

## 6. ZDRAVLJENJE HIPERGLIKEMIJE Z ZDRAVILI

Jelka Zaletel, Draženka Pongrac Barlovič

Zdravljenje z zdravili je nadgradnja nefarmakoloških metod zdravljenja in je v različnih oblikah potrebno pri večini bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2. Poglavje obravnava uravnavanje glikemije. Drugi vidiki celostnega zdravljenja so navedeni v drugih poglavjih.

*Opomba: Uporaba zdravil v breme osnovnega in dopolnilnega zdravstvenega zavarovanja je določena s trenutno veljavnim pravilnikom Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije in registracijskimi določbami za posamezna zdravila. Stanje 31.8.2016 je navedeno v Tabeli 1.*

### PRIPOROČILA

1. Skupaj z bolnikom oblikujmo glikemične cilje (določimo ciljni HbA1c, ki se glede na okoliščine lahko spreminja), ter na to vezane ciljne vrednosti glikemije ob meritvah doma (glejte poglavje *Spremljanje urejenosti glikemije v ambulantni obravnavi*). Vzpodbujajmo ga, da zastavljene cilje doseže in jih vzdržuje. V primeru, da ob tem doživlja neželene učinke (npr. hipoglikemijo) ali njegova prizadevanja za doseganje cilja zmanjšujejo njegovo kakovost življenja, jih ponovno skupaj ocenimo. (E\*, I)
2. Temelj zdravljenja predstavlja optimizacija življenjskega sloga (glejte poglavje *Nefarmakološko zdravljenje*). Spodbujanje k optimizaciji življenjskega sloga naj bo kontinuirano, na večih ravneh in se tekom bolezni še dodatno krepi ob sodelovanju vseh članov zdravstvenega tima. (E\*, I)
3. Prizadevanja po optimizaciji življenjskega sloga naj ne bodo razlog za odlašanje uvajanja farmakološkega zdravljenja. Navadno uvedemo farmakološko zdravljenje hkrati z nefarmakološkim in ga nato prilagodimo glede na uspešnost nefarmakološkega zdravljenja. V primeru pričetka zdravljenja le z optimizacijo življenjskega sloga, le-to najkasneje po treh mesecih nadgradimo s farmakološkim zdravljenjem, če bolnik ne dosega zastavljenih glikemičnih ciljev. (E\*, I) Potreba po farmakološkem zdravljenju naj ne bo predstavljena kot neuspeh nefarmakološkega zdravljenja, temveč kot njegova nadgradnja. (E\*, I)
4. Zdravljenje hiperglikemije naj bo čimbolj enostavno, saj s tem povečamo možnost rednega jemanja zdravil.

### **Simptomatska hiperglikemija**

5. Kadar ima bolnik simptomatsko hiperglikemijo, lahko uvedemo zdravljenje z insulinom ali s sulfonilsečnino. Ko je nadzor nad glikemijo dosežen, se shema zdravljenja ponovno preveri. (E\*, I)

### **Začetek zdravljenja**

6. Uvajanje peroralne antihiperglikemične terapije spremljamo v eno-do tri-mesečnih intervalih, po presoji zdravnika tudi pogosteje. (E, I)
7. Pri uvajanju farmakološkega zdravljenja priporočamo stopenjski pristop glede na nivo glikemije, izraženo z glikiranim hemoglobinom (HbA1c) in prisotnost simptomov bolezni (*Algoritem 1*). (E\*, I) O dobrobitih in tveganjih zdravljenja s posameznim zdravilom ter o razpoložljivih možnostih zdravljenja se pogovorimo z bolnikom. (E, I) Zdravilo izberemo na podlagi njegove učinkovitosti, varnosti, tolerabilnosti, kliničnih okoliščin, komorbidnosti, tveganja za polifarmacijo, na podlagi potreb in preferenc posameznega bolnika, z upoštevanjem odobrenih indikacij in odobrenih kombinacij zdravil (kot so določena z registracijskimi določbami za posamezna zdravila) ter na osnovi stroška zdravljenja. (E\*, I) Pri predpisovanju zdravil v breme ZZZS upoštevamo trenutno veljavni pravilnik Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (*Tabela 1*, stanje 31.8.2016). (E, I)
8. Peroralno zdravljenje pričnemo z metforminom (A, I), če zanj ni kontraindikacij (*Algoritem 1*). (E\*, I) Pričnemo z majhnim odmerkom in ga postopno povečujemo. Pri stopnjevanju upoštevamo morebitne neželene učinke v prebavilih. Če se ti pojavijo, zmanjšamo odmerek na tistega pred težavami, ali zdravilo ukinemo, če zmanjšanje odmerka ne prekine neželenih pojavov. Stopnjevanje do učinkovitega odmerka metformina opravimo tekom nekaj tednov. (E\*, I) Varno ga uporabljamo do oGF nad 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. S previdnostjo in v prilagojenem odmerku do 1000 mg dnevno ga uporabljamo pri oGF nad 30 in pod 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ter takrat, kadar obstaja tveganje za nenadno poslabšanje ledvičnega delovanja, pri katerem pričakujemo znižanje oGF pod 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Pri oGF pod 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> je metformin kontraindiciran. (E\*, I)
9. Če je metformin kontraindiciran oziroma ga bolnik ne prenaša, je možno začeti zdravljenje s sulfonilsečnino/repaglinidom oziroma z zdravilom iz drugih farmakoloških skupin (*Tabela 2*). (E\*, I)

### **Prvo stopnjevanje terapije**

10. Kadar se bolnik že zdravi z metforminom, glikemični parametri pa so nad individualno določenimi ciljnimi vrednostmi, dodamo še drugo zdravilo. Lahko je sulfonilsečnina ali repaglinid ali zdravilo iz drugih farmakoloških

skupin (*Tabela 1* in *Tabela 2*). Pri uvajanju sulfonilsečnine ali repaglinida zdravljenje začnemo z majhnimi odmerki in jih postopno povečujemo glede na glikemijo in možne neželene učinke. (E\*, I)

Kadar metformin ni bil prvo zdravilo (zaradi kontraindikacij ali neprenašanja), glikemični parametri pa so nad individualno določenimi ciljnim vrednostmi, k obstoječemu zdravilu dodamo zdravilo iz drugih farmakoloških skupin (*Tabela 1* in *Tabela 2*). Pri uvajanju zdravljenja s sulfonilsečnino ali repaglinidom zdravljenje začnemo z majhnimi odmerki in jih postopno povečujemo glede na glikemijo in eventuelne neželene učinke. (E\*, I)

11. Dve peroralni antihiperglikemični zdravili lahko uporabljamo ločeno ali v fiksnih kombinacijah. Vedno kombiniramo antihiperglikemična zdravila iz različnih farmakoloških skupin. (E\*, I)
12. Izbira drugega antihiperglikemičnega zdravila pri zdravljenju z dvema zdraviloma ni natančno določena in je prepuščena zdravnikovi presoji glede na bolnikove pridružene bolezni, način življenja in značilnosti hiperglikemije (*Algoritem 1, Tabela 1* in *Tabela 2*). (E\*, I)

### **Drugo stopnjevanje terapije**

13. Kadar se bolnik že zdravi z dvema antihiperglikemičnima zdraviloma, glikemični parametri pa so nad individualno določenimi ciljnim vrednostmi, lahko uvedemo:
  - zdravljenje s tremi oralnimi antihiperglikemičnimi zdravili  
ALI
  - zdravljenje z dvema oralnima antihiperglikemičnima zdraviloma in agonistom receptorjev za GLP-1, če bolnik izpolnjuje tudi medicinske pogoje za uvedbo agonista receptorjev za GLP-1 (kot npr. debelost s specifičnimi psihološkimi ali drugimi medicinskimi težavami, ki so povezane z debelostjo oziroma izguba telesne teže koristila drugim pomembnim pridruženim boleznim, ki so povezane z debelostjo, ali če bi za bolnika zdravljenje z insulinom imelo pomembne zadržke v zvezi s poklicem oziroma z delom, ki ga opravlja)  
ALI
  - pričnemo zdravljenje z insulinom (*Algoritem 1, Tabela 1* in *Tabela 2*). (E\*, I)
14. Izbira tretjega antihiperglikemičnega zdravila ni natančno določena in je prepuščena zdravnikovi presoji glede na bolnikove pridružene bolezni, način življenja in značilnosti hiperglikemije (*Algoritem 1, Tabela 1* in *Tabela 2*). (E\*, I)

Zaradi podobnih prijemališč ne kombiniramo GLP-1 agonistov in DPP-4 inhibitorjev. Kombinacija GLP-1 agonista in SGLT2 inhibitorja se zaradi premalo izkušenj še ne priporoča.

### **Zdravljenje z insulinom**

15. Zdravljenje z insulinom začnemo takrat, ko nefarmakološki ukrepi in zdravljenje z največjimi odmerki in kombinacijami drugih antihiperглиkemičnih zdravil ne zadoščajo za vzdrževanje glikemičnih parametrov pod individualno določenimi ciljnimi vrednostmi oziroma zaradi pridruženih bolezni zdravljenje z drugimi antihiperглиkemičnimi zdravili ni možno (*Algoritem 1*). (E\*, I)

16. V primeru visoke glikemije in izražene klinične slike hiperglikemije lahko začnemo zdravljenje z insulinom takoj (*Algoritem 1*). (E\*, I) To zdravljenje je lahko začasno ali trajno, odvisno od kliničnega poteka bolezni.

17. Bolnika z novoodkrto sladkorno boleznijo tipa 2 že ob ugotovitvi diagnoze oziroma na začetku obravnave seznanimo z možnimi načini zdravljenja, tudi z verjetnim zdravljenjem z insulinom v prihodnosti. Tega moramo predstaviti kot najbolj kakovosten način zdravljenja, ki ga bo potreboval takoj, ko ne bo več dosegal ciljev zdravljenja z nefarmakološkimi ukrepi in z drugimi antihiperглиkemičnimi zdravili in ne kot zadnjo možnost zdravljenja v negativnem pomenu besede. (E\*, I)

18. Pred uvajanjem zdravljenja z insulinom bolnika oziroma njegove bližnje (kadar je to primerno ali potrebno) vključimo v strukturiran edukacijski program glede zdravljenja z insulinom, ki zagotavlja naslednje vsebine:

- uporaba bolniku primernih medicinskih pripomočkov,
- merjenje glukoze v krvi,
- seznanitev s ciljnimi vrednostmi glukoze v krvi ob različnih delih dneva,
- aplikacija insulina z menjavanjem mest vbrizgavanja,
- prilagajanje oziroma titracija odmerkov insulina do ciljnih vrednosti,
- hipoglikemija,
- razumevanje prehrane,
- opozorila v zvezi z varnostjo vožnje,
- ukrepanje v zvezi z akutnimi spremembami v glikemiji.

Program mora potekati tako, da podpira aktivno titracijo odmerkov insulina.

Strukturiran edukacijski program izvajajo ustrezno izobraženi in izkušeni zdravstveni strokovnjaki v neposrednem stiku z bolnikom in njegovimi bližnjimi v zdravstveni ustanovi, lahko pa tudi z uporabo telefona oziroma drugih načinov komunikacije. (E\*, I)

19. Pri uvajanju zdravljenja z insulinom je potrebno: (E\*, I)

- določiti bolniku primerne ciljne glikemije pred obroki in po jedi ter ciljni HbA1c,
- vsaj na začetku izvajati pogoste načrtovane obiske in skrbno titrirati odmerke do individualno določenih ciljnih vrednosti glikemije in HbA1c,
- obvezno izvajati samokontrolo in, če je bolnik tega sposoben sam, samotitracijo odmerkov insulina; titracijo se lahko izvaja tudi s pomočjo svojcev ali skrbnikov, ali ob pogostih stikih z zdravstvenim strokovnjakom, ki izvaja edukacijski program.

Bolniku pojasnimo, da je začetni odmerek insulina iz varnostnih razlogov majhen, da pa ga bo treba titrirati do doseganja ciljnih vrednosti glikemije in da bo končni dnevni terapevtski odmerek lahko bistveno večji od začetnega.

Obvezni del edukacijskega programa je tudi preverjanje in prilagoditev bolnikovega življenjskega sloga novemu načinu zdravljenja oziroma obratno. (E\*, I)

20. Vzporedno z uvedenim insulinom praviloma nadaljujemo zdravljenje z metforminom. (E\*, I) Presodimo, ali je zdravljenje z ostalimi antihyperglikemičnimi zdravili še potrebno nadaljevati.

21. Ves čas zdravljenja z insulinom v kombinaciji s peroralnimi antihypergličnimi zdravili nadaljujemo z nefarmakološkimi ukrepi in jih prilagodimo zdravljenju z insulinom oziroma obratno. (E\*, I)

#### **Vrste insulinov in medicinskih pripomočkov**

V standardno zdravljenje z insulinom uvrščamo humane insuline in njihove analoge. Za dolgoročno zdravljenje uporabljamo: kratkodelujoče insuline in njihove analoge (pred obroki), srednjedolgodelujoče insuline in njihove dolgo delujoče analoge (enkrat ali dvakrat na dan) ter dvofazne insuline (enkrat ali večkrat dnevno). (Imena zdravil so razvidna iz *Tabele 1*)

Standardni pripomočki za injiciranje insulina so posebni injektorji za aplikacijo insulina (prednapolnjeni ali za polnjenje s posebnimi vložki z insulinom).

Insulinske črpalke danes še niso standardni način zdravljenja bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2.

22. Najpogostejši shemi za začetek zdravljenja z insulinom sta: (E\*, I)
- srednjedolgodelujoči insulin enkrat dnevno (primer *Algoritem 2*),
  - srednjedolgodelujoči insulin in kratkodelujoči insulin (še posebej, če je HbA1c 9,0% ali višji), ločeno ali kot dvofazni insulin (primer *Algoritem 3*).

23. Presodimo o uporabi analoga insulina z dolgim delovanjem kot alternative srednjedolgodelujočemu insulinu, kadar: (E\*, I)

- Bolnik potrebuje pomoč skrbnika ali zdravstvenega strokovnjaka za aplikacijo insulina in bi uporaba insulina z dolgim delovanjem zmanjšala pogostnost aplikacij na enkrat dnevno.
- Če bolnikov način življenja omejujejo ponavljajoče se simptomatske hipoglikemije, ne glede na dosežen HbA1c.
- Ciljni HbA1c ni dosežen zaradi pomembnih hipoglikemij.

Pri bolnikih, ki se zdravijo s srednjedolgodelujočim insulinom oziroma z analogom insulina z dolgim delovanjem, je potrebno biti pozoren, kdaj bo potrebno zdravljenje z insulinom intenzivirati s kratkodelujočim insulinom pred obroki (ali dvofaznim insulinom).

24. Presodimo o uporabi dvofaznih insulinov, ki vsebujejo ultrakratkodelujoče analoge namesto kratkodelujočih humanih, kadar: (E\*, I)

- si bolnik insulin raje aplicira tik pred obroki,
- se hipoglikemije ponavljajo,
- ali kadar glikemija po obrokih pomembno poraste.

25. Zdravljenje z insulinom stopnjujemo. Po začetnem enostavnem pristopu samo s srednjedolgodelujočim ali z dvofaznim insulinom zdravljenje stopnjujemo glede na rezultate samokontrole (*Algoritem 2 in Algoritem 3*). (A, I)

26. Zdravljenje z insulinom lahko uvajamo ambulantno, v dnevni bolnišnici ali na bolniškem oddelku. Odločitev je odvisna od dogovora med zdravnikom in bolnikom, pri čemer upoštevamo strokovno zahtevnost predvidene sheme zdravljenja in bolnikove psihofizične zmožnosti. Ključna za odločitev je bolnikova varnost. (E, I)

27. Ves čas uvajanja zdravljenja in v trajnem zdravljenju z insulinom moramo poudarjati pomen samostojnega prilagajanja odmerkov insulina, in to tako v rednih, z bolnikom dogovorjenih intervalih, kakor tudi ob stikih z usposobljenim zdravstvenim osebjem (osebno ali na druge načine), ker je samotitracija oziroma samovodenje najpomembnejši način za doseganje ciljev zdravljenja. (A, I)

**Tabela 1. Seznam antihiperглиkemičnih zdravil**

Ime zdravila	Splošno ime	Skupina	Omejitev*
Actrapid	insulin humani, hitrodelujoči	insulin	
Humulin R	insulin humani, hitrodelujoči	insulin	
Humalog	insulin lispro, hitrodelujoči	insulin	
NovoRapid	insulin aspart, hitrodelujoči	insulin	
Apidra	insulin glulizin, hitrodelujoči	insulin	
Humulin N	insulin humani, srednjedolgodelujoči	insulin	
Insulatard	insulin humani, srednjedolgodelujoči	insulin	
Insuman Basal	insulin humani, srednjedolgodelujoči	insulin	
Humulin M3	insulin humani, dvofazni	insulin	
Mixtard 30	insulin humani, dvofazni	insulin	
Humalog Mix25	insulin lispro, dvofazni	insulin	
Humalog Mix50	insulin lispro, dvofazni	insulin	
NovoMix 30	insulin aspart, dvofazni	insulin	
NovoMix 50	insulin aspart, dvofazni	insulin	
Abasaglar	insulin glargin, dolgodelujoči	insulin	Omejitev 1.
Lantus	insulin glargin, dolgodelujoči	insulin	Omejitev 1.
Toujeo	insulin glargin, dolgodelujoči	insulin	Omejitev 2.
Levemir	insulin detemir, dolgodelujoči	insulin	Omejitev 3.
Tresiba	insulin degludek	insulin	Omejitev 4.
Aglurab	metformin	metformin	
Glucophage	metformin	metformin	
Metfogamma	metformin	metformin	
Siofor	metformin	metformin	
Daonil	glibenklamid	sulfonilsečnina	
Glucotrol XL	glipizid	sulfonilsečnina	
Glurenorm	glikvidon	sulfonilsečnina	
Diaprel MR	gliklazid	sulfonilsečnina	
Gliclada	gliklazid	sulfonilsečnina	
Gliklazid STADA	gliklazid	sulfonilsečnina	
Amaryl	glimepirid	sulfonilsečnina	
Glucovance	metformin in glibenklamid	kombinacija	
Janumet	metformin in sitagliptin	kombinacija	Omejitev 5.
Eucreas	metformin in vildagliptin	kombinacija	Omejitev 5.
Komboglyze	metformin in saksagliptin	kombinacija	Omejitev 6.
Jentadueto	metformin in linagliptin	kombinacija	Omejitev 5.
Xigduo	metformin in dapagliflozin	kombinacija	Omejitev 7.
Synjardy	metformin in empagliflozin	kombinacija	Omejitev 7.
Glucobay	akarboza	inhibitor alfa-glukozidaze	
Januvia	sitagliptin	DPP-4 inhibitor	Omejitev 8.
Galvus	vildagliptin	DPP-4 inhibitor	Omejitev 8.
Onglyza	saksagliptin	DPP-4 inhibitor	Omejitev 9.
Trajenta	linagliptin	DPP-4 inhibitor	Omejitev 10.
NovoNorm	repaglinid	repaglinid	
Repaglinid STADA	repaglinid	repaglinid	
Bydureon	eksenatid LAR	GLP-1 agonist	Omejitev 11.
Byetta	eksenatid	GLP-1 agonist	Omejitev 11.
Victoza	liraglutid	GLP-1 agonist	Omejitev 11.
Forxiga	dapagliflozin	SGLT2 inhibitor	Omejitev 12.
Lyxumia	liksizenatid	GLP-1 agonist	Omejitev 11.
Jardiance	empagliflozin	SGLT2 inhibitor	Omejitev 12.
Trulicity	dulaglutid	GLP-1 agonist	Omejitev 11.

**\*Omejitev predpisovanja in izdajanja v breme javnih sredstev:**

Omejitev 1. Le za bolnike s sladkorno boleznijo, ki imajo pogoste hipoglikemije ob zdravljenju z bazalnim humanim insulinom ali detemirom.

Omejitev 2. Le za bolnike s sladkorno boleznijo, ki imajo pogoste hipoglikemije ob zdravljenju z bazalnim humanim insulinom ali detemirom ali glarginom.

Omejitev 3. Le za bolnike s sladkorno boleznijo, ki imajo pogoste hipoglikemije ob zdravljenju z bazalnim humanim insulinom ali glarginom.

Omejitev 4. Le za bolnike s sladkorno boleznijo tipa 1 in tipa 2, ki imajo pogoste hipoglikemije kljub zdravljenju z NPH insulinom, glarginom in detemirom.

Omejitev 5. Za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 le: a) v primeru neželenih učinkov ali kontraindikacij za sulfonilsečnino/repaglinid; b) ob trotirnem zdravljenju z optimalnimi odmerki metformina in sulfonilsečnine/repaglinida, kadar zdravljenje z insulinom ni varno zaradi narave poklicnega dela; c) ob trotirnem zdravljenju z optimalnimi odmerki metformina in sulfonilsečnine/repaglinida, kadar zdravljenje z insulinom ni varno, ker je prisotno visoko tveganje za hipoglikemije zaradi omejene zmožnosti bolnika oziroma svojcev za obvladovanje tveganja za hipoglikemijo, oziroma ker ni ustreznih socialnih okoliščin. Samo na osnovi izvida iz diabetološke ambulante s priporočilom za predpis zdravila.

Omejitev 6. Za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 le v primeru neželenih učinkov ali kontraindikacij za sulfonilsečnino/repaglinid in pri bolnikih, ki jim je potrebno zdravljenje z insulinom odložiti zaradi narave poklicnega dela. Samo na osnovi izvida iz diabetološke ambulante s priporočilom za predpis zdravila.

Omejitev 7. Za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 le v: a) trotirnem zdravljenju z optimalnimi odmerki sulfonilsečnine/repaglinida, kadar imata bolnik ali zdravnik zadržek za zdravljenje z insulinom; b) kombinaciji z insulinom. Samo na osnovi izvida iz diabetološke ambulante s priporočilom za predpis zdravila.

Omejitev 8. Za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 le v: a) kombinaciji z metforminom ali pripravki sulfonilsečnine/repaglinidom v primeru kontraindikacij za sulfonilsečnino/repaglinid oziroma metformin ali neželenih učinkov; b) ob trotirnem zdravljenju z optimalnimi odmerki metformina in sulfonilsečnine/repaglinida, kadar zdravljenje z insulinom ni varno zaradi narave poklicnega dela; c) ob trotirnem zdravljenju z optimalnimi odmerki metformina in sulfonilsečnine/repaglinida, kadar zdravljenje z insulinom ni varno, ker je prisotno visoko tveganje za hipoglikemije zaradi omejene zmožnosti bolnika oziroma svojcev za obvladovanje tveganja za hipoglikemijo, oziroma ker ni ustreznih socialnih okoliščin. Samo na osnovi izvida iz diabetološke ambulante s priporočilom za predpis zdravila.

Omejitev 9. Za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 le v kombinaciji z metforminom ali pripravki sulfonilsečnine/repaglinid v primeru kontraindikacij za sulfonilsečnino/repaglinid oziroma metformin ali neželenih učinkov. Samo na osnovi izvida iz diabetološke ambulante s priporočilom za predpis zdravila.



Omejitev 10. Za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 le: a) v kombinaciji z metforminom v primeru kontraindikacij za sulfonilsečnino/repaglinid ali neželenih učinkov; b) ob protirnem zdravljenju z optimalnimi odmerki metformina in sulfonilsečnine/repaglinida, kadar zdravljenje z insulinom ni varno zaradi narave poklicnega dela; c) ob protirnem zdravljenju z optimalnimi odmerki metformina in sulfonilsečnine/repaglinida, kadar zdravljenje z insulinom ni varno, ker je prisotno visoko tveganje za hipoglikemije zaradi omejene zmožnosti bolnika oziroma svojcev za obvladovanje tveganja za hipoglikemijo, oziroma ker ni ustreznih socialnih okoliščin. Samo na osnovi izvida iz diabetološke ambulante s priporočilom za predpis zdravila.

Omejitev 11. a) Za bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 ob maksimalnih odmerkih dvotirne peroralne terapije, ki imajo indeks telesne mase enak ali višji od 35 kg/m<sup>2</sup>; le, če je prišlo do znižanja glikiranega hemoglobina za več kot eno odstotno točko v 6 mesecih po uvedbi zdravljenja; b) za bolnike, ki jim je potrebno zdravljenje z insulinom odložiti zaradi narave poklicnega dela.

Omejitev 12. Za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 le: a) v kombinaciji z metforminom ali pripravki sulfonilsečnine/repaglinidom v primeru kontraindikacij za sulfonilsečnino/repaglinid oziroma metformin ali neželenih učinkov; b) ob protirnem zdravljenju z optimalnimi odmerki metformina in sulfonilsečnine/repaglinida, kadar imata bolnik ali zdravnik zadržek za zdravljenje z insulinom; c) ob kombinaciji z insulinom in metforminom (ali brez metformina v primeru kontraindikacij za metformin ali neželenih učinkov). Samo na osnovi izvida iz diabetološke ambulante s priporočilom za predpis zdravila.

**Vir:** *Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije: Seznam zdravil in živil za posebne zdravstvene namene, ki so razvrščena na pozitivno ali vmesno listo, seznam bolnišničnih zdravil, seznam zdravil z najvišjo priznano vrednostjo ter seznam najvišjih priznanih vrednosti za živila za posebne zdravstvene namene – ČISTOPIS, zadnja sprememba: 31.08.2016, dostopno na <http://www.zzzs.si/zzzs/info/egradiva.nsf/o/A1CDE0432EC8F258C12579F7003B6AF2?OpenDocument>.*

**Tabela 2:** Povzetek ključnih kliničnih raziskav o neinsulinskih antihiperglikemičnih zdravilih, iz katerih izhajajo tudi mnoge nacionalne in mednarodne strokovne smernice in priporočila. Imena zdravil so razvidna iz Tabele 1.

<b>Metformin</b>
Je zdravilo prvega izbora zaradi svoje velike učinkovitosti, nizkega tveganja za hipoglikemijo, blagega učinka na znižanje telesne teže, nizke cene in ugodnega varnostnega profila. V raziskavi UKPDS se je potrdila njegova srčno-žilna varnost, tudi naknadne opazovalne raziskave so potrdile njegove ugodne učinke na srčno-žilno in celokupno preživetje. Med neželene učinke sodijo stranski učinki na prebavila (diareja, bolečine v trebuhu), tveganje za pomanjkanje vitamina B12 ob njegovi dolgotrajni uporabi in laktatna acidoza, ki pa je redka.
<b>Sulfonilsečnine/repaglinid</b>
So zelo učinkovita zdravila za zniževanje hiperglikemije, z dokazanimi učinki na znižanje mikrovaskularnih zapletov sladkorne bolezni (UKPDS), so enostavni za uporabo in poceni. Ob neustreznem odmerjanju lahko povzročijo hipoglikemijo in porast telesne teže. Nekatere opazovalne raziskave kažejo na večjo srčno-žilno umrljivost ob zdravljenju s sulfonilsečninami, ne pa vse. Takšne analize so lahko zavajajoče, saj randomiziranih prospektivnih raziskav nimamo, so pa sulfonilsečnine zaradi ugodnega varnostnega profila in široke uporabnosti zdravila, ki so ga lahko prejeli bolniki z največ pridruženih boleznih (najbolj bolni); poleg tega te analize vključujejo podatke zdravljenja s starejšimi sulfonilsečninami.
<b>Zaviralci DPP-4</b>
Zdravila iz te skupine manj učinkovito znižajo glukozo od sulfonilsečnin in metformina, predstavljajo manjše tveganje za hipoglikemije v primerjavi s sulfonilsečninami, so nevtralne za telesno težo, zdravljenje z njimi je enostavno. Nekatere raziskave so pokazale večje tveganje za akutni pankreatitis, tako da jih bolnikom z večjim tveganjem za zanj odsvetujemo. Raziskave za oceno srčno-žilne varnosti so pri nekaterih zaviralcih DPP-4 ugotovljale večje tveganje za poslabšanje srčnega popuščanja, sicer pa ne povečajo tveganja za skupni srčno-žilni dogodek, ki vključuje akutni miokardni infarkt, možgansko kap in srčno-žilno smrt, pri bolnikih z zelo visoko srčno-žilno ogroženostjo.
<b>Inhibitorji SGLT- 2</b>
Manj učinkovito znižajo glukozo od sulfonilsečnin in metformina, imajo manjše tveganje za hipoglikemije v primerjavi s sulfonilsečninami, pri večini bolnikov znižajo telesno težo za 2-3 kg in znižajo krvni tlak za 4/2 mmHg. Zdravljenje je enostavno. Učinkoviti so pri vseh stopnjah sladkorne bolezni tipa 2, saj ne znižujejo glukoze preko delovanja na trebušno slinavko. Zdravljenje z empagliflozinom, ob standardnem multifaktorskem zdravljenju dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni, je bolnikom z zelo visoko srčno-žilno ogroženostjo prineslo dodatno znižanje tveganja za skupni izid – akutni miokardni infarkt, možgansko kap in srčno-žilno smrt. Poleg tega obstajajo podatki o ugodnem učinku na ledvično funkcijo (zmanjšanje albuminurije, upočasnitev nižanja oGF). Znani stranski učinki so povečano število glivičnih genitalnih okužb, opisanih je bilo nekaj primerov ketoacidoze, v nekaterih raziskavah je bilo več hipovolemij, akutnih ledvičnih odpovedi, okužb sečil, so pod nadzorom zaradi možne povezave z nekaterimi karcinomi. Podatkov o srčno-žilni varnosti za dapagliflozin še nimamo.
<b>Agonisti receptorjev za GLP-1</b>
Pri mnogih bolnikih učinkovito znižajo glukozo v krvi, znižajo telesno težo v povprečju za 2-4 kg, imajo majhno tveganje za hipoglikemijo. Nekatere raziskave so pokazale večje tveganje za akutni pankreatitis in holecistitis, tako da jih bolnikom z večjim tveganjem za akutni pankreatitis odsvetujemo. Ob pričetku zdravljenja lahko povzročajo gastrointestinalne stranske učinke (slabost, bruhanje, diareja, zaprtje, ipd.). Zdravljenje z liraglutidom je v nekaterih raziskavah povečalo tveganje za golšavost in ščitnične neoplazme, predvsem pri bolnikih s preobstoječo boleznijo ščitnice, zato se pri teh bolnikih svetuje previdna uporaba. Trenutno so na voljo le kot subkutano zdravljenje. Zdravljenje z liraglutidom je bolnikom z

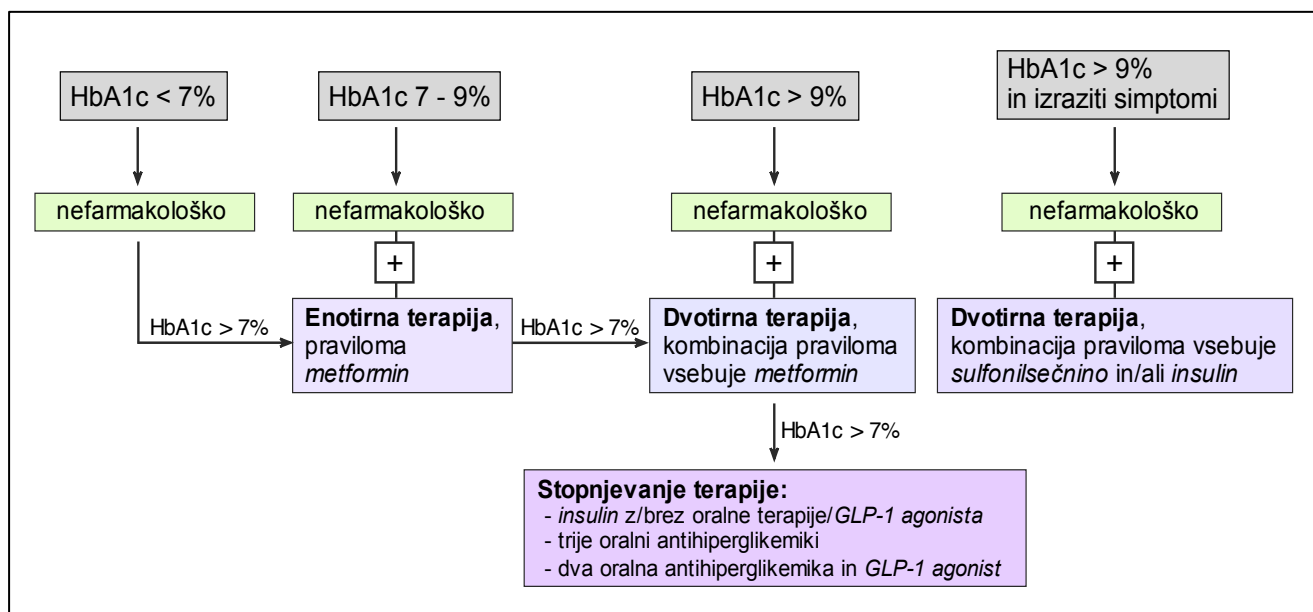
zelo visoko srčno-žilno ogroženostjo, ob standardnem multifaktorskem zdravljenju dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni, prineslo dodatno znižanje tveganja za skupni izid – akutni miokardni infarkt, možgansko kap in srčno-žilno smrt. Hkrati so v raziskavi z liraglutidom ugotavljali ugoden učinek na ledvično funkcijo, predvsem preko znižanja albuminurije. Ob tem ni bilo povečanega tveganja za akutni ali kronični pankreatitis, bilo pa je več akutnih bolezni žolčnika (holecistitisa) in številčno, ne pa statistično ( $p=0,060$ ), več karcinomov trebušne slinavke. Raziskava srčno-žilne varnosti z liksisenatidom je pokazala nevtralni učinek na srčno-žilne dogodke. Z dulaglutidom in eksenatidom LAR raziskave o srčno-žilni varnosti še nimamo.

#### Akarboza

Dolgoročnih kliničnih raziskav pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 nima, v nekaterih smernicah sploh ni več omenjena. Ni priporočljiva kot zdravilo prvega izbora. Njena uporaba je indicirana v redkih primerih, ko gre za izolirano postprandialno hiperglikemijo. Zdravljenje z akarbozo začnemo z najmanjšim odmerkom, ki ga postopno zvečujemo, na en do dva tedna, zato da zmanjšamo tveganje za neželene učinke s strani prebavil, ki niso redki.

*\*Omenjene smernice se glede na vpliv, ki ga imajo na dejansko uporabo zdravil, med seboj pomembno razlikujejo (nekateri med njimi imajo zgolj mesto »strokovnih mnenj«, druge, kot npr. NICE, pa so povsem vpete v zdravstveni sistem države in ustrezno strokovno in tudi stroškovno umeščene). Delno lahko tudi temu dejstvu pripišemo opažanje, da je umestitev različnih razredov zdravil med njimi različna, čeprav naj bi vse odločitve temeljile na istih kliničnih raziskavah in na enakem znanju. K še večji nejasnosti glede uporabe zdravil pa prispeva dejstvo, da je zaradi natančnega vpogleda v uspešnost in predvsem varnost novejših antihyperglikemičnih zdravil v teku veliko kliničnih raziskav, ki pa so si po zasnovi in značilnostih vključenih bolnikov pogosto neprimerljive oziroma lahko dajejo odgovore glede zdravljenja ozko določene podskupine bolnikov. Pot do iskanja pravih odgovorov je torej še odprta in dolga, pričujoče poglavje smernic pa temelji na objavljenih raziskavah, smernicah in drugih analizah, ki so bile objavljene do 31. Avgusta 2016.*

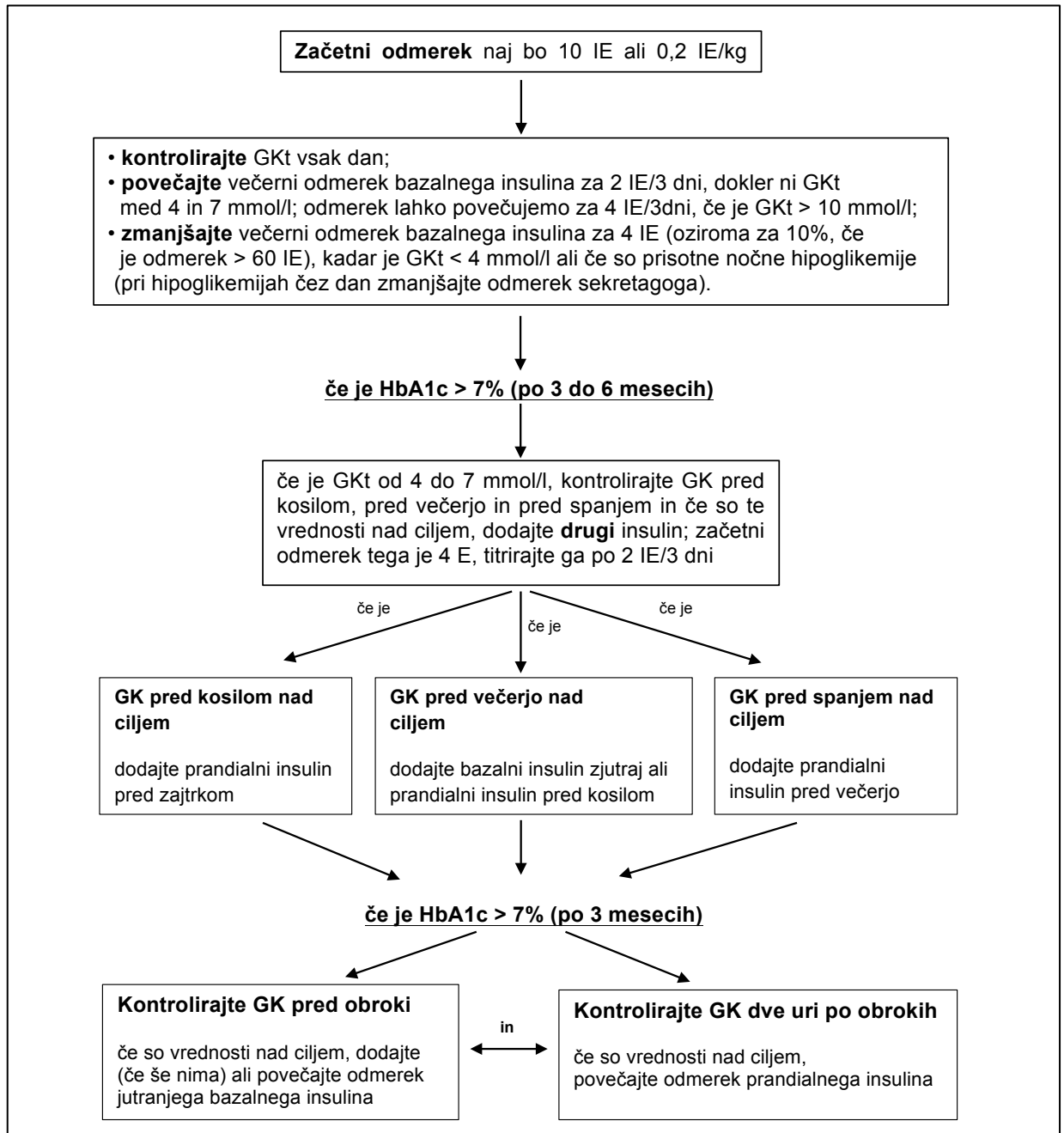
## ALGORITEM 1: Zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2



*Legenda:* HbA1c – glikirani hemoglobin

*Opomba:* za pravilno izbiro posameznih zdravil v kombinacijah upoševalte besedilo iz priporočil in Tabele 1 in 2 v tem poglavju.

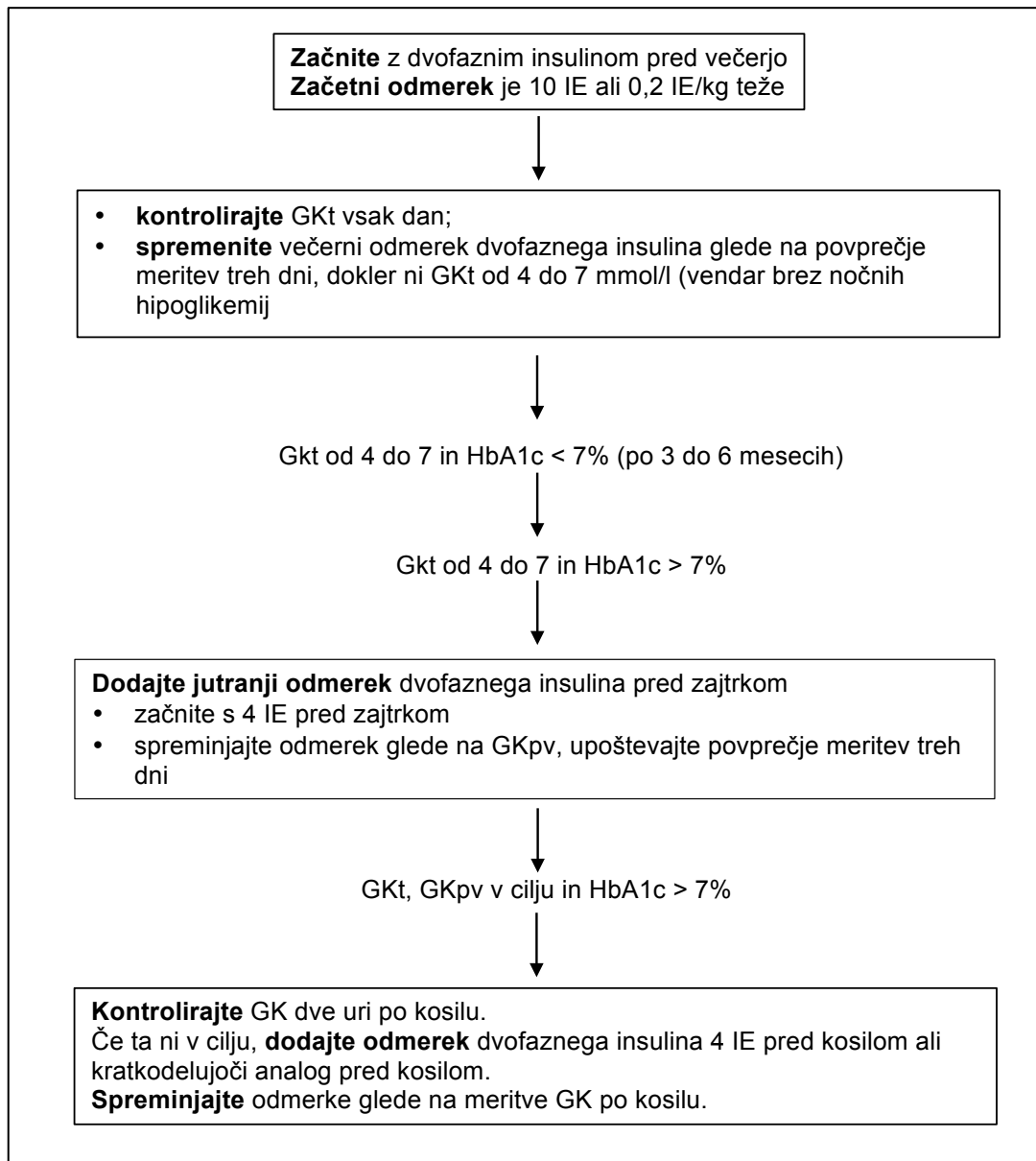
**ALGORITEM 2: Začetek zdravljenja s srednjedogodelujočim insulinom pred spanjem kot dodatek k ne-insulinskemu zdravljenju**



**Legenda:** HbA1c – glikirani hemoglobin, GK – glukoza v plazmi, GKt – glukoza v plazmi na tešče, NPH – srednjedogodelujoči humani insulin, IE – mednarodna enota.

**Opomba:** dvofazne insuline lahko uvedemo že v tem algoritmu, kadar razmerje med bazalnim in prandialnim insulinom ustreza razmerju enega od dvofaznih insulinov, če bolnik ne želi večkratnih aplikacij insulina na dan ali če zanje nima primernih pogojev oziroma okoliščin.

### ALGORITEM 3: Začetek zdravljenja z dvofaznim insulinom pred spanjem



**Legenda:** GK – glukoza v plazmi, GKt – glukoza v plazmi na tešče, GKpv – glukoza v plazmi pred večerjo IE – mednarodna enota.