovitvijo, da smo s trenutno dostopnimi zdravili bolj uspešni na področju preprečevanja

zbolevanja in zdravljenja zgodnje faze okužbe kot pri zdravljenju napredovali bolezni. S cepljenjem pa smo še vedno, kljub slabšemu preprečevanju zbolevanja, uspešni pri preprečevanju težke oblike bolezni. Še vedno tudi ne poznamo biološkega ali kliničnega označevalca, ki bi zanesljivo napovedal, kdo bo zbolel za težko obliko bolezni in kdo ne. Še bolj kot uporaba zdravil pa je epidemiološko situacijo izboljšala mutirana oblika virusa, ki z manjšo pogostostjo povzroča hudo bolezen kot prejšnja (38).

8 LITERATURA

1. CDC. COVID-19 Timeline [Internet]. CDC Museum. [cited 2022 Mar 15]. Available from: <https://www.cdc.gov/museum/timeline/covid19.html#>
2. Martinez MA. What Should Be Learned From Repurposed Antivirals Against SARS-CoV-2? *Front Microbiol*. 2022;13(February):1–5.
3. Park JJH, Mogg R, Smith GE, Nakimuli-Mpungu E, Jehan F, Rayner CR, et al. How COVID-19 has fundamentally changed clinical research in global health. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2021;9(5):e711–20. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30542-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30542-8)
4. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ*. 2020;27(5):1451–4.
5. van Vugt LA, Bos LDJ. COVID-19 Pathophysiology: An Opportunity to Start Appreciating Time-Dependent Variation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(5):483–5.
6. Knez Kea, Tomšič Tanja, Morgan Tina, Locatelli Igor. Z dokazi podprtzo zdravljenje covid-19 z zdravili. *Farm Vestn*. 2020;(71):121–32.
7. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May;382(19):1787–99.
8. NIH. Lopinavir/Ritonavir and Other HIV Protease Inhibitors [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/lopinavir-ritonavir-and-other-hiv-protease-inhibitors/>
9. The Recovery Collaborative Group. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2030–40.
10. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020;105949. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
11. Bruggeman L. Hydroxychloroquine returns as wedge between President Trump, health advisers [Internet]. ABC News. [cited 2022 Mar 19]. Available from: <https://abcnews.go.com/Politics/hydroxychloroquine-returns-wedge-president-trump-health-advisers/story?id=72036996>
12. Thomson K, Nachlis H. Emergency Use Authorizations during the COVID-19 Pandemic: Lessons from Hydroxychloroquine for Vaccine Authorization and Approval. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;324(13):1282–3.



13. Hassanipour S, Arab-Zozani M, Amani B, Heidarzad F, Fathalipour M, Martinez-de-Hoyo R. The efficacy and safety of Favipiravir in treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90551-6>
14. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269–71.
15. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Belhadj D, et al. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(2):209–21.
16. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med*. 2022;386(4):305–15.
17. IDSA. Antivirals [Internet]. Covid-19 Real Time Learning Network. [cited 2022 Mar 17]. Available from: <https://www.idsociety.org/covid-19-real-time-learning-network/therapeutics-and-interventions/antivirals/>
18. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungai DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med*. 2022;386(6):509–20.
19. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2022;1–12.
20. Taylor PC, Adams AC, Hufford MM, de la Torre I, Winthrop K, Gottlieb RL. Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2021;21(6):382–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-021-00542-x>
21. NIH. Anti-SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [cited 2022 Mar 18]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/anti-sars-cov-2-antibody-products/anti-sars-cov-2-monoclonal-antibodies/>
22. The Recovery Collaborative Group. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2022;399(10325):665–76.
23. Self WH, Sandkovsky U, Reilly CS, Vock DM, Gottlieb RL, Mack M, et al. Efficacy and safety of two neutralising monoclonal antibody therapies, sotrovimab and BRII-196 plus BRII-198, for adults hospitalised with COVID-19 (TICO): a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;19(21):1–14.
24. NICE. Rapid guideline: Managing COVID-19 [Internet]. verzija 22.0 published on 10.03.2022. [cited 2022 Mar 18]. p. 1–342. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/resources/covid19-rapid-guideline-managing-covid19-pdf-51035553326>
25. The Recovery Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693–704.
26. NIH. Corticosteroids [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [cited 2022 Mar 18]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/immunomodulators/corticosteroids/>
27. Jamil Z, Almajhdi FN, Khalid S, Asghar M, Ahmed J, Waheed Y. Comparison of low-versus high-dose steroids in the clinical outcome of hospitalized covid-19 patients. *Antibiotics*. 2021;10(12):1–11.
28. Munch MW, Myatra SN, Vijayaraghavan BKT, Saseedharan S, Benfield T, Wahlin RR, et al. Effect of 12 mg vs 6 mg of Dexamethasone on the Number of Days Alive without Life Support in Adults with COVID-19 and Severe Hypoxemia: The COVID STEROID 2 Randomized Trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2021;326(18):1807–17.
29. Webb SA, Higgins AM, McArthur CJ. Glucocorticoid Dose in COVID-19: Lessons for Clinical Trials during a Pandemic. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2021;326(18):1801–2.
30. NIH. Interleukin-6 Inhibitors [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [cited 2022 Mar 25]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/immunomodulators/interleukin-6-inhibitors/>
31. The Recovery Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10285):1637–45.
32. National Institute of health. Kinase Inhibitors: Janus Kinase Inhibitors and Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors [Internet]. COVID-19 treatment guidelines. [cited 2022 Mar 26]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/immunomodulators/kinase-inhibitors/>
33. Marconi VC, Ramanan A V, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(12):1407–18.
34. Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, Maia LN, Saraiva JF, Antunes MO, et al. Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;385(5):406–15.
35. NIH. Interleukin-1 Inhibitors [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [cited 2022 Mar 26]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/immunomodulators/interleukin-1-inhibitors/>
36. European Medicines Agency. COVID-19 treatments [Internet]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-treatments>
37. Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H, Metallidis S, Adamis G, Tsakos K, et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med*. 2021;27(10):1752–60.
38. Imperial College of London. Report 50 - Hospitalisation risk for Omicron cases in England [Internet]. [cited 2022 Mar 27]. Available from: Report 50 - Hospitalisation risk for Omicron cases in England
39. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E, et al. Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *N Engl J Med*. 2022;1–15.
40. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813–26.
41. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021;384(6):497–511.
42. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;385(23):e81.

43. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Rodrigues Falci D, et al. Effect of Sotrovimab on Hospitalization or Death Among High-risk Patients With Mild to Moderate COVID-19. *Jama.* 2022;98109.
44. The REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(16):1491–502.

MONOKLONSKA PROTITELESA ZA PREPREČEVANJE MIGRENE

MONOCLONAL ANTIBODIES FOR THE PREVENTION OF MIGRAINE

AVTOR / AUTHOR:

izr. prof. dr. Tomaž Bratkovič, mag. farm.

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Katedra za farmacevtsko biologijo*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: tomaz.bratkovic@ffa.uni-lj.si

1 MIGRENA IN CGRP

Migrena je oblika hudega glavobola, ki ga pogosto spremljajo še drugi simptomi, zlasti slabost in bruhanje, zamegljen vid, bledica, občutljivost na zvok in svetlobo ter driska. Ločimo epizodno in kronično migreno; o slednji govorimo, kadar bolnik doživlja 15 ali več migrenskih dni mesečno v vsaj treh zaporednih mesecih. Pri takšni migreni med posameznimi napadi ni popolnega izboljšanja, zato jo smanjimo za kronično bolezen. Nekateri bolniki poročajo o senzoričnih oz. motoričnih simptomih pred nastopom glavobola, kar opredeljujemo kot migreno z avro (1). Migrena sodi med najpogosteje nevrološke motnje in močno vpliva na kakovost življenja ter opravilno sposobnost, zato pred-

POVZETEK

Migrena je pogosta nevrovaskularna motnja, ki močno omeji bolnikovo sposobnost opravljanja vsakodnevnih aktivnosti in zato predstavlja precejšnje zdravstveno in psihološko breme za bolnika kot tudi ekonomsko breme za družbo. Osrednji nevromodulator, vpleten v patofiziologijo migrene, je peptid, povezan z genom za kalcitonin (CGRP), ki izkazuje vazodilatorne in nociceptive učinke. Novo skupino specifičnih zdravilnih učinkov za preprečevanje migrene predstavljajo štiri terapevtska monoklonska protitelesa, ki vežejo bodisi CGRP ali pripadajoč receptor. Izkazujejo dobro učinkovitost in varnost, poleg tega pa jih zaradi dolge biološke razpolovne dobe apliciramo manj pogosto kot običajna sintezna protimigrenska zdravila. V prispevku predstavljamo pregled reprezentativnih kliničnih raziskav in lastnosti terapevtskih protiteles, usmerjenih proti CGRP in njegovemu receptorju.

KLJUČNE BESEDE:

migrena, CGRP, monoklonsko protitelo, klinične raziskave, učinkovitost in varnost

ABSTRACT

Migraine is a common neurovascular disorder that can severely affect patients' ability to perform everyday activities, thus posing tremendous disease burden for the affected patients as well as economic burden for the society. Calcitonin gene-related peptide (CGRP), a neuropeptide with vasodilatory and pronociceptive activity, is considered the main neuromodulator involved in migraine pathophysiology. Four therapeutic monoclonal antibodies targeting either CGRP or its cognate receptor constitute a new specific prophylactic antimigraine drug group, displaying favourable efficacy and safety profiles. In addition, due to long biological half-life, monoclonal antibodies require less frequent dosing compared to conventional synthetic antimigraine drugs. Here, we review the representative clinical trials and discuss the properties of therapeutic anti-CGRP/CGRP-receptor antibodies.

KEY WORDS:

migraine, CGRP, monoclonal antibody, clinical trials, efficacy and safety



ALI STE VEDEL?

- Migrena je zapletena in raznolika nevrološka motnja, ki po ocenah prizadene skoraj petino žensk in desetino moških. Bolniki med migrenskimi napadi doživljajo utripajoč glavobol, slabost, pomanjkanje energije, nezmožnost koncentracije, lahko so občutljivi na svetlobo, hrup ali vonjave in imajo prebavne težave.
- Med migrenskimi napadi opažamo povisane plazemske koncentracije nociceptivnega in vazodilatornega peptida, povezanega z genom za kalcitonin (CGRP). Vse specifične protimigrenske učinkovine zavirajo signalizacijo CGRP v trigeminovaskularnem sistemu, ki procesira bolečino v področju glave.
- Monoklonska protitelesa, ki nevtralizirajo CGRP (galkanezumab, fremanezumab in eptinezumab) ali delujejo kot antagonist receptorja za CGRP (erenumab), znižajo pogostost migrenskih napadov in potrebo po peroralnih zdravilih za blaženje akutnih simptomov migrene.
- Bolniki si podkožne injekcije erenumaba, galkanezumaba in fremanezumaba lahko dajejo sami, eptinezumab pa prejemajo v obliki intravenske infuzije v bolnišnici. Dolga biološka razpolovna doba monoklonskih protiteles omogoča odmerjanje enkrat na mesec (erenumab, galkanezumab, fremanezumab) ali celo enkrat na tri mesece (fremanezumab, eptinezumab).
- Monoklonska protitelesa proti CGRP ali njegovemu receptorju izkazujejo ugoden varnostni profil. Med najpogosteje neželene učinke sodijo reakcije na mestu injiciranja, okužbe zgornjih dihal, nazofaringitis in zaprtje.

stavlja visoko zdravstveno in psihološko breme za bolnika in svojce kot tudi finančno breme za celotno družbo. Pogosteje prizadene ženske – z različnimi vrstami migrene se po ocenah sooča približno 19 % žensk in 10 % moških (2). Etiologija migrene ni povsem pojasnjena. V migrenske napade je vpleteneih več dejavnikov, kot so dilatacija intrakranialnih arterij, aktivacija in senzitizacija trigeminovaskularnih poti (sistema občutljivosti vlaken trivejnega živca, ki oživčujejo možganske žile, s povezavami z možgansko skorjo, hipotalamusom ter možganskim debлом) ter genetski faktorji (3). Migreno povezujemo z nizkimi plazemskimi koncentracijami serotonina in visokimi koncentracijami peptida, povezanega z genom za kalcitonin (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*). Osrednjo vlogo CGRP v patofiziologiji migrene potrjujejo številni izsledki raziskav, opravljenih v zadnjem desetletju. Tako infuzija CGRP izzove vazodilatacijo

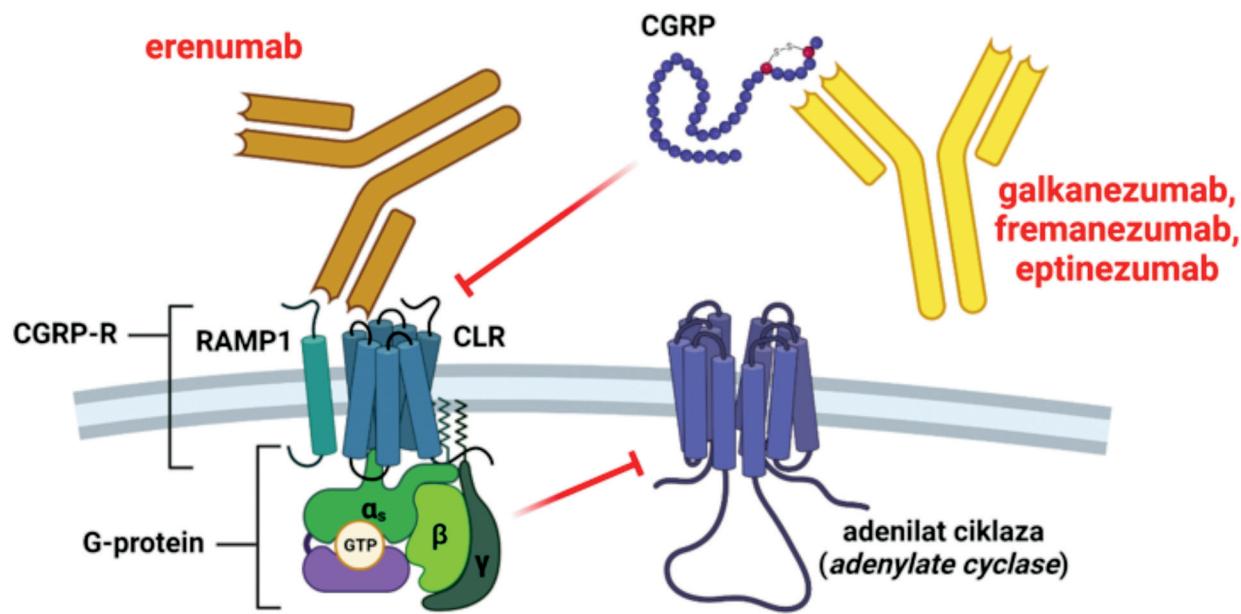
in sproži napade migrene (4), med migrenskimi napadi pa pride do porasta koncentracije CGRP v možganskem krvnem obtoku (5).

CGRP je nevromodulatoren peptid, ki ga gradi 37 aminokislinskih ostankov in nastane v procesu alternativnega spajanja eksonov gena za kalcitonin/CGRP. Obsežno se izraža v centralnem in perifernem živčevju ter vpliva na delovanje gladkih in skeletnih mišic, miokarda, endokrinega in gastrointestinalnega sistema. V trigeminovaskularnem sistemu z vezavo na pripadajoče receptorje na ganglijskih nevronih, celicah glije, endotelijskih, imunskih in gladkomičiščnih celicah v steni žil sproži raznovrstne procese, kot so vazodilatacija, degranulacija mastocitov, nevrogena vnetna reakcija ter sledenja periferna in centralna senzitizacija, kar privede do vnetne senzibilizacije trigeminálnih nociceptorjev (6). Receptor za CGRP je netipičen s proteinom G_s sklopljen receptor, saj je za znotrajceličen prenos signala potrebna heterodimerizacija receptorske komponente CLR (*calcitonin receptor-like receptor*) s proteinom RAMP1 (*receptor activity-modifying protein 1*), pri čemer pride do aktivacije adenilat ciklaze in indukcije sinteze sekundarnega prenašalca cikličnega adenosin monofosfata (slika 1). Receptorski kompleks CLR-RAMP1 (CGRP-R) je soroden receptorjem za amilin (AMY₁₋₃) in CGRP je sposoben tudi aktivacije AMY₁ (1).

Vse specifične učinkovine za blaženje migrene zavirajo signalizacijo CGRP v trigeminovaskularnem sistemu. Derivati ergot-alkaloidov, triptani (agonisti podtipov serotonininskih receptorjev 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} in 5-HT_{1F}; npr. sumatriptan) in ditani (selektivni agonisti 5-HT_{1F}; lasmiditan) zavirajo sproščanje neuropeptidov CGRP in substance P v trigeminovaskularnem sistemu (1, 7, 8). Novejše učinkovine izkazujejo neposredno antagonistično delovanje na receptor za CGRP (sintetni gepanti (v ZDA odobrena ubrogepant in rimegepant) in monoklonsko protitelo erenumab) ali preprečujejo prenos signala z vezavo CGRP (monoklonska protitelesa galkanezumab, fremanezumab in eptinezumab) (6).

2 MEHANIZEM DELOVANJA MONOKLONSKIH PROTITELES ZA PREPREČEVANJE MIGRENE

Erenumab je človeško monoklonsko protitelo razreda IgG2, ki je usmerjeno proti receptorju CGRP-R. Deluje kot receptorski antagonist, hkrati pa z vezavo na receptor izzove tudi njegovo internalizacijo (posledica je manjša prisotnost receptorja na površini celic). Preostala tri mono-



Slika 1: Mehanizma delovanj monoklonskih protiteles za preprečevanje migrene. Erenumab je antagonist receptorja za CGRP (CGRP-R). Galkanezumab, fremanezumab in eptinezumab z vezavo CGRP preprečijo njegovo interakcijo z receptorjem CGRP-R. Za risanje slike smo uporabili BioRender.com.

Figure 1: Mechanisms of action of monoclonal antibodies for the prevention of migraine. Erenumab is a CGRP receptor (CGRP-R) antagonist. Galcanezumab, fremanezumab and eptinezumab sequester CGRP, thereby preventing CGRP-R activation. Created with BioRender.com.

klonska protitelesa – **galkanezumab** (IgG4), **fremanezumab** (IgG2) in **eptinezumab** (IgG1) – so humanizirana in vežejo CGRP, s čimer preprečijo njegovo interakcijo z receptorjem (slika 1). Ne prehajajo krvno-možganske pregrade, zato izkazujejo zgolj periferno delovanje, so izjemno specifična in imajo dolgo biološko razpolovno dobo (cca. mesec dni) (1). Eptinezumab apliciramo intravensko v obliki infuzije, ostale pa s podkožnimi injekcijami.

3 UČINKOVITOST PROTIMIGRENSKIH MONOKLONSKIH PROTITELES

Vsa štiri monoklonska protitelesa so v kliničnih raziskavah izkazala učinkovitost za preprečevanje migren. Pri bolnikih z epizodično migreno, ki so prejemali protitelesa proti CGRP ali CGRP-R, se je pogostost migren, definirana kot število mesečnih migrenskih dni (MMD), v povprečju znižala za 1,8 do 4,7 dni (oz. za 0,7 do 1,9 dni relativno glede na kontrolne skupine, ki so prejemale placebo). Pri bolnikih s kronično migreno so poročali o znižanju števila MMD za 4,6 do 8,2 dni (oz. za 1,7 do 2,8 dneva relativno glede na

kontrolne skupine) (9). Neposredne primerjave učinkovitosti med posameznimi monoklonskimi protitelesi so težavne zaradi razlik v zasnovi kliničnih raziskav in poročanja rezultatov (10), a so ti rezultati v splošnem primerljivi z učinkovitostjo drugih protimigreneskih zdravil, kot so topiram, propranolol in onabotulinum toksin A (11). Izbrane značilnosti protimigreneskih monoklonskih protiteles so predstavljenе v preglednici 1.

Smernice Evropske federacije za glavobol (European Headache Federation, EHF) priporočajo predpisovanje monoklonskih protiteles proti CGRP ali njegovemu receptorju bolnikom z epizodično ali kronično migreno, ki se niso odzvali na predhodne poskuse zdravljenja z vsaj dvema profilaktičnima zdraviloma ali pri katerih zaradi neželenih učinkov, pridruženih bolezni ali pomanjkanja sodelovanja konvencionalno zdravljenje ni primerno (16). Zdravljenje uvede specialist nevrolog ali algolog, ki bolnika v sodelovanju z zdravnikom družinske medicine tudi spremlja.

3.1 ERENUMAB

Učinkovitost erenumaba za preprečevanje epizodičnih migren so potrdili v treh kliničnih raziskavah tretje faze. V raziskavi STRIVE (NCT02456740) (12) je sodelovalo 955 bolnikov

Preglednica 1: Pregled glavnih značilnosti monoklonskih protiteles za preprečevanje migrene (povzeto po (1)).

Table 1: Main characteristics of antibodies for migraine prevention (adapted from (1)).

Zdravilna učinkovina (tržno ime)	Erenumab (Aimovig)	Fremanezumab (Ajovy)	Galkanezumab (Emgality)	Eptinezumab (Vyepti)
Odobritev (ZDA/EU)	maj 2018/jul. 2018	sep. 2018/mar. 2019	sep. 2018/nov. 2018	feb. 2020/jan. 2022
Indikacija	profilaksa migrene pri odraslih, ki imajo najmanj 4 migrenske dni na mesec			
Odmerjanje in način uporabe	70 ali 140 mg na 4 tedne v obliki podkožne injekcije	225 mg na 4 tedne ali 675 mg vsake 3 mesece v obliki podkožne injekcije	120 mg na 4 tedne z začetnim polnilnim odmerkom 240 mg v obliki podkožne injekcije	100 ali 300 mg na 3 mesece v obliki intravenske infuzije
Razpolovni čas	~28 dni	~31 dni	~27 dni	~27 dni
Reprezentativna klinična raziskava *	NCT02456740 (12)	NCT02629861 (13)	NCT02614183 (14)	NCT02559895 (15)
Povprečno število MMD	placebo 70 mg 140 mg	placebo 225 mg 675 mg	placebo 120 mg 240 mg	placebo 100 mg 300 mg
Izhodiščna vrednost	8,2 8,3 8,3	9,1 8,9 9,2	9,1 9,2 9,1	8,4 8,7 8,6
Po zdravljenju	6,4 5,1 4,6	6,5 4,9 5,3	6,3 4,5 4,5	5,2 4,8 4,3
Najpogostejši neželeni učinki **	reakcije na mestu injiciranja, zaprtje, mišični spazmi	reakcije na mestu injiciranja	reakcije na mestu injiciranja, nazofaringitis	okužbe zgornjih dihal, preobčutljivostne reakcije
Delež bolnikov z ADA (%)	4–8	0,3–0,7	3–5	<8

ADA – protitelesa proti učinkovini (angl. anti-drug antibodies); MMD – število mesečnih migrenskega dne (angl. monthly migraine days)

* Izbrane so reprezentativne klinične raziskave, v katerih so vrednotili učinkovitost zdravil za blaženje epizodne migrene

** neželeni učinki z vsaj 2% višjo pogostostjo kot pri placebo, zaznani v več kliničnih raziskavah

starosti od 18 do 65 let, ki so imeli 3 mesece pred randomizacijo povprečno 4 do 15 glavobolov mesečno. Tretjina udeležencev je prejemala placebo, po tretjina pa podkožne injekcije s 70 ali 140 mg erenumaba vsak mesec, pri čemer so vsi bolniki lahko sočasno prejemali še eno od konvencionalnih protigmigrenskih zdravil. Izhodiščno povprečno število MMD je bilo v vseh skupinah primerljivo (8,2–8,3 (\pm 2,5)). V obdobju med 4 in 6 meseci terapije se je število MMD v primerjavi s kontrolno skupino ($-1,8 \pm 0,2$ dni) v

skupini, ki je prejemala po 70 mg erenumaba, znižalo za 1,4 dneva (95% interval zaupanja (IZ) = $-1,9$ do $-0,9$, $p < 0,001$; absolutno znižanje za $3,2 \pm 0,2$ dni), v skupini, zdravljeni s po 140 mg erenumaba, pa za 1,9 dneva (95% IZ = $-2,3$ do $-1,4$, $p < 0,001$; absolutno znižanje za $3,7 \pm 0,2$ dni). V obeh testnih skupinah je prišlo tudi do statistično značilnega znižanja mesečnega števila dni, ko so bolniki uporabljali specifična protigmigrenska zdravila za akutne simptome, in izboljšanja ocene zmožnosti opravljanja vsa-



kodnevnih aktivnosti. Podobno zasnovana raziskava ARISE (NCT02483585) (17) je zajela 577 odraslih bolnikov, ki so jih randomizirali v dve skupini (placebo ali 70 mg erenumaba enkrat mesečno). V testni skupini je prišlo po 3 mesecih do relativnega znižanja števila MMD za 1 dan (95% IZ = $-1,6$ do $-0,5$, $p < 0,001$; absolutno znižanje za $2,9 \pm 0,2$ dni) glede na kontrolno skupino ($-1,8 \pm 0,2$). Raziskava LIBERTY (NCT03096834) (18) je zajela zgolj bolnike, ki so jih predhodno neuspešno zdravili z 2 do 4 profilaktičnimi zdravili. 246 udeležencev, randomiziranih v razmerju 1:1, je 3 mesece prejemalo bodisi placebo ali po 140 mg erenumaba enkrat mesečno. V skupini, zdravljeni z erenumabom, je 36 udeležencev (30 %) doseglo vsaj 50-odstotno znižanje števila MMD glede na izhodiščno vrednost; v kontrolni skupini je bilo takih sodelujočih le 17 (14 %; razmerje obetov 2,7 (95% IZ = $1,4\text{--}5,2$), $p = 0,002$).

Erenumab je v klinični raziskavi druge faze (NCT02066415) (19) izkazal učinkovitost tudi za preprečevanje kronične migrene. 667 odraslih prostovoljcev, ki so imeli v zadnjih treh mesecih pred vključitvijo v raziskavo 15 ali več glavobolov mesečno in vsaj 8 migrenskih dni, so randomizirali v razmerju 3:2:2. Prva skupina je 12 tednov enkrat mesečno prejemala placebo, preostali dve pa po 70 ali 140 mg erenumaba. Izhodiščne vrednosti MMD so znašale 17,8–18,2 ($\pm 4,7$) in so se v obeh testnih skupinah znižale za 6,6 dni (relativno znižanje glede na kontrolno skupino za 2,5 dneva (95% IZ = $-3,5$ do $-1,4$, $p < 0,0001$)). Ashina in sod. (20) so dokazali učinkovitost erenumaba za skupine bolnikov s kronično migreno, ki se niso odzivali na predhodna preventivna zdravljenja z enim ali več zdravili iz skupin antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, antiepileptikov, tricikličnih antidepresivov, zaviralcev privzema serotonina, zaviralcev kalcijevih kanalčkov, antagonistov angiotenzinskih receptorjev in zaviralcev angiotenzin-konvertaze.

3.2 GALKANEZUMAB

Učinkovitost galkanezumaba za preprečevanje *epizodnih* migren so potrdili v dveh kliničnih raziskavah tretje faze. Raziskava EVOLVE-1 (NCT02614183) (14) je zajela 858 bolnikov, starih od 18 do 65 let, ki so imeli migrene vsaj eno leto (4 do 14 glavobolov mesečno in najmanj 2 napada migrene mesečno v zadnjih treh mesecih). Prostovolje so randomizirali v razmerju 2 : 1 : 1; prva skupina je 6 mesecev prejemala placebo, preostali dve pa podkožne injekcije s 120 mg (s prvim polnilnim odmerkom 240 mg) ali 240 mg galkanezumaba vsak mesec. Sočasna terapija z enim od konvencionalnih protimigrenских zdravil je bila omejena na največ 3 dni mesečno. Izhodiščno povprečno število MMD

je bilo v vseh skupinah primerljivo (9,1–9,2 ($\pm 3,1$)). Po 6 mesecih terapije se je število MMD v primerjavi s kontrolno skupino ($-2,8$ dni) v skupini, ki je prejemala po 120 mg galkanezumaba, znižalo za 1,9 dneva (95% interval zaupanja (IZ) = $-2,5$ do $-1,4$, $p < 0,001$; absolutno znižanje za 4,7 dni), v skupini, zdravljeni s po 240 mg galkanezumaba, pa za 1,8 dneva (95% IZ = $-2,3$ do $-1,2$, $p < 0,001$; absolutno znižanje za 4,6 dni). V obeh testnih skupinah je prišlo tudi do statistično značilnega znižanja mesečnega števila dni, ko so bolniki uporabljali specifična protimigrenска zdravila za akutne simptome, ter izboljšanja ocene kakovosti življenja in zmožnosti opravljanja vsakodnevnih aktivnosti. V raziskavi z enakim načrtom EVOLVE-2 (NCT02614196) (21) je sodelovalo 915 odraslih bolnikov. V testnih skupinah je prišlo glede na kontrolno skupino ($-1,8 \pm 0,2$) do relativnega znižanja števila MMD za 2 dni (120 mg galkanezumaba; 95% IZ = $-2,6$ do $-1,5$, $p < 0,001$; absolutno znižanje za $4,3 \pm 0,3$ dni) oz. za 1,9 dni (240 mg galkanezumaba; 95% IZ = $-2,4$ do $-1,4$, $p < 0,001$; absolutno znižanje za $4,2 \pm 0,3$ dni).

Potrdili so tudi učinkovitost galkanezumaba za preprečevanje kronične migrene (REGAIN, NCT02614261) (22). 1117 bolnikov z diagnozo kronične migrene so randomizirali v 3 skupine v razmerju 2 (placebo) : 1 (120 mg galkanezumaba s polnilnim odmerkom 240 mg) : 1 (240 mg galkanezumaba), ki so zdravilo prejemale enkrat na mesec v obdobju 3 mesecov. Povprečna izhodiščna vrednost MMD za vse udeležence raziskave je znašala 19,4 in se je po treh mesecih zdravljenja v skupinah, ki sta prejemali galkanezumab, znižala bolj kot v kontrolni skupini ($-2,7 \pm 0,4$) – 120 mg: $-4,8 \pm 0,4$ (relativno na kontrolno skupino $-2,1$ (95% IZ = $-2,9$ do $-1,3$, $p < 0,001$)); in 240 mg: $-4,6 \pm 0,4$ (relativno na kontrolno skupino $-1,9$ (95% IZ = $-2,7$ do $-1,1$, $p < 0,001$)).

3.3 FREMANEZUMAB

Učinkovitost fremanezumaba so ocenjevali v dveh trimesečnih kliničnih raziskavah tretje faze. Prva raziskava (NCT02629861) (13) je zajela 875 odraslih bolnikov (18 do 70 let) z diagnozo *epizodne* migrene (6 do 14 dni z glavobolom na mesec in vsaj 4 migrenskimi dnevi). Tretjina je prejemala placebo, tretjina po 225 mg fremanezumaba enkrat na mesec, tretjina pa le začetni odmerek 675 mg fremanezumaba (in placebo injekciji na tedna 4 in 8). Po 12 tednih se je število MMD v kontrolni skupini znižalo z izhodiščne vrednosti 9,1 na 6,5, v skupini z nižjim odmerkom fremanezumaba z 8,9 na 4,9 (relativno znižanje glede na placebo za 1,5 (95% IZ = $-2,0$ do $-0,9$, $p < 0,001$)) in v skupini, ki je prejela enkraten visok odmerek monoklon-

skega protitelesa, z 9,2 na 5,3 (relativno znižanje glede na placebo za 1,3 (95% IZ = -1,8 do -0,7, p < 0,001)). Podobno sta se pri terapiji s framanezumabom statistično značilno znižali povprečni mesečni števili dni glavobolov (za 1,5 relativno na kontrolno skupino), medtem ko je bil delež bolnikov z vsaj 50-odstotnimi odzivi v številu MMD višji (44,4 % oz. 47,7 % proti 27,9 %, obakrat p < 0,001). Učinkovitost fremanezumaba za preprečevanje kronične migrene so proučevali v klinični raziskavi HALO (NCT02621931) (23), v okviru katere je 1130 bolnikov z diagnozo kronične migrene prejemovalo placebo ali monoklonsko protitelje po enakih shemah, kot je opisano zgoraj. Izhodiščna povprečna mesečna števila dni glavobola v skupinah so znašala 12,8-13,3 in so se po 3 mesecih zdravljenja v kontrolni skupini znižala za $2,5 \pm 0,3$ dni, v skupini z nižjim odmerkom fremanezumaba za $4,6 \pm 0,3$ (relativno znižanje glede na placebo za $2,1 \pm 0,3$) in v skupini, ki je prejela enkraten visok odmerek monoklonskega protitelesa, za $4,3 \pm 0,3$ (relativno znižanje glede na placebo za $1,8 \pm 0,3$; obakrat p < 0,001). Vrednosti MMD sta se v skupinah, zdravljenih s fremanezumabom, relativno na kontrolno skupino znižali za $1,8 \pm 0,4$ (nižji odmerek) oz. $1,7 \pm 0,4$ (višji odmerek; obakrat p < 0,001).

3.4 EPTINEZUMAB

Eptinezumab je najnovejše protimigrensko monoklonsko protitelje, ki se je v kliničnih raziskavah PROMISE-1 in -2 izkazalo kot učinkovito za preprečevanje epizodne in kronične migrene. V raziskavo PROMISE-1 (NCT02559895) (15) so vključili 888 bolnikov starosti med 18 in 75 let z diagnozo *epizodne* migrene. Prostovoljce, ki med raziskavo niso smeli jemati drugih profilaktičnih protimigrenskih zdravil, so randomizirali v razmerju 1:1:1:1. Posamezne skupine so prejemale placebo ali eptinezumab (30, 100 ali 300 mg) v obliki enournih infuzij vsakih 12 tednov v obdobju 9 mesecev. V odmerkih 100 in 300 mg (ne pa tudi 30 mg) je eptinezumab v obdobju 12 tednov izval statistično značilno znižanje števila MMD napram placebo: relativni znižanji za 0,69 (95% IZ = -1,25 do -0,12, p=0,0182) oz. 1,11 dneva (95% IZ = -1,68 do -0,54, p<0,0001). Prejemniki eptinezumaba so z večjo verjetnostjo dosegli več kot 75% odziv v obdobju prvih 4 tednov (razmerji obetov 1,75 (p = 0,0112) oz. 1,82 (p = 0,0066)) in prvih 12 tednov (razmerji obetov 1,47 (n. s.) in 2,18 (p = 0,0007)) v primerjavi s kontrolno skupino. V raziskavi PROMISE-2 (NCT02974153) (24) so vrednotili učinkovitost eptinezumaba za preprečevanje *kronične* migrene. Raziskava je zajela 1072 bolnikov, ki so doživljali med 15 in 25 mesečnih glavobolov (povprečno 16,1) in

več kot 8 migrenskih dni mesečno. Udeleženci, randomizirani v razmerju 1 : 1 : 1, so dvakrat (v razmiku 12 tednov) prejeli infuzijo placebo ali eptinezumaba (100 ali 300 mg). Zdravljenje z eptinezumabom je izvalo statistično značilno znižanje števila MMD v obdobju 12 tednov v primerjavi s placebom: relativni znižanji za 2,0 (95% IZ = -2,9 do -1,2, p < 0,0001) oz. 2,6 dneva (95% IZ = -3,4 do -1,7, p < 0,0001). Podobno se je znižalo povprečno mesečno število dni glavobolov (za 1,7 (95% IZ = -2,6 do -0,9) oz. 2,3 dneva (95% IZ = -3,2 do -1,4)).

4 VARHOST PROTIMIGRENSKIH MONOKLONSKIH PROTITELES

Monoklonska protitelesa proti CGRP ali CGRP-R so v okviru kliničnih raziskav izkazala ugoden varnostni profil. Pogostost in resnost neželenih učinkov v kliničnih raziskavah sta bila v splošnem primerljiva med prejemniki protiteles in udeleženci kontrolnih skupin. Najpogosteji neželeni učinki, ki jih povezujemo z monoklonskimi protitelesi proti CGRP in CGRP-R, so reakcije na mestu injiciranja (za monoklonska protitelesa, ki jih dajemo v obliki podkožnih injekcij; bolečina, pruritis, rdečina, zatrdlina), okužbe zgornjih dihal in nazofaringitis, utrujenost ter slabost (6). Seznam neželenih učinkov erenumaba so naknadno dopolnili z zaprtjem (tudi obstipacijo, ki v redkih primerih zahteva hospitalizacijo in celo kirurški poseg) (25), mišičnimi spazmi in hipertenzijo (26). Pri infuzijah eptinezumaba so poročali o redkih infuzijskih reakcijah, ki zahtevajo takojšnjo prekinitev aplikacije zdravila in podporno zdravljenje. V eni od kliničnih raziskav, v kateri so vrednotili učinkovitost in varnost fremanezumaba (23), so zaznali prehoden porast plazemskih koncentracij jetrnih encimov pri treh udeležencih kontrolne skupine in petih prejemnikih monoklonskega protitelesa. Vsi so sočasno jemali tudi nesteroidne protivnetne učinkovine ali paracetamol, zato gre opažen vpliv na jetra bolj verjetno pripisati sočasni terapiji. Protitelesa se namreč metabolizirajo do krajsih peptidov in aminokisl in tako nimajo toksičnih presnovkov. Poleg tega ne inducirajo ali zavirajo jetrnih encimov in izkazujejo izjemno visoko selektivnost, zato jih v splošnem povezujemo z manj neželenimi učinki v primerjavi s konvencionalnimi sinteznimi učinkovimi (1). Smernice EHF tako dopuščajo možnost sočasnega prejemanja peroralnih profilaktičnih zdravil, sploh kadar je monoterapija z biološkim zdravilom nezadovoljivo učinkovita (16), saj interakciji ne pričakujemo.



Protitelesa ne prehajajo krvno-možganske pregrade in tako učinke izkazujejo le periferno, četudi sta CGRP in njegov receptor obsežno prisotna tudi v centralnem živčnem sistemu. Neželenih učinkov v centralnem živčnem sistemu tako ni pričakovati. CGRP s svojim vazodilatornim delovanjem nudi zaščito pred možgansko in srčno ishemijo, zato nekateri avtorji opozarjajo na morebitno povišano verjetnost infarktov pri bolnikih, ki bi brez zaviranja signalizacije CGRP doživeli le prehoden in blag ishemičen dogodek (27, 28). Erenumab izkazuje navzkrižno vezavo na receptor za amilin AMY₁ (29), zato obstaja teoretična možnost za pojav nepričakovanih neželenih učinkov, ki se utegnejo izkazati šele pri dolgotrajni uporabi te razmeroma nove biološke učinkovine. Amilin je hormon trebušne slinavke, ki uravnava energijsko homeostazo (zavira občutenje lakote in obvešča centralno živčevje o energijskih zalogah (količini maščevja) ter spodbuja porabo energije) (30), zato je teoretično mogoče, da erenumab vpliva na raznolike metabolne funkcije. Ker so podatki o uporabi protiteles proti CGRP in njegovem receptorju pri nosečnicah ter bolnikih s srčno-žilnimi in metabolnimi boleznimi (hiperlipidemije, sladkorna bolezen) omejeni, jih tem skupinam iz previdnostnih razlogov ne predpisujemo.

Proteinske učinkovine so potencialno imunogene in v okviru kliničnih raziskav so potrdili prisotnost protiteles proti antimigrenским monoklonskim protitelesom pri različnih deležih prejemnikov (preglednica 1). Klinična pomembnost teh protiteles ni znana, a v splošnem protitelesa proti učinkovini lahko negativno vplivajo na farmakokinetiko (skrajšajo biološko razpolovno dobo) in farmakodinamiko zdravil (neutralizirajo učinkovino).

V nasprotju z nekaterimi konvencionalnimi zdravili za blaženje glavobolov in profilaksijo migren (npr. tistih, ki vsebujejo nesteroidne protivnetne učinkovine, triptane in ergotamin) monoklonska protitelesa proti CGRP ali njegovemu receptorju ne izzovejo glavobola zaradi čezmernega uživanja zdravil (*medication-overuse headache*) (31). Nedavna raziskava je potrdila, da sta erenumab in galkanezumab primerljivo učinkovita za preprečevanje kronične migrene pri bolnikih, ki pogosto jemljejo zdravila za akutne glavobole in migreno skozi daljše obdobje, kot pri bolnikih, ki po njih posegajo manj (32).

5 SKLEP

Monoklonska protitelesa predstavljajo pomembno prelomnico v profilaktičnem zdravljenju migrene predvsem na ra-

čun zahtev po manj pogostem apliciranju zdravila, kar izhaja iz dolge biološke razpolovne dobe teh učinkovin. Vsa štiri monoklonska protitelesa delujejo že hitro po aplikaciji in znižajo pogostost migren (merjeno s številom mesecnih migrenskih dni) za 45 % (mediana), medtem ko je v okviru kliničnih raziskav v kontrolnih skupinah, ki so prejemale placebo, tudi prišlo do znižanja pogostosti migren za relativno visokih 25 % (10). Z dolgotrajno uporabo protiteles za preprečevanje migrene je razmeroma malo izkušen, a dostopni podatki iz nadaljevalnih odprtih kliničnih raziskav nakazujejo, da ohranjajo učinkovitost tudi skozi večletno obdobje terapije, medtem ko je profil neželenih učinkov primerljiv s tistim, opisanim v kliničnih raziskavah (6, 33).

6 LITERATURA

1. Gonzalez-Hernandez A, Marichal-Cancino BA, Villalon CM. The impact of CGRPergic monoclonal antibodies on prophylactic antimigraine therapy and potential adverse events. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2021; 17(10): 1223-1235.
2. Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, et al. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2018; 17(11): 939-953.
3. Goadsby PJ, Holland PR. An update: pathophysiology of migraine. *Neurology Clin* 2019; 37(4): 651-671.
4. Villalon CM, Olesen J. The role of CGRP in the pathophysiology of migraine and efficacy of CGRP receptor antagonists as acute antimigraine drugs. *Pharmacol Ther* 2009; 124(3): 309-323.
5. Sarchielli P, Alberti A, Codini M, et al. Nitric oxide metabolites, prostaglandins and trigeminal vasoactive peptides in internal jugular vein blood during spontaneous migraine attacks. *Cephalgia* 2000; 20(10): 907-918.
6. Chiang CC, Schwedt TJ. Calcitonin gene-related peptide (CGRP)-targeted therapies as preventive and acute treatments for migraine-The monoclonal antibodies and gepants. *Prog Brain Res* 2020; 255: 143-170.
7. Juhasz G, Zsombok T, Jakab B, et al. Sumatriptan causes parallel decrease in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and migraine headache during nitroglycerin induced migraine attack. *Cephalgia* 2005; 25(3): 179-183.
8. Labastida-Ramirez A, Rubio-Beltran E, Haanes KA, et al. Lasmiditan inhibits calcitonin gene-related peptide release in the rodent trigeminovascular system. *Pain* 2020; 161(5): 1092-1099.
9. Yuan H, Spare NM, Silberstein SD. Targeting CGRP for the prevention of migraine and cluster headache: A narrative review. *Headache* 2019; 59 Suppl 2: 20-32.
10. Tfelt-Hansen P, Diener HC, Steiner TJ. Problematic presentation and use of efficacy measures in current trials of CGRP monoclonal antibodies for episodic migraine prevention: A mini-review. *Cephalgia* 2020; 40(1): 122-126.
11. Drellia K, Kokoti L, Deligianni CI, et al. Anti-CGRP monoclonal antibodies for migraine prevention: A systematic review and

- likelihood to help or harm analysis. *Cephalgia* 2021; 41(7): 851-864.
12. Goadsby PJ, Reuter U, Hallstrom Y, et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med* 2017; 377(22): 2123-2132.
 13. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 319(19): 1999-2008.
 14. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, et al. Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2018; 75(9): 1080-1088.
 15. Ashina M, Saper J, Cady R, et al. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalgia* 2020; 40(3): 241-254.
 16. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain* 2019; 20(1): 6.
 17. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, et al. ARISE: A phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalgia* 2018; 38(6): 1026-1037.
 18. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet* 2018; 392(10161): 2280-2287.
 19. Tepper S, Ashina M, Reuter U, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017; 16(6): 425-434.
 20. Ashina M, Tepper S, Brandes JL, et al. Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in chronic migraine patients with prior preventive treatment failure: A subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalgia* 2018; 38(10): 1611-1621.
 21. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, et al. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalgia* 2018; 38(8): 1442-1454.
 22. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, et al. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology* 2018; 91(24): e2211-e2221.
 23. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med* 2017; 377(22): 2113-2122.
 24. Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology* 2020; 94(13): e1365-e1377.
 25. Haanes KA, Edvinsson L, Sams A. Understanding side-effects of anti-CGRP and anti-CGRP receptor antibodies. *J Headache Pain* 2020; 21(1): 26.
 26. Saely S, Croteau D, Jawidzik L, et al. Hypertension: A new safety risk for patients treated with erenumab. *Headache* 2021; 61(1): 202-208.
 27. MaassenVanDenBrink A, Meijer J, Villalon CM, et al. Wiping out CGRP: Potential cardiovascular risks. *Trends Pharmacol Sci* 2016; 37(9): 779-788.
 28. de Boer I, MaassenVanDenBrink A, Terwindt GM. The potential danger of blocking CGRP for treating migraine in CADASIL patients. *Cephalgia* 2020; 40(14): 1676-1678.
 29. Bhakta M, Vuong T, Taura T, et al. Migraine therapeutics differentially modulate the CGRP pathway. *Cephalgia* 2021; 41(5): 499-514.
 30. Hay DL, Chen S, Lutz TA, et al. Amylin: pharmacology, physiology, and clinical potential. *Pharmacol Rev* 2015; 67(3): 564-600.
 31. Gonzalez-Hernandez A, Marichal-Cancino BA, MaassenVanDenBrink A, et al. Side effects associated with current and prospective antimigraine pharmacotherapies. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018; 14(1): 25-41.
 32. Caronna E, Gallardo VJ, Alpuente A, et al. Anti-CGRP monoclonal antibodies in chronic migraine with medication overuse: real-life effectiveness and predictors of response at 6 months. *J Headache Pain* 2021; 22(1): 120.
 33. Vandervorst F, Van Deun L, Van Dycke A, et al. CGRP monoclonal antibodies in migraine: an efficacy and tolerability comparison with standard prophylactic drugs. *J Headache Pain* 2021; 22(1): 128.

NOVOSTI PRI ZDRAVLJENJU Z ZAVIRALCI SGLT2 IN AGONISTI RECEPTORJEV GLP-1

NOVELTIES IN THE TREATMENT OF SGLT2 INHIBITORS AND GLP-1 RECEPTOR AGONISTS

AVTOR / AUTHOR:

asist. dr. Boštjan Martinc, mag. farm., spec.

Javni Zavod Lekarna Ljubljana,
Komenskega 11, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: bostjan.martinc@lekarna-lj.si

1 UVOD

Pojavnost sladkorne bolezni (SB) je v porastu. Leta 2021 je bilo po ocenah Mednarodne zveze za sladkorno bolezen (IDF, *International Diabetes Federation*) na svetu približno 537 milijonov bolnikov s SB v starostni skupini med 20 in 79 let. Ocena za leto 2045 znaša 783 milijonov. Stopnja prevalence SB za leto 2021 je znašala 10,5 %. Po ocenah

POVZETEK

Sladkorna bolezen tipa 2 je ena izmed najpogostejših kroničnih nenalezljivih bolezni. Zaradi svoje pogostosti, zahtevne in kompleksne obravnave ter težkih posledic predstavlja velik zdravstveni, socialni in ekonomski problem. Poglavitni vzrok obolenosti in visoke umrljivosti bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 predstavljajo srčno-žilne bolezni, na katere poleg klasičnih dejavnikov tveganja, kot so arterijska hipertenzija, debelost, dislipidemija, albuminurija in kajenje, neodvisno vplivata tudi s sladkorno boleznijo povezano srčno popuščanje in diabetična ledvična bolezen. Z multifaktorskim pristopom zdravljenja ter vpeljavo novih učinkovin iz razredov receptorских agonistov GLP-1 ter zaviralcev SGLT2 se je obravnava sladkorne bolezni pomembno izboljšala. Posledično sta se znatno zmanjšali srčno-žilna obolenost in umrljivost, hkrati pa se je izboljšala z zdravjem povezana kakovost življenja. Uvedba receptorских agonistov GLP-1 in zaviralcev SGLT2 predstavlja nov mejnik, ne samo pri obvladovanju sladkorne bolezni, temveč tudi v zmanjšanju pojavnosti hospitalizacij zaradi poslabšanja srčnega popuščanja ter preprečevanju razvoja in napredovanja kronične ledvične bolezni.

KLJUČNE BESEDE:

agonisti receptorjev za GLP-1, ledvični izidi, sladkorna bolezen tipa 2, srčno-žilni izidi, zaviralc SGLT2

ABSTRACT

Type 2 diabetes is one of the most common chronic non-communicable diseases. Due to its frequency, demanding and complex treatment and severe consequences, it represents a major health, social and economic problem. The main causes of morbidity and mortality in type 2 diabetic patients are cardiovascular diseases, which, in addition to classic risk factors such as hypertension, obesity, dyslipidemia, albuminuria and smoking, are also independently affected by diabetes related heart failure and diabetic kidney disease. With the multifactorial approach to treatment and the introduction of GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors, the treatment of diabetes has improved significantly. As a result, cardiovascular morbidity and mortality have been significantly reduced, thus also improving the



health-related quality of life of diabetic patients. The introduction of GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors represents a new milestone, not only in the management of diabetes, but also in reducing the incidence and hospitalization due to the worsening of heart failure and preventing the development and progression of chronic kidney disease.

KEY WORDS:

GLP-1 receptor agonists, renal outcomes, type 2 diabetes, cardiovascular outcomes, SGLT2 inhibitors,

IDF naj bi se število oseb s SB vsako leto povečalo za 1,9 % (1). Poglaviti vzrok obolenosti in visoke umrljivosti bolnikov s SB predstavljajo predvsem makrovaskularni zapleti, pri čemer so v ospredju srčno-žilne bolezni, na katere poleg klasičnih dejavnikov tveganja (SB, arterijska hipertenzija, debelost, dislipidemija, albuminurija in kajenje) neodvisno vplivata tudi s SB povezano srčno popuščanje in diabetična ledvična bolezen (2, 3).

2 SRČNO-ŽILNA OBOLEVNOST IN UMRLJIVOST OSEB S SLADKORNO BOLEZNIJO TIPO 2

Srčno-žilne bolezni prizadenejo > 32 % oseb s SB (3). Sistematični pregled raziskav kaže, da so srčno-žilni dogodki neposredni razlog smrti kar v 50 % vseh primerov smrti bolnikov s SB (3, 4). Osebe s SB imajo približno dvakrat večje tveganje za smrt iz katerega koli razloga v primerjavi z osebami, ki nimajo SB (3, 5).

Dolgo ni bilo povsem jasnega stališča o ustreznosti zdravljenja SB2 zgolj z ozko usmerjenostjo k striktni urejenosti glikemije. Zadnjih 20 let vemo, da je za preprečevanje srčno-žilnih dogodkov nujno sočasno multifaktorsko zdravljene različnih dejavnikov tveganja za srčno-žilne dogodke (hiperglikemija, arterijska hipertenzija, debelost, dislipidemija, albuminurija in kajenje). Z upoštevanjem multifaktorskoga pristopa se je zdravljenje SB2 in obvladovanje njenih zapletov pomembno izboljšalo (2, 6). Zgolj intenzivno zdravljenje glikemije pri bolnikih s SB2 zmanjša tveganje za pomembne srčno-žilne dogodke le za 9 % (7), medtem ko multifaktorsko zdravljenje zmanjša tveganje za srčno-žilne dogodke za 25 do 60 % (6, 8).

Dodaten dejavnik tveganja, ki prispeva k visoki srčno-žilni obolenosti in umrljivosti bolnikov s SB2 je srčno popuš-

čanje (SP), na katerega zgolj z optimalno urejenostjo zgoraj omenjenih dejavnikov tveganja za srčno-žilne dogodke ne moremo vplivati. Podatki raziskav namreč kažejo, da je pri bolnikih s SB2 kljub optimalni urejenosti dejavnikov tveganja, tveganje za hospitalizacijo zaradi SP še vedno za 31 do 45 % večje (7).

Poleg SB na slabo prognozo srčno-žilne obolenosti neodvisno vpliva še kronična ledvična bolezen. Pri bolnikih s SB2 je najpogosteša oblika kronične ledvične bolezni diabetična ledvična bolezen (DLB). Prevalenca DLB je regijsko pogojena in odvisna od vrste SB. Pri bolnikih s SB2 se njena prevalenca giblje med 28 in 64 % (3, 9). Temelj preprečevanja pojava DLB in upočasnitve njenega napredovanja predstavlja strikten nadzor nad urejenostjo krvnega tlaka z uporabo učinkovin, ki zavirajo renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, in strikten nadzor nad urejenostjo glikemije. Kljub optimalnem nadzoru omenjenih dveh dejavnikov tveganja še vedno veliko bolnikov s SB2 razvije DLB (7). Vzrok oz. mehanizem za to ni poznan, lahko pa je to posledica t. i. metabolnega spomina, do katerega pride zaradi izpostavljenosti nekontrolirani glikemiji v preteklosti (oksidativni stres, epigenetske spremembe, celično staranje, kronično nizko intenzivno vnetje ...) (5, 10).

ALI STE VEDEL?

- Za posledicami sladkorne bolezni je v lanskem letu umrlo 6,7 milijona ljudi. To pomeni, da kar vsakih pet sekund v svetu nekdo umre za posledicami sladkorne bolezni.
- Empagliflozin je kot prvi zaviralec SGLT2 februarja letos s strani ameriške Agencije za hrano in zdravila (FDA) pridobil indikacijo tudi za zdravljenje srčnega popuščanja z ohranjenim iztisnim deležem ($EF > 40\%$).
- Povod za izvajanje vrednotenja srčno-žilne varnosti pri načrtovanju novih antihiperglikemičnih zdravil je bila metaanaliza randomiziranih kontroliranih kliničnih raziskav rosiglitazona, ki je leta 2007, ob njegovem prihodu na tržišče pokazala, da obstaja povečano tveganje za miokardni infarkt in smrt pri posameznikih, ki so prejeli rosiglitazon.
- Dapa- in empagliflozin sta registrirana tudi za zdravljenje srčnega popuščanja z zmanjšanim iztisnim deležem (HFrEF) v odsotnosti sladkorne bolezni in sta od lanskega leta umeščena kot dodatno zdravilo k standardni terapiji zdravljenja HFrEF.



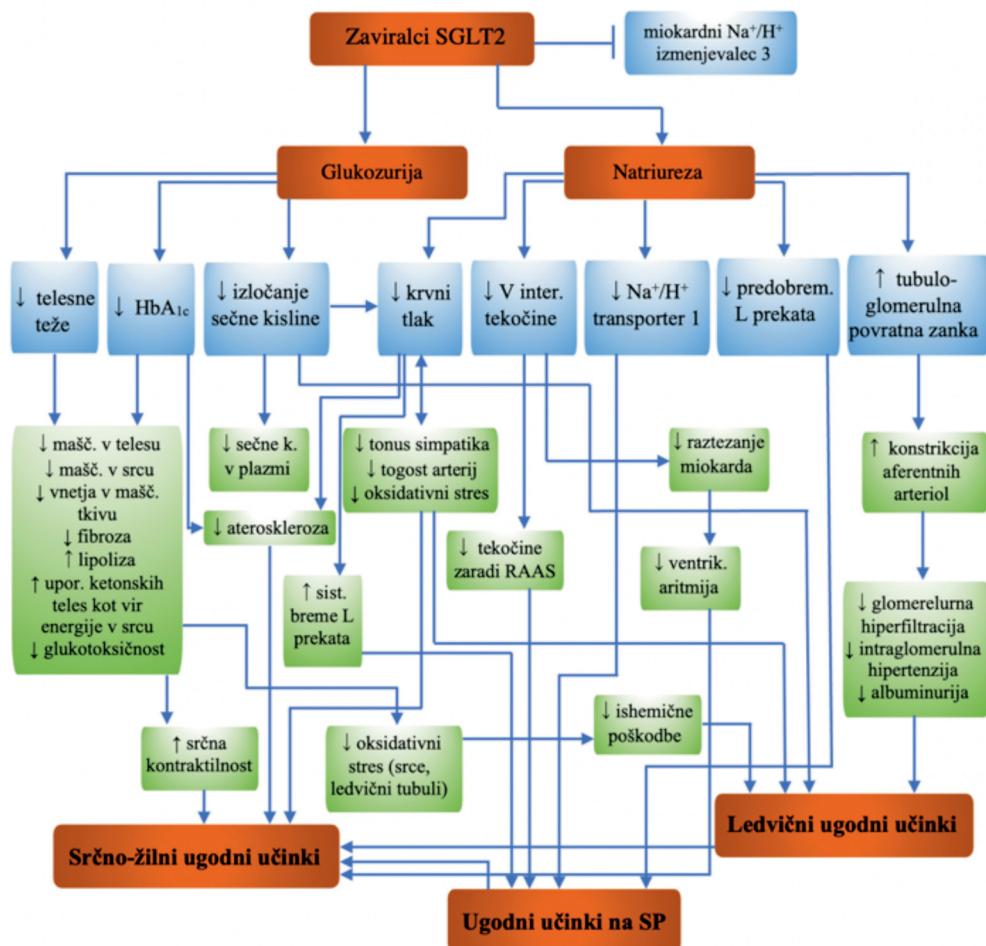
Zaradi potrebe po zmanjšanju visoke srčno-žilne obolenosti in umrljivosti pri bolnikih s SB2, povezane tudi z visoko prevalenco SP in DLB, je bila nujna vpeljava spremljanja srčno-žilnih izidov ter kasneje še vpliva na SP in DLB pri načrtovanju novih učinkovin za zdravljenje SB2 (5, 11). Pri spremeljanju srčno-žilnih izidov so odkrili številne ugodne učinke predvsem posameznih predstavnikov dveh novejših skupin učinkovin, in sicer receptorskih agonistov glukagonu podobnega peptida 1 (GLP-1, *glucagone like peptid 1*) in zaviralcev natrij-glukoznega koprenašalca 2 (SGLT2, *sodium glucose cotransporter 2*). Njihovi opaženi ugodni učinki na srčno-žilne izide v t. i. raziskavah srčno-žilnih izidov (CVOT, *cardiovascular outcome trials*) daleč presegajo učinke, ki so posledica le zniževanja glikemije. Omenjene učinkovine izkazujejo ugodne učinke ne samo na srčno-žilne izide, temveč tudi na zmanjšanje pojavnosti SP in ho-

spitalizacije zaradi poslabšanja SP in nenazadnje tudi zmanjšanje pojavnosti in napredovanja DLB (2, 3, 10–12).

3 UČINKOVINE ZA ZDRAVLJENJE SLADKORNE BOLEZNI TIPA 2 Z UGODNIM VPLIVOM NA SRČNO-ŽILNE IZIDE

3.1 ZAVIRALCI SGLT2

Zaviraliči SGLT2 delujejo v prvem delu proksimalnih ledvičnih tubulov, kjer so najmočneje izraženi natrij-glukozni kopre-



Slika 1: Predpostavljeni mehanizmi delovanja zaviralcev SGLT-2; prirejeno po (13).

Figure 1: Presumed mechanisms of action of SGLT-2 inhibitors; adapted from (13).

našalci 2. Le-ti so normalno odgovorni za približno 90 % reabsorpcije glukoze. Pri bolnikih s SB2 se reabsorpcijska sposobnost za glukozo še poveča. Zaviralci SGLT2 preko zaviranja reabsorpcije glukoze znižajo prag za izločanje glukoze z urinom. Z glukozurijo se posledično zniža krvna koncentracija glukoze in HbA_{1c} (0,6–1,0 %) (12). Sočasno z glukozo se z urinom izloča tudi natrij. Posledično se zmanjšata telesna masa (1,5–3 kg) in krvni tlak (sistolični za 3–4 mm Hg, diastolični za 1–2 mm Hg) (12).

Kljub opisanim mehanizmom zaviralcev SGLT2 pa njihovi ugodni učinki na srčno-žilne in ledvične izide ter SP presegajo učinke le-teh, zato predvidevajo vpletenost dodatnih mehanizmov delovanja. Omenajo možen mehanizem preko povečanja oksidacije maščobnih kislin, lipolize in ketogeneze, vpliv na tubuloglomerularno povratno zanko, preko katere povzročajo konstrikcijo aferentne glomerulne arteriole in nižajo intersticijski del zunajcelične tekočine ter tako razbremenijo srčno mišico in znižujejo krvni tlak ter ohranjajo ledvično funkcijo. Poleg tega omenajo tudi možen mehanizem delovanja preko natrij-vodikovega izmenjevalca 3 na membrani kardiomiocitov, kar ugodno deluje na izboljšanje strukture in funkcije srca in tako izkazuje ugodne učinke pri SP (slika 1) (12).

Gre za relativno varno skupino učinkov z malo neželenimi učinki. Najpogosteji so glivične genitalne okužbe (dva- do štirikrat pogosteji), še posebej pri starejših ženskah. Običajno se pojavljajo ob uvajanju terapije, vendar so v večini primerov enostavno obvladljive z uporabo lokalnih antimikotikov. Nekoliko se poveča tudi tveganje za bakterijske okužbe sečil, zato se je zaviralcev SGLT2 potrebno izogibati pri bolnikih s ponavljačimi se okužbami. Zaviralci SGLT2 lahko v redkih primerih povzročajo evglikemično ketoacidozo. Bolnika je zato ob uvedbi potreben poučiti o znakih ketoacidoze, o povečanem tveganju za ketoacidozo ob sočasnih akutnih boleznih, ki lahko vodijo v dehidracijo (prehlad, slabost, bruhanje, driska ...), o potrebi po prekiniti zdravljenja z zaviralci SGLT2 pred operacijskimi posegi ter nujnosti izogibanja keto dietam (14, 15). Prisotni so še nekateri drugi neželeni učinki, njihova pogostost, resnost in potrebeni ukrepi za njihovo preprečitev/ublažitev so prikazani v preglednici 1.

3.2 AGONISTI RECEPTORJEV GLP-1

Agonisti receptorjev GLP-1 so agonisti receptorjev za inkretin, glukagonu podoben peptid 1. Razdelimo jih na inkretinske mimetike (analogi eksendina-4 – eksenatid, liksizenatid) in humane agoniste receptorjev GLP-1 (albiglutid, liraglutid, dulaglutid, semaglutid). Eliminacija analogov eksendina-4 je odvisna od glumerularne filtracije, zato se v

telesu začno kopiti v primeru ledvične okvare. Analogi eksendina-4 tudi niso pokazali ugodnih učinkov na srčno-žilne izide v raziskavah CVOT, medtem ko so humani agonisti receptorjev GLP-1 pokazali številne ugodne učinke na srčno-žilne izide, poleg tega pa so varni za uporabo tudi pri kronični ledvični bolezni. Raziskave CVOT so dolgoročne randomizirane kontrolirane klinične raziskave (16). Agonisti receptorjev GLP-1 v odvisnosti od koncentracije glukoze spodbujajo izločanje inzulina, zavirajo izločanje glukagona, zavirajo jetno glukoneogenezo, upočasnijo gastrointestinalno mobilnost in spodbujajo občutek sitosti (17). Učinkovito vplivajo na znižanje tako basalne kot postprandialne glikemije in v povprečju znižajo $HbA1c$ za 1–2 % (16). V primeru hipoglikemije ne zavirajo izločanja glukagona in ne delujejo negativno na ostale kompenzatorne hormonske odzive in zato tako kot zaviralci SGLT2 ne povzročajo hipoglikemije. Poleg tega ugodno delujejo tudi na znižanje telesne mase, v povprečju za 1 do 5 kg, znižanje krvnega tlaka (sistoličnega za 2–5 mm Hg, diastoličnega za 1–2 mm Hg) (18) in izboljšanje lipidnega profila (16).

Kljub opisanim mehanizmom pa njihovi ugodni učinki na srčno-žilne in ledvične izide presegajo učinke le-teh, zato tudi pri agonistih receptorjev GLP-1 predvidevajo vpletenost dodatnih mehanizmov delovanja, shematsko prikazanih na sliki 2. Agonisti receptorjev GLP-1 naj bi tako dodatno varovali srčno funkcijo, preprečevali ishemijo in fibrozo srca, zmanjševali količino epikardialnega maščobnega tkiva in delovali protivnetno. Agonisti receptorjev GLP-1 naj bi delovali tudi na endotelnih celicah in kardiomiocitih, kjer naj bi izboljšali učinkovitost porabe glukoze in preko povečanja izločanja atrijskega natriuretičnega peptida vazodilatacijo in posledično izboljšan koronarni pretok (16, 19).

Najpogosteji neželeni učinki so gastrointestinalne težave (slabost, bruhanje, driska), ki pa so običajno prehodne narave. Redkeje se pojavljajo pri oblikah s podaljšanim sproščanjem, ki se odmerjajo enkrat tedensko (15). Prisotni so še nekateri drugi neželeni učinki, njihova pogostost, resnost in potrebeni ukrepi za njihovo preprečitev/ublažitev so prikazani v preglednici 1.

4 REZULTATI KLINIČNIH RAZISKAV CVOT

Leta 2007 so v metaanalizi randomiziranih kontroliranih kliničnih raziskav rosiglitazona ugotovili, da obstaja povečano tveganje za miokardni infarkt (MI) in smrt pri posameznikih,

**Preglednica 1:** Prikaz ukrepov za preprečitev/ublažitev neželenih učinkov zaviralcev SGLT2 in agonistov receptorje GLP-1 (14, 15).**Table 1:** Demonstration of measures to prevent/mitigate SGLT2 and GLP-1 RA side effects (14, 15).

Neželeni učinek	Pogostost	Resnost	Ukrepi
Zaviralci SGLT2			
Genitalne glivične okužbe	a	majhna	Skrbimo za redno higieno. Področje genitalij naj bo suho in čisto. Profilaktično lokalno antimikotično zdravljenje pri bolnikih z visokim tveganjem.
↓ volumen telesnih tekočin	a	majhna	Zmanjšanje odmerka diuretikov pri bolnikih z euvolemijo. Prekiniti z jemanjem zaviralcev SGLT2, če se pri bolniku pojavi slabost, bruhanje ali driska.
Bakterijske okužbe sečil	b	majhna	Previdna uporaba. Zavircem SGLT2 se izogibamo pri bolnikih z velikim tveganjem za ponavljajoče se okužbe sečil.
Diabetična ketoacidoza	c	visoka	Edukacija bolnikov o zgodnjem prepoznavanju DKA in ustremnem ukrepanju (prenehanje jemanja zaviralcev SGLT2, spremljanje koncentracije ketonov, vzdrževanje vnosa tekočine in ogljikovih hidratov ter uporaba vzdrževalnega in dodatnega insulina).
Amputacije spodnjih okončin	b	visoka	Spodbujanje samopregledovanja nog. Pregled stopal s strani zdravstvenega delavca ob obiskih pri zdravniku. Začasno prekiniti z uporabo zaviralca SGLT2 v primeru prisotnosti odprte rane ali okužbe stopala.
Zlom kosti	b	visoka	Previdnost pri bolnikih z večjim tveganjem za padce. Potrebno spremljanje PTH in vitamina D.
Agonisti receptorjev GLP-1			
Slabost/bruhanje/diareja	a	majhna	Edukacija bolnikov o prepoznavanju simptomov. Svetuje se pričetek z majhnim odmerkom, ki se nato postopoma titriра v 2 do 4 tednih.
Holelitiaza in holecistitis	b	visoka	Edukacija bolnikov o zgodnjem prepoznavanju simptomov.
Akutni pankreatitis	d	visoka	Edukacija bolnikov o zgodnjem prepoznavanju simptomov. Previdnost pri bolnikih z anamnezo pankreatitisa.

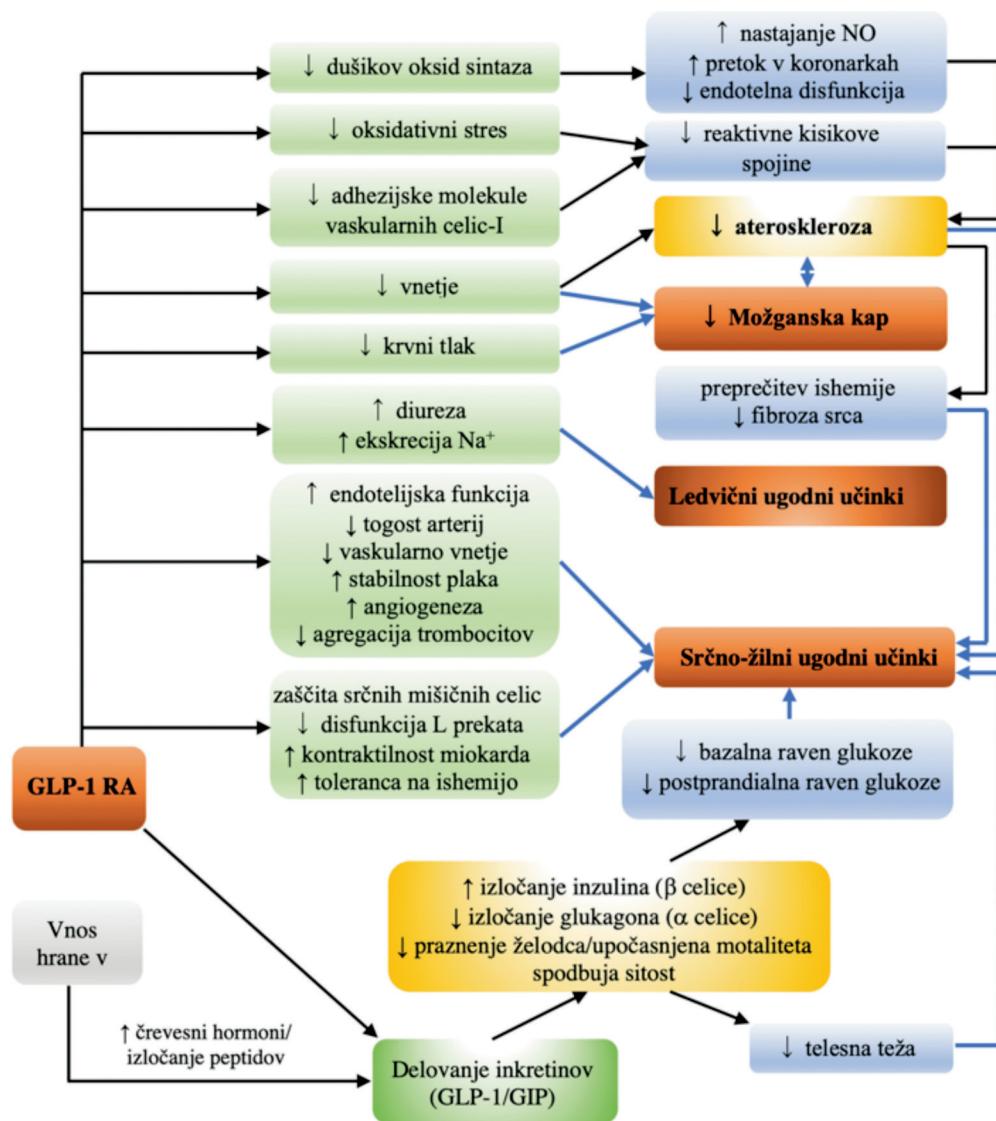
a – pogosto opaženo v številnih velikih kliničnih raziskavah

b – povečano tveganje opaženo v eni sami veliki klinični raziskavi

c – povečano tveganje opaženo v metaanalizi kliničnih raziskav

d – opaženo v majhnih kliničnih raziskavah oz. posameznih študijah primerov

DKA – diabetična ketoacidoza, GLP-1 – glukagonu podoben peptid 1, PTH – paratiroidni hormon, SGLT2 – natrij-glukozni koprenašalec 2



Slika 2: Predpostavljeni mehanizmi delovanja agonistov receptorjev GLP-1 (16, 17).

Figure 2: Presumed mechanisms of action of GLP-1 RA (16, 17).

ki so prejemali rosiglitazon (20). To je sprožilo vrsto razprav o potrebi po oceni srčno-žilne varnosti novih antihiperglikemičnih zdravil. Decembra 2008 je FDA tako izdala smernice za industrijo, v katerih je navedla pomembnost vrednotenja srčno-žilne varnosti pri načrtovanju novih antihiperglikemičnih zdravil (21). Posledično so opravili veliko število raziskav CVOT, kjer so kot primarno opazovani dogodek spremljali tveganje za t. i. tritočkovni MACE (*major adverse cardiovascular events*), pomembne neželene srčno-žilne dogodke: smrt zaradi srčno-žilnega dogodka, MI in možganska kap. Kot sekundarne opazovane dogodke so raziskave vključe-

vale še vpliv na celokupno umrljivost, hospitalizacijo zaradi srčnega popuščanja in ledvične izide (22–41).

4.1 ZAVIRALCI SGLT2

V preglednici 2 so prikazani rezultati kliničnih raziskav CVOT za skupino zaviralcev SGLT2. Raziskave so pokazale statistično značilno zmanjšanje tveganja za hospitalizacije zaradi SP pri vseh učinkovinah iz skupine SGLT2, razen ertugliflozinu (24), medtem ko so zmanjšanje pojavnosti smrti zaradi bolezni srca in ožilja dokazali le pri emp- in dapagliflozinu



Preglednica 2: Povzetek rezultatov raziskav, ki so proučevale srčno-žilne in ledvične izide zaviralcev SGLT2 ter njihov vpliv na srčno popuščanje (22–24, 27, 33, 35, 36, 38, 40–42).

Table 2: Summary of cardiovascular outcomes, heart failure and renal trials published on SGLT2i drugs (22–24, 27, 33, 35, 36, 38, 40–42).

Zaviralci SGLT2 (CVOT študije) (št. bolnikov; leto objave)	MACE ^a (HR, 95 % IZ)	SŽ smrt ali hSP (HR, 95 % IZ)	SŽ smrt (HR, 95 % IZ)	MI (HR, 95 % IZ)	Možganska kap (HR, 95 % IZ)	hSP (HR, 95 % IZ)	Celok. umrljivost (HR 95 % IZ)	Celokupni ledvični izid (HR, 95 % IZ)	Napred. v KLO (HR, 95 % IZ)
Empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME (41)) (n = 7020; 2015)	↓ 0,86 (0,74–0,99)	↓ 0,66 (0,55–0,79)	↓ 0,62 (0,49–0,77)	↔ 0,87 (0,70–1,09)	↔ 1,18 (0,89–1,56)	↓ 0,65 (0,50–0,85)	↓ 0,68 (0,57–0,82)	↓ 0,54 (0,40–0,75)	↓ 0,45 (0,21–0,97)
Kanagliflozin (CANVAS (35)) (n = 10142; 2017)	↓ 0,86 (0,75–0,97)	↓ 0,78 (0,67–0,91)	↔ 0,87 (0,72–1,06)	↔ 0,89 (0,73–1,09)	↔ 0,87 (0,69–1,09)	↓ 0,67 (0,52–0,87)	↔ 0,87 (0,74–1,01)	↔ 0,60 (0,47–0,77)	–
Dapagliflozin (DECLARE-TIMI 58 (40)) (n = 17160; 2018)	↔ 0,93 (0,84–1,03)	↓ 0,83 (0,73–0,95)	↔ 0,98 (0,82–1,17)	↔ 0,89 (0,77–1,01)	↔ 1,01 (0,84–1,17)	↓ 0,73 (0,61–0,88)	↔ 0,93 (0,82–1,04)	↓ 0,53 (0,43–0,66)	–
Kanagliflozin (CREDENCE (36)) (n = 4401; 2019)	↓ 0,80 (0,67–0,95)	↓ 0,69 (0,57–0,83)	↔ 0,78 (0,61–1,00)	–	–	↓ 0,61 (0,47–0,80)	↔ 0,83 (0,68–1,02)	↓ 0,70 (0,59–0,82)	↓ 0,68 (0,54–0,86)
Dapagliflozin (DAPA-HF (33)) (n = 4744; 2019)	–	↓ 0,74 (0,65–0,85) ^b	↓ 0,82 (0,69–0,98)	–	–	↓ 0,70 (0,59–0,83)	↓ 0,83 (0,71–0,97)	↔ 0,71 (0,44–1,16)	–
Dapagliflozin (DAPA-CKD ^c (27)) (n = 4304; 2020)	–	↓ 0,71 (0,55–0,92)	–	–	–	–	↓ 0,69 (0,53–0,88)	↓ 0,61 (0,51–0,72)	↓ 0,64 (0,50–0,82)
Empagliflozin (EMPEROR-Reduced (42)) (n = 3730; 2020)	–	↓ 0,75 (0,65–0,86)	↔ 0,92 (0,75–1,12)	–	–	↓ 0,69 (0,59–0,81)	↔ 0,92 (0,77–1,10)	↓ 0,50 (0,32–0,77)	–
Ertugliflozin (VERTIS CV (24)) (n = 8246; 2020)	↔ 0,97 (0,85–1,11)	↔ 0,88 (0,75–1,03)	↔ 0,92 (0,77–1,11)	↔ 1,04 (0,86–1,26)	↔ 1,06 (0,82–1,37)	0,70 (0,54–0,90)	↔ 0,93 (0,80–1,08)	↔ 0,81 (0,63–1,04)	–
Sotagliflozin (SCORED ^d (38)) (n = 10584; 2020)	↓ 0,86 (0,75–0,97)	↓ 0,74 (0,63–0,88) ^b	↔ 0,90 (0,73–1,12)	↓ 0,68 (0,52–0,89)	↓ 0,66 (0,48–0,91)	↓ 0,67 (0,55–0,82) ^b	↔ 0,99 (0,83–1,18)	↔ 0,71 (0,46–1,08)	–
Sotagliflozin (SOLOIST-WHF ^d (23)) (n = 1222; 2020)	–	↓ 0,67 (0,52–0,85) ^b	↔ 0,84 (0,58–1,22)	–	–	↓ 0,64 (0,49–0,83) ^b	↔ 0,82 (0,59–1,14)	–	–
Empagliflozin (EMPEROR-Preserved (22)) (n = 5988; 2021)	↓ 0,79 (0,69–0,90)	–	↔ 0,91 (0,76–1,09)	–	–	↓ 0,71 (0,60–0,83)	↔ 1,00 (0,87–1,15)	1,36 (1,06–1,66)	–

– Izid v raziskavi ni bil vrednoten/proučevan

a – Tritičkovni MACE (sestavljen iz smrti zaradi srčno-žilnega dogodka, MI in možganske kapi).

b – Hospitalizacija zaradi SP ali nujni obisk zdravnika zaradi zdravljenja SP.

c – DAPA-CKD vključene osebe s kronično ledvično bolezniijo, z ali brez SB.

d – Predčasno zaključena raziskava zaradi pomanjkanja financiranja (SCORED, SOLOIST-WHF). Upoštevani izidi do zaključka raziskave.

HR – razmerje ogroženosti (hazard ratio) v primerjavi s placeboom; hSP – hospitalizacija zaradi srčnega popuščanja, IZ – interval zaupanja, KLO – končna ledvična odpoved, MACE – pomembni neželeni srčno-žilni dogodki; MI – miokardni infarkt; SGLT2 – natrij-glukozni koprenašalec 2, SP – srčno popuščanje, SŽ smrt – smrt zaradi srčno-žilnega dogodka.

(33, 41). Empa-, dapa- in canagliflozin ugodno vplivajo tudi na izboljšanje ledvičnih izidov (27, 35, 36, 41, 42). Študiji CVOT EMPA-REG OUTCOME (empagliflozin) (41) in CANVAS (kanagliflozin) (35) sta pokazali ugoden učinek na zmanjšanje pojavnosti pomembnih srčno-žilnih neželenih dogodkov (tritočkovni MACE: smrt zaradi srčno-žilnega dogodka, MI in možganska kap) ter v primeru EMPA-REG OUTCOME tudi zmanjšanje celokupne umrljivosti (tj. umrljivost zaradi katerega koli vzroka) (41). Raziskave CVOT so potrdile ugodne srčno-žilne učinke vseh učinkovin iz skupine SGLT2, razen ertugliflozina (24) (preglednica 2). Z nadaljnjiimi analizami podskupin bolnikov v raziskavah CVOT so opazili, da so bili ugodni učinki zaviralcev SGLT2 še bolj očitni pri bolnikih z anamnezo SP. Vse raziskave CVOT, z izjemo VERTIS CV, so pokazale statistično značilno zmanjšanje tveganja za hospitalizacijo zaradi SP. Predpostavlja, da zaviralci SGLT2, za razliko od klasičnih diuretikov, inducirajo selektivno zmanjšanje volumna intersticijalne tekočine ter tako dolgoročno zmanjšajo intravaskularni volumen in preprečujejo zadrževanje tekočine s strani sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS). Zaviralci SGLT2 zavirajo tudi miokardni Na^+/H^+ izmenjevalec 1, za katerega domnevajo, da povzroča hipertrofijo srca in razvoj SP. Poleg tega zmanjšajo venski priliv v srce in periferni upor (»preload« in »afterload« srca). Venski priliv se zmanjša preko natriureze ter dodatno preko zaviranja Na^+/H^+ izmenjevalca 3 v proksimalnih ledvičnih tubulih. Periferni upor pa se zmanjša preko zmanjšanja simpatičnega tonusa in posledično krvnega tlaka. Zaviralci SGLT2 so zato še posebej koristni pri bolnikih s SB in SP. V literaturi omenjajo tudi druge pozitivne učinke zaviralcev SGLT2, med drugim naj bi zmanjšali oksidativni stres in posledično izboljšali endoteljsko funkcijo ter zmanjšali togost arterij. Poleg vpliva na krvni tlak zaviralci SGLT2 povzročijo izgubo telesne mase in zvišanje ravni HDL. Prav tako povečajo lipolizo in zmanjšajo vnetje v maščobnem tkivu. Preklop z uporabe glukoze kot vira energije na ketone naj bi bil koristen predvsem za metabolizem srca. Vsi ti mehanizmi so prikazani na slike 1 in lahko pomagajo razložiti opažene koristi zaviralcev SGLT2 na srčno-žilni sistem (13).

Raziskavi DAPA-HF (33) in EMPEROR-Reduced (42) sta pokazali statistično značilen vpliv dapa- in empagliflozina na zmanjšanje tveganja za hospitalizacijo zaradi SP, ne glede na to, ali je bolnik imel SB v anamnezi. Kardioprotektivni mehanizmi, ki niso odvisni od zniževanja glukoze, še vedno niso popolnoma poznani. Rezultati raziskav, ki so še vedno v teku, EMPA-KIDNEY, DELIVER, SMARTEST, pa tudi nedavno zaključenih SCORED in SOLOIST-WHF bodo nadalje razjasnili kardioprotektivne učinke in identifi-

cirali bolnike, ki imajo največ koristi od zdravljenja z zaviralci SGLT2.

V študijah EMPA-REG OUTCOME (41), CREDENCE (36) in DAPA-CKD (27) so zaviralci SGLT2 pokazali jasne koristi na delovanje ledvic. Natriureza, ki jo povzročajo zaviralci SGLT2, stimulira tubuloglomerularno povratno informacijo in vazokonstrikcijo v aferentnih arteriolah, s čimer se zmanjšata glomerularna hiperfiltracija in albuminurija. Poročajo, da ima sočasna uporaba zaviralcev RAAS sinergistične učinke na ledvične tubule, kar upočasnjuje napredovanje kronične ledvične bolezni. Preklop z uporabe glukoze kot vira energije na ketone naj bi, kot smo že omenili, zaviral oksidativni stres in ishemične poškodbe, in sicer ne samo v miokardu, temveč tudi v ledvičnih tubulih. Znižanje krvnega tlaka in telesne mase ter povečanje izločanja sečne kisline dodatno pripomore k renoprotективnem delovanju (13).

4.2 AGONISTI RECEPTORJEV GLP-1

Rezultati raziskav CVOT kažejo na ugodne srčno-žilne varnostne profile agonistov receptorjev GLP-1, zlasti pri dogodkih MACE in neusodni možganski kapi (25, 26, 28, 31, 32). Raziskave potrjujejo tudi ugodno delovanje agonistov receptorjev GLP-1 na ledvične izide (25, 26, 31, 32). Poleg uravnavanja glikemije agonisti receptorjev GLP-1 delujejo protivnetno in upočasnijo proces ateroskleroze. Predvidevajo, da delovanje agonistov receptorjev GLP-1 na srčne receptorje izboljša ishemijo miokarda in zaščiti srčne matične celice (43). Agonisti receptorjev GLP-1 izražajo tudi protektivne učinke, ki niso posredovani preko receptorjev GLP-1. Raziskave z liragliutidom so npr. pokazale, da le-ta inducira endoteljsko sintezo dušikovega oksida. Dušikov oksid izboljša pretok koronarnih arterij in endoteljsko funkcijo. Poleg tega agonisti receptorjev GLP-1 zavirajo mitohondrijske oksidativne poškodbe in zmanjšajo proizvodnjo reaktivnih kisikovih spojin. Pokazalo se je tudi, da liragliutid zavira ekspresijo adhezijske molekule-1 žilnih celic v endoteliju. Prav tako zmanjša togost arterij in izboljša funkcijo levega ventrikla, hkrati pa zmanjša raven NT-proBNP, biomarkerja za disfunkcijo levega ventrikla. Vazodilatacijsko in antioksidativno delovanje bi lahko bilo odgovorno za antiaterogene učinke agonistov receptorjev GLP-1 (43). Ugodno delovanje na zmanjšanje tveganja za neusodno možgansko kap naj bi bilo posledica antioksidativnega delovanja agonistov receptorjev GLP-1 in njihove sposobnosti prehajanja hematoencefalne bariere. Agonisti receptorjev GLP-1 zmanjšujejo oksidativni stres in proizvodnjo reaktivnih kisikovih spojin (2, 3, 16, 19, 43).



Preglednica 3: Povzetek rezultatov raziskav, ki so proučevale srčno-žilne in ledvične izide agonistov receptorjev GLP-1 ter njihov vpliv na srčno popuščanje (25, 26, 28–32, 37).

Table 3: Summary of cardiovascular outcomes, heart failure and renal trials published on GLP-1 RA (25, 26, 28–32, 37).

GLP-1 RA (CVOT študija) (št. bolnikov; leto objave)	MACE ^a (HR, 95 % IZ)	SŽ smrt (HR, 95 % IZ)	MI ^b (HR, 95 % IZ)	Možganska kap ^b (HR, 95 % IZ)	hSP (HR, 95 % IZ)	Celokupni ledvični izid ^c (HR, 95 % IZ)
Liksizenatid (ELIXA (37)) (n = 6068; 2015)	↔ 1,02 (0,89–1,17)	↔ 0,98 (0,78–1,22)	↔ 1,03 (0,87–1,22)	↔ 1,12 (0,79–1,58)	↔ 0,96 (0,75–1,23)	↔ 0,84 (0,68–1,02)
Liraglutid (LEADER (32)) (n = 9340; 2016)	↓ 0,87 (0,78–0,97)	↓ 0,78 (0,66–0,93)	↔ 0,86 (0,73–1,00)	↔ 0,86 (0,71–1,06)	↔ 0,87 (0,73–1,05)	↓ 0,78 (0,67–0,92)
Semaglutid subkutano (SUSTAIN-6 (31)) (n = 3297; 2016)	↓ 0,74 (0,58–0,95)	↔ 0,98 (0,65–1,48)	↔ 0,74 (0,51–1,08)	↓ 0,61 (0,38–0,99)	↔ 1,11 (0,77–1,61)	↓ 0,64 (0,46–0,88)
Eksenatid (EXSEL (29)) (n = 14752; 2017)	↔ 0,91 (0,83–1,00)	↔ 0,88 (0,76–1,02)	↔ 0,97 (0,85–1,10)	↔ 0,85 (0,70–1,03)	↔ 0,94 (0,78–1,13)	↔ 0,88 (0,76–1,01)
Albiglutid (HARMONY (28)) (n = 9463; 2018)	↓ 0,78 (0,68–0,90)	↔ 0,93 (0,73–1,19)	↓ 0,75 (0,61–0,90)	↔ 0,86 (0,66–1,14)	–	↔ 0,87 (0,75–1,02)
Dulaglutid (REWIND (25)) (n = 9901; 2019)	↓ 0,88 (0,79–0,99)	↔ 0,91 (0,78–1,06)	↔ 0,96 (0,79–1,15)	↓ 0,76 (0,62–0,94)	↔ 0,93 (0,77–1,12) ^d	↓ 0,85 (0,77–0,93)
Semaglutid per-os (PIONEER-6 (30)) (n = 3183; 2019)	↔ 0,79 (0,57–1,11)	↓ 0,49 (0,27–0,92)	↔ 1,18 (0,73–1,90)	↔ 0,74 (0,35–1,57)	↔ 0,86 (0,48–1,55)	–
Epfeglenatide (AMPLITUDE-O) (n = 4076; 2021 (26))	↓ 0,73 (0,58–0,92)	↓ 0,73 (0,59–0,91)	↔ 0,78 (0,55–1,10)	↔ 0,80 (0,48–1,31)	↓ 0,61 (0,38–0,98)	↓ 0,68 (0,57–0,79)

– Izid v raziskavi ni bil vrednoten/proučevan

a – Tritočkovni MACE (smrt zaradi srčno-žilnega dogodka, MI ali možganska kap), razen za študijo ELIXA (liksizenatid), ki je uporabila 4-točkovni MACE (smrt zaradi srčno-žilnega dogodka, MI, možganska kap, hospitalizacije zaradi nestabilne angine pektoris).

b – Razmerja ogroženosti in 95 % intervali zaupanja za ELIXA, SUSTAIN-6, PIONEER 6 in AMPLITUDE-O so za neusodni MI (izključitev usodnega MI) ali neusodno možgansko kap (izključitev usodne možganske kapi).

c – Celokupni ledvični izid, vključno z makroalbuminurijo (sestavljen iz razvoja makroalbuminurije, podvojite serumske koncentracije kreatinina ali ≥ 40 % zmanjšanje oGFR, razvoja končne ledvične odpovedi ali smrti zaradi bolezni ledvic; za EXSEL so podatki samo za novonastalo makroalbuminurijo).

d – Nujni obisk ali sprejem v bolnišnico zaradi SP.

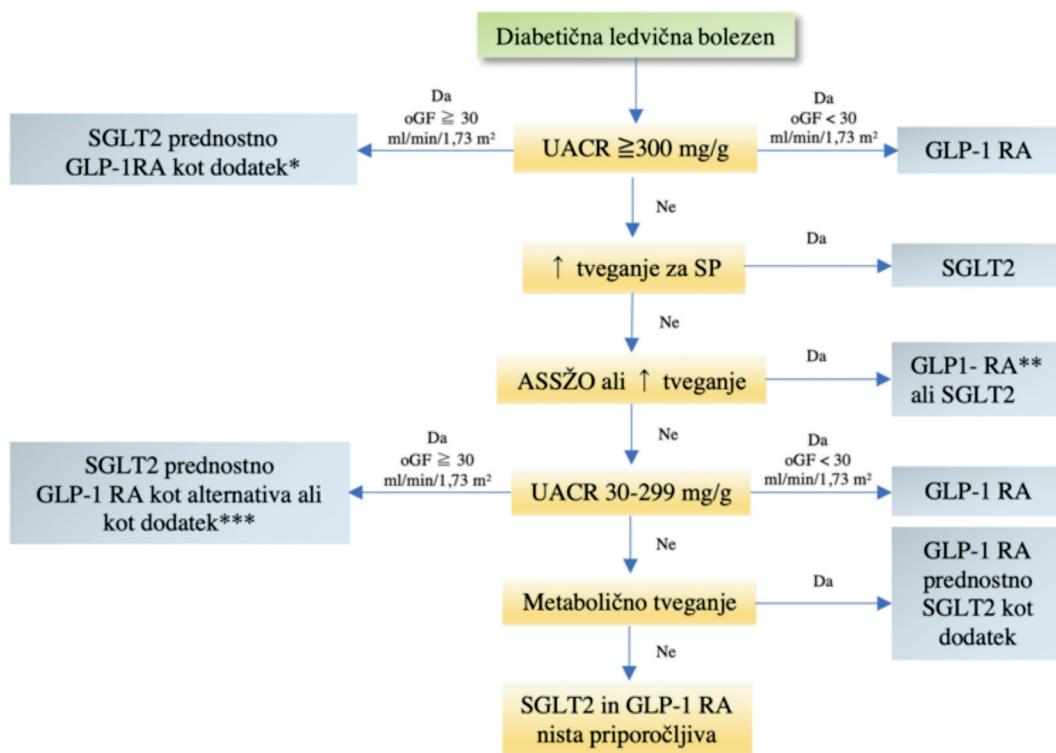
IZ – interval zaupanja; GLP-1 RA – agonist receptorja glukagonu podobnega peptida-1; HR – razmerje ogroženosti (hazard ratio) v primerjavi s placebo; hSP – hospitalizacija zaradi srčnega popuščanja; MACE – pomembni neželeni srčno-žilni dogodki; MI – miokardni infarkt; oGFR – ocenjena stopnja glomerularne filtracije; SP – srčno popuščanje; SŽ – srčno-žilni.

5 PRIMERJAVA AGONISTOV RECEPTORJEV GLP-1 IN ZAVIRALCEV SGLT2

Zaviralci SGLT2 pomembno zmanjšajo srčno-žilno obolenost in umrljivost bolnikov s SB2. Prednostno jih uporabljamo pri bolnikih s SB2 ter sočasnim SP in/ali kronično ledvično boleznijo (5, 7, 12, 13, 35, 42). Zelo so učinkoviti pri preprečevanju hospitalizacije zaradi SP z zmanjšanim iztisnim deležem (HFREF; iztisni delež (EF) $\leq 40\%$), in sicer ne glede na urejenost glikemije oziroma prisotnost SB (33, 34). Dapa- in empagliflozin sta tako registrirana tudi za zdravljenje HFREF v odsotnosti SB in sta od lanskega leta

umeščena kot dodatno zdravilo k standardni terapiji zdravljenja HFREF (44).

Nedavno zaključena raziskava EMPEROR-Preserved je pokazala tudi učinkovitost empagliflozina pri bolnikih s SP z ohranjenim iztisnim deležem (HFpEF), kjer je EF $> 40\%$ (22). Od februarja 2022 ima tako empagliflozin s strani FDA odobreno novo indikacijo, in sicer kot podpora terapija pri zdravljenju HFpEF (46). Tveganje za hospitalizacijo zaradi SP se je v primeru jemanja empagliflozina pri bolnikih s HFpEF, zmanjšalo za 29 % (22). Raziskava DELIVER, ki proučuje vpliv dapagliflozina na HFpEF, je v teku, rezultati bodo znani v kratkem (39). Empagliflozin je tako trenutno edina učinkovina z dokazanim ugodnim delovanjem pri HFpEF.



Slika 3: Algoritem predpisovanja zaviralcev SGLT2 in GLP-1 RA z namenom optimizacije zaščite srca in ledvic pri bolnikih z diabetično ledvično boleznijo; prirejeno po (45).

Figure 3: Decision algorithm for prescribing SGLT2i and GLP-1 RA optimizes heart and kidney protection in patients with diabetic kidney disease; adapted from (45).



Prednostno zaviralce SGLT2 uporabljamo tudi v primeru prisotnosti kronične ledvične bolezni, in sicer ponovno neodvisno od urejenosti glikemije in/ali prisotnosti SB (10). V primeru kontraindikacije za uporabo zaviralcev SGLT2 seveda v obeh primerih kot alternativo uporabljamo agoniste receptorjev GLP-1 (3, 10). Kronična ledvična bolezen, ne glede na etiologijo, je opredeljena kot zmanjšanje delovanja ledvic in/ali prisotnost poškodb ledvic. Na splošno je zmanjšanje delovanja ledvic definirano z oceno glomerulne filtracije (oGF) $< 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$. Poškodbe ledvic, zlasti pri glomerularnih boleznih, kot je DLB, pa se odražajo v povečanem izločanju albumina z urinom. Za oceno stopnje ledvičnih poškodb uporabljamo parameter, ki predstavlja razmerje med albuminom in kreatininom v urinu (UACR, *urine albumin-creatinine ratio*). 30 mg izločenega albumina/g kreatinina je zgornja meja normalno izločene količine albumina v urinu. Pri izločanju albumina $> 30 \text{ mg in } < 300 \text{ mg/g}$ kreatinina gre za mikroalbuminurijo. V primeru izločanja $> 300 \text{ mg albumina/g}$ kreatinina pa le-to opredeljuje makroalbuminurijo. Algoritem predpisovanja zaviralcev SGLT2 in GLP-1 z namenom optimizacije zaščite srca in ledvic pri bolnikih z dia-betično ledvično bolezni jo je prikazan na sliki 3 (45).

Agoniste receptorjev GLP-1 prednostno uporabljamo, kadar je prisotno povečano metabolno oz. srčno-žilno tveganje (tveganje za pomembne srčno-žilne neželene dogodke) (16, 19, 45). Za agoniste receptorjev GLP-1 je značilno, da v primerjavi z zaviralci SGLT2 dosežejo posmerno večje znižanje telesne mase in boljšo urejenost glikemije. Vpliv obeh skupin učinkov na krvni tlak pa je primerljiv (3).

Za skupino zaviralcev SGLT2 je več dokazov za celokupno zmanjšanje umrljivosti bolnikov s SB2 ne glede vzrok smrti, kot pri agonistih receptorjev GLP-1 (47), med posameznimi učinkovinami pa je največ dokazov za zmanjšanje celokupne umrljivosti med zaviralci SGLT2 pri empagliflozinu (41) in agonistih receptorjev GLP-1 pri liragliptidu (32).

Za agoniste receptorjev GLP-1 so poleg ugodnih učinkov na metabolne dejavnike tveganje dokazali tudi ugodno delovanje na zmanjšanje povišanih vrednosti jetrnih encimov pri nealkoholni zamaščenosti jeter (nealkoholna jetrna steatoza) (48).

6 SKLEP

Zaviralci SGLT2 in agonisti receptorjev GLP-1 predstavljajo novi skupini učinkov za zdravljenje SB2, ki se zaradi nju-

nega izjemno ugodnega srčno-žilnega profila pomikata v ospredje zdravljenja SB2. Vse več je podatkov o smiselnosti uporabe kombinacije učinkov iz obeh skupin, saj na ta način dosežemo dodatno izboljšanje srčno-žilnih in ledvičnih izidov pri zdravljenju bolnikov s SB2. Ker predstavniki obeh skupin poleg samega delovanja na urejenost glikemije izkazujejo številne druge ugodne učinke, se njihova uporaba vse bolj širi tudi na nova indikacijska področja, izven SB. Trenutno je v teku še vedno ogromno raziskav, ki proučujejo učinke in mehanizem delovanja obeh skupin zdravil, saj le-tega še ne poznamo dobro. Kljub številnim pozitivnim učinkom obeh skupin učinkov pa ne smemo pozabiti na njihove poznane neželene učinke in posledične omejitve oziroma previdnosti pri predpisovanju. Rezultati odvijajočih raziskav nam bodo nedvomno postregli z novimi spoznanji in s tem upamo, da tudi predvsem olajšali nabor indikacijskih področij oziroma bolnikov, ki bodo imeli največ koristi od njihove uporabe.

7 LITERATURA

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. *IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045*. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109119.
2. Rojano Toimil A, Ciudin A. *GLP-1 Receptor Agonists in Diabetic Kidney Disease: From Physiology to Clinical Outcomes*. *J Clin Med*. 2021;10(17).
3. Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M, Bellastella G, Esposito K. *GLP-1 receptor agonists vs. SGLT-2 inhibitors: the gap seems to be leveling off*. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):205.
4. Einarsen TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. *Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017*. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):83.
5. Joseph JJ, Deedwania P, Acharya T, Aguilar D, Bhatt DL, Chyun DA, et al. *Comprehensive Management of Cardiovascular Risk Factors for Adults With Type 2 Diabetes: A Scientific Statement From the American Heart Association*. *Circulation*. 2022;145(9):e722-e59.
6. Gaede P, Oeggard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. *Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial*. *Diabetologia*. 2016;59(11):2298-307.
7. Giugliano D, Longo M, Caruso P, Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. *Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the prevention of cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: An updated meta-analysis*. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(7):1672-6.
8. Fan W, Song Y, Inzucchi SE, Sperling L, Cannon CP, Arnold SV, et al. *Composite cardiovascular risk factor target achievement*

- and its predictors in US adults with diabetes: The Diabetes Collaborative Registry. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(5):1121-7.
9. Griffin PT, O'Shea MP, Smyth A, Islam NM, Wall D, Ferguson J, et al. Burden of chronic kidney disease and rapid decline in renal function among adults attending a hospital-based diabetes center in Northern Europe. *BMJ Open Diab Res Care.* 2021;9:1-13.
 10. Pratichizzo F, de Candia P, Ceriello A. Diabetes and kidney disease: emphasis on treatment with SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. *Metabolism.* 2021;120:154799.
 11. Vijay K, Neuen BL, Lerma EV. Heart Failure in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease: Challenges and Opportunities. *Cardioorenal Med.* 2022;12(1):1-10.
 12. Xiang B, Zhao X, Zhou X. Cardiovascular benefits of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in diabetic and nondiabetic patients. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):78.
 13. Dalama B, Mesa J. New Oral Hypoglycemic Agents and Cardiovascular Risk. Crossing the Metabolic Border. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016;69(11):1088-97.
 14. Tsoutsouki J, Chowdhury TA. A year in diabetic nephropathy. *The British Journal of Diabetes.* 2021;21(1):100-9.
 15. Roder ME. Major adverse cardiovascular event reduction with GLP-1 and SGLT2 agents: evidence and clinical potential. *Ther Adv Chronic Dis.* 2018;9(1):33-50.
 16. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab.* 2021;46:101102.
 17. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, Abd El Aziz M, Drucker DJ. Cardiovascular Actions and Clinical Outcomes With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *Circulation.* 2017;136(9):849-70.
 18. Sun F, Wu S, Guo S, Yu K, Yang Z, Li L, et al. Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;110(1):26-37.
 19. Caruso I, Cignarelli A, Sorice GP, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, et al. Cardiovascular and Renal Effectiveness of GLP-1 Receptor Agonists vs. Other Glucose-Lowering Drugs in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Real-World Studies. *Metabolites.* 2022;12(2).
 20. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007;356(24):2457-71.
 21. McGuire DK, Marx N, Johansen OE, Inzucchi SE, Rosenstock J, George JT. FDA guidance on antihyperglycemic therapies for type 2 diabetes: One decade later. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(5):1073-8.
 22. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Bohm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451-61.
 23. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med.* 2021;384(2):117-28.
 24. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1425-35.
 25. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10193):121-30.
 26. Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, Ramasundarahettige C, Pratley R, Lopes RD, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Efpeglenatide in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385(10):896-907.
 27. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-46.
 28. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Sr., Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392(10157):1519-29.
 29. Holman RR, Bethel MA, Mente RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(13):1228-39.
 30. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381(9):841-51.
 31. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834-44.
 32. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-22.
 33. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008.
 34. McMurray JJV, Wheeler DC, Stefansson BV, Jongs N, Postmus D, Correa-Rotter R, et al. Effect of Dapagliflozin on Clinical Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease, With and Without Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2021;143(5):438-48.
 35. Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(21):2099.
 36. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompont S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295-306.
 37. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373(23):2247-57.
 38. Powell DR, Zambrowicz B, Morrow L, Beysen C, Hompesch M, Turner S, et al. Sotagliflozin Decreases Postprandial Glucose and Insulin Concentrations by Delaying Intestinal Glucose Absorption. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;105:1235-49.
 39. Solomon SD, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(7):1217-25.
 40. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-57.
 41. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28.
 42. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413-24.

43. Tommerdahl KL, Nadeau KJ, Bjornstad P. Mechanisms of Cardiorenal Protection of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2021;28(4):337-46.
44. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726.
45. Li J, Albajrami O, Zhuo M, Hawley CE, Paik JM. Decision Algorithm for Prescribing SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists for Diabetic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(11):1678-88.
46. [https://www.tctmd.com/news/fda-approves-empagliflozin-treatment-hfpef, dostopano: 2.4.2022.](https://www.tctmd.com/news/fda-approves-empagliflozin-treatment-hfpef_dostopano)
47. 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.
48. Dai Y, He H, Li S, Yang L, Wang X, Liu Z, et al. Comparison of the Efficacy of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Patients With Metabolic Associated Fatty Liver Disease: Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:622589.





Odkrivamo za prihodnost.

Pri svojem delu se posvečamo zdravstvenim težavam, ki danes predstavljajo največje izzive znanosti - kot so rakava obolenja, nalezljive bolezni in virusne okužbe, protimikrobnna odpornost, kot tudi sladkorna bolezen ter kardiometabolična obolenja. Aktivno vlagamo v raziskave in razvoj, zaradi česar se uvrščamo med vodilne razvojno-raziskovalne družbe na svetu.

Odkrivamo za bolj zdravo prihodnost.

SLADKORNA BOLEZEN IN COVID-19: SINDEMIJA ALI LE MEDSEBOJNA OPAZOVALCA

DIABETES AND COVID-19: SYNDEMIC OR JUST CASUAL BYSTANDERS

AVTORJA / AUTHORS:

Špela Volčanšek, dr. med.¹

doc. dr. Miodrag Janić, dr. med.^{1,2}

¹ Klinični oddelki za endokrinologijo,
diabetes in presnovne bolezni,
Interni klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Zaloška 7, 1000 Ljubljana, Slovenija

² Medicinska fakulteta,
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: spela.volcansek@kclj.si

1 UVOD

Koronavirusna bolezen 19 (covid-19), ki jo povzroča novi koronavirus SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syn-*

POVZETEK

Dvosmerno povezavo med sladkorno boleznijo (SB) in koronavirusno boleznijo 19 (covid-19) nadgrajujejo še družbeno-okoljski dejavniki. O SB dosledno poročajo kot o pomembnem dejavniku tveganja za hujši potek covida-19 s pogostejšimi hospitalizacijami, sprejemi v enoto intenzivne terapije, mehansko ventilacijo in povečano smrtnostjo. Hkrati SARS-CoV-2 povzroči številne spremembe presnove glukoze, ki zapletejo znano sladkorno bolezen ali povzročijo nove pojavnne oblike hiperglikemije. Glukokortikoidi so glavni steber zdravljenja covidne pljučnice, sočasno pa pogosto vodijo v hiperglikemijo. Nekateri antihiperglikemiki obetajo boljše izhode covida-19 zaradi svojega protivnetnega delovanja. Dokazali so učinkovit imunološki odziv na cepljenje pri osebah s SB z dobro urejeno glikemijo. Normalizacija hiperglikemije med obravnavo covid-19 zmanjša sproščanja vnetnih citokinov in zmanjša sposobnost vezave virusa na angiotenzinsko konvertazo 2 (ACE2), kar lahko izboljša prognозу covida-19. Za uspešen spopad s covid-19 je za posameznika in družbo bistveno razumevanje sindemičnega prepleta covida-19 s kroničnimi boleznimi, ki so najpomembnejši dejavniki tveganja.

KLJUČNE BESEDE:

antihiperglikemična zdravila, cepljenje, covid-19, imunometabolizem, sladkorna bolezen

ABSTRACT

The bidirectional link between diabetes and coronavirus disease 19 (covid-19) is further driven and perpetuated by socio-environmental factors. Diabetes has been consistently reported as an important risk factor for severe covid-19, leading to more frequent hospitalisations and greater risk for intensive care admission, mechanical ventilation and associated mortality. SARS-CoV-2 causes several disturbances in glucose metabolism that complicate pre-existing diabetes or manifest as new onset hyperglycaemia. Treatment of covid-19 pneumonia with glucocorticoids often induces hyperglycaemia, while some antihyperglycemics could lead to better covid-19 outcomes due to their anti-inflammatory activity. Vaccination is effective in diabetics with well-controlled glycaemia. Normalization of hyper-



glycaemia during covid-19 results in decreased levels of inflammatory cytokines and reduced viral ability to bind angiotensin convertase 2 (ACE2), which may improve prognosis. Understanding the syndemic intertwining between covid-19 and chronic diseases (i.e. the most important risk factors), is essential for the successful battle against covid-19 in both, individual and society.

KEY WORDS:

antihyperglycemic medications, vaccination, covid-19, immunometabolism, diabetes

drome coronavirus 2), je zaradi svojih pandemičnih razsežnosti preusmerila pozornost razvitega sveta s kroničnih nenalezljivih na nalezljive bolezni. Čeprav lahko poteka povsem brezsimptomno, pri približno 15 % znanih okužb na preduje v eno od hujših oblik, pri čemer pljučnica kot primarni zaplet pogosto zahteva hospitalizacijo. V 4 do 7 % znanih primerov ima kritičen potek, ki zahteva intenzivno nego in terapijo (1). Vzroki za spekter razlik v resnosti poteka covid-19 med posamezniki in populacijami ter zlasti, zakaj bolezen bolj prizadene starejše prebivalstvo in tiste z znanimi kroničnimi boleznimi, so plod mnogih raziskav. Sladkorna bolezen (SB) je ena najpomembnejših osnovnih bolezni, ki poslabša potek in izhode covid-19 (2). Približno 50 % hospitaliziranih bolnikov, ki so umrli zaradi covid-19, neodvisno od starosti, je imelo SB. Hkrati umre kar vsak peti bolnik s covidom-19 in sočasno SB (3). Splošna umrljivost znaša približno 2 %, za Slovenijo je za splošno populacijo znan podatek o smrtnosti 4,53 na 1000 obolelih (4–7).

Raziskovalci kolizijo problematike kroničnih nenalezljivih bolezni z epidemijo simptomatskih okužb s SARS-CoV-2 označujejo s pojmom sindemija (8). Kopičjo se raziskave, ki so vključevale prebivalce Slovenije in nudijo vpogled v lokalne lastnosti sindemije SB in covid-19 (7, 9). Presejalna in preventivna dejavnost se je ustavila, zagotovljeni so bili samo določeni segmenti ambulantne obravnave (10). Skladno s podatki iz drugih držav so se v Sloveniji v času pandemije dokazano spremenile prehranjevalne navade, zelo verjetno pa so se spremenile tudi življenske navade, vključno s količino telesne dejavnosti (11).

Naštete posledice in interakcije potrjujejo tudi lokalno sindemično prepletanje SB in covid-19 z družbeno-okoljskega vidika (slika 1). Drugi dejavniki, ki prispevajo k hujšemu poteku covid-19 pri bolnikih s SB, vključujejo soobstoj debelosti, endotelijsko vnetje, ki ga povzroča

okužba SARS-CoV-2, ki poslabša endotelijsko disfunkcijo, in hiperkoagulabilnost v sklopu okužbe, ki poveča nagnjenost k trombozi (12).

Pričujoči prispevek bo natančneje opredelil predvsem biološke dejavnike, ki so svojstveni za oba tipa SB in med katere prištevamo akutno ali kronično hiperglikemijo ter modulacijo izražanja angiotenzinske konvertaze 2 (ACE2) v pljučih bolnikov s SB.

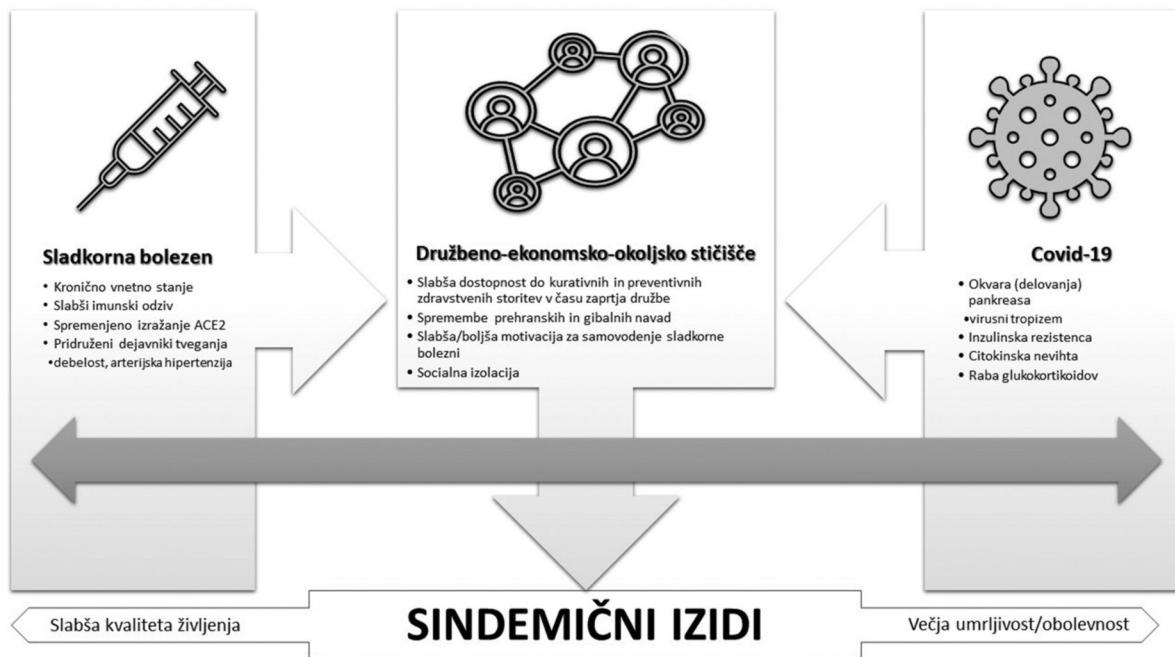
2 KAKO SLADKORNA BOLEZEN VPLIVA NA POTEK COVIDA-19?

2.1 V ŠTEVILKAH

Dokazali so, da imajo osebe s SB tipa 1 in tipa 2 večjo verjetnost za hujši potek bolezni zaradi okužbe s SARS-CoV-2 v primerjavi z osebami brez SB (4–6). Bolniki s SB tipa 1 in SB tipa 2 so imeli podobni relativni razmerji obetov za hospitalizacijo (3,90 za SB tipa 1 oz. 3,36 za SB tipa 2), resnost bolezni (3,35 za SB tipa 1 oz. 3,42 za SB tipa 2) in bolnišnično umrljivost (3,51 za SB tipa 1 oz. 2,02 za SB tipa 2). V populacijski raziskavi na Škotskem se je povečalo tveganje za smrt zaradi covid-19 za oba tipa SB (razmerje obetov 2,4 s SB tipa 1 proti 1,4 s SB tipa 2) (4–6). Višje število smrti oseb s SB tipa 1 in tipa 2 na začetku pandemije covid-19 so natančneje opredelili v Angliji, kjer povečana umrljivost ni bila povezana le s srčno-žilnimi in ledvičnimi zapleti SB, temveč neodvisno tudi z nadzorom

ALI STE VEDELI?

- Za prognozo oseb s sladkorno boleznjijo in covidom-19 je bistvena urejenost sladkorne bolezni pred in med okužbo; prognostično neugodna je zlasti hiperglikemija ob sprejemu v bolnišnico.
- Povišana koncentracija glukoze je vpletena v vse glavne korake življenskega cikla virusa SARS-CoV-2.
- Virus SARS-CoV-2 izkazuje tropizem za eksokrine in endokrine celice trebušne slinavke.
- Domnevno lahko nekatera zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni (kot je metformin) zaradi svojih protivnetnih učinkov vplivajo na potek bolezni covid-19, s tem da zmanjšajo infektivnost SARS-CoV-2 z modulacijo izražanja ACE2.



Slika 1: Sindemija sladkorne bolezni in covid-19 ter družbeno-okoljski dejavniki, ki spodbujajo interakcije in poslabšajo izide bolezni.
Figure 1: Diabetes and covid-19 syndemic and socio-environmental factors that promote interactions and worsen disease outcomes.

glikemije in indeksom telesne mase (ITM). Povezava med ITM in umrljivostjo zaradi covid-19 je imela značilno razporeditev v obliki črke U. S povečano umrljivostjo zaradi covid-19 pri SB tipa 1 in tipa 2 so izraziteje povezani še moški spol, višja starost, ledvična okvara, predhodna možganska kap, srčno popuščanje in socialno-ekonomsko pomanjkanje (13–15).

Za prognozo oseb s SB je bistvenega pomena metabolna urejenost, saj so višje ravni glukoze v krvi pred in med covidom-19 povezane s slabšimi izidi. Slab nadzor glikemije z ravnimi HbA1c, višjimi od 7,6 % (59 mmol/mol), je močno povezan z večjo stopnjo umrljivosti (razmerje tveganj 2,23 pri SB tipa 1 in 1,61 pri SB tipa 2) (5, 16). Poleg tega se je izkazalo, da je zlasti hiperglikemija ob sprejemu v bolnišnico slab prognostični dejavnik, kar kaže, da ima lahko hiperglikemija v zelo zgodnji fazi bolezni posebno vlogo. Glukoza na tešče je bila najboljši napovednik kritičnega poteka covid-19. Nediagnostirana SB tipa 2 (razmerje obetov 5,76) in prediabetes (razmerje obetov 4,15) sta povečala tveganje za hud potek covid-19. Prav tako je bila novo nastala oz. novoodkrita hiperglikemija v bolnišnici znanilka kritičnega poteka covid-19 (17).

Glede na podatke Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ) smo v Sloveniji v letu 2020 beležili porast števila umrlih zaradi SB kot osnovnega vzroka smrti (9), kar bi

lahko odražalo že opisane populacijske tendre iz tujine, kjer so beležili povečano umrljivost bolnikov s SB obeh tipov na račun covid-19 (14). Več kot četrtina umrlih zaradi covid-19 je v letu pred smrtno prejemala zdravila za zdravljenje SB. Med mlajšimi umrlimi zaradi covid-19 je bil delež prejemnikov zdravil za zdravljenje SB bistveno višji od njene prevalence v isti starostni skupini. Najvišji delež je znašal 43 % v starostni skupini med 70 in 74 let. (9).

2.2 PATOFIZIOLOGIJA

Hiperglikemija in odpornost na inzulin povzročata imunske okvare, kot so okvara delovanja monocitov/makrofagov in nevtrofilcev, zmanjšana proliferacija limfocitov, pomanjkljiva predstavitev antigenov in disfunkcija komplementa (18). Poleg tega so odzivi celic B in T pri debelih osebah s SB neustrezni. Ni izključeno, da je humoralni imunski odziv pri covidu-19 pri osebah s SB tipa 2 nezadosten in so zato le-te izpostavljene velikemu tveganju ponovne okužbe s SARS-CoV-2 (19).

Te spremembe lahko delno pojasnijo morebitni neuspeh cepiv pri osebah z debelostjo oz. SB tipa 2 (20). Okvarjena prirojena/pridobljena imunost je posledica povečane proizvodnje več provnetnih citokinov in kemokinov, kot so dejavnik tumorske nekroze α (TNF-α), interlevkini (IL) 6, IL-

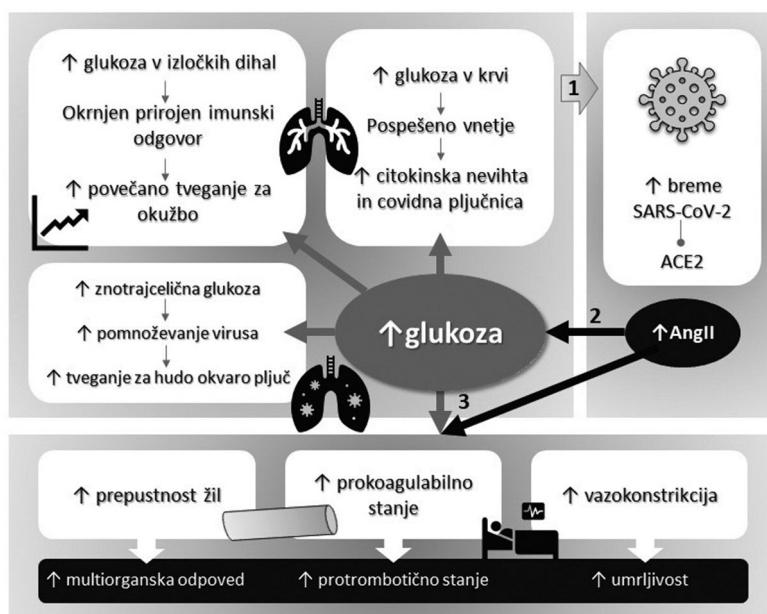
$\text{IL-1}\beta$, IL-12, IL-18, interferon ($\text{IFN}\gamma$) in RANTES (*Regulated upon Activation, Normal T Cell Expressed and Presumably Secreted*) (21).

Kronično tleče vnetje, značilno za SB, lahko pospeši citokinsko nevihto, ki jo povzroči okužba s SARS-CoV-2. V prid tej hipotezi govorijo domneve, da so ravni IL-6, C reaktivnega proteina (CRP) in D-dimera višje pri bolnikih s covidno pljučnico, ki imajo znano SB. IL-6 je sicer povezan s presnovnimi motnjami in srčno-žilnimi zapleti, zato lahko antagonist IL-6 tocilizumab, med drugimi, pri osebah s SB izboljša klinični potek covidne pljučnice (22, 23).

Tako epidemiološke kot mehanistične raziskave vztrajno opozarjajo, da je hiperglikemija ključni dejavnik pri napredovanju covid-19 (13, 16). Povišana koncentracija glukoze je vpletena v vse glavne korake življenjskega cikla virusa in napredovanje bolezni (24). Povišane vrednosti glukoze zagotavljajo idealne pogoje, da se virus izogne in oslabi prvo raven imunskega obrambnega sistema v pljučih, pridobi dostop do globokih alveolarnih celic, se veže

na ACE2, kar povzroči vnetni odziv pljuč. Ob vstopu v pljučne celice se pospeši razmnoževanje virusa v celicah in celična smrt. Proženje pljučnega vnetnega odziva, ki preplavi že tako oslabljen prirojeni imunski sistem, sproži plaz sistemskih okužb, vnetij in poškodb celic, citokinske nevihte in trombotičnih dogodkov (24). Medsebojne povezave med hiperglikemijo in okužbo s SARS-CoV-2 prikazuje slika 2.

Za povezavo virusa z ACE2 je potrebna s hiperglikemijo povzročena glikozilacija. Domnevajo, da aberantno glikoziliran ACE2 v tkivu pri nenadzorovani hiperglikemiji olajša celični vdor SARS-CoV-2. Prav tako je verjetno, da je količina glikoziliranega ACE2, in ne samo njegova količina, odgovorna za vezavo in fuzijo virusa. Dobro pa je znano, da je proces glikozilacije sprva reverzibilen (25). Posledično hitra normalizacija hiperglikemije med covidom-19 omogoči zmanjšanje sproščanja vnetnih citokinov in manjšo sposobnost vezave virusa na ACE2, kar dosledno pomaga pri izboljšanju prognoze pri okužbi s SARS-CoV2 (25).



Slika 2: Medsebojne povezave med hiperglikemijo in okužbo s SARS-CoV-2. Povišane vrednosti glukoze zagotavljajo idealne pogoje za virus, da oslabi imunske obrambe v pljučih in se veže na ACE2, kar povzroči vnetni odziv pljuč. Visoko virusno breme je povezano z višjo koncentracijo AngII. Kombinacija hiperglikemije in prekomerno proizvodnje angiotenzina 2 (AngII) vodi do zapletov covid-19, kot so več organska odpoved in trombotični dogodki. Povzeto po (24).

Figure 2: Interactions between hyperglycaemia and SARS-CoV-2 infection. Elevated glucose levels provide ideal conditions for the virus to weaken the immune defences in the lungs and bind to the ACE2, causing an inflammatory response in the lungs. The subsequent high viral load correlates with increased concentration of angiotensin 2 (AngII). Finally, the combination of high blood glucose and overproduction of AngII leads to the phenomenon involved in the complications observed in severe cases such as multi-organ failures and thrombotic events. Adapted from (24).



2.3 ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE SLADKORNE BOLEZNI IN COVIDA-19

Okužba s SARS-CoV-2 poslabša presnova glukoze zaradi razvoja citokinske nevihte, spremembe izražanja ACE2 in neposredne poškodbe β -celic trebušne slinavke tako pri osebah s SB kot ostalih. V času okužbe je večinoma (predvsem pri hospitaliziranih bolnikih) priporočljivo zdravljenje z inzulinom, ki je primernejše od drugih farmakoterapij zaradi majhnega tveganja za nenadzorovano hiperglikemijo in diabetično ketoacidozo. Domnevno lahko nekatera zdravila zaradi svojih protivnetnih učinkov (kot so metformin, zaviralci natrij-glukoznega koprenašalnega sistema 2 (SGLT-2) in zaviralci dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4), agonisti receptorjev glukagonu podobnega peptia 1 (GLP-1) ter inzulinska terapija) vplivajo na potek bolezni covid-19, s tem da zmanjšajo infektivnost SARS-CoV-2 z modulacijo izražanja ACE2. Vendar zaenkrat ni dovolj prepravičljivih dokazov, ki bi podprli ta stališča (22, 26, 27).

Raziskava, ki je vključevala preko 2 milijona oseb s SB tipa 2 in v opazovanem obdobju priberežila 13.479 (0,5 %) smrti, povezanih s covidom-19, je najprepravičljivejše zmanjšanje tveganja za smrt pokazala za metformin (razmerje tveganj 0,77; 95% interval zaupanja (IZ) 0,73–0,81), medtem ko je bilo tveganje ob zdravljenju z inzulinom povisano, in sicer na 1,42 (IZ 1,35–1,49) (26). Slednje verjetno lahko razložimo v kontekstu, da so bili bolniki, zdravljeni z inzulinom, večinoma hospitalizirani, kar govori v prid hudemu ali kritičnemu poteku bolezni, kjer pa vemo, da je bila tudi smrtnost največja. V nadaljevanju sledijo predvsem varnostni napotki za prejemanje posameznih skupin antihiperglikemičnih zdravil ob prebolevanju covid-19 doma.

2.3.1 Metformin

Večina bolnikov, ki preboleva okužbo doma, lahko zdravljenje z metforminom nadaljuje. Laktacidoza se pojavi pogosteje ob dehidraciji, zato svetujemo prenehanje jemanja metformina v času resnejše okužbe, še posebej s pridruženim bruhanjem in drisko (2).

2.3.2 Sulfonilsečnine

Večina bolnikov, ki preboleva okužbo doma, lahko zdravljenje s temi zdravili nadaljuje. Pozornost je predvsem potrebna pri osebah, ki so neječe; zaradi nevarnosti hipoglikemije naj prehodno opustijo zdravila iz te skupine (2).

2.3.3 Zaviralci DPP-4

Ta zdravila so na splošno dobro prenosljiva in varna ter je z njimi moč nadaljevati v času vseh oblik okužbe s SARS-CoV-2 (2).

2.3.4 Zaviralci SGLT-2

Znano je, da lahko zdravila iz te skupine, v sicer majhnem deležu, povečajo tveganje za dehidracijo in diabetično ketoacidozo (28). Posledično je med vsako akutno boleznijo potrebno pozorno spremljati ledvično delovanje zaradi velikega tveganja za akutno ledvično okvaro. Ketoacidoza se pojavi pogosteje, če so bolniki dehidrirani, zato bolnikom svetujemo prenehanje jemanja zaviralcev SGLT-2 v času resnejše okužbe, še posebej s pridruženima bruhanjem in drisko (2).

2.3.5 Agonisti receptorjev GLP-1

Z agonisti receptorjev GLP-1 je med akutno okužbo moč nadaljevati. Pozornost je predvsem potrebna pri slabšanju bolezni s hipoperfuzijo podkožja, ker je lahko njihov učinek pomembno zmanjšan. V zadnjem času večinoma uporabljamo enotedenske oblike agonistov receptorjev GLP-1; po njihovi ukinitvi je potrebno biti pozoren na pomembne postopne poraste krvnega sladkorja, ob izzvenevanju učinka, predvsem v bolnišnici (2).

2.3.6 Inzulinska terapija

Inzulin je zdravilo izbire pri hospitaliziranih bolnikih s covidom-19 s hiperglikemijo. Odmerjam ga po bazalno-bolusnem režimu z dodatnimi korekcijskimi odmerki, pri kritično bolnih pa preidemo na neprekiniteno intravensko infuzijo inzulina. Ciljni razpon glukoze 7,8–10,0 mmol/L je pripomočljiv za kritično in nekritično bolne bolnike (2).

Zdravljenja z inzulinom med okužbo, zdravljeno doma, ne smemo prekiniti, še posebej, če obstaja možnost, da gre za osebo s SB tipa 1. Spodbujati je potrebno redno samokontrolo glukoze v krvi vsake 2 do 4 ure oz. neprekiniteno spremljjanje glukoze v medicelinini. Terapevtske cilje prilagodimo v skladu z vrsto sladkorne bolezni, spremljajočimi boleznimi in trenutnim zdravstvenim stanjem bolnika (2).

3 KAKO COVID-19 VPLIVA NA SLADKORNO BOLEZEN?

3.1 NOVONASTALA SLADKORNA BOLEZEN PRI BOLNIKIH S COVIDOM-19

Med SB in okužbo s SARS-CoV-2 je dvosmeren odnos. Pri bolnikih s covidom-19 so opisali primere novonastale sladkorne bolezni in akutnih presnovnih zapletov že znane sladkorne bolezni.

Vloga virusne okužbe pri novonastali hiperglikemiji je že znan koncept, saj sproženje sladkorne bolezni tipa 1 pripisujemo okužbam z več različnimi virusi (29). Okužba s SARS-CoV-2 lahko prizadene več organskih sistemov, kar je povezano z vzorcem izražanja in porazdelitve ACE2 v različnih organih. SARS-CoV-2 se veže na ACE2, ki je izražen v več ključnih presnovnih organih in tkivih, vključno z β -celicami trebušne slinavke. Raziskave so podprle virusni tropizem na eksokrine in endokrine celice trebušne slinavke in pokazale morfološke, translacijske in funkcionalne spremembe trebušne slinavke (30) Vendar pa trenutno ni dovolj dokazov o morebitni povečani pojavnosti diabetične ketoacidoze ob covidu-19 oz. ali SARS-CoV-2 predstavlja povečano tveganje diabetične ketoacidoze v primerjavi z drugimi nalezljivimi boleznimi (31).

Druga hipoteza za novonastalo hiperglikemijo razlaga, da sta odpornost proti inzulinu in disfunkcija β -celic posledici vnetnega okolja, ki ga sproži citokinska nevihta (32). Sistemsko vnetje in citokinska nevihta, ki ju povzroča covid-19, privede do periferne odpornosti na inzulin. Poleg tega visoki ravni TNF- α in IL-6 pri citokinski nevihti poslabšata delovanje β -celic trebušne slinavke. Tako odpornost na inzulin kot okvara delovanja β -celic trebušne slinavke skupaj prispevata k začaranemu krogu pri razvoju in napredovanju hiperglikemije pri bolnikih s covidom-19 (22, 33).

Med pandemijo covida-19 so poročali o 80-odstotnem povečanju pojavnosti novonastale sladkorne bolezni pri otrocih (34). Skladno s tujimi podatki so na NJLZ opisali doslej najviše število otrok in mladostnikov do 14 let, ki prejemajo antihiperglikemična zdravila (9). Te manifestacije sladkorne bolezni predstavljajo pomembne izzive pri kliničnem delu in kažejo na kompleksno patofiziologijo, ki še ni popolnoma pojasnjena. Pri primerih novo odkrite sladkorne bolezni ob covidu-19 poleg prave diabetične ketoacidoze govorimo še o prediabetesu (moteni toleranci za glukozo ali mejni bazalni glikemiji) ali akutni stresni hiperglikemiji, ki se lahko pojavi pri kateri koli akutni vnetni bolezni. Neredki pa so primeri nezdravljene oz. doslej neprepoznane sladkorne bolezni tipa 2, kjer se glikemija ob okužbi hitro iztiri, značilen pa je višji izhodiščni HbA1c, kar kaže na dolgotrajnost presnovne neurejenosti (31). Možne napake pri poročanju o etiologiji hiperglikemije razkriva doslej edina raziskava, ki je opisala razširjenost acidoze in ketoacidoze pri velikem številu, 658 hospitaliziranih bolnikov s potrjenim covidom-19. V tej kohorti je imelo 6,4 % oseb pozitivne ketone v urinu ali serumu, le trije od 42 (7 %) pa so dejansko izpolnjevali merila za diabetično ketoacidozo (35). Na podlagi zgoraj navedenega bi morali torej, ko opredeljujemo novonastalo SB v sklopu obravnave zaradi covida-

19, poskušati natančno ločiti »pravo« od »lažne« ketoacidoze.

Ena prvih raziskav, ki je dolgotrajneje spremila osebe, pri katerih so beležili novo odkrito hiperglikemijo v času obravnave zaradi covid-19 predpostavlja, da je šlo v večini primerov za stresno hiperglikemijo v času akutne vnetne bolezni in ne novonastalo SB. 31 % kohorte je po vsaj 30-dnevnom spremeljanju doseglo normalizacijo glikemije. Sicer je več kot tretjina bolnikov pred sprejemom imela prediabetes, vendar je skoraj polovica ob spremeljanju dosegla regresijo v prediabetes ali normoglikemijo (36).

3.2 BOLNIŠNIČNO ZDRAVLJENJE COVIDA-19 IN VPLIVI NA GLIKEMIJO

Zdravila, ki jih trenutno uporabljamo za zdravljenje covid-19, lahko vodijo v porast glikemije pri osebah s SB, kot tudi v novonastalo hiperglikemijo, pri osebah, ki doslej niso imele znane sladkorne bolezni. Glukokortikoidi, kot je deksametazon, so se izkazali za učinkovite pri bolnikih s covidno pljučnico. Kljub temu ugodnemu učinku deksametazon blokira očistek virusa in imunski odziv ter vodi v hiperglikemijo tudi pri bolnikih brez sladkorne bolezni. V klinični praksi so za obvladovanje covida-19 potrebeni visoki odmerki glukokortikoidov, bodisi deksametazona bodisi metilprednizolona, ki učinkovito zavreta citokinsko nevihto, po drugi strani pa lahko pomembno poslabšata hiperglikemijo. Zato je pri bolnikih, ki prejemajo glukokortikoide, ključno strogo spremeljanje ravni glukoze v krvi (37). Omeniti velja, da druga protivirusna (remdesivir, molnupiravir, nirmatrelvir-ritonavir) kot tudi protivnetra zdravila (tocilizumab), ki jih trenutno uporabljamo v zdravljenju ali preprečevanju covida-19, nimajo pomembnega vpliva na glikemijo. Enako velja tudi za specifična monoklonska protitelesa (38).

3.3 CEPLJENJE (PROTI COVIDU-19) IN VPLIV NA GLIKEMIJO

Učinkovita cepiva proti covidu-19 smo pričakali z velikim optimizmom. Stroka je poudarjala, da so osebe s SB zaradi večje ogroženosti za hud potek bolezni kandidati za prednostno cepljenje, hkrati pa se je spraševala, ali se lahko posamezniki s SB tipa 2 in drugimi presnovnimi stanji učinkovito odzovejo na cepivo na osnovi tehnologije mRNA (20).

Populacijske raziskave so pokazale, da je humorali imunski odziv proti SARS-CoV-2 pri bolnikih z dobro urejeno SB primerljiv z odzivom bolnikov brez sladkorne bolezni.



Cepiva proti covidu-19 so sicer povzročila šibko imunost pri osebah s slabo urejeno SB v primerjavi z osebami z dobro urejenostjo glikemije. 21 dni po prvem odmerku cepiva so bili titri nevtralizirajočih protiteles in odzivi celic T pomagalk nižji pri bolnikih s SB tipa 2 z ravnimi HbA1c > 7,0 % kot pri posameznikih z ravnimi HbA1c ≤ 7,0 %, ocenjenimi pred prvim odmerkom cepiva (39, 40). Izključno cepljenje proti covidu-19 pri osebah s SB ni spremenilo nadzora glikemije. Vendar pa so osebe s SB tipa 1 v dneh, ko so bili prisotni neželeni učinki, opazile prehodno poslabšanje ureditve glikemije (40). Ne glede na opisano, pa se je dolgoročno cepljenje proti SARS-CoV-2 izkazalo kot pomembno in učinkovito pri osebah s SB, in sicer v enaki meri kot pri tistih brez nje.

Podatki NIJZ o precepljenosti za Slovenijo razkrivajo veliko ozaveščenost mlajše populacije oseb s SB, saj je primerjava kumulativnega deleža polno cepljenih oseb odkrila, da so se mlajše osebe s SB pogosteje cepile proti covidu-19 v primerjavi s celotno populacijo (9).

4 SKLEP

Na stičišču dveh pandemij je ključnega pomena, da na covid-19 gledamo s sindemične perspektive, kjer se spopademo s povezanimi javno-zdravstvenimi, medicinskimi, socialnimi in gospodarskimi izzivi, ki se v tej krizi medsebojno krepijo. Potrebno je informiranje splošne javnosti o koristih dobrega nadzora glikemije, varnega zdravljenja na domu, optimalnega zdravljenja v bolnišnici in uspešnosti cepljenja z namenom preprečevanja okužbe, kar največ doprinese k zmanjšanju bremena sindemije. Nenazadnje je potrebno tudi sistematično dolgoročno spremjanje oseb po prebolelem covidu-19, ki bo odkrilo dejanske psihosocialne in somatske posledice. Obravnava covida-19 pomeni celostno obravnavo. Kljub temu, da vidimo luč na koncu tunela, pa lahko pričakujemo, da bomo sindemične učinke lahko čutili še nekaj časa po, upajmo, skorajnjem izhodu iz pandemije.

5 LITERATURA

1. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021 Mar;19(3):141–54.

2. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Migrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Jun;8(6):546–50.
3. Wargny M, Potier L, Gourdy P, Pichelin M, Amadou C, Benhamou P-Y, et al. Predictors of hospital discharge and mortality in patients with diabetes and COVID-19: updated results from the nationwide CORONADO study. *Diabetologia.* 2021 Apr;64(4):778–94.
4. McGurnaghan SJ, Weir A, Bishop J, Kennedy S, Blackbourn LAK, McAllister DA, et al. Risks of and risk factors for COVID-19 disease in people with diabetes: a cohort study of the total population of Scotland. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Feb;9(2):82–93.
5. Barron E, Bakhar C, Kar P, Weaver A, Bradley D, Ismail H, et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Oct;8(10):813–22.
6. Gregory JM, Slaughter JC, Duffus SH, Smith TJ, LeStourgeon LM, Jaser SS, et al. COVID-19 Severity Is Tripled in the Diabetes Community: A Prospective Analysis of the Pandemic's Impact in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2020 Dec 2;44(2):526–32.
7. COVID-19 National Preparedness Collaborators. Pandemic preparedness and COVID-19: an exploratory analysis of infection and fatality rates, and contextual factors associated with preparedness in 177 countries, from Jan 1, 2020, to Sept 30, 2021. *Lancet Lond Engl.* 2022 Feb 1;S0140-6736(22)00172-6.
8. Horton R. Offline: COVID-19 is not a pandemic. *Lancet Lond Engl.* 2020 Sep 26;396(10255):874.
9. Korošec A, Nadrag P, Eržen I. Nacionalni inštitut za javno zdravje, 12. Nacionalna konferenca o sladkorni bolezni. Sladkorna bolezen v številkah – stanje 2020, s posebnim poudarkom na COVID 19 [Internet]. 2021 Nov 9. Available from: https://www.niz.si/sites/www.niz.si/files/uploaded/ales_korošec_patra_nadrag_ivan_eržen_-_sladkorna_bolezen_v_stevilkah_-_stanje_2020_s_posebnim_poudarkom_na_covid-19.pdf
10. Janić M, Lunder M, Janež A. Obravnava bolnikov s sladkorno boleznjijo v času epidemije covida-19. *Zdrav Vestn* 2021 Jun 29;90(5–6):322–35.
11. Janssen M, Chang BPI, Hristov H, Pravst I, Profeta A, Millard J. Changes in Food Consumption During the COVID-19 Pandemic: Analysis of Consumer Survey Data From the First Lockdown Period in Denmark, Germany, and Slovenia. *Front Nutr* [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 8];8. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnut.2021.635859>
12. Vallianou NG, Evangelopoulos A, Kounatidis D, Stratigou T, Christodoulatos GS, Karampela I, et al. Diabetes Mellitus and SARS-CoV-2 Infection: Pathophysiologic Mechanisms and Implications in Management. *Curr Diabetes Rev.* 17(6):2–12.
13. Alahmad B, Al-Shammari AA, Bennakhi A, Al-Mulla F, Ali H. Fasting Blood Glucose and COVID-19 Severity: Nonlinearity Matters. *Diabetes Care.* 2020 Dec;43(12):3113–6.
14. Holman N, Knighton P, Kar P, O'Keefe J, Curley M, Weaver A, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Oct 1;8(10):823–33.
15. Cariou B, Hadadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia.* 2020 Aug;63(8):1500–15.

16. Hartmann-Boyce J, Rees K, Perring JC, Kerneis SA, Morris EM, Goyer C, et al. Risks of and From SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 in People With Diabetes: A Systematic Review of Reviews. *Diabetes Care.* 2021 Dec;44(12):2790–811.
17. Vargas-Vázquez A, Bello-Chavolla OY, Ortiz-Brizuela E, Campos-Muñoz A, Mehta R, Villanueva-Reza M, et al. Impact of undiagnosed type 2 diabetes and pre-diabetes on severity and mortality for SARS-CoV-2 infection. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2021 Feb;9(1):e002026.
18. Daryabor G, Atashzad MR, Kabelitz D, Meri S, Kalantar K. The Effects of Type 2 Diabetes Mellitus on Organ Metabolism and the Immune System. *Front Immunol.* 2020;11:1582.
19. Pal R, Banerjee M. Are people with uncontrolled diabetes mellitus at high risk of reinfections with COVID-19? *Prim Care Diabetes.* 2021 Feb;15(1):18–20.
20. Pal R, Bhadada SK, Misra A. COVID-19 vaccination in patients with diabetes mellitus: Current concepts, uncertainties and challenges. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2021 Mar 1;15(2):505–8.
21. Pérez-Galarza J, Prócel C, Cañadas C, Aguirre D, Pibaqué R, Bedón R, et al. Immune Response to SARS-CoV-2 Infection in Obesity and T2D: Literature Review. *Vaccines.* 2021 Jan 29;9(2):102.
22. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Alblihed M, Guerreiro SG, Cruz-Martins N, Batiha GE-S. COVID-19 in Relation to Hyperglycemia and Diabetes Mellitus. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:644095.
23. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia - A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Aug;14(4):395–403.
24. Logette E, Lorin C, Favreau C, Oshurko E, Coggan JS, Casalegno F, et al. A Machine-Generated View of the Role of Blood Glucose Levels in the Severity of COVID-19. *Front Public Health [Internet].* 2021 [cited 2022 Feb 4];9. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpubh.2021.695139>
25. Ceriello A. Hyperglycemia and the worse prognosis of COVID-19. Why a fast blood glucose control should be mandatory. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 May;163:108186.
26. Khunti K, Knighton P, Zaccardi F, Bakheit C, Barron E, Holman N, et al. Prescription of glucose-lowering therapies and risk of COVID-19 mortality in people with type 2 diabetes: a nationwide observational study in England. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 May 1;9(5):293–303.
27. Han T, Ma S, Sun C, Zhang H, Qu G, Chen Y, et al. The Association Between Anti-diabetic Agents and Clinical Outcomes of COVID-19 in Patients with Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Med Res.* 2021 Aug 9;S0188-4409(21)00167-3.
28. Chatterjee S. SGLT-2 inhibitors for COVID-19 - A miracle waiting to happen or just another beat around the bush? *Prim Care Diabetes.* 2020 Oct;14(5):564–5.
29. Palermo NE, Sadhu AR, McDonnell ME. Diabetic Ketoacidosis in COVID-19: Unique Concerns and Considerations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Aug 1;105(8):dgaa360.
30. Müller JA, Groß R, Conzelmann C, Krüger J, Merle U, Steinhart J, et al. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nat Metab.* 2021 Feb;3(2):149–65.
31. Gentile S, Strollo F, Mambro A, Ceriello A. COVID-19, ketoacidosis and new-onset diabetes: Are there possible cause and effect relationships among them? *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(12):2507–8.
32. Montefusco L, Ben Nasr M, D'Addio F, Loretelli C, Rossi A, Pastore I, et al. Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection. *Nat Metab.* 2021 Jun;3(6):774–85.
33. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet Lond Engl.* 2020 Mar 28;395(10229):1033–4.
34. Unsworth R, Wallace S, Oliver NS, Yeung S, Kshirsagar A, Naidu H, et al. New-Onset Type 1 Diabetes in Children During COVID-19: Multicenter Regional Findings in the U.K. *Diabetes Care.* 2020 Nov;43(11):e170–1.
35. Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(10):1935–41.
36. Cromer SJ, Colling C, Schatzoff D, Leary M, Stamou MI, Selen DJ, et al. Newly diagnosed diabetes vs. pre-existing diabetes upon admission for COVID-19: Associated factors, short-term outcomes, and long-term glycemic phenotypes. *J Diabetes Complications.* 2022 Feb 4;108145.
37. Singh AK, Majumdar S, Singh R, Misra A. Role of corticosteroid in the management of COVID-19: A systemic review and a Clinician's perspective. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Oct;14(5):971–8.
38. Recommendations | COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19 | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [cited 2022 Mar 6]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/chapter/Recommendations>
39. Ali H, Alterki A, Sindhu S, Alahmad B, Hammad M, Al-Sabah S, et al. Robust Antibody Levels in Both Diabetic and Non-Diabetic Individuals After BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccination. *Front Immunol [Internet].* 2021 [cited 2022 Jan 30];12. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2021.752233>
40. Aberer F, Moser O, Aziz F, Sourij C, Ziko H, Lenz J, et al. Impact of COVID-19 Vaccination on Glycemia in Individuals With Type 1 and Type 2 Diabetes: Substudy of the COVAC-DM Study. *Diabetes Care.* 2021 Nov 30;45(2):e24–6.

NOVOSTI PRI ZDRAVLJENJU POVIŠANEGA HOLESTEROLA

NOVEL TREATMENT APPROACHES AGAINST ELEVATED LEVELS OF CHOLESTEROL

AVTOR / AUTHOR:

prof. dr. Borut Štrukelj, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: borut.strukelj@ffa.uni-lj.si

1 UVOD

Srčno-žilne bolezni, predvsem hiperholesterolemija in dislipidemija, so med najpogosteje diagnosticiranimi boleznimi odraslih v razvitem svetu. Svetovna zdravstvena organizacija ocenjuje, da zaradi srčno-žilnih bolezni umre vsako leto 17,3 milijona ljudi, kar je dobra tretjina smrti zaradi kroničnih bolezni. Številne klinične raziskave, metaanalize in ugotavljanje vzrokov smrti zaradi srčno-žilnih bolezni kažejo na to, da je poleg hipertenzije pоглавитni vzročni dejavnik povišan holesterol v lipoproteinu majhne gostote (LDL-holesterol) (1, 2).

POVZETEK

Holesterol v lipoproteinih majhne gostote (LDL-holesterol) je eden od najpomembnejših vzročnih dejavnikov nastanka srčno-žilnih bolezni. Poleg že uveljavljenega zdravljenja s statini in ezetimibom je zadnje desetletje namenjeno razvoju in uporabi zaviralcev proteina PCSK-9, ki z vezavo na receptor LDL pospeši njegovo razgradnjo in s tem viša vrednosti LDL-holesterola. V ta namen uporabljamo dve humani monoklonski protitelesi evolokumab in alirokumab, še večjo revolucijo v zdravljenju pa predstavlja majhna dvovijačna interferenčna RNA (siRNA), imenovana inklisiran. Delovanje inklisiranja je povezano z vezavo in razgradnjo mRNA za PCSK-9, kar vodi do večjega privzema in metabolizma LDL-holesterola v hepatocitih in posledično njegovega zmanjšanja v plazmi.

KLJUČNE BESEDE:

inklisiran, LDL-holesterol, monoklonska protitelesa, zaviralci PCSK-9

ABSTRACT

Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-cholesterol) is one of the most important causal factors associated with cardiovascular diseases. Among established therapies with statins and ezetimib, the last decade has been focused in the development and use of PCSK-9 inhibitors. The PCSK-9 protein binds to an LDL receptor and accelerates its degradation and increases levels of LDL-cholesterol. Two human monoclonal antibodies, evolocumab and alirocumab, are used as PCSK-9 inhibitors, while an even more revolutionary approach has been reached by a small two-stranded interfering RNA (siRNA), known as inclisiran. Inclisiran binds to mRNA for PCSK-9 and triggers its degradation, which results in increased uptake and metabolism of LDL-cholesterol in hepatocytes, and a decrease of LDL-cholesterol plasma levels.

KEY WORDS:

inclsiran, LDL-cholesterol, monoclonal antibodies, PCSK-9 inhibitors

Osnova zdravljenja temelji na znižanju serumske vrednosti LDL-holesterola. Doktrina zdravljenja temelji na uporabi statinov različnih generacij in ezetimiba, manj pogosto pa pred-



pisujejo fibrate. Zmanjšanje vrednosti LDL-holesterola le za 1 mmol/L zmanjša tveganje za kardiovaskularne bolezni za 4,1 % (pri bolnikih, mlajših od 70 let) oziroma za 3,9 % (pri bolnikih od 70–79 let), kar pa velja predvsem za statinsko terapijo ali kombinirano terapijo statinov z ezetimibom (3). Raziskave namreč kažejo, da kljub rahemu znižanju koncentracije holesterola z nestatinski zdravili (fenofibrat, torcetrapid, laropiprant/niacin) ni pričakovanega učinka zmanjšanja incidence srčno-žilnih dogodkov. Bistveno izboljšanje zdravljenja z nižjo incidentco srčno-žilnih dogodkov opažamo šele pri uporabi zaviralcev encima PCSK9, v monoterapiji ali v kombinaciji s statini in ezetimibom (4, 5).

2 PROTEIN PCSK-9

Encim propeptidne konvertaze subtilizn-keksinskega tipa 9 (PCSK-9) je v plazmi prisoten protein, ki ga sintetizirajo in izločajo hepatociti. Leta 2003 je raziskovalec dr. Nabil Seidah odkril novo proproteinsko konvertazo, ki je kodirana z genom za PCSK9, ki je lociran na humanem kromosomu 1 in pripada peptidazni družini S8 (6).

Pri nekaterih posameznikih so odkrili značilni genski polymorfizem, povezan z večjim tveganjem za srčno-žilne bolezni. Sestavljen je iz štirih bistvenih delov v obliki preproteina: iz signalnega zaporedja, N-terminalnega zaporedja, katalitične domene (med aminokislinami 153–425) in C-terminalnega dela. Po aktivaciji s proproteinskim konvertaznim delom postane aktiven protein. Njegova funkcija je uravnavanje receptorja LDL (LDLR) na površini hepatocitov, približno 10 % encima PCSK-9 pa najdemo tudi v nadledvični žlezi, možganh in v zelo majhni količini tudi v drugih tkivih (6).

LDLR je receptor, odgovoren za vezavo konglomerata molekul LDL-holesterola, povezanih z apolipoproteinom B (ApoB). Po vezavi LDL-holesterolnega konglomerata na površino receptorja LDLR se kompleks internalizira v hepatocyte, kjer se LDL-holesterol metabolizira do žolčnih kislin, LDLR pa ponovno preide celično membrano in veže nov LDL-holesterolni konglomerat. Na ta način močno upade koncentracija LDL-holesterola v plazmi in vzpostavlja se dinamično ravnotežje med LDL- in HDL-holesterolom (1).

Ko se encim PCSK-9 veže na receptor LDLR, prepreči sproščanje receptorja LDLR in povzroči znotrajcelično lisozomsko razgradnjo receptorja LDLR, s čimer je onemočena njegova funkcija ponovnega privzema LDL-hole-

sterolnega konglomerata na površini hepatocitov. Posledično se koncentracija LDL-holesterola v plazmi poviša, kar negativno vpliva na razmerje LDL- in HDL-holesterola, obenem pa se ustvarijo pogoji nastanka aterosklerotičnih plakov (7).

Odkritje PCSK-9 in fiziološka vloga je bila v zadnjem desetletju tarča mnogih bazičnih in aplikativnih raziskav. Znanstveniki so ugotovili, da bi z zaviranjem nastanka PCSK-9, vezave in njegovega delovanja na receptorje LDLR lahko bistveno zmanjšali količino LDL-holesterola v plazmi, ki se v obliki konglomerata, sestavljenega iz 3000 do 6000 molekul LDL-holesterola, povezanega z ApoB proteini, veže na receptor LDLR. To odkritje je še posebej pomembno zaradi dejstva, da nekateri bolniki ne odreagirajo na zdravljenje s statini ali kombinacijo statinov in ezetimbiba, ali pa sčasoma zaradi neželenih učinkov, predvsem pojava miofatijs, ne sodelujejo tvorno in vztrajno pri zdravljenju (5).

Na osnovi napredka pri razvoju in uporabi monoklonskih protiteles so razvili prve specifične zaviralce oz. vezalce encima PCSK-9, ki pripadajo skupini monoklonskih protiteles, še večjo revolucijo v selektivnem zdravljenju pa po meni razvoj majhne interferenčne dvovijačne molekule RNA, ki prepreči nastanek encima PCSK-9 na translacijskem nivoju z mehanizmom razgradnje interferenčne RNA. Končni učinek, najsi bo uporaba monoklonskih protiteles proti PCSK-9 ali razgradnja njegove informacijske RNA (mRNA), vodi do zmanjšane koncentracije aktivne oblike PCSK-9 na površini hepatocitov in v plazmi, s čimer je omogočena večja razgradnja LDL-holesterola (8, 9).

3 ZAVIRANJE DELOVANJA PROTEINA PCSK-9 Z MONOKLONSKIMI PROTITELESI

Monoklonska protitelesa (mAb), ki se s svojim hipervariabilnim delom na koncu fragmenta FAB vežejo na aktivni protein PCSK-9, so bila v zadnjem desetletju tarča raziskav učinkovitosti pri bolnikih s hiperholesterolemijo, kot zdravljenje le z mAb ali v kombinaciji s statini ali ezetimibom (10).

Ugotovili so, da monoklonska protitelesa v večini primerov značilno znižujejo LDL-holesterol. V letu 2020 so v ugledni znanstveni reviji *Nature* objavili, da zaviralci PCSK-9 (tako monoklonska protitelesa kot inklijiran) povečajo poglavite histokompatibilne proteine skupine I (MHC1) na površini rakavih celic na mišijih živalskih modelih, kar poveča delovanje zaviralcev kontrolnih točk (anti-PD1 zdravljenje z mo-

noklonskimi protitelesi) in s tem povečajo učinek zdravljenja nekaterih rakavih bolezni (11).

Trenutno sta komercialno dostopna popolnoma humana mAb evolokumab (odobren leta 2015) in alirokumab (odobren leta 2015), razvoj bokokizumaba, ki je sicer humanizirano monoklonsko protitelo, pa je bil ustavljen leta 2016, zaradi povišanih vrednosti jetrnih transaminaz (12). Indikacija je primarna in heterozigotna družinska hiperholesterolemija. Le evolokumab pa so registrirali tudi kot zdravilno učinkovino za zmanjševanje neželenih učinkov pri homozigotni družinski hiperholesterolemiji, ki pa je relativno redka genska bolezen (13). Klinični pomen evolokumaba in alirokumaba je v zmanjšanju pojavov resnih neželenih učinkov na srčno-žilni sistem, kot so nenadni srčni dogodki, infarkt, možganska kap ter nestabilna angina pektoris. Drugi neželeni učinki so blagi, predvsem rdečina in bolečina na mestu vboda, zmanjšanje aktivne oblike PCSK-9 pa ne vpliva na kognitivne ali glikemične neželene učinke, čeprav so prisotnost PCSK-9 dokazali v možganih in drugih tkivih (14, 15).

4 INKLISIRAN: UČINKOVITA RAZGRADNJA mRNA ZA PCSK-9 S TEHNOLOGIJO INTERFERENČNE RNA

Inklisiran pomeni revolucionarno novo pot zaviranja povišanega holesterola LDL s pomočjo mehanizma majhne interferenčne RNA (siRNA). Decembra leta 2020 je Evropska agencija za zdravila odobrila dovoljenje za promet za dve osnovni indikaciji: primarna hiperholesterolemija in mešana dislipidemija. Inklisran je dvovijačna molekula RNA, na katero je vezan trimer N-acetylgalaktozamina, ki je vezalec molekule na asialoglikoproteinski receptor (ASGPR). Za večjo stabilnost so namesto fosfodiestrskih vezi med mononukleotidi v molekuli RNA le te nadomestili s fosforotiatno vezjo, prav tako pa je delno modificirana tudi ribozna podenota. Na ta način pridobimo stabilno dvovijačno RNA, ki lahko po internalizaciji dolgo kroži in deluje v citoplazmi (16).

Ko se inklisiran veže na površino hepatocitov, se internalizira, trimer N-acetyl galaktozamina se razgradi, dvovijačna interferenčna RNA pa aktivira nukleazno-proteinski kompleks RISC, ki razpre dvovijačno RNA, del, ki kodira za mRNA za PCSK (»potnik« RNA) se razgradi, del, ki je komplementaren mRNA za PCSK-9 (»vodnik« RNA) pa se veže na mRNA za PCSK-9 in sproži njeno nukleazno razgradnjo. Proces se ponavlja toliko časa, dokler se ne razgradi večina

mRNA, ki kodira za PCSK-9, kar posledično vodi do bistveno zmanjšane sinteze encima PCSK-9. Tako ostane več receptorjev LDLR aktivnih in več konglomeratov LDL-holesterola se razgradi v jetrih (17).

Sodelovanje bolnikov je zelo dobro, saj sta dovolj dva odmerka letno (torej en odmerek s. c. na šest mesecev), učinek pa je dolgotrajen. Ker ne gre za klasično sintezno molekulo, ampak mimetik naravno prisotne spojine, se inkisiran metabolizira z jetrnimi nukleazami in tako ne interferira s citokromskimi encimi in ima manj interakcij z drugimi zdravilnimi učinkovinami. Prav tako ni potrebno odmerka individualno titrirati, saj je primeren za vse komorbidne bolnike s pridruženimi jetrnimi ali ledvičnimi boleznimi (18, 19).

5 SKLEP

Odkritije pomembnega tarčnega encima, propetične konvertaze subtilizin-keksinskega tipa 9 (PSCK-9) je pomenilo nov, sodoben pristop k razvoju specifičnih in selektivnih zdravilnih učinkovin, saj je zaviranje encima PCSK-9 oz. njegove mRNA ključno za zmanjševanje LDL-holesterola. Na voljo sta dve monoklonski protitelesi (evolokumab in arilokumab) in majhna, interferenčna molekula dvovijačne RNA (inklisiran), ki bistveno zmanjšajo povišane koncentracije LDL-holesterola ter izboljšajo razmerje med LDL-holesterolom in HDL-holesterolom, s čimer povečujejo kakovost življenja bolnikov s hiperholesterolemijo in dislipidemijo.

6 LITERATURA

1. Badimon L, Vilahur G. *LDL-cholesterol versus HDL-cholesterol in the atherosclerotic plaque: inflammatory resolution versus thrombotic chaos*. Ann NY Acad Sci 2012; 1254:18-32.
2. Hanžel J, Šabovič M. *Novosti v zdravljenju hiperholesterolemije in arterijske hipertenzije*. Farm vest 2016; 67: 134-140.
3. Laleman N, Henrard S, Vaes B et al. *Time trends in statin use and incidence of recurrent cardiovascular events in secondary prevention between 1999 and 2013 a registry-based study*. BMC CArdiovasc Disorders 2018; 18: 23-32.
4. Gryn SE, Hegele RA. *Ezetimibe plus simvastatin for the treaptment of hypercholesterolemia*. Exp Opin Pharmacoter 2015; 16: 1255-62. 14. Khorova A. Oligonucleotide



- Therapeutics-A New Class of Cholesterol-Lowering Drugs. *N Engl J Med* 2017; 376:4-7.
5. Thomopoulos C, Skalis G, Michalopoulou H et al. Effects of low-density lipoprotein cholesterol lowering by ezetimibe/simvastatin on outcome incidence: overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *Clin Cardiol* 2015; 38:763-769.
 6. Blanchard V, Khantalin I, Ramin-Mangata S et al. PCSK9: from biology to clinical applications 2018; *Pathology* 51: 177-183.
 7. Giuglano RP, Sabatine MS. Are PCSK9 inhibitors the next breakthrough in the cardiovascular field? *J Am Coll Cardiol* 2015; 65:2638-2651.
 8. Rosenson RS, Hegele RA, Fazio S et al. The evolving future of PCSK9 inhibitors. *J Amer Coll Cardiol* 2018; 72: 314-329.
 9. Gallego-Colon E, Daum A, Yosefy C. Statins and PCSK9 inhibitors: A new lipid-lowering therapy. *Eur J Pharm* 2020; 878: 22-28.
 10. Descamps OS, Fraass U, Dent R et al. Anti-PCSK9 antibodies for hypercholesterolemia: overview of clinical data and implications for primary care. *In J Clin Pract* 2017; 71: e12979.
 11. Liu X, Bao X, HU M et al. PCSK9 inhibition potentiates cancer immune checkpoint therapy. *Nature* 2020; 588: 693-698.
 12. Thedrez a, Sjouke B, Passard M et al. Pro-protein convertase subtilisin kexin type 9 inhibition for autosomal recessive hypercholesterolemia: brief report. *Ater Thromb vasc Biol* 2016; 36:1647-1650.
 13. Lunven C, Paehler T, Poitiers F et al. A randomized study of the relative pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of alirocumab, a fully human monoclonal antibody to PCSK9, after single subcutaneous administration at three different injection sites in healthy subjects. *Cardiovasc Ther* 2014; 32: 297-301.
 14. Blom DJ, Hala T, Bolognese M et al. A 52-week placebo-controlled trial (DESCARTES) of evolocumab in hyperlipidemia. *N Eng J Med* 2014; 370:1809-1819.
 15. Nissen SE, Stroes E, Dent-acosta RE et al. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance. *J Am Med Assoc* 315: 1580-1590.
 16. Khorova A. Oligonucleotide Therapeutics-A New Class of Cholesterol-Lowering Drugs. *N Engl J Med* 2017; 376:4-7.
 17. German CA, Shapiro MD. Small interfering RNA therapeutics inclisiran: a new approach to targeting PCSK9. *BioDrugs* 2020; 34: 1-9.
 18. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2017; 376: 1430-1440.
 19. Leiter LA, Teoh H, Kallend D et al. Inclisiran lowers LDL-C and PCSK9 irrespective of diabetes status: the ORION-1 randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2019; 42: 173-176.

INZULINI ZA ZDRAVLJENJE SLADKORNE BOLEZNI – NOVOSTI IN POSEBNOSTI

INSULINS FOR THE TREATMENT OF DIABETES – NOVELTIES AND SPECIAL FEATURES

AVTORICA / AUTHOR:

doc. dr. Alenka Kovačič, mag. farm., spec.

*Splošna bolnišnica Murska Sobota, Rakičan,
Ulica dr. Vrbnjaka 6, 9000 Murska Sobota*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: alenka.kovacic@sb-ms.si

1 UVOD

Od odkritja in prve klinične uporabe v dvajsetih letih prejšnjega stoletja je inzulinska terapija spremenila zdravljenje in naravo poteka sladkorne bolezni tipa 1 in tipa 2 (1).

POVZETEK

Razvoj novih izboljšanih analogov inzulina s prilagojeno farmakokinetiko je v zadnjih letih izboljšal nadzor glikemije in predstavlja pomemben klinični napredek pri zdravljenju sladkorne bolezni tipa 1 in tipa 2. Novejši dolgodelujoči inzulinski analogi imajo zelo stabilen farmakokinetični profil delovanja in zmanjšujejo pojavnost hipoglikemije, zlasti nočne hipoglikemije. Z uporabo ultrakratkodelujočih inzulinskih analogov je mogoče znatno zmanjšati zvišanje koncentracije glukoze po obroku. Za zdravljenje sladkorne bolezni so trenutno na voljo številni kratko delujoči in dolgodelujoči analogi inzulina, ki v primerjavi s klasičnimi oblikami bistveno bolje posnemajo fiziološki profil izločanja inzulina. Pri predpisovanju novejših generacij inzulina je potrebno upoštevati omejitve predpisovanja.

KLJUČNE BESEDE:

aplikacija inzulina, aspart, degludek, glikemija, glulisin

ABSTRACT

The development of improved insulin analogues with modified pharmacokinetics has improved glucose control in recent years and represents significant clinical advances in the treatment of diabetes type 1 and type 2. Newer long-acting insulin analogues have a prolonged and flat time-action profile with reduced rate of hypoglycaemia, especially nocturnal hypoglycaemia. By using ultra-fast insulin analogues, postprandial glucose elevations can be significantly reduced. There are currently a number of short-acting and long-acting insulin analogues available for the treatment of diabetes that mimic the physiological secretion of insulin better than conventional insulins. Many new insulin analogues are available, but prescribing restrictions must be taken into account when prescribing newer generations.

KEY WORDS:

insulin administration, aspart, degludek, glycemia, glulisine



Zadnjih 20 let smo bili priča izjemnemu napredku pri zdravljenju z inzulinom, od začetnih surovih, a vendar življensko pomembnih izvlečkov živalskega inzulina do novih analogov

ALI STE VEDEL?

- V letu 2021 smo praznovali 100 let od odkritja inzulina. V tem času je inzulinska terapija rešila življenje več milijonov ljudi po vsem svetu.
- Ime inzulin izhaja iz latinske besede *insula*, ki pomeni otok. Nanaša se na Langerhansove celice, ki jim pravimo Langerhansi ali pankreasni otočki. Le-ti so skupki celic v trebušni slinavki, ki izločajo hormone neposredno v krvni obtok. Celice beta v Langerhansovih otočkih izločajo inzulin, le teh je med 65 in 80 %. Ostalo so še celice alfa, ki proizvajajo glukagon, celice delta, ki proizvajajo somatostatin, celice PP, ki proizvajajo pankreatični polipeptid, in celice epsilon, ki proizvajajo grelin.
- Glavna prednost dolgodelujučih analogov inzulina v primerjavi s humanimi srednjedolgodelujučimi inzulini je manjše tveganje predvsem za nočne hipoglikemije ter manjši prirastek telesne mase.
- Prednost pri ultrakratkodelujučih inzulinih je, da čakanje z obrokom po aplikaciji ni potrebno (najboljši učinek na glikemijo imajo, če jih apliciramo 10 do 15 min pred obrokom), medtem ko je treba pri humanih kratkodelujučih inzulinih obrok odložiti za 30 do 45 minut. Ultrakratkodelujuči inzulini imajo prav tako boljši vpliv na postprandialno glikemijo in manjše tveganje postprandialnih hipoglikemij.

humanega inzulina (1). Razvoj novih analogov inzulina s prilagojenima farmakokinetiko in farmakodinamiko je v zadnjih letih izboljšal urejenost glikemije in predstavlja pomemben klinični napredok pri zdravljenju sladkorne bolezni tipa 1 in tipa 2 (1).

Inzulin je človeški peptidni hormon, ki so ga odkrili leta 1921. Uravnava anabolno-katabolne poti ogljikovih hidratov, beljakovin in maščob (2). Za namen zdravljenja je inzulin lahko živalskega izvora – pridobljen iz prašičje ali goveje trebušne slinavke, human – izdelan s tehnologijo rekombinantne DNA, kemijsko modificiran živalski inzulin ali pa gre za analoge inzulina s spremenjenim aminokislinskim zaporedjem (2).

Poznamo različne vrste inzulinov, ki se med seboj razlikujejo glede na 1) čas začetka delovanja inzulina v telesu, t. i. čas, ki je potreben, da inzulin z mesta aplikacije prispe v kri in začne delovati, 2) čas največjega delovanja inzulina v telesu, t. i. čas, ko inzulin v telesu doseže največji učinek, in 3) čas trajanja delovanja inzulina, ki opisuje časovno obdobje, v katerem posamezni inzulin vpliva na zniževanje

krvnega sladkorja (3). Z različnimi tehnološkimi pristopi je možno spremeniti farmakokinetično-farmakodinamski profil delovanja inzulina, npr. prilagoditi čas delovanja inzulina ali hitrost nastopa učinka (3).

2 VRSTE INZULINOV

Najprej so razvili kratko-, navadno-, srednje- in dolgodeljuče inzuline posamezno ali v zmeseh, ki delno posnemajo fiziološko farmakokinetiko endogenega inzulina in ohranajo normoglikemijo skozi daljši čas. Preglednica 1 prikazuje posamezne vrste inzulinov glede na čas začetka delovanja inzulina (4, 5).

Inzulini so lahko enokomponentni ali dvokomponentni oz. mešani, ki jim pravimo tudi dvofazni. Pri dvofaznih inzulinih sta v istem peresniku ali vložku, v vnaprej določenem razmerju, združena kratkodelujuči inzulin in srednjedolgodelujuči inzulin. Delež kratkodelujučega inzulina v posameznem peresniku je lahko 25 %, 30 % ali 50 %. Prednosti uporabe dvofaznega inzulina sta predvsem enostavnejši odmerna shema in uporaba, saj je potrebno manjše število aplikacij. Posledično je tudi možnost za napake pri odmerjanju manjša. Slabost uporabe dvofaznega inzulina pa je predvsem v tem, da ne omogoča najoptimalnejšega načina zniževanja glukoze v krvi kot npr. uporaba ločenih oblik inzulina (3, 4).

Slabosti običajnega humanega inzulina sta predvsem prepočasen nastop učinka in predolg čas delovanja. To pomeni, da zgodnji postprandialni hiperglikemiji sledi povečano tveganje za hipoglikemijo že pred naslednjim obrokom. Podobno srednjedolgo- in dolgodelujuči inzulini ne morejo vzdrževati stabilne plazemske koncentracije inzulina skozi daljši čas (2). Zato so v zadnjih letih razvijali predvsem analoge inzulina, pri čemer naj bi eni imeli hiter nastop delovanja, drugi pa predvsem dolg čas delovanja z minimalnim nihanjem v koncentraciji inzulina skozi daljši čas. To dvoje zagotavlja, da je koncentracija glukoze v krvi čim daljši čas dneva v normalnem območju (2).

Novosti v zadnjih letih so tako predvsem ultradolgovdelujuči inzulini in kratkodelujuči inzulini (oz. ultrakratkodelujuči inzulini). Slika 1 prikazuje koncentračijski profil različnih inzulinov v plazmi od vbrizganja in čez dan (3, 6–8).

Nekateri izmed inzulinov imajo v Sloveniji omejitve predpisovanja. Izven teh omejitev lahko zdravnik določen inzulin predpiše le, kadar iz zdravstvenih razlogov enakovredno

Preglednica 1: Vrste inzulinov.

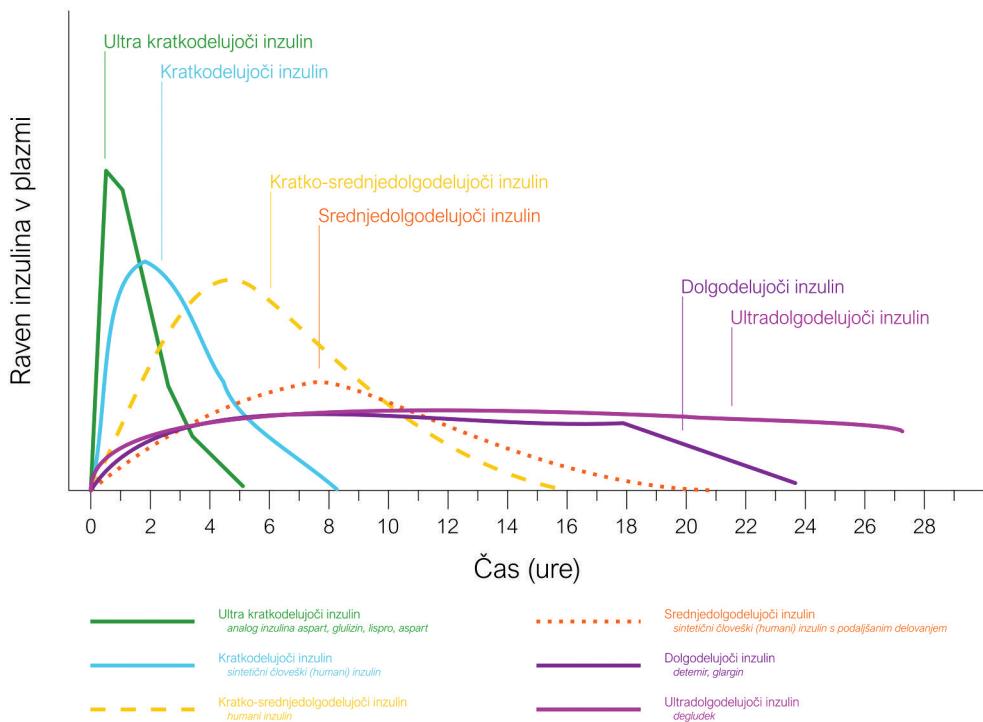
Table 1: Types of insulins.

Vrsta inzulina (atc)	Učinkovina delovanje, kombinacija	Čas delovanja začetek/vrh/trajanje
Inzulini s hitrim delovanjem (A10AB)	humani inzulin kratkodelajoči	30 min/1–4 ure/do 9ur
	inzulin lispro ultrakratkodelajoči (lispro)	15 min/0,5–2 ure/2-5 ur
	inzulin aspart ultrakratkodelajoči (aspart)	15 min/1–3 ure/3-5 ur
	inzulin glulisin ultrakratkodelajoči	15 min/1 ura/2–3 ure
Inzulini s srednje dolgim delovanjem (A10AC)	humani inzulin srednjedolgodelajoči	1–1,5 ure/2–6 ur (4–12)/do 20 (24) ur
	inzulin lispro dvofazni (lispro + lispro-protamin)	15 min/0,5–12 ur/do 18 ur
Inzulini z dolgotrajnim delovanjem, s takojšnjim učinkom (A10AD)	humani inzulin dvofazni (30 % inzulin + 70 % inzulin izfan)	30 min/2–8 ur/do 24 ur
	inzulin lispro dvofazni (25 % lispro + 75 % lispro-protamin) dvofazni (50 % lispro +50 % lispro-protamin)	15 min/0,5–1,5 ur/do 18 ur
	Inzulin aspart dvofazni (30 % aspart+70 % aspart-protamin) inzulin aspart dvofazni (50 % aspart+50 % aspart-protamin)	15 min/1–4 ur/do 24 ur
Inzulini z dolgotrajnim delovanjem (A10AE)	Inzulin glargin dolgodelajoči	1 ura/brez vrha/do 24 ur
	Inzulin detemir dolgodelajoči	1 ura/brez vrha/do 24 ur
	Inzulin glargin U300 ultradolgodelajoči	1 ura/brez vrha/do 36 ur
	Inzulin degludek ultradolgodelajoči	1 ura/brez vrha/več kot 42 ur

zdravljenje ni mogoče z drugim zdravilom, ki omejitve predpisovanja nima (9). Dolgodelajoči inzulin glargin je tako na voljo le za bolnike s sladkorno boleznijsko tipa 1 in tipa 2, ki imajo pogoste hipoglikemije kljub zdravljenju z inzulino NPH (nevrtralni protaminski Hagedorn, izofanski inzulin), glarginom in detemirom (4).

V Sloveniji sta dostopni tudi dve kombinaciji agonista GLP-1 (glukagonu podoben peptid-1) z inzulino, in sicer liraglutid z inzulino degludek in liksisenatid z inzulino glargin. Kombinacije inzulina in agonista GLP-1 imajo v Sloveniji





Slika 1: Koncentracijski profili različnih vrst inzulinov v plazmi (3, 6–8).

Figure 1: Concentration profile of different type of insulins in plasma (3, 6–8).

omejitev predpisovanja, in sicer le za zdravljenje odraslih bolnikov s sladkorno bolezni tipa 2, ki imajo indeks telesne mase enak ali višji od 30 kg/m^2 , pri katerih raven gluokoze v krvi ni zadostno nadzorovana s kombinacijo peroralnih antihiperglikemičnih zdravil in agonistov receptorjev GLP-1 ali s kombinacijo peroralnih antihiperglikemičnih zdravil in inzulina (4).

3 DELOVANJE RAZLIČNIH INZULINOV

Proizvodnja inzulina v trebušni slinavki sledi osnovnemu vzorcu, kjer se bazalne ravni inzulina izločajo v obdobjih na tešče ali pa s prandialnim zvišanjem inzulina, ki je povezano z zaužitjem hrane. Cilj inzulinske terapije pri bolnikih s sladkorno bolezni je čim bolj posnemati endogeni vzorec izločanja inzulina, ne da bi pri tem povzročali hipoglikemijo (10).

Na doseganje tega cilja vpliva več lastnosti dolgodeljuočih bazalnih inzulinov, pri čemer sta predvsem pomembni ena-

komerna koncentracija učinkovine s čim manj nihanji (»odsotnost vrhov«) ter trajanje delovanja ≥ 24 ur. Dolgodeljujoči bazalni inzulini so temeljna terapija bolnikov s sladkorno bolezni tipa 1 in napredujalo obliko sladkorne bolezni tipa 2. Uveljavljeni dolgodeljujoči bazalni inzulini, ki so na voljo v Združenih državah in Evropi, vključujejo inzulin glargin 100 enot/mL in inzulin detemir, ki ima podoben vpliv na urejenost glikemije kot srednjedolgodeljujoči nevtralni protaminski inzulin izofan, vendar z manjšo pogostostjo hipoglikemij (10).

Novejši inzulinski pripravki, ki so na voljo, vključujejo inzulin glargin 300 enot/mL in ultradolgodeljujoči inzulin degludek. V razvoju pa je še nov bazalni inzulin peglispro. Ti novi inzulini kažejo različne farmakokinetično-farmakodinamične profile, skupno vsem pa je daljše trajanje delovanja (> 24 h) v primerjavi z inzulinom glarginom 100 enot/mL ali detemirjem, kar lahko vodi do pričakovanih koristi (10). Izboljšane farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti novejših dolgo- in ultradolgodeljuočih bazalnih inzulinov se klinično izražajo pri bolnikih predvsem z bolj konstantno ravnjo inzulina v krvi v 24 urah z minimalnimi nihanji, z zmanjšanim tveganjem za nočne hipoglikemije in z večjo prilagodljivostjo pri odmerjanju. Vse

to je pomembno upoštevati pri izbiri odmerjanja bazalnega inzulina (11).

4 POSEBNOSTI PRI DAJANU INZULINOV

Inzulin je potrebno aplicirati subkutano (izjema so hospitalizirani bolniki na intravenski parenteralni prehrani). V povzetkih glavnih značilnosti zdravila (SmPC) pri inzulinih je najpogosteje navedeno, da odmerjanje določi zdravnik glede na potrebe bolnika. Načeloma srednjedolgo-, dolgo- in ultradolgodelujoče inzuline odmerjamo enkrat na dan, in sicer kadar koli, vendar vsak dan ob istem času. Hitro delujuče inzuline odmerjamo večkrat dnevno, za najoptimalnejše delovanje jih svetujemo do pol ure pred obrokom (12). Farmacevtske oblike z inzulinom vsebujejo večinoma ali neutralno raztopino ali suspenzijo inzulina s cinkom pri koncentraciji približno 100 enot/mL (2). Posledično je v vseh osnovna enota heksamerni inzulin (2). Po subkutanem injiciranju običajnega inzulina se heksameri disociirajo na dimere in monomere, ki se absorbirajo (12).

Podaljšano sproščanje inzulina dosegamo na različne načine, npr. z dodajanjem protamina, dodajanjem cinkovih ionov k raztopini heksamerov itd. (2). Pri samem delovanju inzulina je predvsem zaradi heksamerne oblike zakasnjen dvig koncentracij inzulina v krvnem obtoku, kar povzroči potrebo po injiciranju vsaj 30 minut pred obrokom, da najbolje pokrijemo glikemične spremembe po obroku. Ta čas injiciranja pred obrokom je težaven za mnoge posameznike s sladkorno boleznjijo. Poleg tega trajanje delovanja običajnega inzulina presega trajanje postprandialnega dviga glukoze, opaženega po večini obrokov, zlasti obrokov, ki ne vsebujejo veliko ogljikovih hidratov in maščob. To lahko povzroči hipoglikemijo nekaj ur po jedi, kar lahko preprečimo s prigrizkom (12).

Inzulin injiciramo subkutano v trebušno steno, stegno, nadlaket, deltoidni ali glutealni predel. Znotraj istega predela je treba mesta injiciranja vedno menjavati, da zmanjšamo tveganje za lipodistrofijo in kožno amiloidozo (4). Za injiciranje bolnik uporabi postopek, ki ga je svetoval zdravnik ali medicinska sestra in kot je opisan v priročniku injekcijskega peresnika. Igla mora ostati pod kožo vsaj šest sekund (bolniku povemo, da naj šteje počasi do šest). Bolnik po vbodu drži potisni gumb povsem pritisnjen, dokler igle ne izvleče iz kože. To zagotovi pravilno odmerjanje in zmanjša možnost, da kri preide v iglo ali rezervoar z inzu-

linom. Po vsakem injiciranju mora bolnik iglo odstraniti in zavreči, zdravilo pa shraniti brez nameščene igle. V nasprotnem primeru lahko tekočina izteka, to pa lahko povzroči netočno odmerjanje (4).

V navodilih za uporabo posameznega inzulina je večinoma slikovno in po korakih bolnikom primerno obrazloženo pravilno injiciranje. To je zelo pomembno, saj v diabetološki ambulanti, kjer poteka edukacija bolnikov, bolniki še ne vedo, kaj vprašati. Veliko vprašanj in nejasnosti se pojavi kasneje doma, ob prvi samostojni uporabi inzulina.

5 NOVOSTI PRI ZDRAVLJENJU Z INZULINI

Cilj pri novih formulacijah inzulina za obvladovanja sladkorne bolezni ostaja še vedno boljše obvladovanje glikemije, vendar je treba ob tem hkrati zagotavljati klinično varnost in učinkovitost. Široka dostopnost kontinuiranega merjenja ravni krvnega sladkorja že sedaj omogoča podrobnejšo analizo učinkov inzulina. To omogoča boljšo oceno, ali novi inzulini res dosegajo bolj optimalen nadzor nad glikemijo, poleg nižjih vrednosti HbA1c (glikirani hemoglobin), ki je še vedno eden glavnih kazalnikov urejenosti glikemije tako v znanstvenih raziskavah kot v regulativi (13).

Hkrati smo priča hitremu razvoju na področju medicinskih pripomočkov, kot je razvidno iz primera odobritve hibridne zaprte zanke (npr. MiniMed 670G, Medtronic) pri ameriški Agenciji za hrano in zdravila (FDA) septembra 2016, ki je farmakološki napredek, ki naj bi omogočil razvoj sistemov črpalk z zaprto zanko (t. i. umetna trebušna slinavka). Sistem sestavljajo inzulinska črpalka, senzor za merjenje glukoze v medceličnini in algoritem za določanje dovajanja inzulina na podlagi izmerjenih ravni glukoze v podkožnem tkivu. Tako sistem v »samodejnem načinu« prevzame nadzor nad dovajanjem inzulina s t. i. »mikrobolusi«, ki nadomestijo prejšnje klasične bazalne odmerke. Hkrati inzulin morda ne bo več edino odobreno zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 1, saj je sotagliflozin (Lexicon®, Sanofi), ki je novo peroralno antidiabetično zdravilo, dosegel uspeh v več kliničnih preskušanjih faze III. Sotagliflozin naj bi bil namenjen za dopolnilno zdravljenje sladkorne bolezni tipa 1 po vsem svetu, kar bi lahko pomembno vplivalo na način zdravljenja sladkorne bolezni tipa 1 v prihodnosti (13).

Tudi v Sloveniji je prišel na trg prvi prandialni inzulin novejše generacije, in sicer hitrodelujuči inzulin aspart (Fiasp®, No-



voNordisk). Potem ko so regulatorni organi v začetku leta 2017 odobrili ultrahitrodelujuči inzulin aspart, so ga aprila uvedli v Kanadi, Nemčiji in Združenem kraljestvu in kmalu po tem je bil dostopen v večini evropskih držav. Kar zadeva dolgodelujuče analoge, so bili v zadnjih letih predstavljeni dokazi o njihovi učinkovitosti pri zmanjševanju tveganja za nastanek hipoglikemije z ultradolgodelujučima inzulinoma Toujeo® (Sanofi) in Tresiba® (NovoNordisk) (14). Novejši dolgodelujuči inzulinski analogi imajo zelo stabilen farmakokinetični profil in zmanjšujejo pojavnost hipoglikemije, zlasti nočne hipoglikemije, celo bolj kot dolgodelujuči inzulinski analogi prve generacije (14). Z uporabo ultrahitrih inzulinskih analogov pa je mogoče znatno zmanjšati zvišanje glukoze po obroku, kar vodi v boljši nadzor glikemije pri pacientih po obrokih. Prihodnji razvoj se osredotoča na nadaljnje skrajšanje nastopa učinka prandialnih inzulinov s hkratnim krajsanjem časa delovanja ter na drugi strani še bolj podaljšanim delovanjem dolgodelujučih analogov inzulina (14).

6 SKLEP

Inzulinska terapija je zgodovinsko spremenila zdravljenje sladkorne bolezni in pri sladkorni bolezni tipa 1 ter napreduovali sladkorni bolezni tipa 2 še vedno ostaja temelj zdravljenja. Za zdravljenje sladkorne bolezni so trenutno na voljo številni kratkodelujuči in dolgodelujuči analogi inzulina, ki bolje posnemajo fiziološko izločanje inzulina kot običajni inzulini. Težava inzulina je, da okoli njega ostaja veliko mitov, ovir in strahov. Terapija z inzulinom je bolj zapletena kot z večino drugih zdravil, posledično znova in znova iščejo oblike inzulinov, ki bi olajšale uporabo inzulina pacientom, s tem pa omogočile tudi dobro urejenost glikemije. V zadnjih letih je torej področje novih inzulinov in inzulinske terapije še vedno predmet številnih raziskav, vendar moramo ta potencialni napredki spremljati tudi z vidika zagotavljanja širše dostopnosti in cenovne sprejemljivosti.

7 LITERATURA

1. Borgono CA, Zinman B. *Insulins: past, present, and future.* *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012 Mar;41(1):1-24.
2. Kristl J. Inzulini. In: Štrukelj B, Kos J, editors. *Biološka zdravila: od gena do učinkovine.* 1st ed. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo; 2007. p. 338-65.
3. Lunder M. Vrste inzulinov. [Cited 2022 Feb 20]. Available from: <https://sladkorna.si/inzulin-in-zdravila/vrste-inzulinov/>
4. Povzetki glavnih značilnosti zdravil. Centralna baza zdravil. [Cited 2022 Mar 5]. Available from: <http://www.cbz.si/>
5. Roselli JL, Archer SN, Lindley NK, Butler LM. U300 Insulin Glargine. *J Pharm Technol.* 2015 Oct; 31(5): 234–242.
6. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med.* 2005 Jan 13;352(2):174-83.
7. Flood TM. Appropriate use of insulin analogs in an increasingly complex type 2 diabetes mellitus (T2DM) landscape. *J Fam Pract.* 2007 Jan;56(1 Suppl):S1-S10; quiz S11-2.
8. Becker RHA, Dahmen R, Bergmann K, Lehmann A, Jax T, Heise T. New insulin glargine 300 Units · mL-1 provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units · mL-1. *Diabetes Care.* 2015 Apr;38(4):637-43.
9. Zdravila in živila za posebne zdravstvene namene na recept. [Cited 2022 Mar 6]. Available from: https://partner.zzzs.si/wps/portal/portalai/aizv/zdravila_in_zivila_za_posebne_zdravstvene_namene/predpisovanje_in_izdajanje/zdravila_in_zivila_na_recept
10. Pettus J, Santos Cavaiola T, Tamborlane WV, Edelman S. The past, present, and future of basal insulines. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016 Sep;32(6):478-96.
11. Goldman J, Kapitza C, Pettus J, Heise T. Understanding how pharmacokinetic and pharmacodynamic differences of basal analog insulins influence clinical practice. *Curr Med Res Opin.* 2017 Oct;33(10):1821-1831.
12. Weinstock RS. General principles of insulin therapy in diabetes mellitus. UpToDate. [Cited 2022 Mar 6]. Available from: <https://www.uptodate.com/>
13. Danne T, Heinemann L, Bolinder J. New Insulins, Biosimilars, And Insulin Therapy. *Diabetes Technology & Therapeutics.* Vol 20, Supplement 1, 2018.
14. Ehren M, Klein H. Insulin therapy – new insulin analogues. *Internist (Berl).* 2019 Sep;60(9):887-894.

1. Borgono CA, Zinman B. *Insulins: past, present, and future.* *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012 Mar;41(1):1-24.

MERJENJE GLUKOZE V KRFI, IZZIV ZA LEKARNIŠKEGA STROKOVNEGA DELAVCA

MEASURING BLOOD GLUCOSE LEVELS – A PHARMACIST'S CHALLENGE

AVTORICA / AUTHOR:

Frida Novak, mag. farm.

Celjske lekarne javni lekarniški zavod – Lekarna Šentjur,
Cesta Leona Dobrotinška 3B, 3230 Šentjur

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: frida.novak@ce-lekarne.si

1 UVOD

Dostopnost in ustreznata izbira medicinskih pripomočkov v breme zavarovanja za bolnike, ki se zdravijo z inzulinom, je ključnega pomena za uspešno obvladovanje bolezni. Pravico do medicinskih pripomočkov določata Zakon o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju in Pravila obveznega zdravstvenega zavarovanja, ki so splošni pravni akt ZZS (1) in podrobneje urejajo:

POVZETEK

Dober nadzor nad koncentracijo glukoze v krvi je pomemben del zdravljenja sladkorne bolezni. Vzdrževanje ciljnih vrednosti glukoze v krvi pomaga preprečevati trenutne zaplete, kot sta hipoglikemija in hiperglikemija, dolgoročno urejena glikemija pa pomaga preprečiti poznejše, kronične zaplete sladkorne bolezni. Dostopnost in ustreznata izbira medicinskih pripomočkov v breme zavarovanja je ključnega pomena za bolnike, ki se zdravijo z inzulinom.

KLJUČNE BESEDE:

medicinski pripomoček, sladkorna bolezen

ABSTRACT

An important part of treatment of diabetes is good control of blood glucose levels. Maintaining blood glucose target levels helps to prevent current complications such as hypoglycaemia and hyperglycaemia, and control of long-monitored glycaemic helps to prevent subsequent, chronic complications of diabetes. The availability and appropriate choice of medical devices at the expense of insurance is crucial for insulin-treated patients.

KEY WORDS:

medical device, diabetes



- vrste in obseg pravic iz obveznega zdravstvenega zavarovanja,
 - obveznosti zavezancev in zavarovanih oseb,
 - pogoje in postopke za uresničevanje pravic,
 - standarde zdravstvenih storitev in medicinskih pripomočkov,
 - varstvo pravic zavarovanih oseb ter
 - nadzor uresničevanja pravic in obveznosti.
91. člen Pravil obveznega zdravstvenega zavarovanja opredeljuje pravico zavarovane osebe s sladkorno boleznjijo do:
1. aparata za določanje glukoze v krvi,
 2. diagnostičnih trakov za aparat za določanje glukoze v krvi,
 3. testnih trakov za semikvantitativno (optično) določanje glukoze in ketonov v urinu,
 4. prožilne naprave,
 5. lancet za prožilno napravo,
 6. inzulinske črpalki,
 7. potrošnega materiala za inzulinsko črpalko, ki obsega infuzijski set in ampulo,

8. sistema za kontinuirano merjenje glukoze v medceličnini, ki obsega senzorje, sprejemnik in oddajnik,
8. a. sistema za spremljanje glukoze v medceličnini, ki obsega senzorje in čitalnik,
9. testnih trakov za semikvantitativno (optično) določanje glukoze v krvi,
10. mehanskih injektorjev,
11. igel za mehanski injektor.

Pravici do medicinskih pripomočkov (MP) iz 8. in 8. a točke prejšnjega odstavka se medsebojno izključujeta.

Pravica do novega MP je omejena s trajnostno dobo in je za medicinske pripomočke, ki jih uporabljamo pri sladkorni bolezni: pet let za aparat za določanje glukoze v krvi, štiri leta za inzulinsko črpalko in čitalnik za spremljanje glukoze v medceličnini, tri leta za prožilno napravo, mehanski injektor in sprejemnik rezultatov kontinuiranega merjenja glukoze v medceličnini in eno leto za oddajnik za kontinuirano merjenje glukoze v medceličnini (1).

Zavarovana oseba, ki sočasno uporablja aparat za določanje glukoze v krvi iz 1. točke in sistem za kontinuirano merjenje glukoze v medceličnini iz 8. točke prvega odstavka 91. člena pravil, ima pravico do naslednjega števila diagnostičnih trakov za aparat za določanje glukoze v krvi iz 6. točke prvega odstavka 117. člena pravil:

- do štirih kosov na dan,
- do osmih kosov na dan med nosečnostjo.

ALI STE VEDEL?

- Dokazali so, da debelina usnjice ni povezana z indeksom telesne mase (ITM) in v povprečju niha med 1,8 in 2,5 mm, odvisno od mesta injiciranja. Da bi zmanjšali tveganje za injiciranje inzulina v mišico, smernice priporočajo uporabo kratkih igel vsem bolnikom, tudi tistim z ITM nad 30.
- Konice prstov so idealno mesto za odvzem kapilarne krvi, ker so dobro prekravljene, tok krvi skozi blaznice prstov je hitrejši kot čez kožo na drugih alternativnih mestih, kot so dlani, zunanj stran stegen in nadlakti.
- Ob aplikaciji inzulina v podkožje trebuha je začetek delovanja najhitrejši, ob aplikaciji v stegno dosežemo zakasnen začetek delovanja, najpočasnejši začetek delovanja pa dosežemo ob aplikaciji inzulina v zadnjico.
- Uživanje alkohola lahko zveča tveganje za hipoglikemijo in lahko vpliva tudi na samo sposobnost prepoznavanja hipoglikemije.

Zavarovana oseba, ki sočasno uporablja aparat za določanje glukoze v krvi iz 1. točke in sistem za spremljanje glukoze v medceličnini iz 8. a točke prvega odstavka 91. člena pravil, ima pravico do naslednjega števila diagnostičnih trakov za aparat za določanje glukoze v krvi iz 6. točke prvega odstavka 117. člena pravil:

- do enega kosa na dan pri sladkorni bolezni tipa 2,
- do dveh kosov na dan pri sladkorni bolezni tipa 1,
- do petih kosov na dan med nosečnostjo.

Pooblaščeni zdravnik izda naročilnico za novo količino diagnostičnih trakov za aparat za določanje glukoze v krvi iz 6. točke prvega odstavka 117. člena pravil, če ugotovi, da je pri zavarovani osebi pred iztekom obdobja iz petega oz. šestega odstavka tega člena prišlo do takšne spremembe zdravstvenega stanja, zaradi katere je treba predpisati ta medicinski pripomoček.

117. člen določa, da ima zavarovana oseba pravico do naslednjih medicinskih pripomočkov, za katere potrebno količino in obdobje določi pooblaščeni zdravnik v skladu s strokovno doktrino glede na zdravstveno stanje zavarovane osebe: setov za samoinjiciranje, brizg in igel; diagnostičnih trakov za aparat za določanje glukoze v krvi, razen v primeru iz petega in šestega odstavka prejšnjega člena; testnih trakov za semikvantitativno (optično) določanje glukoze in ketonov v urinu; testnih trakov za semikvantitativno (optično) določanje glukoze v krvi; lancet za prožilno napravo; igel za mehanski injektor; potrošnega materiala za inzulinsko črpalko; testnih trakov za določanje beljakovin v urinu (pravice za bolnike s sladkorno boleznjijo).

Količina medicinskega pripomočka je lahko predpisana za obdobje, ki ni daljše od 90 dni.

Področje medicinskih pripomočkov, njihovo proizvodnjo, promet, izdajo in nadzor ureja Pravilnik o medicinskih pripomočkih (1).

2 STANDARD ISO 15197.2013

Danes je samokontrola glukoze v krvi sestavni del obvladovanja sladkorne bolezni. V Evropski uniji (EU) uporabljamo standard ISO Mednarodne organizacije za standardizacijo 15197 za vrednotenje sistemov za samokontrolo glukoze v krvi. Od leta 2013 je v veljavi spremenjena različica tega standarda, kjer je večji poudarek na natančnosti merjenja in točnosti meritev. Omenjena različica standarda ISO je zahtevana od leta 2015 dalje in pomeni, da morajo proiz-

vajalci testirati vsaj tri serije testnih lističev, 95 % rezultatov (čez celo območje hipo-, normo- in hiperglikemije) pa mora biti v vseh intervalih merjenja znotraj $\pm 15\%$, glede na referenčno metodo. Prejšnji standard ISO iz leta 2003 je dopuščal ± 20 -odstotno odstopanje rezultatov, testirala se je ena serija testnih lističev (2).

3 IZDAJA MEDICINSKIH PRIPOMOČKOV V LEKARNI

Medicinski pripomoček zavarovana oseba prejme oz. si ga izposodi pri dobavitelju, ki ima sklenjeno pogodbo z ZZZS. Preskrbo z medicinskimi pripomočki, ki obsega izdajo in izposojo s strani zdravnika predpisanih pripomočkov, opravljajo dobavitelji v skladu z Dogovorom o preskrbi z medicinskimi pripomočki, to so lekarne in specializirane prodajalne. Medicinske pripomočke izdajamo v lekarnah na poseben obrazec Naročilnico za medicinski pripomoček, ki ga napiše zdravnik, izdajamo pa jih tudi v prosti prodaji. Medicinske pripomočke smemo v lekarni izdajati le, če:

- so skladni s predpisanimi tehničnimi zahtevami,
- če je bila njihova skladnost ugotovljena po predpisanem postopku,
- če so označeni v skladu s predpisi.

Kot pogodbeni dobavitelj zagotavljamo pacientom medicinske pripomočke brez doplačil, pacienti pa si lahko v nekaterih primerih za doplačilo izberejo tudi enakovreden pripomoček višjega cenovnega standarda, kot ga prizna zavarovalnica.

Seznam vseh dobaviteljev medicinskih pripomočkov je objavljen na spletni strani ZZZS (1).

4 MOŽNOSTI SVETOVANJA PRI IZBIRI MEDICINSKEGA PRIPOMOČKA ZA OBVLADOVANJE SLADKORNE BOLEZNI

Izbira medicinskega pripomočka mora biti prilagojena uporabniku. V lekarni imamo na izbiro medicinske pripomočke različnih proizvajalcev, svetujemo jih na osnovi potreb in posebnosti uporabnikov. Pri izbiri medicinskih pripomočkov za merjenje glukoze v krvi je pomembno upoštevati uporabnost testnih lističev, ki je lahko od treh do 12 mesecev

po prvem merjenju, pri prodaji pa pogosto veliko vlogo odriga cena. Ob izdaji v lekarni svetujemo, pomagamo pri izbiri primernega pripomočka, hkrati pa uporabnika poučimo o pravilni uporabi. Ob prvi izdaji aparata za merjenje glukoze v krvi, bolniku predstavimo možnosti izbire različnih aparatov in se mu približamo glede na njegove potrebe, npr. možnost izbire aparata brez testnih lističev, kjer si testna polja sledijo na traku – lažje rokovanje za slabovidne, oz. pri težavah z motoriko. Bolnika poučimo o pravilnem odvzemenu vzorcu kapilarne krvi. Koncentracija glukoze v krvi se spreminja, zato obstajajo priporočila, kdaj je najbolj smiselno izvajati meritve. Na splošno velja, da glukozo v krvi merimo:

- pred obrokom,
- dve uri po obroku in
- pred spanjem.

Priporočila glede pogostosti meritev glukoze v krvi so odvisna od vrste zdravljenja in ciljne urejenosti glukoze v krvi. Ob zdravljenju z inzulinom svetujemo redno izvajanje samokontrole. Število priporočenih meritev na dan je odvisno od števila odmerkov inzulina. Ob uvedbi inzulinskega zdravljenja ali spremembi inzulinske sheme prehodno priporočamo še dodatne meritve za ustrezno prilagoditev odmerkov. Samokontrola je smiselna tudi pri novoodkritih sladkornih bolnikih in tistih, ki se že zdravijo z dieto ali tabletami, imajo dinamičen življenjski slog, so motivirani za doseganje dobre presnovne urejenosti bolezni oz. imajo pogoste hipoglikemije. Svetujemo jim, da si glukozo v krvi dodatno izmerijo ob slabem počutju, akutni bolezni (npr. prehladu) in pri intenzivnejši telesni dejavnosti. Ob sumu na nočne hipoglikemije se priporoča tudi občasne meritve ponoči, večinoma med drugo in tretjo uro. Bolj kot naključno merjenje glukoze v krvi enkrat na dan je smiselno sistematično izvajanje meritve večkrat na dan (pred obroki in po njih) nekaj dni zapored. Tako dobimo vpogled v dnevna nihanja glikemije (4). Bolnikom svetujemo vodenje dnevnika meritev, ki ga ob naslednjem obisku pokažejo zdravniku. Novejši aparati za merjenje glukoze v krvi omogočajo brezžično povezavo s pametnimi telefoni, kar uporabnikom omogoča, da imajo dnevnik samokontrole vedno pri roki, jasna poročila o podatkih, več spodbude z raznimi izzivi in pomoč bolusnega kalkulatorja (3).

5 ODVZEM VZORCA KAPILARNE KRVI ZA MERJENJE GLUKOZE

Vrednost glukoze v krvi je odvisna od številnih dejavnikov, ki v vsakem trenutku vplivajo na glikemijo:



- vrste in količine zaužite hrane in pijače,
- telesne aktivnosti,
- prisotnosti akutne bolezni,
- stresa,
- odmerkov inzulina ali drugih zdravil.

Normalna vrednost glukoze v krvi pri zdravih osebah je: na tešč: 4,0–6,0 mmol/L, po obroku: pod 7,8 mmol/L.

Pred odvzemom kapilarne krvi si pripravimo ves material, ki ga bomo potrebovali. Blazinico prsta lahko pred vbodom razkužimo ali pa si z milom temeljito umijemo roke in jih dobro osušimo. Pomembno je, da je ob vbodu blazinica suha, topla in dobro prekravljena. Lanceto vstavimo v prožilno napravo po navodilu proizvajalca. Konice prstov so idealno mesto za odvzem kapilarne krvi, ker so dobro prekravljene, tok krvi skozi blazinice prstov je hitrejši kot čez kožo na drugih alternativnih mestih, kot so dlani, zunanjega stran stegen in nadlakti. Prožilno napravo z lanceto naslonimo na blazinico prsta s strani, s tem zmanjšamo bolečino in preprečimo vibracije ob vbodu.

Vse prožilne naprave imajo možnost vboda različnih globin za odvzem vzorca krvi. S pomočjo prožilne naprave se zbodemo in vzorec krvi takoj prenesemo neposredno na testni listič. Sodobni aparati za merjenje glukoze v krvi zahtevajo zelo majhno količino krvi (manj kot 1 µL), pri nekaterih je možno po prvem nanosu premajhne kapljice kapilarne krvi na testni listič to naknadno dodati. Aparat nam izpiše vrednost glukoze v krvi. Nekateri aparati imajo možnost barvne oznake: rumene v primeru vrednosti nad normalno ter zelene in rdeče v primeru prenizke izmerjene vrednosti glukoze (hipoglikemija).

6 APLIKACIJA INZULINA

Zelo pomembna je ustrezna izbira igel za aplikacijo inzulina. Igle so označene s številkami, ki označujejo dolžino in debelino igle. Na slovenskem trgu so dostopne igle dolžine od 4 do 8 mm, debelina igel pa je označena z G29 (0,33 mm) do G33, ki so najtanjše in imajo 0,20 mm premera. Dokazali so, da debelina usnjice ni povezana z indeksom telesne mase (ITM) in v povprečju niha med 1,8 in 2,5 mm, odvisno od mesta injiciranja (8). Da bi zmanjšali tveganje za injiciranje inzulina v mišico, smernice priporočajo uporabo kratkih igel vsem bolnikom, tudi tistim z ITM nad 30 (10). Pri izbiri dolžine igel je potrebno upoštevati način aplikacije inzulina, ki ga izvaja uporabnik. Le ob uporabi prave igle in metode vbrizgavanja je zagotovljeno, da se inzulin vbrizga v podkožno tkivo in ne v mišico ali usnjico. Krajša kot je igla, manjše je tveganje, da inzulin vbrizgamo v mišico, kar je lahko boleče, hkrati pa se inzulin iz mišice prehitro sprosti v kri. Ne glede na spol, postavo ali starost, zadostuje dolžina igle 4 mm, če jo vbrizgamo pod kotom 90° in upoštevamo pravilo desetih sekund (iglo po injiciraju zadržimo v koži). Ob uporabi igle, dolge 6 mm ali več, je potrebno inzulin vbrizgati v kožno gubo pod kotom 45°. Tako tudi zmanjšamo tveganje, da tekočina izteče iz vodnega mesta (6, 8). Kratke igle so za vbrizgavanje inzulina enostavnejše, saj ne zahtevajo kožne gube in injiciranja pod kotom. Iglo zamenjamo po vsaki aplikaciji inzulina, saj večkratna uporaba ene igle lahko zmanjša učinkovitost vbrizgavanja in povzroči okužbo ali lipodistrofijo (spremembo podkožnega maščobnega tkiva) (5).

Vrste inzulina se razlikujejo po hitrosti delovanja v telesu in glede na to tudi po učinkovitosti. Poleg tega inzulin različno hitro doseže obtok, odvisno od mesta aplikacije. Ob aplikaciji inzulina v podkožje trebuha je začetek delovanja najhitrejši. Ob aplikaciji v stegno dosežemo zakasnjen začetek delovanja, najpočasnejši začetek delovanja pa dosežemo ob aplikaciji inzulina v zadnjico (7).

7 NEFARMAKOLOŠKI UKREPI

Od nefarmakoloških ukrepov je potreben poudarek na zdravem življenjskem slogu z zdravim načinom prehranjevanja, redno zmerno telesno dejavnostjo (vsaj trikrat na teden po eno uro) in vzdrževanje primerne telesne mase. Kadilcem svetujemo opustitev kajenja, vsem pa svetujemo redno uživanje predpisanih zdravil (tablete ali inzulin), bolnikom odsvetujemo čezmerno uživanje alkoholnih pijač. Bolnike opozorimo, da uživanje alkohola lahko zveča tveganje za hipoglikemijo in lahko vpliva tudi na samo sposobnost prepoznavanja hipoglikemije.

8 SKLEP

Sladkorna bolezen nima odmora, bolnika spremlja 24 ur na dan, 7 dni v tednu. Bolnik mora sprejeti svoje odločitve o zdravljenju na osnovi razdrobljenih informacij brez avto-

matizacije, sam, zaupati mora izmerjeni vrednosti glukoze v krvi in se odločiti, kako naj ukrepa. Lekarniški strokovni delavci smo mu v pomoč s pravo izbiro medicinskega pri-pomočka, s svetovanjem ob izdaji zdravil, s stalno do-stopnostjo in s svojim znanjem.

9 LITERATURA

1. Pravila obveznega zdravstvenega zavarovanja - neuradno prečiščeno besedilo, dosegljivo na spletnem naslovu: E-gradiva – Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (zzs.si), dostop 18.2.2022
2. Freckmann G, Schmid C, Baumstark A, Rutschmann M, Haug C, Heinemann L. Analytical Performance Requirements for Systems for Self-Monitoring of Blood Glucose With Focus on System Accuracy: Relevant Differences Among ISO 15197:2003, ISO 15197:2013, and Current FDA Recommendations. *J Diabetes Sci Technol.* 2015 Jul;9(4):885-94.
3. Resources and tools (idf.org), dostop 18.2.2022
4. McGeoch G, Derry S, Moore RA. Self-monitoring of blood glucose in type-2 diabetes: what is the evidence? *Diabetes Metab Res Rev.* 2007;23:423-40.
5. Samokontrola (endodiab.si), Andrej Janež, dostop 18.2.2022
6. O'Neal KS, Johnson J, Swar S. Nontraditional Considerations With Insulin Needle Length Selection. *Diabetes Spectr.* 2015;28(4):264-67
7. Gradel AKJ, Porsgaard T, Lykkesfeldt J, Seested T, Gram-Nielsen S, Kristensen NR, Refsgaard HHF. Factors Affecting the Absorption of Subcutaneously Administered Insulin: Effect on Variability. *J Diabetes Res.* 2018 Jul:41205121.
8. Michael A. Gibney et al. Skin and subcutaneous adipose layer thickness in adults with diabetes at sites used for insulin injections: implications for needle length recommendations. *Curr Med Res Opin.* 2010 Jun;26(6):1519-30.
9. Standards of Medical Care in Diabetes-2015: Summary of Revisions. *Diabetes Care.* 2015;38 (Suppl 1):4.
10. A. Frid et al:New injection recommendations for patients with diabetes. *Diabetes&metabolism.* 2010;36



MEDICINSKI PRIPOMOČKI ZA OSKRBO RANE

MEDICAL DEVICES FOR WOUND CARE

AVTORICA / AUTHOR:

Nataša Faganeli, mag. farm., spec.

Ortopedska bolnišnica Valdoltra, Jadranska 31, 6280 Ankaran

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: natasa.faganeli@ob-valdoltra.si

1 UVOD

Farmacevt se pri svojem strokovnem delu srečuje tudi s problematiko oskrbe rane. Veliko ljudi redno prihaja v lekarno po nasvet ali pomoč pri samooskrbi manjših poškodb, zlasti ureznin, odrgnin in opekljin. Povečuje se tudi povpraševanje po strokovnem svetovanju pri oskrbi subakutnih in kroničnih ran. Vedno več bolnikov z različnimi tipi akutnih in kroničnih ran je namreč preusmerjenih na zdravljenje na primarni nivo oz. v domače okolje. Zlasti bolniki s kronično rano, kot tudi njihovi svojci, so žal prepogosto prepuščeni sami sebi pri vzdrževanju sprejemljive kakovosti življenja.

Pandemija covid-a-19 je le še potrdila ključno vlogo lekarn, ki jo imajo pri zagotavljanju in ohranjanju zdravja zaradi svoje praktično neomejene dostopnosti vsespolni populaciji. Seveda se s tem pomembno povečajo strokovni izzivi, s katerimi se farmacevti srečujemo zlasti v primerih, ko se bolnik odloči za obisk lekarne pred obiskom ambu-

POVZETEK

Število različnih vrst izdelkov za oskrbo rane se ves čas povečuje. Te izdelke razvrščamo med zdravila, medicinske pripomočke in kozmetične izdelke. Razvrstitev je povezana z njihovimi učinkovitostjo in varnostjo glede na deklariran namen uporabe in nenažadnje z njihovo kakovostjo. Medicinski pripomočki za oskrbo rane, zlasti tisti, namenjeni sekundarnemu celjenju, lahko ob neprimerni izbiri in nepravilni uporabi povzročijo zastoj v celjenju. Vsekakor pa svetovanje kot vodenje samooskrbe manjših ran v domačem okolju po principu sodobne oskrbe zagotavlja hitro celjene brez zapletov.

KLJUČNE BESEDE:

oskrba rane, celjenje, medicinski pripomočki, sodobne obloge

ABSTRACT

The vast range of wound care products available is increasing. They are classified as medicines, medical devices or cosmetic products. The classification is based on different effectiveness, safety and finally on their quality. Inappropriate dressing selection can significantly impact wound healing in complex wounds. A pharmacist's involvement in the treatment of minor wounds, based on advanced wound care principles, can provide quick healing without further complications.

KEY WORDS:

wound care, wound healing, medical devices, wound dressing

lante osebnega zdravnika. In to vključuje tudi oskrbo različnih vrst ran.

Žal je zelo malo objavljenega o vlogi, odgovornostih in večinah farmacevta v procesu oskrbe ran. Vloga farmacevta pri svetovanju o pravilni negi kože z namenom preventive ter svetovanju za pravilno samooskrbo manjših ran je dobro prepoznania in načeloma tudi povsod uveljavljena. Po drugi strani pa se farmacevti v določenih okoljih že aktivno vključujejo v oskrbo različnih ran kot del interdisciplinarnega tima ali celo samostojno. Tako so v lanskem letu izšla priporočila za oskrbo rane tudi za farmacevte, sicer za področje Združenega kraljestva, ki prvič opredeljujejo vlogo in načine vključevanja farmacevta v oskrbo rane (1).

2 OSNOVE OSKRBE RANE

Pogoj za učinkovito svetovanje pri oskrbi rane je najprej dobro poznavanje anatomije in fiziologije celjenja rane. Po osnovni definiciji je rana vsaka prekinitev integritete kože in/ali globljih tkiv (2). Rane lahko razdelimo na različne načine, pri čemer je zdaleč najbolj uporabljana razdelitev na akutne in kronične rane, ki temelji na predvidenem poteku samega celjenja rane. Čeprav je celjenje rane zelo kompleksen proces, poteka pri zdravem človeku praviloma v sosledju štirih faz, ki se med seboj dopolnjujejo: faza hemostaze, vnetna faza, faza proliferacije ter faza diferenciacije in zorenja tkiva. Rana, ki se zaceli v nekaj dneh do tednih, je akutna rana, medtem ko rano, ki se ne zaceli v 4–8 tednih, imenujemo kronična rana.

Tovrstna razdelitev je zelo poenostavljena, saj na celjenje rane vplivajo različni lokalni in sistemski dejavniki, ki lahko posamezno fazo podaljšajo ali celo prekinejo, kar posledično vodi v zastoj v celjenju (3). Zato v kliničnem okolju uporabljam razdelitev glede na način celjenja rane: primarno celjenje (sveže rane ostrih robov, ki jih zapremo s šivi ali trakov), odloženo primarno celjenje (nečiste rane, ki jih spnemo po nekaj dneh), sekundarno celjenje (med robovi rane je prisoten defekt tkiva), regenerativno celjenje (tkivni defekt nadomesti regeneracijsko tkivo) in kronično celjenje (patofiziološko dogajanje v eni ali več fazah celjenja) (4).

ALI STE VEDEL?

- Da sodobne obloge ne zagotavljajo celjenja rane, temveč le zagotavljajo ob njihovi pravilni izbiri ugodno okolje za njeno celjenje.
- Da zaenkrat še vedno nimamo na razpolago dobrih kliničnih dokazov, ki bi potrjevali prednost določene sodobne obloge v primerjavi z drugimi, tako da priporočila glede izbora temeljijo predvsem na strokovnem konsenzu.
- Da slabosti gaze v primerjavi z netkanim materialom niso klinično izražene pri kirurški rani ali poškodbi, kjer so robovi rane speti, so pa očitne pri ranah z odloženim primarnim ali sekundarnim celjenjem.
- Da lahko osnove sodobne oskrbe rane na principu vlažnega celjenja rane uporabimo tudi v primeru samoskrbe različnih manjših ran.

Za obvladovanje lokalnih dejavnikov v rani je za oskrbo rane, ki se slabo celi, uveljavljen tako imenovani koncept TIME (3): odstranitev tujkov, mrtvin, gnoja, hematoma ipd. (T – *tissue*), nadzor nad vnetjem in okužbo (I – *infection, inflammation*), ustvarjanje ravnovesja vlage in nadzor izločka v rani (M – *moisture balance*) ter zagotavljanje procesa epitelizacije in transformacije granulacijskega tkiva v brzogotinsko tkivo (E – *epithelial advancement*) (5).

Temu konceptu lahko bolj ali manj uspešno sledimo z uporabo različnih materialov in metod zdravljenja, ki jih imamo na razpolago. Razvoj sodobnih oblog za rane je omogočil uvedbo metode celjenja v vlažnem okolju, ki je danes vsaj v primeru oskrbe ran s sekundarnim celjenjem in kroničnih ran skoraj v celoti izpodrinilo tradicionalno oskrbo z gazo. Sodobne obloge ob pravilni izbiri in uporabi namreč zagotavljajo vlažno in toplo okolje, ki je optimalno za celjenje. V teh pogojih so pospešene naravna avtoliza mrtvega tkiva, tvorba granulacijskega tkiva, epitelizacija in manjša je bolečina zaradi navlaženosti živčnih končičev. Po drugi strani pa se moramo zavedati, da obloga za rano sama po sebi ne zdravi rane, temveč le zagotavlja ob pravilni izbiri ugodno okolje za njeno celjenje (6). Velja seveda tudi obratno. Prav tako se moramo zavedati, da je vpliv drugih lokalnih in sistemskih dejavnikov ravno tako ključnega pomena in le odpravljanje ali vsaj obvladovanje vseh kot celote omogoča celjenje rane. Od lokalnih dejavnikov je tako treba izpostaviti najrazličnejše neposredne mehanske vplive (trenje, pritisk, strižne sile), mikrookolje (ohlajanje rane ob prevezi, lokalna prekravljajenost) in lokacijo rane. Od sistemskih dejavnikov se poleg že dobro prepoznanega negativnega vpliva slabega imunskega statusa, spremljajočih bolezni in stanj ter zdravil čedalje bolj izkazuje pomen različnih razvod (kajenje, alkoholizem in droge) ter prehranskega statusa osebe ali bolnika z rano (4).

Oskrba rane je neločljivo povezana tudi z nego kože. Predvsem pri kronični rani z redno nego kože v neposredni okolini rane preprečujemo širjenje kronične rane ter zagotavljamo, da robovi rane ostajajo voljni za celjenje. Z nego širše okolice rane pa preprečujemo nastanek nove kronične rane. Pri osebah, ki so zaradi starosti, različnih bolezeni in stanj podvržene povečanemu tveganju za upočasnjeno celjenje ran, redna nega kože in s tem vzdrževanje njene integritete ter vitalnosti pomembno prispevata k zmanjševanju pojavnosti kroničnih ran.

Za nego kože imamo na razpolago različne izdelke, ki jih uvrščamo med kozmetične izdelke. V posameznih primerih se sicer nega kože dopolnjuje z uporabo določenih vrst sodobnih oblog izključno z namenom preventive. Poluprostni poliuretanski filmi so tako npr. primerni za zaščito



3 MEDICINSKI PRIPOMOČKI ZA OSKRBO RANE

Izpostavljene kože pri nepokretnih bolnikih za preprečevanje pojava razjed zaradi pritiska. Lahko jih uporabljamo tudi kot zaščito kože pri inkontinentnih bolnikih.

Na tržišču imamo na razpolago najrazličnejše izdelke, ki so namenjeni oskrbi rane kot negi kože z vidika preprečevanja nastanka kronične rane. Njihov formalni status je zelo različen, od zdravil (vključno z galenskimi zdravili), medicinskih pripomočkov do kozmetičnih izdelkov. Farmacevt bi moral razlikovati med njimi, saj je uvrstitev izdelka v določeno skupino povezana z zagotavljanjem skladnosti tega izdelka z različnimi uredbami, zakoni in standardi, ki za posamezno skupino izdelkov veljajo. Uvrstitev izdelka v eno izmed teh skupin je tako nedvoumno povezana z njegovo (ne)dokazljivo učinkovitostjo in varnostjo glede na deklariran namen uporabe in ne nazadnje s kakovostjo izdelka.

Medicinski pripomočki so vsi izdelki, ki jih uporabljamo za diagnosticiranje, preprečevanje, spremljanje, zdravljenje in lajšanje bolezni, okvar, invalidnosti, anatomskega funkcijskega ali fiziološkega procesov, za nadzor spočetja in ki svojega glavnega predvidenega namena učinka na človeško telo za razliko od zdravil ne dosegajo na farmakološki, imunološki ali metabolični način (7). Medicinske pripomočke razvrščamo v različne razrede tveganja (I, IIa, IIb in III), pri čemer predstavlja skupina I pripomočke z najnižjo stopnjo tveganja, skupina III pa najvišjo stopnjo tveganja za poškodbo bolnika pri njegovi uporabi.

Maja 2021 je dokončno stopila v veljavo Uredba o medicinskih pripomočkih (EU) 2017/745, ki prinaša za razliko od predhodne Direktive o medicinskih pripomočkih 93/42/EGS še strožje zahteve glede zagotavljanja varnosti in učinkovitosti samih pripomočkov kot tudi izpolnjevanja obveznosti vseh poslovnih subjektov v celotni verigi od proizvodnje do končnega uporabnika. Vsi medicinski pripomočki, ki pridejo v stik s poškodovano kožo ali sluznico in jih uporabljamo kot mehansko prepreko, za kompresijo ali vpijanje izločkov (npr. različne komprese, tamponi, povoji, navadni obliži), kot ostali neinvazivni pripomočki za razbremenitev (protidekubitusne blazine, razbremenilni hodilni čevlji) so razvrščeni v razred I. Tisti, ki jih uporabljamo pri poškodbah kože, pri katerih je pretrgana usnjica ali sluznica in ki se lahko zacelijo le s sekundarnim celjenjem, ali jih

uporabljamo za uravnavanje mikrookolja (sodobne obloge), so razvrščeni v razred IIa (srednja stopnja tveganja) ali IIb (visoka stopnja tveganja) (8).

Antiseptike, namenjene aplikaciji na poškodovano kožo oz. rane, uvrščamo med zdravila. Izdelke, namenjene negi kože, torej intaktne kože, pa uvrščamo med kozmetične izdelke.

3.1 SODOBNE OBLOGE ZA RANO

Sodobne oblage za rano predstavljajo velik napredek pri oskrbi vseh ran, ki se slabo celijo. Vse sodobne oblage so uvrščene v razred IIa ali IIb. Že sama razvrstitev nam pove, da sodobne oblage pripomorejo k celjenju ran, vendar pri tem obstaja kar srednje veliko tveganje, da ob njihovi nepravilni izbiri in uporabi bolniku škodimo. Pravilna uporaba posamezne sodobne oblage zahteva strokovno znanje, predvsem pa je pogoj za njihovo učinkovitost, zlasti pa varnost, pravilna ocena, kdaj in kako jih uporabiti. Zato laiki v nobenem primeru ne bi smeli izvajati preveze rane z sodobno oblogo sami. Koncept TIME namreč izhaja iz vsakokratne ocene rane ob prevezi ter posledično odločitve, katero sodobno oblogo uporabiti v danem trenutku. Dinamika celjenja rane, ki se slabo celi, zahteva sprotno prilagajanje tako izbire sodobne oblage kot tudi prilagajanje tehnike aplikacije, kar pomeni, da bo potrebno izbrano oblogo v vsakem primeru slej kot prej zamenjati za drugo. Ob neprimerni izbiri lahko izničimo napredek v celjenju ali stanje celo poslabšamo.

Na razpolago imamo veliko različnih sodobnih oblog, ki vključujejo različne kombinacije materialov, tako da je klasična razvrstitev sodobnih oblog le na podlagi njihove sestave in strukture postala neprimerna. Po mnenju mnogih strokovnjakov je za klasificiranje oblog pomembno njihovo klinično delovanje, od katerih sta najpomembnejša čiščenje rane (debridment in avtoliza) ter spodbujanje rasti granulacijskega tkiva (9). Trenutno imamo naslednje skupine sodobnih oblog: kontaktne mrežice, filmi, hidrokoloidi, gelirajoče oblage, geli, alginati, pene, polimerne oblage, visoko vpojne oblage, oblage z medom in antimikrobne oblage. Druge oblage so: oblage s kolageni, terapevtske oblage, biocelulozne oblage, akrilatne oblage ter pršila za pospeševanje celjenja ran (4).

Farmacevti preveze kronične rane ne izvajamo, lahko pa ob dobrem poznavanju posamezne sodobne oblage svetujemo o izboru in pravilnem rokovaju. Vsaj na primarnem nivoju predstavlja pri tem veliko oviro možnost, da rano pred tem tudi osebno ocenimo. Vsekakor pa lahko zelo pripomoremo k učinkoviti in varni uporabi sodobnih oblog s svetovanjem

na podlagi kritične ocene razpoložljivih rezultatov in zaključkov številnih raziskav in najrazličnejših priporočil. Sodobne obloge so kot medicinski pripomoček podvržene nadzoru nad zagotavljanjem določene stopnje kakovosti njihovih strukturnih oziroma tehničnih lastnosti. Preskusne metode za različne fizikalne lastnosti materialov za oskrbo rane na splošno opisuje mednarodni standard EN ISO 13726 v štirih delih, in sicer za vidik absorpcije in prepustnosti za vodno paro, odpornosti proti vodi ter ustreznosti, prav tako so različne testne metode opisane v posameznih nacionalnih standardih kot v obliki monografij, od katerih jih vključuje največ angleška farmakopeja. Pri interpretaciji tovrstnih podatkov moramo zato kritično oceniti uporabljene testne metode, če so seveda sploh navedene. Ne-nazadnje pa samo rezultati laboratorijskih meritve ne morejo biti edina osnova za predvidevanja o obnašanju oblage v pogojih *in vivo*. Dejstvo je, da zaradi najrazličnejših kombinacij materialov in dodatkov aktivnih učinkovin lahko različne obloge, ki so sicer iz enakega nosilnega materiala, izražajo zelo različno klinično delovanje (11–14). Ker pa ni opredeljenih enotnih skupin oblog, zanje tudi ni opredeljenih enotnih kriterijev za njihovo ocenjevanje skladnosti in s tem možnosti objektivne primerjave.

Z namenom pridobivanja kakovostnih dokazov o klinični učinkovitosti določene sodobne oblage in/ali načina zdravljenja posamezne vrste ran je Evropsko združenje za oskrbo ran leta 2014 objavilo dodatna priporočila za vodenje kliničnih raziskav na področju oskrbe rane (15). Najnovejša priporočila o najprimernejšem načinu testiranja različnih oblog za oskrbo rane, ki vključuje tako laboratorijske meritve kot klinične raziskave, je izdalo tudi angleško združenje proizvajalcev oblog za rane (10). Na nacionalnem nivoju imamo na razpolago več priporočil o oskrbi tako akutne kot kronične rane (4, 16), prav tako je v okviru mednarodnega projekta Erasmus nastal Priročnik za sodobno oskrbo kronične rane (17).

Kljub temu, da so priporočila in standardi oskrbe zelo sistematični in natančni, pa ostajajo pri priporočilih o izboru konkretno sodobne oblage še vedno na načelnem nivoju, torej priporočajo le skupine oblog, za katere je opredeljeno določeno delovanje (avtolitično delovanje, visoka vpojnost, spodbujanje regeneracije, protimikrobnno delovanje). Zaenkrat namreč še vedno nimamo na razpolago dobrih kliničnih dokazov, ki bi potrjevali prednost določene sodobne oblage v primerjavi z drugimi (18), tako da priporočila glede izbora temeljijo predvsem na strokovnem konsenzu. Farmacevti lahko na podlagi poznavanja vrste in zgradbe materialov, iz katerih je konkretna obloga izdelana, in rezultatov meritve znane testne metode, prepoznamo razliko v pričakovanem

delovanju posamezne oblage znotraj iste skupine in s tem pripomoremo k ustreznjejši izbiri sodobne oblage za posamezen konkretni primer.

3.2 MEDICINSKI PRIPOMOČKI ZA ZDRAVLJENJE Z NEGATIVNIM TLAKOM

Zdravljenje z negativnim tlakom je metoda, ki s pomočjo posebne črpalke v rani vzdržuje kontroliran podtlak. Na ta način odstranjuje presežni izloček iz rane in zmanjšuje edem, pri tem pa naj bi podtlak tudi pospeševal angiogenezo ter tvorbo granulacijskih tkiv in proliferacijo epitela. Najbolj se je ta metoda uveljavila pri velikih kroničnih ranah in akutnih ranah, ki se zaradi prekomerne sekrecije ne celijo, čeprav uporaba te metode ni podprtta z dobrimi kliničnimi dokazi (19–21).

Zdravljenje z negativnim tlakom praviloma izvajamo le v bolnišničnem okolju, vendar se občasno zaradi različnih razlogov preusmeri tudi v domače okolje. Farmacevti lahko v teh primerih učinkovito svetujemo o kombinaciji sodobnih oblog, s katerimi lahko zaščitimo robeve in dno rane z namenom preprečevanja vraščanja ter zmanjševanja bolečine med zdravljenjem. Prav tako lahko učinkovito svetujemo glede nege kože v neposredni okolini rane, ki je zaradi same namestitve sistema prav tako podvržena vplivu negativnega tlaka.

3.3 ENOSTAVNI MEDICINSKI PRIPOMOČKI ZA OSKRBO RANE

Praviloma za oskrbo akutnih ran uporabljamo neinvazivne medicinske pripomočke razreda I, saj se pri večini oseb celijo primarno. Mednje uvrščamo različne komprese in tampone, namenjene vpijanju krvi ter mehanski zaščiti rane, ter različne povoje in lepilne trakove, namenjene fiksaciji komprese ter izvajanju kompresije.

Komprese, zloženci in tamponi, ki jih uporabljamo tako pri čiščenju rane kot za njeno pokrivanje, torej kot primarne oblage, so lahko iz gaze (beljena bombažna vlakna) ali iz netkanega materiala (predvsem mešanica viskoze in poliestra). Glede na gostoto tkanja in števila posameznih plasti se razlikujejo po stopnji vpojnosti. Zahteve za lastnosti gaze in netkanega materiala so opisane v Evropski farmakopeji kot v standardu EN 14079:2003 (2 dela).

Netkani material je v primerjavi z gazo bolj vpojen, ker so plasti vlaken med seboj stisnjene ali varjene, medtem ko je gaza tkana (22). Ravno na račun tkanja je za gazo značilno, da se rada sprime na rano, saj se fibroblasti vraščajo



vanjo. Netkane komprese so lahko na kontaktni strani prevlečene s tanko plastjo poliuretanskega filma, kar dodatno preprečuje sprijemanje. Slabost gaze v primerjavi z netkanimi kompresami je tudi večje odpuščanje nitk, ki ostajajo v rani in delujejo kot tujek.

Kljud prepoznamim prednostim pa v slovenski klinični praksi netkani material še ni izpodrinil uporabe gaze, najverjetneje zaradi cene in dostopnosti na tržišču. Vsekakor razlika med njima ni klinično izražena pri kirurški rani ali poškodbi, kjer so robovi rane speti, je pa očitna v vseh primerih, ko gazo uporabimo pri ranah z odloženim primarnim ali sekundarnim celjenjem. Iz tega razloga so se razvile in se še danes uporabljajo kontaktne mrežice, katere osnovni namen je preprečevanje zlepjanja obloge iz gaze na rano.

Za pričvrstitev uporabljamo različne lepilne trakove ali povoje. Lepilni trakovi so lahko izdelani na osnovi papirja, netkanega materiala, različnih tkanin, pene oz. različnih polimerov ter prevlečeni na kontaktni strani z lepilom, praviloma na osnovi akrilatov. Lahko vsebujejo tudi različne dodatke (npr. cinkov oksid, kavčuk, silikon). Zaradi različne sestave in tehnologije izdelave so lepilni trakovi propustni, polpropustni ali nepropustni za pline in vodo. Vrsta in debelina nanosa plasti lepila vpliva tudi na njihovo učinkovitost pričvrstitev, ki pa je seveda ravno nasprotna z negativnimi učinki, ki jih lepilo, vključno z njegovo oteženo odstranitvijo, povzroči koži v okolini rane. Zelo ugodno razmerje med učinkovitostjo in varnostjo predstavljajo polpropustni poliuretanski filmi, seveda pod pogojem uporabe pravilne tehnike odstranjanja.

Povoji so narejeni iz različnih naravnih in sintetičnih materialov, različne stopnje raztegljivosti in različnih dimenzij. Lahko so neleplivi (konec povoja po namestitvi je potrebno pričvrstiti s sponko ali lepilnim trakom), samooprijemljivi ali leplivi. Elastične (raztegljive) povoje uporabljamo za pričvrstitev oblog na gibljivih delih, za imobilizacijo in kompresijsko zdravljenje. Pri kompresijskem zdravljenju, ki je tudi del zdravljenja venske golenje razjede, uporabljamo kratkoelastične in dolgoelastične povoje. Dolgoelastični kompresijski povoji vzdržujejo kompresijo v mirovanju in ob hoji, medtem ko kratkoelastični kompresijski povoji vzdržujejo kompresijo le med gibanjem. Kratkoelastični povoji so vedno deli kompresijskih sistemov, ki so sestavljeni iz več različnih plasti in zahtevajo namestitev s strani usposobljene osebe (23). Za kompresijsko zdravljenje sicer lahko uporabljamo tudi kompresijske nogavice, vendar ne v primerih, ko je prisotna rana (4).

Za oskrbo kirurških ran imamo na razpolago pooperativne obliže različnih velikosti, ki združujejo kombinacijo komprese z lepljivim trakom v enotno samolepljivo oblogo. Blazinica obliža je praviloma iz netkane vlaknovine z ali brez doda-

tkov, prekrita z netkanim ali poliuretanskim lepljivim filmom. Glede na uporabljeni lepljivi film so ti obliži propustni, polpropustni ali nepropustni za pline in vodo. V primeru, ko je obliž prevlečen s polpropustnim poliuretanskim filmom, zagotavlja pogoje vlažnega celjenja rane.

Osnove sodobne oskrbe rane na principu vlažnega celjenja rane lahko uporabimo tudi v primeru samooskrbe različnih manjših ran, ki ne zahtevajo obiska pri zdravniku. Danes so prosto dostopni najrazličnejši obliži za samooskrbo manjših akutnih ran, ki že vsebujejo poliuretanske filme, dodatke srebra, medu ..., praviloma so tudi sterilno pakirani. Farmacevti lahko iz te široke palete tako zelo različnih izdelkov izlučimo na osnovi opredeljene klasifikacije konkretnega izdelka in njegove sestave njegove prednosti tako v kakovosti kot učinkovitosti v primerjavi z drugimi izdelki za posamezen primer samooskrbe rane.

4 SKLEP

Različne metode zdravljenja ran, ki se slabo celijo, se ves čas razvijajo in dopolnjujejo. Prav tako se razvijajo tudi različni pripomočki, ki jih pri oskrbi rane lahko uporabljamo. Izredno široka paleta najrazličnejših pripomočkov, zlasti v skupini sodobnih oblog, postavlja uporabnika v precep glede odločitve o izbiri posameznega pripomočka. Pri svetovanju o izbiri in načinu uporabe določenega izdelka za oskrbo rane, moramo vedno najprej izhajati iz dejstva, da učinkovitejši kot je izdelek, večja je verjetnost, da bo lahko ob nepravilni uporabi povzročil zastoj v celjenju ali celo povzročil dodatne zaplete. Na podlagi kritične ocene razpoložljivih in z dokazi podprtih informacij o zgradbi in lastnostih posameznega izdelka ter hkratnem upoštevanju fiziologije celjenja rane lahko priporomoremo k zmanjšanju nekritične uporabe neprimernih izdelkov ter omogočimo pravilno uporabo tistih, za katere so zagotovljene varnost, učinkovitost in kakovost.

5 LITERATURA

1. Ousey K, Atkin L, Conway B, Gorton H, Laird J, Toneret S at al. *Wound care and dressing selection for pharmacy teams*. London: Wounds UK [Internet]. 2021 [cited 2022 Mar 5]. 19 p. Available from: www.wounds-uk.com

2. Atiyeh BS, Ioannovich J, Al-Amm CA et al. Management of acute and chronic open wounds: the importance of moist environment in optimal wound healing. *Curr Pharm Biotechnol.* 2002 Sep;3(3):179-95.
3. Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open Biol.* 2020 Sep;10(9):200223.
4. Čuček I, Frangež I, Jelen A, Jovišić I, Mertelj O, Rigler N et al. Standardni postopki oskrbe akutne in kronične rane [Internet]. 2019 julij. [cited 2022 Mar 6]. 98 p. Available from: <https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fwww.gov.si%2Fassets%2Fministrstva%2FMZ%2FDOKUMENTI%2FJavne-objave%2FJavne-razprave%2FStandardni-postopki-oskrbe-akutne-in-kronicne-rane.docx&wdOrigin=BROWSELINK>
5. Leaper DJ, Schultz G, Carville K, Fletcher J, Swanson T, Drake R. Extending the TIME concept: what have we learned in the past 10 years? *Int Wound J.* 2014;9(Suppl.2):1-19.
6. Morris C. Wound management and dressing selection. *Wound Essentials. Volume 1.* 2006. [cited 2022 Mar 4]. p. 178-183. Available from: www.wounds-uk.com
7. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke. Smernice za opredelitev izdelkov, ki lahko hrati sodijo v opredelitev zdravila in izdelka, ki je predmet drugih predpisov za uporabo pri ljudeh. [Internet]. 2019 Dec. [cited 2022 Mar 11]. 46 p. Available from: https://www.jazmp.si/fileadmin/datoteke/dokumenti/SRZHPD/Smernice_za_opredelitev_izdelkov_2019.pdf
8. Uredba (EU) 2017/745 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 5. aprila 2017 o medicinskih pripomočkih, sprememb Direktive 2001/83/ES, Uredbe (ES) št. 178/2002 in Uredbe (ES) št. 1223/2009 ter razveljavitvi direktiv Sveta 90/385/EGS in 93/42/EGS. UL L:2017: 117.
9. Mennini N, Greco A, Bellingeri A, De Vita F, Petrella F. Quality of wound dressings: a first step in establishing shared criteria and objective procedures to evaluate their performance. *J Wound Care.* 2016 Aug;25(8):428-37.
10. Surgical Dressing Manufacturers Association (SDMA) Position paper 54: Appropriate Testing of Wound Care Products. [Internet]. 2021 [cited 2022 Mar 6]. Available from: <https://dressings.org.uk/appropriate-testing-wound-care-products>
11. Trucillo P, Di Maio E. Classification and Production of Polymeric Foams among the Systems for Wound Treatment. *Polymers (Basel).* 2021 May 16;13(10):1608.
12. Lee, S.M., Park, I.K., Kim, Y.S. et al. Physical, morphological, and wound healing properties of a polyurethane foam-film dressing. *Biomater Res.* 2016 Jun 4;20:15.
13. Alvarez OM, Granick MS, Reyzman A et al. A prospective, randomized, controlled, crossover study comparing three multilayered foam dressings for the management of chronic wounds. *J Comp Eff Res.* 2021 Apr;10(6):481-493.
14. Piaggesi A, Läuchli S, Bassetto F et al. EWMA document: advanced therapies in wound management: cell and tissue based therapies, physical and bio-physical therapies smart and IT based technologies. *J Wound Care.* 2018 Jun 1;27(Sup6a):S1-S137.
15. Price P, Gottrup F, Abel M. Ewma Study Recommendations: For Clinical Investigations in Leg Ulcers and Wound Care. *J Wound Care.* 2014 May;23 Suppl 5:S1-S36.
16. Čuček I, Frangež I, Jelen A, Jovišić I, Kecelj Leskovec N, Rigler N et al. Lokalna oskrba kroničnih ran - klasifikacija uporabe medicinskih pripomočkov. [Internet]. 2019 junij. [cited 2022 Mar 6]. 40 p. Available from: <https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fwww.gov.si%2Fassets%2Fministrstva%2FMZ%2FDOKUMENTI%2FJavne-objave%2FJavne-razprave%2FLokalna-oskrba-kronicnih-ran-Klasifikacija-uporabe-medicinskih-pripomockov.doc&wdOrigin=BROWSELINK>
17. Erasmus + KA2 projekt. Sodobna oskrba kroničnih ran. Priročnik. 2018-1-HR01-KA202-04748. [Internet]. 2020. [cited 2022 Mar 6]. 137 p. Available from: https://idtwound.com/wp-content/uploads/2020/05/SODOBNA_OSKRBA.pdf
18. Tate S, Price A, Harding K. Dressings for venous leg ulcers BMJ 2018; 361 :k1604.
19. Seidel D, Storck M, Lawall H, et al. Negative pressure wound therapy compared with standard moist wound care on diabetic foot ulcers in real-life clinical practice: results of the German DiaFu-RCT. *BMJ Open.* 2020 Mar 24;10(3):e026345.
20. Cook R, Thomas V, Martin R. Negative pressure dressings are no better than standard dressings for open fractures. *BMJ* 2019; 364 :k4411.
21. Norman G, Goh EL, Dumville JC, Shi C, Liu Z, Chiverton L, Stankiewicz M, Reid A. Negative pressure wound therapy for surgical wounds healing by primary closure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jun 15;6(6):CD009261.
22. Ajmeri, J. R., Ajmeri, C. J. Developments in nonwoven materials for medical applications. In: Kellie G, editor. Woodhead Publishing Series in Textiles, Advances in Technical Nonwovens. Woodhead Publishing, 2016. p. 227-256.
23. Kecelj-Leskovec N. Kompresijsko zdravljenje. V: Viler V.,ur. Razjede na nogah - zbornik Društva za oskrbo ran Slovenije; Kranjska Gora marec 2009: str. 19-24.



CEPLJENJE V LEKARNAH

VACCINATION IN COMMUNITY PHARMACY

AVTORICA / AUTHOR:

mag. Darja Potočnik Benčič, mag. farm., spec.

Lekarniška zbornica Slovenije,
Vojkova 48, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: darja.potocnik@lek-zbor.si

1 UVOD

Država si prizadeva za ureditev učinkovitega sistema zdravstvenega varstva, ki bo sledil potrebam prebivalcev, s ciljem, da doseže čim boljše javno zdravje. S tem namenom so v mnogih evropskih državah odločevalci v zdravstvu podprtli nove storitve, tudi v lekarniški dejavnosti (1). Cepljenje je glavno orodje za primarno preprečevanje nalezljivih bolezni in nedvomno med stroškovno najbolj učinkovitimi javnozdravstvenimi ukrepi, s katerimi razpolagamo. Imunizacija s cepljenjem je naša najboljša obramba pred hudimi in včasih smrtno nevarnimi nalezljivimi boleznimi, ki jih je mogoče preprečiti. Z množičnim cepljenjem smo izkoreninili črne koze, odpravili otroško paralizo v Evropi in skoraj izkoreninili številne druge bolezni (2).

Pogled javnosti na cepljenje se je v zadnjih desetletjih v Sloveniji močno spremenil. Hkrati se znova povečuje pojavnost nalezljivih bolezni, kot so ošpice, tuberkuloza in tudi gripa. Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) vsako leto zaradi gripe umre od 290.000 do 650.000 ljudi, od tri do pet milijonov bolnikov pa ima težek

POVZETEK

V mnogih evropskih državah so odločevalci v zdravstvu podprtli nove storitve v lekarniški dejavnosti za ureditev učinkovitega sistema zdravstvenega varstva, od skrbi za kronične bolnike, dostave zdravil na dom, podaljševanja veljavnosti recepta za kronično terapijo, telefarmacije do cepljenja v lekarnah. Po eni strani je pandemija nakazala potrebe ljudi po dodatnih storitvah, po drugi strani pa so zdravstvene politike zasledovale konkretnе cilje, med drugim tudi čim višjo precepljenost. V času pandemije je bil poudarek na cepljenju proti covid-19, še vedno pa ostaja izvod izboljšati precepljenost proti drugim nalezljivim boleznim, zlasti proti gripi. Za Slovenijo je značilna nizka precepljenost proti boleznim, za katere je cepljenje prostovoljno.

KLJUČNE BESEDE:

cepljenje, lekarna, covid-19, LZS, NIJZ

ABSTRACT

In many European countries decision makers have supported new services in public pharmacies such as services for chronic patients including home delivery, extending the value of prescription for chronic therapy medicines, telepharmacy and administration of vaccines by community pharmacists. Covid pandemic indicated needs of the people, while health authorities followed specific goals, including the highest possible vaccination coverage. At the time of covid pandemic, vaccination focus was on covid-19 but the challenge of better vaccination coverage against other infectious diseases, especially flu, remains. Vaccination coverage in Slovenia against diseases for which vaccination is voluntary is very low.

KEY WORDS:

vaccination, community pharmacy, covid-19, LZS, NIJZ

potek bolezni. Srečujemo se z nalezljivimi boleznimi, kot sta ebola in zika. Zadnja izkušnja kaže, da se kadar koli lahko pojavi nova nalezljiva bolezen. Preti pa nam tudi nevarnost izgube učinkovitosti antibiotikov zaradi rezistence. Vse to nakazuje, da bo potrebno našo pozornost in aktivnosti ponovno usmeriti v obvladovanje nalezljivih bolezni. Pandemija covida-19 je to še dodatno podprla.

2 CEPLJENJE V DRŽAVAH EVROPSKE UNIJE

Odločevalce v državah Evropske unije (EU), ki so podprli izvajanje novih storitev v lekarnah, vključno s cepljenjem, je prepričala dobra dostopnost lekarn ter visoka strokovnost zaposlenih v lekarnah. Po podatkih Evropskega združenja lekarniških farmacevtov (PGEU, *Pharmaceutical Group of the European Union*) ima dve tretjini prebivalcev EU dostop do lekarne v manj kot 5 minutah. Drugo pomembno dejstvo je, da v lekarni za posvet z magistrom farmacije ni potrebna predhodna najava ali naročanje (3). Izvajanje cepljenja v lekarnah sledi dvema ciljem. Prvi je izboljšati precepljenost ter drugi dvigniti ozaveščenost o pomenu cepljenja. Precepljenost v Sloveniji je v primerih, ko je cepljenje prostovoljno, izjemno nizka. V letu 2020 se je, po podatkih Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ), cepilo proti gripi 6,8 % prebivalcev, v letu 2019 samo 4,5 % (4).

Izkušnje držav EU kažejo, da se z dostopom do cepljenja v lekarnah precepljenost močno izboljša. Navajamo primer Irske, kjer izvajajo cepljenje v lekarnah od leta 2011. Irski Nacionalni urad za cepljenje (NIO, *National Immunisation Office*) je za 59,5 % povečal dobavo cepiv proti gripi, od tega v ambulante družinskih zdravnikov za 27 % (5). Razlog je preprost. V lekarni se cepijo osebe, ki se sicer ne bi, saj se ne želijo naročati pri zdravniku oz. v cepilnem centru. Lekarne torej širijo nabor cepilnih mest in prebivalcem olajšajo dostop do cepljenja, zlasti proti gripi. Bolniki ter starejše osebe lekarne obiskujejo sorazmerno pogosto. Z izvajanjem cepljenja v lekarnah te skupine doseže informacija o pomenu cepljenja, imajo pa tudi možnost pogovora z magistrom farmacije.

3 KAJ KAŽE PRAKSA V DRŽAVAH EU IN V SVETU?

Po podatkih Mednarodne farmacevtske zveze (FIP, *International Pharmaceutical Federation*) ima v 36 državah magister farmacije aktivno vlogo pri cepljenju, v 16 državah potekajo aktivnosti za spremembo zakonodaje (6). Po podatkih Farmacevtske skupine Evropske unije (PGEU, *Pharmaceutical Group of the European Union*) (5, 7) lahko magister farmacije cepi v naslednjih državah: Anglija, Danska,

Francija, Grčija, Irska, Portugalska, Švica, Norveška ter Italija in v posameznih deželah Nemčije (slika 1). Najdaljšo tradicijo ima cepljenje v angleških lekarnah in na Irskem. V nekaj državah (Belgija, Finska, Poljska, Španija) farmacevt uporabniku brez recepta izda cepivo, cepljenje pa izvedejo v cepilnih centrih. Tu so še države, kjer v lekarnah cepijo drugi zdravstveni delavci (Nizozemska, Švedska, Hrvaška). Učinkovit pilotni projekt so izpeljali kolegi na Hrvaškem v organizaciji *Hrvatske ljekarničke komore*. V Republiki Hrvaški, prav tako kot pri nas, velja pravilo, da cepi zdravnik, in tako so cepljenje v lekarnah tudi organizirali. Farmacevti so sodelovali v pripravi, vpisovanju v register cepljenja, spremljali so ljudi po cepljenju. Odziv je bil izjemen, zato so s podporo resornega ministrstva pristopili k spremembam zakonodaje, da bo lahko cepil tudi magister farmacije. Vzporedno so v sodelovanju s Farmacevtsko-biokemijsko fakulteto v Zagrebu pripravili izobraževalni program, ki ga bodo vključili tudi v dodiplomski študij. Posebej velja izpostaviti, da je več držav vključilo farmacevte tudi v cepljenje proti covidu-19 in izvajanje testiranja (slika 2).

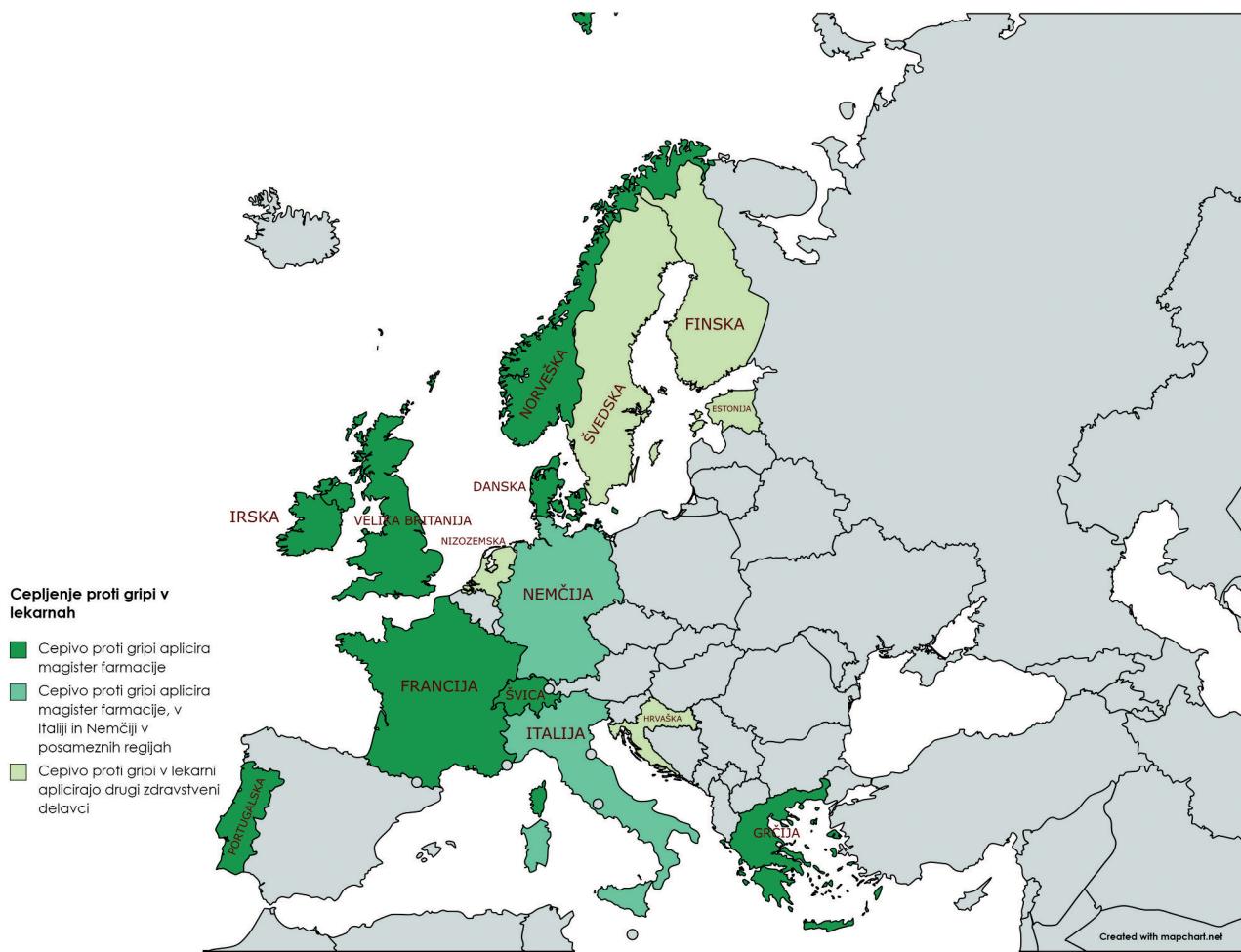
Organizacija PGEU je bila na področju cepljenja v zadnjih letih zelo aktivna. Z različnimi dokumenti, kot so npr. dopisi ministrom, objave v mednarodnih znanstvenih revijah, in z internimi dokumenti, kot je PGEU *Best Practice paper: Communicable Diseases and Vaccination* (8), oblikuje priporočila organizacijam znotraj EU, državam članicam in širši javnosti, v katerih odločevalcem priporoča:

- spodbuditi je potrebno evropske in nacionalne institucije ter agencije, da močneje sodelujejo z lekarnami;
- nacionalnim vladam, da integrirajo magistre farmacije v nacionalne strategije cepljenja;
- farmacevtom, da zagotovijo nove inovativne storitve, s ciljem preprečevanja naležljivih bolezni in promocijo cepljenja;
- globalno vključiti storitev cepljenja v zdravstveni sistem;
- spodbuditi farmacevte, da se cepijo.

4 POTREBNE AKTIVNOSTI ZA UVEDBO CEPLJENJA V LEKARNAH V SLOVENIJI

Za uvedbo je potrebna sprememba zakonodaje, in sicer Pravilnik o določitvi Programa cepljenja in zaščite z zdravil (Ur. I. RS, št. 89/21), ki ga vsako leto izda minister za zdravje na predlog NIJZ, Navodila za izvajanje programa cepljenja in zaščite z zdravili, ki jih vsako leto objavi NIJZ,





Slika 1: Cepljene proti gripi v lekarnah; povzeto po (7).

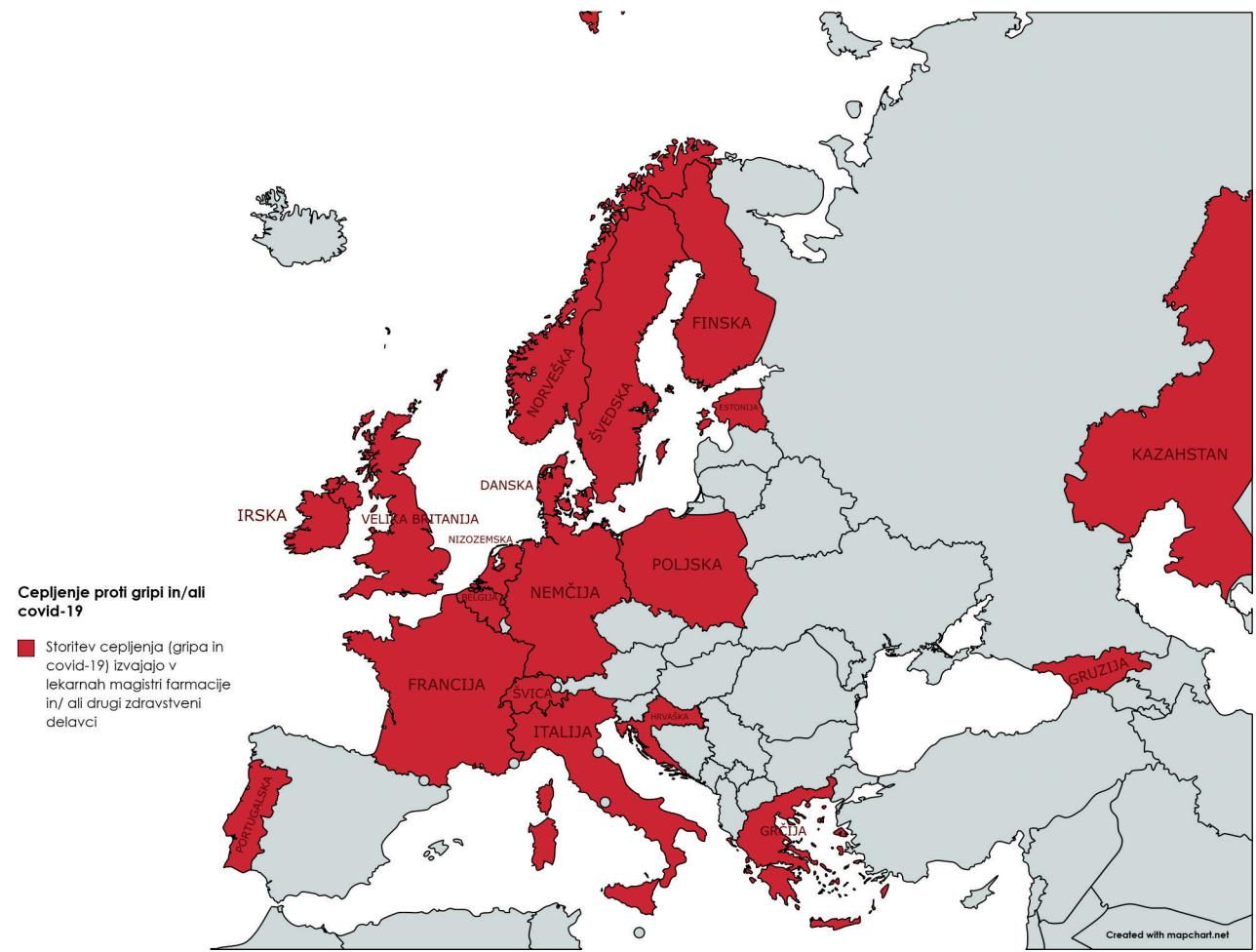
Figure 1: Flu vaccination services in Community pharmacies; adapted from (7).

in dopolnitve Pravilnika o pogojih za izvajanje lekarniške dejavnosti (Ur. I. RS, št. 28/18, 71/18 in 5/20). V skladu z veljavno zakonodajo je izvajalec cepljenja v Sloveniji zdravnik (izjema so patronažne medicinske sestre, ki lahko cepijo nepokretne bolnike na domu, po nalogu zdravnika). Zakon o lekarniški dejavnosti (ZLD-1) omogoča nove storitve, ki jih opredeli Razširjeni strokovni kolegij za lekarniško farmacijo. ZLD-1 torej ni ovira. Na podlagi Zakona o naležljivih boleznihi, sprejme minister za zdravje Program cepljenja za posamezno leto. Pravilnik o določitvi Programa cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2021 določa, da program cepljenja izvajajo zdravniki v zdravstvenih domovih, socialno-varstvenih zavodih in zdravniki zasebniki. Potrebno je torej dopolniti omenjeni program cepljenja. NIJZ izda tudi na-

vodila za cepljene (9, 10). Ob formalnih spremembah zakonodaje menimo, da je za uspešno uvedbo te storitve v lekarnah potrebna tudi širša podpora, tako resornega ministarstva kot drugih zdravstvenih delavcev.

5 ZAGOTAVLJANJE VARNOSTI

Lekarniška dejavnost v Sloveniji se sooča s hudim pomanjkanjem kadra, zato bi lahko magistri farmacije izvajali storitev cepljenja v lekarnah v omejenem časovnem ob-



Slika 2: Cepljenje proti gripi in/ali covidu-19; povzeto po (7).

Figure 2: Flu and/or COVID-19 vaccination in community Pharmacies; adapted from (7).

dobju. Po do sedaj znanih podatkih v evropskih lekarnah niso zabeležili težjih neželenih učinkov v primeru cepljenja proti gripi. To sta dva razloga, da smo se tudi v Lekarniški zbornici Slovenije (LZS) odločili, da pristopimo k projektu cepljenja proti gripi v lekarnah.

Z uvajanjem cepljenja v lekarnah je potrebno zagotoviti varnost tako osebe, ki se cepi, kot osebe, ki cepljenje izvaja. Za zagotavljanje varnosti potrebujemo usposobljen kader, ustrezne prostore in opremo, dostop do registra cepljenja, ustrezno organizacijo dela in primerno financiranje te storitve.

V vseh državah, kjer izvajajo cepljenje v lekarnah, so največ pozornosti namenili strokovnemu usposabljanju magistrov farmacije (11). Enako načrtujemo tudi v Sloveniji. Po izve-

denem osnovnem izobraževalnem programu za pridobitev te kompetence poteka nato redno periodično usposabljanje. Izobraževanje je sestavljeno iz teoretičnega dela, kjer se farmacevt poglobi znanje o cepivih, cepljenju in potencialnih neželenih učinkih, do praktičnega dela, kjer se nauči cepiti ter ukrepati ob eventualnih neželenih učinkih ter vpisati cepljenje v register cepljenja. Pripravljen je Standardni operativni postopek za storitev cepljenja v lekarnah (SOP) (12), ki bo usklajen z resornim ministrstvom, NIJZ, zdravniško stroko ter z zdravstvenimi institucijami v lokalnem okolju.

V skladu s SOP (12), mora lekarna za izvedbo cepljenja zagotoviti ustrezne prostorske pogoje. Prostor mora biti ločen in zaprt, da je zagotovljena zasebnost, ustrezno



osvetljen, primerno ogrevan in ustrezno opremljen. Med opremo sodi primeren cepilni stol, hladilnik za shranjevanje cepiv in oprema za kužne odpadke. Potreben je še dostop do telefona. Cepljena oseba mora še nekaj časa počakati v lekarni, zato mora lekarna zagotoviti tudi temu namenjen prostor. Čeprav bodo cepljenje izvajali magistri farmacije, ki bodo za to storitve pridobili kompetenco preko izobraževalnega programa, mora biti v organizacijo vključen celoten kolektiv lekarne.

6 FARMAKOVIGILANCA

Vsako cepivo je varno in učinkovito, saj sicer ne bi prišlo na trg in v roke ceptitelju. Po prihodu na trg pa je potrebno še vedno spremljati varnost in učinkovitost. Zato se mora farmacevt zavedati pomena zagotavljanja farmakovigilance in vodenja ustrezne dokumentacije. Pomembno je tudi, da je cepljenje vsake cepljene osebe zabeleženo v registru cepljenja. Z začetkom leta 2017 je v okviru eZdravja pričel delovati Elektronski register cepljenih oseb in neželenih učinkov po cepljenju – eRCO, s katerim se samodejno prenašajo in zbirajo podatki o opravljenih cepljenjih in zaznanih neželenih učinkih (13).

7 KJE SMO?

V Sloveniji v preteklosti na strani odločevalcev ni bilo interesa, da bi storitev cepljenja uvedli v lekarnah. To se je spremenilo in leta 2020, ko smo na LZS prejeli vprašanje in pobudo z NIJZ, ali in kako bi lahko uvedli cepljenje v lekarnah. Po poizvedbi na strani izvajalcev lekarniške dejavnosti je LZS pristopila k potrebnim aktivnostim za uvedbo cepljenja v lekarnah. Komisija skrbnik kompetenc in razvoj novih storitev je pripravila standardni operativni postopek (12) ter program izobraževanja. Za uvedbo storitve je potreben pripraviti celovit projekt, ki vključuje celoten postopek priprave na cepljenje, izvedbo, definirane kadrovske, prostorske in druge pogoje in seveda predloge za spremembo zakonodaje.

Ob začetni podpori in navdušenju smo naleteli na ovire. Največja med njimi so potrebne spremembe zakonodaje.

Prepričani smo, da jih bomo premagali in da bomo v realnem času v slovenskih lekarnah izvajali storitev cepljenja. Farmacevti smo pripravljeni. Z izobraževalnim programom bomo pričeli v letu 2022. Potrebne spremembe zakonodaje niso tako obsežne, da bi predstavljale resno oviro. Če bo torej na strani Ministrstva za zdravje interes, lahko morda že v tem letu pričnemo s pilotnim projektom.

8 SKLEP

Zakaj je tako pomembno, da se cepimo in da cepljenje tudi širši javnosti predstavimo kot pomemben doprinos k javnemu zdravju? S cepljenjem ne zaščitimo samo sebe, ampak z ustrezno precepljenostjo zaščitimo tudi tiste, ki se zaradi zdravstvenih razlogov ne smejo cepiti. Kot kažejo podatki držav z dolgo tradicijo izvajanja cepljenja v lekarnah, lahko cepljenje v lekarnah, veliko doprinese k dvigu precepljenosti.

9 LITERATURA

1. PGEU press release: *Pharmacy services in Europe: a call to action*; 14. december 2020; <https://www.pgeu.eu/publications/pharmacy-services-in-europe-a-call-to-action/>; dostop dne 19. 3. 2021
2. Vaccination Overview, An official website of the European Union https://ec.europa.eu/health/vaccination/overview_sl, dostop dne 19. 3. 2021
3. *Community pharmacy has been an indispensable element of the covid-19 response*, <https://blogs.bmjjournals.com/bmjjournals/2021/02/21/community-pharmacy-has-been-an-indispensable-element-of-the-covid-19-response/>, dostop dne 19. 3. 2021
4. NIJZ; *Spremljanje precepljenosti; Spremljanje precepljenosti (deleža cepljenih)* | www.nijz.si, dostop dne 19. 3. 2021
5. PGEU fact Sheet: *Flu Vaccination in Community Pharmacy*; interni dokument PGEU, november 2019
6. FIP; *A letter to Minister of health; Subject: Community pharmacists: a valuable asset in expanding vaccination pahhways*; prejeli dne 15. 12. 2020 na e-naslov Lekarniške zbornice Slovenije
7. PGEU overview of expansion of community pharmacy serices/activities in relation to COVID-19; 16. october 2020; interni dokument PGEU
8. PGEU Best Practice Paper: *Communicable Diseases and Vaccination*, <https://www.pgeu.eu/wp-content/uploads/2019/04/PGEU-Best-Practice-Paper-on-Com>

- municable-Diseases-and-Vaccination.pdf ; dostop dne 19. 3. 2021*
9. Zakon o nalezljivih boleznih; URL RS št. 33/06 in 49/20-ZIUZEOP
10. Pravilnik o določitvi Programa cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2020; URL RS št. 133/2020
11. PGEU Annual report 2020; <https://www.pgeu.eu/wp-content/uploads/2021/02/PGEU-Annual-Report-2020-Web.pdf>, dostop dne 19. 3. 2021
12. Standardni operativni postopek za storitev cepljenje v lekarniški dejavnosti; 23. 9. 2021; interni dokument LZS
13. NIJZ; Elektronski register cepljenih oseb in neželenih učinkov-eRCO ; Elektronski register cepljenih oseb in neželenih učinkov po cepljenju - eRCO | www.nijz.si; dostop 19. 3. 2021



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 napredajoča 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 ambulante farmacevta svetovalca, zdravljeni z inzulinimi 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 napredajoča bolezen s številnimi zapleti. Bolniki so pogosto polimorbidni in prejemajo veliko število zdravil. Kljucno je pravočasno, učinkovito in varno zdravljenje z ustreznim intenziviranjem terapije za doseganje individualnih ciljev zdravljenja, vključujučo 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 zunanjem lekarni in dva primera iz ambulante farmacevtske 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, zakaj 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 %, glukoza na tešče pa okrog 10 mmol/L.

ALI STE VEDEL?

- 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, pogosteje pa pri bolnikih s sladkorno boleznično 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).
- Dolgodelujuči agonisti receptorjev GLP-1 bolje urejajo nočno glikemijo in glukozo na tešče, kratkodelujuči pa bolje glikemijo po obroku, zato te apliciramo pred obrokom.

Razložimo mu, da obe zdravili vsebujejo 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 odmereke 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 bioekivalentna, 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 (humanini inzulini)	
Actrapid®, Humulin R®	30 min pred obrokom
Srednjedolgo delovanje (humanini 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 (humanini 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 inzulino in agonistom receptorjev GLP-1 niso vključena; *dodan nikotinamid (vitamin B3) v zdravili 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 ambulanto 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 frekvence 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. Glukoza 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 inzulina. V diabetološki ambulanti je bil pred nekaj meseci, težav z injiciranjem inzulina 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 inzulina detemir za 4 enote. Agoniste receptorjev GLP-1 (glukagon 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 inzulina detemir za degludek. Ob kontroli v diabetološki ambulanti čez tri mesece poroča o bistveno manjši frekvenci hipoglikemij, z menjavo inzulina 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, izfan) (6). Prednost je izražena zlasti napram inzulinu NPH, zlasti pri bolnikih s SB tipa 1, pri ostalih so razlike izražene predvsem pri nočnih hipoglikemijah (6). Temu sledijo tudi omejitve predpisovanja ZZZS. Prandialni analogi inzulina imajo glede hipoglikemij prav tako prednost pred humanimi (7).

Hipoglikemija je eden najpogostejših vzrokov urgentne obravnavi 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 izvzenijo (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 pogosteje 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 priponomorejo k hipoglikemiji. Antagonisti receptorjev beta lahko zakrijejo simptomatiko hipoglikemij, ker zavrejo odziv simpatičnega živčevja ob hipoglikemiji (npr. manj tahikardij, tremorja), medtem ko se npr. intenzita potenza ne zmanjša, ker je le-to regulirano preko ace-tiholina (12). Rezultati raziskav o izraženosti oz. kliničnem pomenu vpliva antagonistov receptorjev beta na hipoglikemijo pri SB so sicer nasprotuječi (12, 13).

4 PRIMER 3

57-letno gospo je v ambulanto farmacevta svetovalca napotila 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 anksiono-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 glavkom). 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 spremeljanjem 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 spremeljanjem. 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 spremeljanje 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 placeboom 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 glukoza 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 neželenih nučinkov (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 eksenatid (enkrat tedensko) in liksisenatid pa so podatki nevtralni (6). Najpogostejsi 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 eksenatida	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 zaviralcii SGLT-2 (povprečna razlika –0,28 %, 95% interval zaupanja (IZ) –0,37 do –0,19). V primerjavi s placebom so zaviralcii 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). Zaviralcii 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 zaviralcii SGLT-2 verjetno nimajo učinka. Zaviralcii SGLT-2 in agonisti receptorjev GLP-1 imajo podobne učinke na umrljivost iz katerega koli vzroka pri posameznikih s SB in razvito kardiovaskularno bolezni (18 oz. 13 manj smrti na 1000 bolnikov, zdravljenih pet let) (16). Po priporočilih ADA 2022 imata med zaviralcii SGLT2 največ dokazov za ugodne srčno-žilne učinke pri bolnikih z aterosklerotično srčno-žilno bolezni empagliflozin in kanagliflozin (6).

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

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.

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.



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 iziv 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 svetovalec 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 svetovalec, 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 kakovostenje 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 boleznjijo, 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, kardiorenalni sindrom, hiperlipidemija, plevro pulmonalna azbestoza, benigna hiperplazija prostate, spondiloza cervicalne hrbitnice, 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 kratkodelujučega inzulina pred obroki in dolgodelujočega inzulina zvečer.

ALI STE VEDEL?

- 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 protonске 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 svetovalec na primarnem nivoju zdravstvenega varstva pomemben član multidisciplinarnega tima, ki skrbi za bolnika s sladkorno boleznjijo.

Pred tremi leti je bolnik prebolel akutni miokardni infarkt. Po opravljeni perkutani koronarni intervenciji (PCI) ima vstavljeni 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 descendantne arterije (LAD) in do 40-odstotna desna 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 sakubitrolom 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 (kardiorenalni sindrom), zato so bolnika napotili 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 holekalciferol (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-feritin: 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 kontrolno 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 glikirane hemoglobine 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 tamsulosin in ga napotil k urologu.

V laboratorijskih izvidih je na voljo lipidogram (S-HDL: 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 piše, telesno je aktivен 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 potrijuje. 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-glukoznega 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-holesterol < 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 mL/min/1,73 m 2), skoraj primerljiva z oceno GF, upoštevajoč vrednost serumskega cistatina C (oGF : 82 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 protonске črpalk je smiselno pri bolnikih s srednjim in višjim tveganjem za resne neželene učinke oz. zaplete ulkusne bolezni. Preventivno predpisujemo zaviralte protonске črpalke v standardnem odmerku (20 mg/dan omeprazola, esomeprazola in pantoprazola ali 15 mg/dan lansoprazola). Višji preventivni odmerki in dvakrat dnevno odmerjanje zaviralcev protonске črpalke ne zmanjšajo tveganja za nastanek resnih neželenih učinkov (13).

4 UKREPANJE S SVETOVAJNJEM

Po pregledu dokumentacije in pogovoru z bolnikom pravimo 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-holesterol ($< 1,4 \text{ mmol/L}$) niso dosegene. 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 gastroprotективnega 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 počakamo 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 glulisin 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 spremembah 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

5 SKLEP

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

6 LITERATURA

- Sladkorna bolezen. NIJZ. [vpogled 26. 2. 2022]. Dostopno na: <http://www.nijz.si/sl/slakorna-bolezen#zdravljenje-slakornebolezni>.
- Grant RW, Devita NG, Singer DE, Meigs JB. Polypharmacy and medication adherence in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*; 2003;26:1408–12.
- Jelenc M. Poraba zdravil v Sloveniji v obdobju 2002–2011. Specialistična naloga. Nacionalni inštitut za javno zdravje, Ljubljana; 2013.
- Kovačič A. Polifarmakoterapija pri bolniku s sladkorno boleznijo. *Zdrav Vestn*; 2019;70: 14–18.
- Lexicomp® Drug Interactions. [cited 2022 Feb 26]. Available from: https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-druglist.
- EMC. Summary of Product Characteristics (SmPC) Metformin 500mg tablets. [cited 2022 Feb 26]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/594/smpc>.
- 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).
- 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.
- 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
- Visseren F L J, Mach F, Smulders Y M, Carballo D, Koskinas K C, Bäck M et al. ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*; 2021; 42:3227–3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484
- Bevc S, Ekart R, Hojs R. Serumski cistatin C – nov označevalec glomerulne filtracije. *Med Razgl*; 2006;45:293–299.
- 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.
- Štabuc B, Tepeš B, Skok P, Vujašinović M, Blinc A, Čerček M in sod. Smernice za preprečevanje in zdravljenje neželenih učinkov nesteroidnih protivnetrih in antiagregacijskih učinkov na prebavila. *Zdrav Vestn*; 2015;84:3–15.
- Janić M, Volčanšek Š, Lunder M, Janež A. Metformin: od mehanizmov delovanja do napredne klinične uporabe. *Zdrav Vestn*; 2017;86:138–57.



FARMAKOTERAPIJSKI PREGLED PRI BOLNIKU S KRONIČNO RANO

PHARMACOTHERAPY REVIEW IN A PATIENT WITH A CHRONIC WOUND

AVTORICA / AUTHOR:

Sara Korošec, mag. farm., spec.

Javni zavod Zasavske lekarne Trbovlje, Rudarska
cesta 12, 1420 Trbovlje

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: sara.vucko@gmail.com

1 UVOD

Zdravljenje kroničnih ran je zahteven proces in vključuje celostno obravnavo bolnika. S predstavljenim praktičnim primerom farmakoterapijskega pregleda (FTP) želimo prikazati, na kaj vse moramo biti farmacevti pozorni pri obravnavi bolnikov s pridruženo kronično rano. Pri svetovanju bolnikom s kronično rano moramo biti pozorni tako na zdravila, ki jih ima bolnik sočasno v terapiji, kot tudi na prehrano bolnika, saj je celjenje rane s prehranjevanjem zelo tesno povezano (1, 2).

Rane po vzroku nastanka delimo na akutne in kronične. Akutne rane so tiste, ki se celijo primarno. Mednje štejemo

POVZETEK

S staranjem prebivalstva se povečuje pogostost prekomerne telesne mase in posledično sladkorne bolezni tipa 2, venske insuficience in različnih kroničnih bolezni. Na slabo celjenje ran lahko vplivajo številni vzroki, med drugim tudi starost, podhranjenost, anemija, imunosupresivna stanja, bolnikovo psihosocialno stanje in druge bolezni. Oskrba bolnikov s kronično rano zahteva celovit pristop in nepretrgano obravnavo. V prispevku je prikazan primer farmakoterapijskega pregleda pri bolnici, ki ima poleg številnih kroničnih bolezni tudi kronično razjedo na desni goleni.

KLJUČNE BESEDE:

farmakoterapijski pregled, kronična rana, slabo celjenje

ABSTRACT

As the population ages, the incidence of overweight and consequent type 2 diabetes, venous insufficiency and various chronic diseases increases. Poor wound healing can be influenced by a number of causes, including age, malnutrition, anemia, immunosuppressive conditions, the patient's psychosocial condition and other illnesses. Care of patients with chronic wounds requires a comprehensive approach and continuous treatment. Herein, we present a case of a patient who, in addition to many chronic diseases, also has a chronic ulcer on the right tibia.

KEY WORDS:

pharmacotherapy review, chronic wound, poor healing

kirurške, travmatske in opeklnske rane (1, 2). Druga skupina ran so kronične rane, za katere velja, da se celijo sekundarno. Pri kroničnih ranah se proces celjenja rane zavrstavi v eni od faz celjenja in taka rana se ne zaceli, dokler je ta motnja prisotna. Najpogosteji vzroki so okužbe, ishemija ali ponavljajoče se travme. Glavni cilj oskrbe take rane je vzpostavitev normalnega procesa celjenja (2). Sistemski razlogi za slabo celjenje so starost, podhranjenost, anemija, imunosupresivna stanja, bolnikovo psihosocialno stanje in druge bolezni. Z lokalnim in sistemskim zdravljenjem skušamo vplivati na vse naštete dejavnike in pospešiti celjenje razjede (2).

2 PRIKAZ PRIMERA

Gospa je polimorbidna bolnica, stara 73 let in se zdravi za arterijsko hipertenzijo, sladkorno bolezni tipa 2, psorazio s psoriatičnim artritisom, evtirotično golšo, srčnim popuščanjem, hiperholesterolemijo, generalizirano spondilozo, artrozo levega kolena in ulkusom na desni goleni. Bolnica živi z možem in ga neguje. Tudi on ima številne pridružene bolezni, je težko pokreten, zato je njen vsakdanjik fizično izredno naporen. Bolnica pogosto toži za bolečinami v križu in stopalih, že od malih nog naj bi imela ploska stopala, za noge opisuje, da jo pečejo. Ima prekomerno telesno maso, njen indeks telesne mase je okoli 40. Kljub prekomerni telesni masi zdravnica meni, da je njena prehrana skromna in da beljakovin tekom dneva skoraj zagotovo ne zaužije dovolj. Zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni še nima v terapiji, predpisano ima dieto.

Na FTP zaradi zdravstvenih težav žal ni bila prisotna. Opravili smo pogovor z zdravnikom in pregledali celotno razpoložljivo dokumentacijo. Laboratorijski izvidi so bili v ustreznih mejah normale, LDL-holesterol z zadnjega diabetološkega izvida je znašal 3,6 (terapije niso predlagali), HbA1c je bil 6 %. Bolnica ne prenaša pregabalina, ki ga je prejemala za zdravljenje nevropatske bolečine, perindopril, po katerem so se pojavili mehurji med nogami, in atorvastatina, po katerem so se pojavile bolečine v ledvenem delu. Drugače je higieniko zelo urejena in vestna, obloge si redno menjava, dvakrat na teden jo obišče partronažna služba. Mazila si nanaša redno, je zelo dosledna. Od terapije je prejemala:

- levotiroksin 100 µg, 1 tableta zjutraj na tešče,
- pantoprazol 20 mg, 1 tableta zjutraj na tešče,

ALI STE VEDEL?

- Rane na splošno delimo na akutne in kronične. Kronična rana je rana, ki se ne zaceli v osmih tednih.
- Pri kronični rani se zaradi pospešenega metabolizma potrebe po energiji in nekaterih hranih povečajo. Osnovno hranilo, ki je nujno za celjenje vsake rane, so beljakovine.
- Med zdravila, ki vplivajo na proces celjenja ran, pristevamo glukokortikoide, nesteroidne protivnetne učinkovine, citostatike in antikoagulantne.

- furosemid 40 mg, 1 tableta zjutraj na tešče in 1 tableta opoldan,
- bisoprolol 1,25 mg, 1 tableta zjutraj pri zajtrku,
- enlapril 10 mg, 1 tableta zjutraj in 1 tableta zvečer,
- acetilsalicilna kislina 100 mg, 1 tableta opoldan pred kosilom,
- tramadol/paracetamol 37,5 mg/325 mg, do trikrat na dan 1 tableta, po potrebi ob bolečini,
- metamizol 500 mg, do trikrat na dan 1 tableta, po potrebi ob bolečini,
- tizanidin 2 mg, po potrebi 1 tableta,
- sekukinumab 150 mg raztopina za injiciranje, enkrat mesečno 300 mg s. c.,
- betametazon 0,5 mg/20 g v 1 g dermalne raztopine, po potrebi enkrat na dan na lasišče,
- 30-odstotni betametazon 30 mg/1 g v belobazi, enkrat na dan za okolico rane,
- 15-odstotno olivno olje v belobazi, enkrat na dan na okolico rane.

Bolnica je vodena v ortopedski ambulanti zaradi bolečin, ki so se pojavljale v ledvenem delu hrbitnice. Po opravljenih preiskavah so ji diagnosticirali spinalno stenozo. Stanje razjede na desni goleni spremljajo v dermatovenorološki ambulanti. Rana se počasi izboljuje. Največja širina razjede je bila 19 cm, sedaj znaša 11 cm. V dnu je bilo fibrina 50 %, postopoma se je zmanjšalo na 10 %. Do izčiščenja fibrinskih oblog so svetovali nadaljevanje z alginatnimi oblogami, nato se lahko naredi zamenjava s hidrokoloidi. Trenutno še vedno uporablja alginatne oblage. Zaradi pridružene psorazole s psoriatičnim artritisom redno hodi k dermatologu. Leta 2018 je začela s prejemanjem biološkega zdravila sekukinumab, ki si ga aplicira subkutano enkrat mesečno 300 mg. Ob terapiji s sekukinumabom je psoraza dobro obvladovana, ni pa popolnoma v remisiji.

3 RAZPRAVA

Cilj, ki ga želimo doseči pri izvajanju FTP pri bolniku s kronično rano, je ustrezno svetovanje bolniku z namenom pravilne oskrbe rane, prepoznavanja težav, povezanih z zdravili, in priprava ustreznega priporočila zdravniku z namenom optimizacije terapije.

Razjede goleni so etiološko različne, zato je najpomembnejše postaviti pravilno diagnozo. Iz literature lahko razberemo, da so najpogosteji vzroki za kronično razjedo goleni



kronična venska insuficienca (45–60 %), sledijo arterijska insuficienca (10–20 %), mešane razjede (10–15 %), sladkorna bolezen (15–20 %) in drugi vzroki (5 %), med katerimi so pogostejše infekcijske bolezni in preležanine. Pri teh bolezenskih stanjih gre običajno za rane, ki se slabo celijo. Brez zdravljenja osnovne bolezni s še tako dobro lokalno terapijo ne pride do zacetitve rane (3).

Celjenje ran je zapleten proces, sestavljen iz več stopenj (hemostaza, vnetje, proliferacija in preoblikovanje), ki se odvijajo v določenem časovnem zaporedju in se navezujejo ena na drugo, končni cilj pa je obnova bariere in ponovna vzpostavitev hemostaze. Med zdravila, ki vplivajo na proces celjenja ran, prištevamo glukokortikoide, nesteroidne protivnetne učinkovine, citostatike in antikoagulantne (4, 5).

3.1 VPLIV SEKUKINUMABA NA CELJENJE RAN

Bolnica ima v terapiji za zdravljenje psoriaze sekukinumab, ki deluje usmerjeno proti provnetnemu citokinu interleukinu-17A (IL-17A). IL-17A je naravno prisoten citokin in sodeluje pri normalnem vnetnem in imunskejem odzivu. Sekukinumab je popolnoma humano monoklonsko protitelo IgG/k, ki se selektivno veže na IL-17A in ga nevtralizira. Usmerjeno deluje proti IL-17A in zavira njegovo interakcijo z receptorjem za IL-17A, ki je prisoten na različnih vrstah celic, med drugim tudi na keratinocitih. Na ta način sekukinumab posredno zavira sproščanje provnetnih citokinov, kemokinov in mediatorjev, ki povzročajo poškodbe tkiva, in zmanjša delovanje ter vpletjenost IL-17A pri avtoimunskih in vnetnih boleznih (6). Najbolj pogosti neželeni učinki, o katerih so poročali, so okužbe zgornjih dihal (17,7 %), najpogosteje so poročali o nazofaringitisu in rinitisu. Pri večini okužb je šlo za blago do zmerno izražene okužbe zgornjih dihal, pri tem pa navedenih primerov niso opredelili kot resne in zaradi njih ni bilo potrebno prekiniti zdravljenja (6). Podobne ugotovitve so prikazali tudi v rezultatih metaanalize pri zdravljenju ankilozirajočega spondilitisa z zaviralci IL-17, vključno s sekukinumabom (7). Imunosupresivi dokazano upočasnijo celjenje kroničnih ran, torej delovanje učinkov, ki med drugim zavirajo tudi družino IL-17, v našem primeru sekukinumab. Ni pa povsem jasno, kje vse ima vlogo skupina teh različnih IL-17 na celičnem nivoju. Domnevajo, da na začetku družina IL-17 celo koristno deluje na potek celjenja rane, kasneje pa morda ne več oz. postane pot IL-17 neregulirana, motena, kar vodi v dolgo in počasno celjenje rane (8).

3.2 BOLEČINA PRI BOLNIKU S KRONIČNO RANO

Bolečina je zaradi kronične rane pogosto neprepoznana in posledično slabo zdravljena. Največkrat so boleči arterijski in venozni ulkusi (9). Bolečina bolniku zmanjša kakovost življenja, povzroča fiziološki stres in zavira celjenje rane, zato jo moramo ustrezno zdraviti (10). Zaradi zvišanega nivoja kortizola v krvi je moten vnetni odgovor in posledično celjenje rane. Veliko dejavnikov vpliva na to, kako močno bolnik občuti bolečino, ki jo povzroča rana. Iz pogovora z bolniki in svojci v lekarni pogosto ugotovimo, da se bolniki izogibajo oskrbi rane zaradi bolečin, ki nastanejo med prevezi. Rane je potrebno redno prevezovati, menjati oblage, kar vedno znova sproži zelo intenzivne bolečine ob že prisotni stalni hudi bolečini. Na tem mestu je pomembno bolnika podučiti, da vzame zdravilo za lajšanje bolečin 20 do 30 minut pred predvidenim prevezom rane (11, 12).

Osnovna načela zdravljenja bolečine z zdravili (analgetiki) prikazuje tristopenjska lestvica Svetovne zdravstvene organizacije. Ustrezne analgetike izberemo glede na moč in vrsto bolečine ter tudi glede na vzrok za bolečino. Zdravila uvajamo stopenjsko, vedno najprej neopioide, ki jim, če ne zadostujejo, dodamo šibke opioide. Če šibki opioidi ne zadostujejo, se priporoča zamenjava z močnejšimi opioidi. Zdravila za zdravljenje prebijajoče bolečine vedno uporabljamo v obliki kratkodelujučega opioda (13).

Bolnica ima v predstavljenem primeru v terapiji kombinacijo tramadola/paracetamola 37,5 mg/325 mg v odmerku do trikrat na dan 1 tableta in metamizol 500 mg v odmerku do trikrat na dan 1 tableta. Ugotovili smo, da bolečina ni ustrezno urejena, zato smo zdravniku predlagali optimizacijo terapije.

Iz opisa bolečine je razvidno, da gre za nevropatsko bolečino, za katero trenutno nima terapije. Terapevtski algoritem za zdravljenje nevropatske bolečine priporoča za prvo linijo zdravljenja triciklične antidepresive (amitriptilin), zaviralce prevzema serotonina in noradrenalina (duloksetin in venlafaxin) in analoge gama-aminomaslene kisline – GABA (pregabalin in gabapentin) (14). V preteklosti je bolnica že prejemale pregabalin, vendar je jemanje sama prekinila zaradi izcedka iz nožnice. V pregledu neželenih učinkov pregabalina (15) nismo zasledili izcedka iz nožnice, zato smo svetovali ponovno uvedbo pregabalina 25 mg in postopno titracijo do ustreznega učinka. V primeru vztrajanja bolečine smo predlagali najprej ukinitev kombinacije tramadola/paracetamola 37,5 mg/325 mg in uvedbo tramadola 50 mg ter postopno titracijo do največ 400 mg na dan ter paracetamol 1000 mg, do trikrat na dan 1 tableta po potrebi.

3.3 PREHRANSKA PRIPOROČILA PRI BOLNIKH S KRONIČNO RANO

Pri zdravljenju kronične rane je pomembna tudi ustrezna prehranska podpora. Z energijsko zadostno prehrano ter vnosom peroralnih prehranskih dodatkov izboljšamo proces celjenja ran (16). Energetska podhranjenost in/ali pomanjkanje specifičnih hranil imata negativen učinek na celjenje ran, tako da podaljšata fazo vnetja, zavirata proliferacijo fibroblastov in spremenita sintezo kolagena. Podhranjen bolnik pogosteje dobi preležanine, pogosteje so okužbe ran, slabša je tudi kakovost brazgotine. Rane se slabše in počasneje celijo, zato je pri teh bolnikih pojavljanje kroničnih ran pogosteje. Kronične rane pa so pomemben vzrok zbolevnosti in umrljivosti. Določena hranila, zlasti aminokislino in antioksidanti, ob zadostni energetskej podpori ugodno delujejo na celjenje ran (16). Osnovno hranilo, ki je nujno za celjenje vsake rane, so beljakovine. Potrebne so za sintezo encimov, ki katalizirajo procese celjenja, proliferacijo celic in kolagena ter tvorbo vezivnega tkiva. Brez beljakovin so imunski procesi, kot je celjenje ran, podaljšani, slabši ali celo onemogočeni. Dogovorjene priporočene potrebe po beljakovinah so za zdravega odraslega 0,8 g/kg telesne mase na dan, za starostnika 1g/kg telesne mase na dan, pri posameznikih s kronično rano se potrebe zvišajo na 1,2 do 1,5g/kg telesne mase, če pa so rane obsežne, je smiselno dvigniti vnos proteinov tudi do 2g/kg telesne mase (17).

Pri svetovanju ustrezne prehrane smo izpostavili zagotavljanje zadostne količine beljakovin, energije in tekočine. V lekarni pogosto opazimo zadržek bolnikov in svojcev pri nakupu peroralnih prehranskih dodatkov, predvsem zaradi finančnega vložka, zato smo najprej svetovali uživanje uravnotežene prehrane, bogate z beljakovinami.

3.4 UPORABA TOPIKALNIH KORTIKOSTEROIDOV

Topikalni kortikosteroidi so namenjeni za aplikacijo na koži, kjer delujejo protivnetno, imunosupresivno in antiproliferativno. Uporabljamo jih za zdravljenje alergijskih in vnetnih bolezni kože, kot so različne vrste dermatitisov, ekcemi, eritemi ter luskavica (18). Topikalno aplicirani kortikosteroidi v nizkih koncentracijah v kroničnih ranah spodbujajo celjenje, zmanjšajo bolečino in eksudat ter zmanjšajo hipergranulacijo (4).

Kortikosteroide za aplikacijo na koži razvrstimo v razrede po jakosti glede na njihovo zmožnost kapilarne vazokon-

strikcije. Ločimo kortikosteroide z nizko jakostjo, srednjo, močno in zelo močno jakostjo delovanja (18).

Kronično uporabo topikalnih kortikosteroidov odsvetujemo zaradi nevarnosti pojava neželenih učinkov. Neželeni učinki, ki lahko nastopijo, so lokalni ali pa sistemski. Tveganje za pojav neželenih učinkov je odvisno od jakosti topikalnega kortikosteroida, pogostosti aplikacije, trajanja terapije, mesta aplikacije ter individualnih, od bolnika odvisnih faktorjev. Lokalna aplikacija topikalnega kortikosteroida na obolelo področje lahko zmanjša vsebnost kolagena v podkožju in tako vodi k tanjšanju kože ter pojavu strij in razširjenih kapilar (4, 19). Kljub nekaterim pozitivnim učinkom zdravljenja, daljšo uporabo odsvetujemo, zaradi neželenih učinkov na celjenje ran in povečane možnosti pojava drugih sistemskih in lokalnih neželenih učinkov.

Za oskrbo okolice rane smo zato predlagali ukinitev 30-odstotnega betametazona v belobazi in uvedbo indiferentnega mazila.

4 SKLEP

Zdravljenje bolnika s številnimi pridruženimi boleznimi in prisotno kronično rano je v večini primerov kompleksno in zahtevno, zato je optimizacija terapije s pomočjo FTP zelo pomemben del obravnave bolnika. Pri pripravi FTP pri bolniku s kronično rano je potrebno upoštevati zdravila, ki jih bolnik prejema. Če se rana dolgo časa ne zaceli, svetujemo prilagoditev terapije z zdravili oz. ukinitev zdravil, ki zavirajo celjenje ran, če je le to možno. V našem primeru smo predlagali ustrezno optimizacijo terapije za zdravljenje bolečine, ukinitev topikalnega kortikostroida in uvedbo indiferentnega mazila ter ustrezno prilagoditev prehrane z zadostnim dnevnim vnosom beljakovin. Povratne informacije zdravnika glede priporočila, zapisanega v farmakoterapijskem izvidu do priprave tega prispevka, nismo prejeli, zato nimamo podatka, ali je bila sprememba terapije v opisanem primeru tudi upoštevana.

5 LITERATURA

- Novak M. Fiziologija celjenja ran in zdravljenje ran. Izvivi sodobnih pristopov onkološke zdravstvene nege in zdravljenja:



- Oskrba ran pri bolnikih z rakom. Zbornik predavanj. Onkološki inštitut. Ljubljana 2010.
2. Ostrožnik V, Žvič S. Vrste ran, njihovo celjenje in oskrba ran v onkološki zdravstveni negi. Izzivi sodobnih pristopov onkološke zdravstvene nege in zdravljenja: Oskrba ran pri bolnikih z rakom. Zbornik predavanj. Onkološki inštitut. Ljubljana 2010.
 3. Balkovec V. Diferencialna diagnoza razjed goleni. Razjede na nogah. Društvo za oskrbo ran Slovenije 2009.
 4. Guo S, DiPietro L.A. Factors Affecting Wound Healing. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2010;89(3):219-29.
 5. Booton R. Effects of immunosuppressive therapy on wound healing. *Int Wound J* 2013; 10:98–104.
 6. Cosentyx. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Dostop: 8.4.2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_sl.pdf.
 7. Yin Y, Wang M, Liu M. et al. Efficacy and safety of IL-17 inhibitors for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 22, 111 (2020).
 8. Hadian Y, Bagood D M, Dahle E S, Sood A, Isseroff R R. Interleukin-17: Potential Target for Chronic Wounds. *Mediators of Inflammation*, vol. 2019, Article ID 1297675.
 9. Černic L, Vrhovnik M. Zdravstvena oskrba kronične (maligne) rane- predstavitev primera. Izzivi sodobnih pristopov onkološke zdravstvene nege in zdravljenja: Oskrba ran pri bolnikih z rakom. Zbornik predavanj. Onkološki inštitut. Ljubljana 2010.
 10. Lahajnar S, Božič H, Uštar T. Vpliv bolečine pri celoviti oskrbi rane. Izzivi sodobnih pristopov onkološke zdravstvene nege in zdravljenja: Oskrba ran pri bolnikih z rakom. Zbornik predavanj. Onkološki inštitut. Ljubljana 2010.
 11. Požlep G. Zakaj nastane kronična bolečina? Društvo za oskrbo ran Slovenije. Kakovost življenja pacienta z rano. Zbornik strokovnih prispevkov. Čatež ob Savi 2018.
 12. Vintar N. Zdravljenje kronične bolečine pri pacientu z rano. Društvo za oskrbo ran Slovenije. Kakovost življenja pacienta z rano. Zbornik strokovnih prispevkov. Čatež ob Savi 2018.
 13. Jelen A. Kakovost življenja pri pacientih s kronično rano. Društvo za oskrbo ran Slovenije. Kakovost življenja pacienta z rano. Zbornik strokovnih prispevkov. Čatež ob Savi 2018.
 14. Urbanc M, Locatelli I. Zdravila za zdravljenje nevropatske bolečine. *Farm Vestn*. 2016; 67: 325-332.
 15. Lyrica. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Dostop: 8.4.2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lyrica-epar-product-information_sl.pdf.
 16. Rotovnik Kozjek N, Način prehranjevanja in prehransko stanje bolnika sta pomembna dejavnika celjenja ran. Izzivi sodobnih pristopov onkološke zdravstvene nege in zdravljenja: Oskrba ran pri bolnikih z rakom. Zbornik predavanj. Onkološki inštitut. Ljubljana 2010.
 17. Seničar Z. Pomen prehranjevanja pri preventivni in zdravljenju razjede zaradi pritiska. Evropske smernice za preventivo in oskrbo razjede zaradi pritiska. Društvo za oskrbo ran Slovenije. Portorož 2011.
 18. Škvarč N. Ugotavljanje primesi kortikosteroidov z metodo tankoplastne kromatografije v mazilih z naravnimi izvlečki. Univerza v Ljubljani. Diplomska naloga. Ljubljana 2014.
 19. Coondoo A, Phiske M, Verma S, Lahiri K. Side effects of topical steroids: A long overdue revisit. *Indian Dermatol Online J*. 2014;5:416-25.

Če še niste, je zadnji čas, da aktivirate svoje pohodne čevlje,
saj vas **Gorenjska podružnica SFD** v sklopu projekta



vabi na tradicionalno druženje, ki bo
v **soboto, 10. septembra 2022.**

Sprehodili se bomo po netradicionalni turi:

Koča pri Savici - Dom na Komni.

Zasledujte podrobnosti, da vam ne pobegnejo.



V PRIMERU SLABEGA VREMENA POHOD ODPADE.

sponzor dogodka:



NAPOVEDUJEMO, VABIMO, OBVEŠČAMO

Strokovni dogodki:

Simpozij Sekcije farmacevtskih tehnikov

Rogla, Hotel Planja, 27. in 28. maja 2022
SAMOZDRAVLJENJE MED IN PO VIROZI

11. Simpozij Sekcije kliničnih farmacevtov pri SFD

Radenci, Hotel Radin, 3. in 4. junija 2022
HEMATOLOŠKI BOLNIK IN ZDRAVILA

9. mednarodna BBBB konferenca

V organizaciji SFD in FFA bo od 15. do 17. septembra 2022 v Ljubljani potekala mednarodna konferenca z naslovom: PHARMA SCIENCES OF TOMORROW.

POSODOBLJENE INFORMACIJE O COVID-19 objavljamo na zaprtih straneh spletne strani SFD med strokovnimi predavanji brez licenčnih točk, do katerih lahko dostopajo člani SFD brezplačno.

**Družabni dogodek za vse člane SFD:
ŠPORTNE IGRE (v organizaciji Ljubljanske podružnice SFD)
Preddvor, 11. junij 2022**

Vabljeni.

Več informacij na

www.sfd.si



9th BBBB International Conference on Pharmaceutical Sciences **Pharma sciences of tomorrow**

Ljubljana, September 15th- 17th 2022

Announcement

The 9th BBBB Conference on Pharmaceutical Sciences “Pharma sciences of tomorrow” is to be held on-site in Ljubljana, Slovenia, from 15th to 17th September 2022, following COVID-secure guidelines to facilitate face-to-face networking and learning.

The 2022 BBBB Conference will feature focused panels in all areas of pharmaceutical sciences to establish an informative and successful BBBB Congress with the goal of bringing the community together and strengthening the BBBB scientific network.

The program consists of plenary and keynote lectures by well-known experts in various fields of pharmaceutical sciences, from all BBBB partners and the wider scientific community. There will also be ample opportunities for younger researchers to present their findings in the form of oral presentations and posters in an international setting. The conference will provide an opportunity for the exchange of scientific ideas between young and established scientists and professionals, as well as between people from academia, industry and regulatory authorities.

Main topics of the 9th BBBB Conference

- ✓ **Pharmaceutical Technology & Nanotechnology:** towards digital, sustainable and continuous processing of user-friendly (biotech) medicines
- ✓ **Pharmaceutical Chemistry:** new molecules for treating neurodegenerative diseases, and bacterial/ viral infections
- ✓ **Pharmaceutical Biology:** peptides as therapeutics and biorecognition elements, and m-RNA vaccines.
- ✓ **Clinical Pharmacy and Laboratory Medicine:** therapeutic drug monitoring (TDM) & pharmacogenomics in personalised medicine
- ✓ **Pharmaceutical Analytics:** emerging contaminants in environmental samples and pharmaceutical products.



SCAN ME

Further information on registration and contribution requirements are available on the symposium website: <http://bbbb2022.sfd.si/>

Important dates

Abstract submission deadline May 15th, 2022

Communication of accepted abstracts May 30th, 2022

Early-bird registration June 15th, 2022

Venue

University of Ljubljana, Faculty of Law
Poljanski nasip 2, SI-1000 Ljubljana, Slovenia

The Pre-Event Symposium and Workshop(s) will be held at the University of Ljubljana, Faculty of Pharmacy, Aškerčeva 7, SI-1000 Ljubljana, Slovenia

Plenary Speakers

Prof Dr Marc Ansari, University of Geneva, Switzerland

Prof Dr Stanko Gobec, University of Ljubljana, Slovenia

Prof Dr Daniel Markl, University of Strathclyde, United Kingdom

Prof Dr Niklas Sandler, Nanoform, Finland

Prof Dr Gerhard Winter, Ludwig Maximilian University of Munich, Germany

Prof Dr Helder Santos, University of Groningen, The Netherlands

Pre-Event Symposium

Symposium dedicated to Professors Dr Julijana Kristl and Dr Stane Srčič at the retirement and for their international pharmaceutical technology contributions.

ORGANIZERS

University of Ljubljana
Faculty of Pharmacy



University of Ljubljana
Faculty of Pharmacy
Aškerčeva 7
SI - 1000 Ljubljana,
Slovenia
wwwffa.uni-lj.si



SLOVENSKO FARMACEVTSKO DRUŠTVO

SLOVENIAN PHARMACEUTICAL SOCIETY

Slovenian
pharmaceutical society
Dunajska 184 A
SI - 1000 Ljubljana,
Slovenia
www.sfd.si

PARTNER SOCIETIES



Under the auspices of:



SPONSORS

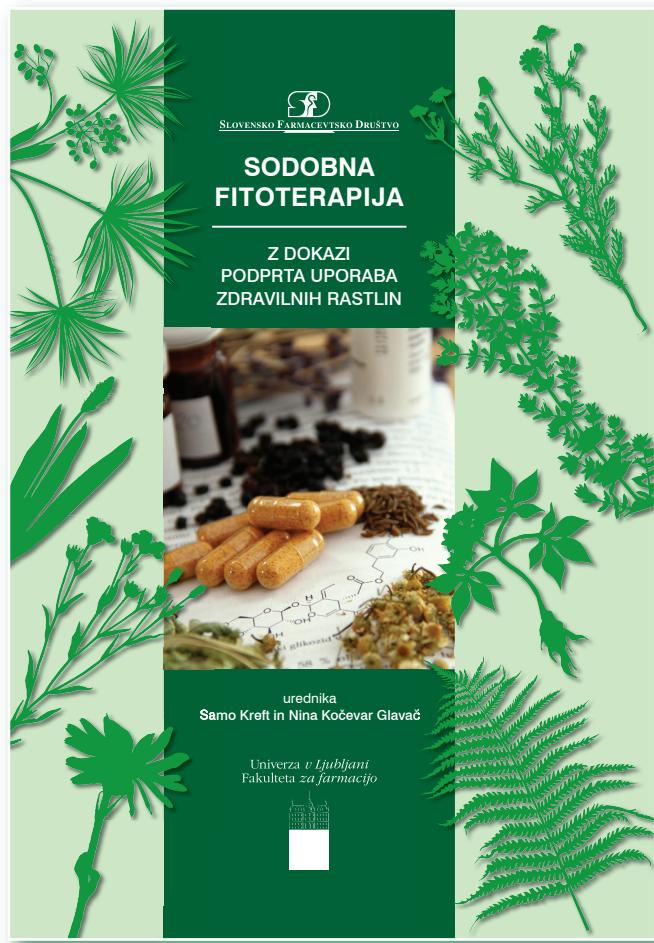
Platinum



PONOVNO NA VOLJO

SODOBNA FITOTERAPIJA –

Z DOKAZI PODPRTA UPORABA ZDRAVILNIH RASTLIN



PONATIS 2021

Naročila: tajnistvo@sfd.si

BELEŽKE:

BELEŽKE:



BELEŽKE

BELEŽKE:



SLOVENSKO FARMACEVTSKO DRUŠTVO

MINERALI, VITAMINI in druge izbrane snovi



Uredniki
Lucija Peterlin Mašič,
Aleš Obreza,
Tomaž Vovk



Infiniti MRM

Pot do zdravja

Naš cilj so zdravi in srečni ljudje. Smo veledrogerija za prodajo zdravil z najširšo ponudbo izdelkov za humano in veterinarsko medicino v Sloveniji. Odlikujejo nas hitrost, varnost in zanesljivost. Svoje delo opravljamo srčno in predano. Prav zaradi tega nam zaupajo številne lekarne in bolnišnice ter druge zdravstvene in veterinarske ustanove.

Zavedamo se, da nam prihodnost ponuja nešteto izzivov. Premagamo jih lahko z nenehnim izpopolnjevanjem. S kakovostnimi storitvami in s široko izbiro zdravil ter drugih izdelkov bomo zaupanje svojih kupcev opravičevali tudi v prihodnjem!

01 470 98 00 | www.kemofarmacija.si

