LINAS BERTAŠIUS

NAUJŲ FARMAKOTERAPINIŲ GRUPIŲ VAISTŲ NUO CUKRINIO DIABETO PRANAŠUMAI IR TRŪKUMAI PALYGINUS SU SENESNIAIS

Magistro baigiamasis darbas

Darbo vadovas

Lekt. dr. Rimas Jonas Jankūnas

Kaunas, 2016
NAUJŲ FARMAKOTERAPIINIŲ GRUPIŲ VAISTŲ NUO CUKRINIO DIABETO PRANAŠUMAI IR TRŪKUMAI PALYGINUS SU SENESNIAIS

Magisto baigiamasis darbas

Darbo vadovas
Lekt. dr. Rimas Jonas Jankūnas

Recenzentas
Magistrantas
Linas Bertašius

KAUNAS, 2016
TURINYS

SANTRAUKA .................................................................................................................. 8
SANTRUMPOS .................................................................................................................. 6
SĄVOKOS .......................................................................................................................... 6
1. ĮVADAS .......................................................................................................................... 10
2. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI ............................................................................... 11
3. LITERATŪROS APŽVALGA ......................................................................................... 12
  3.1 Gydymo gairės geriamaisiais vaistais .................................................................... 12
  3.2 Inkretinų analogai .................................................................................................... 14
  3.2.1 Veiksmingumas .................................................................................................. 14
  3.2.2 Saugumas ir tolerancija ...................................................................................... 17
  3.2.3 Poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai ............................................................ 18
  3.3 DPP-4 inhibitoriai ..................................................................................................... 18
    3.3.1 Veiksmingumas .................................................................................................. 18
    3.3.2 Saugumas ir tolerancija ...................................................................................... 20
    3.3.3 Poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai ............................................................ 20
  3.4 SGLT-2 inhibitoriai .................................................................................................. 20
    3.4.1 Veiksmingumas .................................................................................................. 21
    3.4.2 Saugumas ............................................................................................................ 22
4. TYRIMO METODIKA IR METODAI ........................................................................ 23
  4.1 Tyrimo metodas ........................................................................................................ 23
  4.2 Tyrimo instrumentas ............................................................................................... 23
  4.3 Tyrimo organizavimas ir vykdymas ...................................................................... 23
  4.4 Tiriamųjų atranka ir imties skaičiavimas ................................................................. 24
  4.5 Tyrimo etika ............................................................................................................. 24
  4.6 Statistinė duomenų analizė .................................................................................... 25
  4.7 Tiriamųjų charakteristika ir preparatų vartojimas ................................................... 25
5. REZULTATAI TATAI IR JŲ APTARIMAS ................................................................. 29
  5.1 Pacientų sveikatos būklės vertinimas .................................................................... 29
  5.2 Metformino toleravimas ......................................................................................... 34
  5.3 Glikemijos kontrolė .................................................................................................. 34
  5.4 Hipoglikemijų atvejai ............................................................................................. 38
  5.5 DPP-4 inhibitorių ir GLP-1 mimetikų poveikis svoriui ........................................... 42
  5.6 DPP-4 inhibitorių ir GLP-1 mimetikų šalutinių poveikų pasireiškimas .................. 43
5.7 Vartojimo patogumo vertinimas .............................................................................................................43
6. IŠVADOS ..................................................................................................................................................47
7. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS ............................................................................................................48
8. LITERATŪROS SĄRAŠAS .......................................................................................................................48
9. PRIEDAI ...................................................................................................................................................54
SANTRAUKA

NAUJŲ FARMAKOTERAPINIŲ GRUPIŲ VAISTŲ NUO CUKRINIO DIABETO PRANAŠUMAI IR TRŪKUMAI PASYLGINUS SU SENESNIAIS


**Tyrimo tikslas:** Atlikti literatūros analizę apie naujų farmakoterapiinių grupių – natrio – gliukožės kontransporterio inhibitorių (SGLT-2), dipeptidilpeptidazės-4 inhibitorių (DPP-4) ir inkretino mimetiko (GLP-1) vaistus nuo cukrinio diabeto, įvertinti jų pranašumus, trūkumus, palyginti su senesniais ir įvertinti pacientų pasitenkinimą.

**Tyrimo uždaviniai:**
1. Susipažinti su 2 tipo cukrinio diabeto gydymo įvairiose fazėse ypatybėmis.
2. Išnagrinėti mokslinę literatūrą siekiant palyginti naujų ir senesnių farmakoterapiinių grupių vaistų nuo 2 tipo cukrinio diabeto saugumą ir veiksmingumą.
3. Atlikti cukriniu diabetu sergančių ligonių ankietinę apklausą siekiant palyginti pasitenkinimą gydymu skirtingų farmakoterapiinių grupių vaistais nuo 2 tipo cukrinio diabeto.

**Tyrimo objektais:** – naujos ir senos kartos farmakoterapiinių grupių antidiabetiniai preparatai.

**Metodai:**
Atlikta ankétinė apklausa Lietuvoje antro tipo diabetu sergančių gyventojų.

**Rezultatai:**
DPP-4 inhibitoriai išsiskyrė didžiausiu pasitenkinimu sveikata (49,2 %), o su GLP-1 mimetikais pasitenkinimas sveikata yra kur kas mažesnis (42,1 %). Mažiausias pasitenkinimas priimta sveikata nustatyta sulfonilkarbamidų monoterapijoje (35,7 %). Su DPP-4 inhibitoriais deriniuose siejamas didžiausias pasitenkinimas pakankama glikemijos kontrole (su MET – 67,2 %, SK – 74,2 %, MET+SK – 64,6 %), mažiausias – GLP-1 kartu su MET ir MET+SK deriniu (atitinkamai 55,6 % ir 52,9 %). Su sulfonilkarbamidais tiek monoterapijoje, tiek deriniuose su GLP-1 ir DPP-4 hipoglikemijos pasireiškia dažniau. Retesni hipoglikemijų dažniai yra sietini su metavrinimu tiek monoterapijoje, tiek deriniuose. DPP-4 ir GLP-1 pridėtų į terapiją nedidino hipoglikemijos atvejų dažnio. Dažniausiai respondentai kaip hipoglikemijos simptomus nurodo silpnumą (38,1 %), prakaitavimą (13,4 %) ir drebulį (11,5 %).

**Išvados:**
1. Naujos kartos vaistai (SGLT-2 inhibitoriai, DPP-4 inhibitoriai ir GLP-1 mimetikai) dažnai siejami su senesniųjų poveikiu papildyti, kai pastarieji nepakankamai veiksmingai reguliuoja glikemiją. Naujos kartos vaistai, skirtingai nuo sulfonilkarbamidų, nedidina kūno svorio, tačiau pranašumų prieš metforminą neturi. 2. Su DPP-4 inhibitoriais siejamas didžiausias pasitenkinimas gydymu. 3. GLP-1 mimetikai, palyginus su sulfonilkarbamidais, siejami su geresniu
gydymo pasitenkinimu. 4. Su metforminu siejamas geresnis pasitenkinimas gydymu nei su GLP-1 mimetikais ir sulfonilkarbamidais. 5. Respondentų žinios apie hipoglikemiją yra labai prastos, o tai gali bloginti gydymo saugumą ir pasitenkinimą gydymu.

**Praktinės rekomendacijos:** Skatinti pacientus lankytis diabetikam skirtuose kursuose, kuriuose būtų pateikama informacija apie: cukrinio diabeto komplikacijas; Hipoglikemijos riziką vartojant vaistus, kas tai yra ir kaip atpažinti. Gydytojui, parenkant pacientui gydymą vaistais, derėtų atsižvelgti į tai, kokio pasitenkinimo vienu ar kitu vaistu galima tikėtis.
SUMMARY

NEW PHARMACOTHERAPEUTIC GROUP ANTIDIABETIC DRUGS ADVANTAGES AND DISADVANTAGES VERSUS OLDER


Aim: Perform analysis of the literature about new pharmacotherapeutic groups – sodium – glucose co-transporter inhibitors (SGLT-2), a dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4) and incretin mimetic (GLP-1) drugs for diabetes, to assess their advantages and disadvantages compared with older groups and to assess patient satisfaction.

Tasks: to get acquainted with the features in various phases in type 2 diabetes mellitus treatment, perform analysis of scientific literature in order to compare new and older pharmacotherapeutic group of drugs for type 2 diabetes mellitus advantages and disadvantages, perform for diabetes patients a questionnaire survey to compare satisfaction with the treatment of different pharmacotherapeutic gruop of drugs for type 2 diabetes.

Object – old and new generation of pharmacotherapeutic group antidiabetic drugs.

Methods: A questionnaire based survey for lithuanian patients of second type diabetes was carried out. The obtained data was fed into Excel 2015 spreadsheet and analyzed by statistical software package SPSS 21.0

Results: DPP-4 inhibitors stand out with the greatest health satisfaction (49.2 %) but with GLP-1 mimetics health satisfaction is much lower (42.1 %). The lowest health satisfaction was associated with sulphonylurea monotherapy (35.7%). The DPP-4 inhibitors in treatment combinations is associated with the greatest satisfaction with insufficient glycemic control (with the Met - 67.2%, SK - 74.2%, MET + SK - 64.6%) and the lowest – with the use of GLP-1 in combination with MET and MET + SK combination (respectively 55.6% and 52.9%). With sulphonylurea as monotherapy or in combination with GLP-1 mimetics and DPP-4 inhibitors hypoglycaemia occurred more frequently. Less incidence of hypoglycaemia is related with metofrmin both in monotherapy and in combinations. DPP-4 inhibitors and GLP-1 added to the therapy did not increase the incidence of hypoglycemia. In most cases, respondents as symptoms of hypoglycaemia identify weakness (38.1%), sweating (13.4%) and tremor (11.5%).

Conclusions: 1. Based on the results and the literature, a new generation of drugs (GLP-1 mimetics, DPP-4 inhibitors) compared with a sulphonylurea with lower frequency of hypoglycaemia, and better health evaluation, is associated better treatment satisfaction. 2. DPP-4 inhibitors is
associated with the highest satisfaction with treatment. 3. Metformin is associated with greater treatment satisfaction than GLP-1 mimetics and sulphonylureas. 4. Respondents' knowledge of hypoglycemia is very poor, and this can lead to poor treatment safety, and worse treatment satisfaction.

**Practical recommendations:** encourage patients to visit courses for diabetes patients to provide information about: diabetes, its complications; hypoglycaemia risk of taking a drug, what it is and how to recognize it. Physician in selecting the patient medication should take into consideration the satisfaction of one or another drug to be expected.
SANTRUMPOS

HbA1c – glikuotas hemoglobinas
CD – cukrinis diabetas
SGLT-2 (ang. sodium-glucose co-transporter 2) – natrio-gliukožės kotransporteris – 2, natrio-gliožės kotransporterio – 2 inhibitorius
DPP-4 (ang. Dipeptidyl peptidase 4) – dipeptidilpeptidazės – 4 inhibitoriai
GLP-1 (ang. glucagon like peptide 1) – į gliukagoną panašus peptidas- 1, inkretų analogai (mimetikai)
MET – metforminas
SK – sulfonilkarbamidas
ADA – Amerikos diabeto asociacija
EASD – Europos diabeto tyrimų draugija
PIO – pioglitazonas
SITA – sitagliptinas
SAXA - saksagliptinas
EXE – eksenatidas
TZD – tiazolidindionai
LINA – linagliptinas
GLP – glipizidas
GLIME - glimepiridas
DAP – dapagliflozinas
KAN – kanagliflozinas
EMP - empagliflozinas
SĀVOKOS

Hipoglikemija – organizmo būsena, kai gliukozes kiekis organizme būna mažesnis nei 3,3 mmol/l.
1. ĮVADAS


- 1980 metais cukrinio diabetu pasalyje sergo 108 milijonų žmonių, ir iki 2014 metų sergančiųjų skaičius išaugo iki 422 milijonų [1].
- Diabetas yra viena iš pagrindinių mirtingumo priežasčių, 2012 metais diabetas buvo pagrindinė priežastis 1,5 milijonų mirčių [3].
- 2012 metais diabetas užėmė 8 vietą pagal mirtingumo priežastį visame pasaulyje ir prognozuojama, kad iki 2030 m. užims 7 vietą [1,4].

Cukrinis diabets charakterizuojamas hiperglikemijos, aterosklerozės, mikroangiopatiniu kraujagyslių ligomis ir neuropatijomis. Dėl cukrinio diabeto išsivysto retinopatijos, vėliau galimas apakimas. Širdies infarktas diabetu sergantiems žmonėms yra 2,5 kartu dažnesnis nei sveikiems. 75 proc. sergančiųjų miršta nuo kraujagyslių ligų.

Cukrinis diabets kol kas yra nepagydoma liga, kuri sutrikdo medžiagų apykaitą ir įvairių organų veiklą, tačiau šią ligą galima kontroliuoti ir atitoliinti galimas komplikacijas laikantis dietos, reguliariai atliekant glikuoto hemoglobino tyrimą bei tinkamai gydantis insulino ar antidiabetiniais preparatais. II tipo diabeto gydymui svarbu parinkti optimalią dietą, o vėliau ir geriamųjų antidiabetinių vaistų derinį. Taip pat svarbią reikšmę turi pacientų pasitenkinimas gydymu ir gyvenimo būdu. **Sėkminga 2 tipo diabeto kontrolė priklauso nuo to kaip pacientas laikysis gydytojo nurodymų – patenkintas gydymu pacientas sėkmingai laikysis gydymo režimo, to pasekoje - geresnių diabeto kontrolės rezultatų ateityje bus galima tikėtis** [5].

Šiais laikais didėjant diabeto epidemijai, medicinoje atsiranda vis naujesnių antidiabetinių preparatų – DPP-4 inhibitoriai, GLP-1 analogai, SGLT-2 inhibitoriai, kurie taip pat kaip ir senos kartos (metforminas, sulfanilkarbamidai) preparatai turėtų padėti kontroliuoti diabetą. Nors šių klasių vaistai
yra pasirodę rinkoje, jie vis dar yra tiriami klinikiniuose tyrimuose, atsiranda naujų pranešimų apie naujus šių vaistų saugumo ir veiksmingumo duomenis.

**Darbo tikslas:** atlikti literatūrų analizę apie naujų farmakoterapinių grupių – natrio gliukožės kotransporterių inhibitorių (SGLT-2), dipeptidilpeptidazės (DPP-4) ir inkretinų mimetikų (GLP-1) vaistus nuo cukrinio diabeto, įvertinti jų pranašumus, trūkumus, palyginti su senesniais ir įvertinti pacientų pasitenkinimą antidiabetinių vaistų vartojimu.

2. **DARBO TIKSLAS IR UŽDaviniai**

**Darbo tikslas:** atlikti literatūrų analizę apie naujų farmakoterapinių grupių – natrio gliukožės kotransporterių inhibitorių (SGLT-2), dipeptidilpeptidazės 4 inhibitorių (DPP-4) ir inkretinų mimetikų (GLP-1) vaistus nuo cukrinio diabeto, įvertinti jų pranašumus, trūkumus, palyginti su senesniais ir įvertinti pacientų pasitenkinimą antidiabetinių vaistų vartojimu.

**Darbo uždaviniai:**

1. Susipažinti su 2 tipo cukrinio diabeto gydymo įvairiose fazėse ypatybėmis.
2. Išnagrinėti mokslinę literatūrą siekiant palyginti naujų ir senesnių farmakoterapinių grupių vaistų nuo 2 tipo cukrinio diabeto saugumą ir veiksmingumą.
3. Atlikti cukriniu diabetu sergančių ligonių ankstesnę apskritą siekiant palyginti pasitenkinimą gydymu skirtinų farmakoterapinių grupių vaistais nuo 2 tipo cukrinio diabeto.
3. LIETURTŲROS APŽVALGA

3.1 Gydymo gairės geriamaisiais vaistais

Per ilgą laiką cukrinę diabetą pažeidžia audinės, o kliniškai tai pasireiškia komplikacijomis. Nekontroliuojamas cukrinis diabetas sutrumpina gyvenimo trukmę trečdaliu, padidina širdies ligų riziką tris kartus, yra dažniausia galūnių amputacijų priežastis, gali sukelti aklumą ir inkstų nepakankamumą [6]. Gera medicininė priežiūra, ypač gera gliukozos koncentracijos kontrolė gali padėti labai sumažinti asmenų, sergančių cukrinės diabeto, ligotumą.

Pagal Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (LR SAM) 2012 metais sudarytą diabeto diagnostikos ir gydymo algoritmą (1 pav.), siūloma gydymą pradėti mitybos keitimu, žalingų įpročių šalinimu, aktyvaus gyvenimo būdu skatinimu ir per 3 mėnesius nepasiekus norimo rezultato, pradėti skirti vaistus – metforminą [7]. Prieš pakeičiant metforminą kitos grupės vaistu ar papildant gydymą kitu vaistu, pirma reikia pasiekti maksimalią tolimą metformino dozę. Nesant kontraindikacijų, metforminas turi būti toliau skiriamas ir pradėtis gydymu insulino preparatais. Sulfonilkarbamidai yra skiriami tada, kai metforminas yra netoleruojamas arba kontraindikuotinas. Papildomi vaistai į terapiją yra prijungiami, kai ne trumpesni nei 3 mėn. gydymo laikotarpiu HbA1c yra 7,0 proc. arba daugiau.

DPP-4 inhibitoriai skiriami kaip trečio pasirinkimo vaistas arba kaip antras vaistas, jei metforminas netoleruojamas ar yra jo vartojimo kontraindikacijų. Po 6 mėn. gydymas DPP-4 inhibitoriais tėsiamas tiems pacientams, kurių HbA1c sumažėjo ne mažiau kaip 0,5 proc. arba tapo <7,0 proc. DPP-4 inhibitoriai neskiriami kartu su insulinino preparatais, TZD ir GLP-1 analogais [7].

GLP-1 agonistai skiriami tik tiems pacientams, kurių KMI ≥ 32 kg/m² ir HbA1c yra 7,5 proc. arba daugiau, kaip trečias ar kaip antras vaistas, jei metforminas kontraindikuotas ar netoleruotas. Po 6 mėn. gydymas šiuo vaistu tėsiamas tiems pacientams, kurių HbA1c sumažėjo ≥ 1 proc. arba tapo < 7,0 proc. ir kūno svoris sumažėjo 3 proc. GLP-1 agonistai neskiriami kartu su insulinino preparatais, TZD ir DPP-4 inhibitoriais [7].

Jei HbA1c po 3 mėn. lieka nesumažėjęs (≥ 7.5 %), pradedamas antrasis gydymo etapas pridedant vieną iš šešių galimų vaistų gruipų: sulfonilkarbamidai, TZD, DPP-4 inhibitoriai, SGLT-2 inhibitoriai, GLP-1 agonistai, insulino preparatai. Pasirenkant vaistų klasę ar tam tikrą vaistą, atsižvelgiama į tai, kokios glikemijos kontrolės siekiama, kokia yra paciento sveikatos būklė, preparatų kaina ir kokios galimos nepageidaujamos reakcijos (ypač hipoglikemijos rizika). Analogiškai yra pradedamas ir trečias gydymo etapas, jei HbA1c po 3 mėn. lieka nesumažėjęs (≥ 7.5 %). Ketvirtame etape rekomenduojama skirti insulino injekcijas, iš karto arba palaipsniui mažinti insulino sekreciją skatinančius vaistus (sulfonilkarbamidus) arba juos nutraukti. Prie insulino derinįje rekomenduojama vartoti kartu ir GLP-1 analogus, nes pagal gautus klinikinius tyrimus pasiekiama geresnė glikemijos kontrolė, retesnė hipoglikemijos ir reikalingos mažesnės insulino dozės [8].

2 pav. ADA ir EASD siūlomos antrojo tipo cukrinio diabeto gydymo gairės [8]

3.2 Inkretinų analogai

Inkretiniai yra virškinimo sistemos hormonai – į gliukagoną panašus peptidas- 1 (GLP-1) ir nuo gliukožės priklausomas insulinotropinis polipeptidas (GLP), kuriuos gamina žarnų gleivinės ląstelės. Gliukožei patekus į organizmą, jie smarkiai didina insulino sekreciją. Inkretiniai veikia trumpai (1-2 min.), nes juos inaktyvuoja fermentas dipeptidilpeptidazė-4 (DPP-4). Sergant diabetu, toks inkretinių poveikis esti susilpnėjęs [9].

3.2.1 Veiksmingumas

24 savaičių klinikinis tyrimas su 411 Japonijos pacientais (kurių glikemijos kontrolė nepakankama dieta ar antidiabetiniu preparatu (biguanidu, sulfonilkarbamidu, insulinu, alfa gliukožidazės inhibitorium) parodė, kad liraglutidas (n=272) efektyviau nei glibenklamidas (n=139) padeda pagerinti glikemijos kontrolę (vid. -1,88 % HbA1c liraglutido ir -1,38 % glibenklamido,
skirtumas tarp grupių 0,5 %, p<0,0001). Taip pat patestebėta, kad su liraglutidu sietinas svorio mažėjimas, kuomet glibenklamido grupėje buvo užfiksuotas prieaugis (vid. -0,92 kg liraglutido ir vid. +0,99 kg glibenklamido, skirtumas tarp grupių -1,91 kg, p<0,0001). Pagal nepageidaujanas reakcijas, hipoglikemijos dažnesnės buvo glibeklamido grupėje (p<0,0001), o viduravimo, vidurių užkietėjimo ir pykinimo atvejai dažnesni buvo liraglutido grupėje [10].

12 mėnesių trukusiai klinikiniame tyроме buvo lyginamas ekseneto ir glimeperido efektyvumas ir saugumas pridėjus prie metformino monoterapijos. Tyromo metu nustatyta, kad tiek eksenatidas, tiek glimepiridas vienodai padaeda palaikyti gerą glikemią kontrolę (HbA1c vid. -0,6 % EKSE prieš -1 % GLIME; gliukozės konc. nevalgius: vid. -20 mg/dl EKSE prieš -21 mg/dl GLIME; visiems p<0,01). Nustatyta, kad pagal vykdytą homostazės modelį, eksenatidas labiau padidina audinių jautrumą į jautrumą ir susidaro sunkūs insulinui negu glimepiridas (3,9±1,0 EXE prieš 5,4±1,5 GLIME; p<0,05). Taip pat tyrimo pabaigoje kūno masės indeksas eksenatido grupėje buvo gerokai mažesnis nei glimepiridą vartojusiems pacientams (vid. 26,6 ± 0,9 kg EXE prieš 28,2 ± 1,3 kg GLIME; p<0,05) [11].

Kitame 26 savaičių klinikiniame tyроме buvo lyginamas liraglutido (0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg per dieną) ir glimeperido (4 mg per dieną) efektyvumas ir saugumas pridėjus prie metformino monoterapijos. Tiek liraglutido (1,2 mg ir 1,8 mg), tiek glimepirido (4 mg) grupėse HbA1c kiekis sumažėjimas buvo vienodas (vid. –1,0 % HbA1c, p<0,0001), išskyryus 0,6 mg liraglutido grupėje, kur HbA1c kiekis sumažėjimas nuo pradinio rodmenis buvo prasčiausias (vid. -0,7 %). Svorio sumažėjimas buvo fiksuotas su liraglutidu (vid. –1,8 kg su 0,6 mg, -2,6 kg su 1,2 mg ir -2,8 kg su 1,8 mg, p<0,0001), kuomet glimepirido grupėje buvo pastebėtas prieaugis (vid. +1,0 kg, p<0,0001). Hipoglikemijos atvejai dažniausiai buvo fiksuoti glimepirido grupėje (3% atvejų liraglutido grupėje prieš 17 % glimeperido, p<0,0001). Tačiau pykinimas dažnesnis buvo liraglutidą vartojusiems pacientams (nuo 11 iki 19 % liraglutido grupėje prieš 3-4 % glimeperido) [12].

Panašus, 3,5 metų trukšęs klinikinis tyrimas buvo atliktas su eksenatidu (n=514), kuris taip pat buvo lyginamas su glimepiridu (n=515) efektyvumo ir saugumo aspektais, pridėjus prie metformino monoterapijos. Tyromo metu pastebėta, kad didesnė dalis glimeperidų vartojančių pacientų dažniausiai susidurdavo su gydymo komplikacijomis nei su eksenatidu (41 % eksenatido prieš 54 % glimeperido; p=0,02). Taip pat didesnė dalis eksenatidą vartojančių pacientų grupė pasiekė žemesnes nei 7 % ir 6,5 % HbA1c rodmenis nei glibenklamido grupėje (<7 % HbA1c atitinkamai 44 % ir 31 %; <6,5 % HbA1c atitinkamai 29 % prieš 18 %; p<0,0001). Pagal svorio pokyčius su eksenatidu buvo siejamas svorio sumažėjimas, o su glimepiridu buvo fiksuotas svorio padidėjimas (vid. –3,32 kg eksenatido ir vid. +1,15 kg glimepirido, p<0,0001). Pagal hipoglikemijos atvejus, dažnesnės buvo fiksuojamos glimepirido grupėje – žemesnė nei 2,8 mmol/l gliukozės konc. hipoglikemija buvo užfiksuota 7% eksenatido ir 12% glimepirido grupių pacientams (p=0,002). Pagal virškinimo trakto sutrikimų dažnį,
dažnesni buvo eksenatido grupėje (49 iš 515 prieš 17 iš 514; p=0,0005), tačiau po 6 mėn. terapijos skirtumo tarp grupių neliko [13].

26 savaičių vykusiami klinikiniame tyроме buvo lyginamas eksenatido, metformino, pioglitzazono ir sitagliptino saugumas ir veiksmingumas monoterapijoje. Nustatyta, kad eksenatidas monoterapijoje efektyviai nei sitagliptinas padeda mažinti HbA1c kiekį (vid. -1,53% prieš -1,15% SITA; p<0,001). Pagal svorio pokyčius eksenatidas, palyginus su sitagliptinu, labiau sumažina kūno svorį, o su pioglitzazonu nustatytas svorio prieaugis (-2,0 kg prieš -0,8 kg SITA (p<0,001) ir +1,5 kg PIO (p<0,001)). Pagal šalutinių poveikių dažnumą, rinti šalutiniais poveikiais buvo dažniausiai su pioglitzazonu, rečiausiai – eksenatidu (1,6% EKS, 5,3% MET, 5,5% PIO, 1,8% SITA). Su eksenatidu dažniausi šalutiniai poveikiai buvo pykinimas ir vėmimas; metforminu – galvos skausmas ir viduriavimas; pioglitzazonu ir sitagliptinu – galvos skausmas ir nazofaringitas. Jokių rintų hipoglikemijos atvejų nepasitaikė [14].

Taip pat su GLP-1 mimetikais buvo vertinamas jų veiksmingumas ir saugumas palyginus su tiazolidindionais. Atlktame 26 savaičių klinikiniame tyроме, kurio metu buvo tiriamas liraglutido ir rosiglitazono veiksmingumas ir saugumas prie glimepirido terapijos pastebėta, kad liraglutidas geriau nei rosiglitazonas palaiko glikemijos kontrolę (vid. -1,1 % HbA1c prieš -0,4 % rosiglitazono; p<0,0001). Taip pat pagal svorio kontrolę, tiek 1,8 mg, tiek 1,2 mg liraglutidas mažina kūno svorį, kvietus rosiglitazonu nustatyta prieaugis (atitinkamai vid. -0,2 kg, +0,3 kg prieš +2,1 kg; p<0,0001). Dažniausiai nepageidaujami poveikiai visoms preparatų grupėms buvo nežymi hipoglikemija (<10 %), pykinimas (<5 %) ir viduriavimas (<8 %) [15].

Naujausios atliktos klinikinės studijos atskleidė daug kliniškai reikšmingų rezultatų vartojant GLP-1 analogus kartu su insulinu pacientams, sergantiems 2 tipo CD. Klinikiniame 30 savaičių tyроме pacientams, kuriems glikemijos kontrolė nebuvo pakankama su ilgai veikiančiu baziniu insulinu glarginu, metforminu ar pioglitzazonu, papildomai skyrus eksenatido, pastebėtas reikšmingas HbA1c kiekio sumažėjimas palyginus su placebo grupe (vid. -1,74% prieš -1,04%, p<0,001). Taip pat eksenatido grupėje pastebėtas reikšmingas svorio sumažėjimas (~1,8 kg), kvietus placebo grupėje pastebėtas prieaugis (~1 kg) (-2,7 kg skirtumas tarp abiejų grupių, p<0,001). Taip pat su laiku pacientams insulinio dozės buvo didinamos 13 VR per dieną eksenatido grupėje ir 20 VR per dieną placebo grupėje. Pagal hipoglikemijos atvejų dažnumą statistiškai reikšmingų skirtumų nebuvo nustatyta. Taip pat 13 eksenatido grupės pacientų ir vienas placebo grupės pacientas tyrinėjo turėjo nutraukti dėl pasireiškusių šalutinių poveikių (p<0,01). Pykinimas (41 % prieš 8 %), vėmimas (18 % prieš 4 %), viduriavimas (18 % prieš 8 %) ir galvos skausmas (14 % prieš 4 %) dažniausiai pasireiškė dėl eksenatido grupėje [16]. Kitame 7 mėnesių klinikiniame tyроме su Švedijos pacientais, kuriems prie insulinio terapijos buvo paskirtas eksenatidas ir liraglutidas, taip pat buvo nustatyta HbA1c kiekio sumažėjimas (nuo 8,9% iki 7,9%; p<0,001). Taip pat pacientams insulinio dozės buvo sumažintos.
ž. nuo 9 iki 52 VV per dieną (p<0,001) ir pastebėtas svorio sumažėjimas (vid. nuo 111 kg
iki 104 kg, p<0,001) [17].

Neskaitant reikšmingo HbA1c kiekio sumažėjimo, GLP-1 receptorių agonistų efektyvumas
taip pat siejamas su pagerėjusia beta įstelęs funkcija, kuris buvo nustatytas naudojant homeostazės
modelį [18]. Taip pat, skirtingai nuo daugumos kitų antro tipo CD gydymo terapių, GLP-1 receptorių
agonistai taip pat sumažina kūno svorį. Atlanka 25 klinikinių tyrimų metaanalizę (n=6411) parodė, kad
GLP-1 agonistus vartojantiems pacientams svoris sumažėjo vidutiniškai 2,9 kg (95% pasikliautinos
intervalas) [19]. Taip pat Europos diabeto tyrimų draugijos (The European Association for the Study
of Diabetes (EASD)) ir Amerikos diabeto asociacijos (American Diabetes Association (ADA))
gydymo gairėse GLP-1 mimetikai yra rekomenduojami skirti viršsvorį turintiems pacientams [8].

3.2.2 Saugumas ir tolerancija

Nuo dozės priklausomi virškinamojo trakto sutrikimai (pykinimas, vėmimas, viduraviavimas)
yra dažniausiai pasireiškiantis nepageidaujamas poveikis tarp GLP-1 analogų. Šie šalutiniai poveikiai
būna dažnesni gydymo pradžioje, bet vėliau su laiku dažnis sumažėja. Šios klasės vaistinių preparatų
nerekomenduojama skirti pacientams, turintiems virškinimo trakto sutrikimų [20]. Taip pat vartojant
GLP-1 mimetikus gali padidinti imuninės sistemos aktyvumas, tačiau tai neturi įtakos glikemijos
kontrolei [21].

Nesenai atsirado naujų pranešimų, kad GLP-1 vartojimas gali būti siejamas su padidėjusia
pankreatito atsiradimo rizika. Vykusų klinikinių tyrimų metu 8 ūminio pankreatito atvejai buvo
pranešti gydanant eksenatidu ir 36 atvejai buvo užfiksuoti vaistui į rinką. Su liraglutidu
klinikinių tyrimų metu buvo užfiksuoti 4 ūminio ar lėtinio pankreatito atvejai [22]. Tačiau iki šiol nėra
aišku, ar būtent gydas GLP-1 analogais gali lemti pankreatito atsiradimą.

Taip pat buvo atsiradę pranešimų, kad GLP-1 receptorių agonistų vartojimas gali lemti ūminį
inkstų nepakankamumą. Kiekvienu atveju, vėmimo (dėl GLP-1 mimetikų) sukelta hipovolemija,
vartojant kartu su antihipertenziniais vaistais, gali lemti pažeidimus inkstų srityje [23,24]. Tačiau
neseniai atlikta tyrimas su 500,000 pacientų parodė, kad eksenatidas nėra reikšmingai susijęs su
padidėjusia ūminio inkstų nepakankamumo atsiradimo rizika palyginti su kitų grupių vaistais
(p<0,001) – ši būklė sietina su antro tipo diabetu [25].
3.2.3 Poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai

GLP-1 agonistų vartojimas ne tik sumažina kūno svorio, bet ir sumažina kraujo spaudimą, bei gerina lipidų apykaitą. Šios grupės vaistai pagerina kraujagyslių endotelio funkcijas, sumažina reaktyviojo C baltymo (uždegimo mediatorius) ir I tipo plazminogeno aktyvatoriaus inhibitoriaus-1 (PAI-1) kiekį (tvirtina susidarusius trombus ir didina jų atsaprumbų tirpinimui) [26]. Nustatyta, kad eksenatidas statistiškai reikšmingai sumažina kraujagyslių endotelio funkcijas, sumažina reaktyvųjų deguonies radikalų bei laisvųjų riebiųjų rūgščių konc. 2 tipo diabetu serganties pacientams. (p<0,05) [27].

Taip pat yra nustatyta, kad GLP-1 mimetikai, pridėtus prie metformino monoterapijos, mažina širdies-kraujagyslių sistemos komplikacijų atsiradimo riziką, o su sulfonilkarbamidais toks teigiamas poveikis nustatytas nebuvo. 36 mėnesių klinikiniame tyrimo metu atliekami GLP-1 mimetikai, pridėti į metformino monoterapiją, padeda sumažinti kūno svorio (vid. -3,9 kg prieš 1,3 kg; p<0,0001), sistolinį (vid. -2.25 mmHg prieš 2.8 mmHg; p<0,001) ir diastolinį (vid. 2.26 mmHg prieš -0,9 mmHg p<0,023) kraujo spaudimą bei labiau didina DTL-cholesterolį (vid. +0,05 mmol/l prieš -0,02 mmol/l; p=0,001). Taip pat kur kas mažesnei daliai eksenatido grupės respondentų přireikė papildomo antihipertenzinio (20,4 % prieš 26,4 % glimepirido; p=0,026) ar antilipidinio preparato (8,4 % pries 12,8 % glimepirido, p=0,025) [28]. Pacientams, turintiems miokardo infarkto riziką, sergantiems sunkia sistolinė disfunkcija ar širdies nepakankamumu GLP-1 mimetikai yra saugūs vartoti, bei pagerina kairiojo skilvelio funkciją [29,30].

3.3.1 Veiksmingumas

Lyginant sitagliptinio (n=455) ir metformino (n=439) monoterapijas, metforminas labiau nei sitagliptinas sumažina HbA1c (vid. -0,43 % SITA prieš -0,57 % MET; p<0,05) ir gluokozės konc. nevalgius (vid. -11,5 md/dl SITA prieš -19,4 mg/dl MET; p<0,05). Taip pat metforminas labiau už sitagliptiną padeda sumažinti kūno svorio (vid. -0,6 kg SITA prieš -1,9 kg MET; p<0,001). Pagal šalutinius poveikius, virškinimo trakto sutrikimai – viduriavimas (3,6 % prieš 10,9 %; p<0,001), pykinimas (1,1 % prieš 3,1 %; p=0,032) dažnesnis buvo metformino monoterapijoje [31].

Taip pat buvo lyginamas DPP-4 inhibitorių veiksmingumas su sulfoniilkarbamidais. Klinikiniame 52-ieją savaitęs tyrimo metu metformino terapijos pridėjus sitagliptiną (n=588) glikuoto hemoglobino kiekis buvo vienodas su sitagliptino, glipizidų (n=584), tuo tarpu didesnis alkio glikemijos sumažėjimas užfiksuotas sitagliptinio grupėje (-0,42 mmol/l GLIP. prieš -0,56 mmol/l
SITA, p<0,05). Taip pat sitagliptinas efektyviai padeja mažinti kūno svorį (vid. -1,5 kg), kuomet su glipizidu nustatytas svorio prieaugis (vid. +1,1 kg) (p<0,001). Pagal hipoglikemijos atvejus, su glipizidu siejami kur dar dažnesni atvejai nei su sitagliptinu (p<0,001) [32].

Kitame klinikiniame tyrime lyginant linagliptiną (n=777) su glimepiridu (n=775) pridėjus prie metformino monoterapijos, glimeperidas efektyviai už linagliptiną užtikrina efektyvią glikemijos kontrolę (HbA1c vid. -0,16 % LINA prieš -0,36 % GLIME; p=0,0004). Tačiau su linagliptinu buvo fiksuoti retesni širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimai (12 LINA prieš 26 GLIME; p=0,0213) bei hipoglikemijos atvejai (7 % LINA prieš 36 % GLIME; p<0,0001) [33].

Klinikinis 52-iejų savaičių tyrimas atskleidė, kad saksagliptinas (n=360), pridėtas prie metformino terapijos, ne taip efektyviai padeja sumažinti HbA1c kaip glimeperidas (n=360) (vid. -0,44 % SAXA prieš -0,64 % GLIME; p<0,0001). Taip pat didesnė dalis glimeperidą vartojusių pacientų pasiekė žemesnę kaip 7 % (44,7 % SAXA prieš 54,7 % GLIME; p=0,0077) ir 6,5 % (18,5 % SAXA prieš 30,9 % GLIME; p<0,0001) HbA1c reikšmę nei saksagliptino grupėje. Hipoglikemijos atvejai rečiau pasitaikė saksagliptiną vartojantiems pacientams nei glimeperido grupėje (1,1 % SAXA prieš 15,3 % GLIME; p<0,0001) [34].

Kitas 2-iejų metų klinikinis tyrimas taip pat atskleidė, kad vildaglifitiną (n=1562), pridėtas prie metformino monoterapijos, HbA1c kiekį sumažina vienodai kaip ir glimeperidas (n=1556) (p<0,025), bei efektyviai už glimeperidą padeja mažinti kūno svorį (p<0,001). Taip pat didesnė dalis vildaglifitiną vartojančių pacientų mažesnę kaip 7 % HbA1c rodmenį pasiekti be jokių hipoglikemijos atvejų, nei su glimeperidą vartojantys (36 % VILDA pries 28,8 % GLIME; p=0,004). Hipoglikemijos atvejai rečiau pasitaikė vildaglifitiną vartojantiems pacientams nei glimeperido grupėje (2,3 % VILDA prieš 18,2 % GLIME) [35].

Kaip ir GLP-1 receptorių agonistai, DPP-4 inhibitoriai yra vartojami platus spektro deriniuose su kitais antiadiabetiniais preparatais, įskaitant ir insulíną. Buvo tiriamas sitagliptino ir eksenatido saugumas ir veiksmingumas 48 pacientams, kombinacijoje su insulínu glargini ir metforminu. Glargino ir eksenatido grupėje HbA1c sumažėjo 1,9% (pradinis 8,4%), glarginio ir sitagliptino grupėje – 1,5% (pradinis 7,9%) ir glarginio grupėje – 1,2% (pradinis 7,9%) (p<0,00154 lyginant su placebo). Statistiškai reikšmingų hipoglikemijos atvejų skirto tume nebuvo. Daugiausiai šalutinių poveikių buvo užfiksuota glargino ir eksenatido grupėje, iš kurių daugiausiai buvo susiję su virškinamuojų traktu [36].

Taip pat su DPP-4 inhibitoriais buvo tiriamas poveikis kasos beta ląstelėms bei insulino sekrecijai. Atliktame 24 savaičių tyроме buvo nustatyta, kad vildagliptinas padidina nevalgius beta ląstelių funkciją (p=0,01), mažina pro-insulino ir insulino santykį (p<0,001), didina insulino sekreciją pavalgius (p=0,045) [37]. Taip pat apie teigiamą poveikį beta ląstelių funkcijai buvo pranešta ir su sitagliptinu, pridėjus prie metformino monoterapijos (p<0,05) [38].
3.3.2 Saugumas ir tolerancija

DPP-4 inhiboriai yra gerai toleruojami vaistai. Pastebėta, kad vartojant DPP-4 inhibitorius yra reikšmingai retesni hipoglikemijų atvejai palyginti su sulfonilkarbamidais [32,33,39]. Retos hipoglikemijos šios klasės vaistams rodo didžiulį pranašumą parenkant saugiausią preparatą. Kaip ir su su GLP-1 analogais, skelbiama, kad DPP-4 gali būti siejamas pankreatito atsiradimo rizikos padidėjimu. Taip pat pastebėta, kad su DPP-4 inhibitoriais yra siejamos retesnės širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijos (p=0,006) [40].

3.3.3 Poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai

Klinikinė meta-analizė parodė, kad DPP-4 inhiboriai palyginti su metforminu, sulfonilkarbamidais ir tiazolidindioniais pasižymi mažesne šalutinio poveikio rizika, susijusia su širdies ir kraujagyslių sistema (0,48, diapazonas nuo 0,31 iki 0,75; p=0,001), bei mažesne miokardo infarkto ir koronarinio sindromo rizika (0,40, diapazonas nuo 0,18 iki 0,88, p=0,02). Taip pat DPP-4 inhiboriai labiau nei metforminas (p=0,02), sulfonilkarbamidai ir tiazolidindioniai (p=0,002) padeda sumažinti širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų atsiradimą [41]. Taigi, DPP-4 inhiboriai gali būti naudingi pacientams, turintiems širdies ir kraujagyslių sistemų sutrikimų. Taip pat yra pranešimų, kad šios grupės vaistai gali būti naudingi mažindami lipidų kiekį kraujyje (p=0,002), kas taip pat atitolintų kardiovaskulinės komplikacijos atsiradimą [42].

Nors atrodytu, kad DPP-4 inhiboriai geba mažinti lipidų kiekį bei širdies ir kraujagyslių sistemų sutrikimų atsiradimo riziką, reikalingi tolimesni ilgalaikieji tyrimai, kurie pilnai tai pagrįstų. Tik turint aiškiai duomenis apie DPP-4 inhibitorių teigiamą įtaką, juos būtų galima išrašyti pacientų grupei su širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimais.

3.4 SGLT-2 inhibitoriai

kraujotaką proksimaliniame inkstų kanalėlyje, todėl padidėja gliukožės išskyrimas pro inkstus ir sumažėja gliukožės kiekis kraujyje [44].

### 3.4.1 Veiksmingumas

Dauguma sveikatos priežiūros institucijų pasaulyje reikalauja platesnių klinikinio vystymo programų naujoukams antro tipo cukrinio diabeto terapijoms. Iki šiol dar nėra pakankamai daug atliktytų tyrimų su SGLT-2 inhibitoriais. Atliekti bandymai apima SGLT-2 inhibitorių naudojimą kombinacijoje su metforminu ar kitaip antidiabetiniais preparatais. Šiuo metu turinčių klinikiniais tyrimais yra išnagrinėtas SGLT-2 inhibitorių poveikis HbA1C, gliukožės nevalgius koncentracijai, kūno svorio ir kraujo spaudimui įtraukus i metformino monoterapiją ar lyginant su sulfonilkarbamidais.

104-į savaičių klinikiniame tyrome buvo lyginamas dapagliflozinio (n=406) ir glipizido (n=408) veiksmingumas ir saugumas prieš mėnesio juostos metformino monoterapijos. Nustatyta, kad dapagliflozininas efektyviau už glipizidą mažina HbA1c (vid. -0,32 % DAPA prieš -0,14 % GLIP; p=0,0211), kitaip nei glipizidas mažina kūno svorio (vid. -3,7 kg DAPA prieš +1,4 kg GLIP; p<0,05), bei sistolinį kraujo spaudimą (vid. -2,7 mmHg DAPA prieš +1,2 mmHg GLIP; p<0,05). Taip pat dapagliflozinas, palyginus su glipizidu, pasižymi retesniais hipoglikemijos atvejais (4,2 % prieš 45,8 %), bet yra sietinas su dažnesnėmis šlapimo takų (13,5 % DAPA prieš 9,1 % GLIP) ir lytinių organų (14,8 DAPA prieš 2,9 % GLIP) infekcijomis [45].

Panašūs rezultatai buvo gauti atlikus 208 savaičių klinikinį tyrimą, kuriamo taip pat buvo lyginamas dapagliflozinio (n=406) ir glipizido (n=408) veiksmingumas ir tolerancija. Nustatyta, kad 52-ą tyrimo savaitę dapagliflozinas šiek tiek efektyviau už glipizidą sumažina HbA1c (vid. -0,5 % DAPA prieš -0,48 % GLIP; p<0,05). O 208-ą savaitę HbA1c kiekis šiek tiek daugiau sumažėjo glipizido grupėje (vid. -0,1 % DAPA prieš -0,2 % GLIP; p<0,05). Taip pat dapagliflozinas efektyviau už glipizidą sumažina gliukozės konc. nevalgius (vid. -13.3 mg/dl DAPA prieš 3,8 mg/dl GLIP; p<0,05). Pagal svorio pokyčius, su dapagliflozinu buvo siejamas svorio sumažėjimas, kurįmet su glimepiridu buvo fiksuojamas prieaugis (vid. -3,65 kg DAPA prieš 0,73 kg GLIME; p<0,05). Tiriama kraujo spaudimo pokyčių nustatyta, kad su dapagliflozinu yra siejamas didesnis sistolinio spaudimo sumažėjimas nei su glimepiridu (vid. -3,69 mmHg DAPA prieš -0,02 mmHg GLIME; p<0,05). Pagal hipoglikemijos atvejus, dapagliflozinos pasižymi retesniais hipoglikemijos atvejais nei glimepiridas (5,4 % prieš 51,5 %) [46].

Kitame klinikiniame tyроме palyginus kanaglifloziną (100 ir 300 mg) su sitagliptinu (100 mg) (pridėjus prie metformino monoterapijos), 100 mg kanagliflozinas taip pat efektyviai kaip sitagliptinas padeda mažinti HbA1c, o su 300 mg kanagliflozinu yra pasiekiamos žemesni HbA1c rodmenys.
(p<0,05), bei efektyviau kontroliuojama alkio glikemija (p<0,001). Pagal svorio pokyčius, kanagliflozinas (100 ir 300 mg) labiau padeda mažinti kūno svorį nei sitagliptinas (p<0,001). Tačiau hipoglikemijos atvejai ir lytinių takų infekcijos rečiau pasitaikė su sitagliptinu [47].

3.4.2 Saugumas

Kaip ir kitų 2CD vaistų terapijos, SGLT-2 inhibitoriai turi šalutinių poveikių ir jų paskyrimas, kaip ir kitų antidiabetinių vaistų, turi būti adekvatus, įvertinant naudos ir rizikos santykį. Daugumos antidiabetinių vaistų šalutiniai poveikiai yra hipoglikemijos ir kūno svorio padidėjimas. Kadangi SLGT-2 inhibitoriai neskatina insulino sekrecijos ir neslopina gliukagono išskyrimo kepenyse, jie nėra susiję su hipoglikemijos atsidimui ir yra siejami su sumažėjusi kūno svoriu [48].

Taip pat dėl šios grupės vaistų veikimo mechanizmo šalinti glikozės perteklių su šlapimu yra sudaroma palanki terpė bakterijų ir grybelių dauginimuisi [49]. Todėl šlapimo takų ir lytinių organų infekcijų atsidarimo galimybės su šios klasės vaistais buvo įvertintos klinikiniais tyrimais. Penki dėpapagliflozino klinikinių tyrimų atskleidė, kad vidutiniškai 7,9 proc. pacientams, vartojantiems, vartojantiems dėpapaglifloziną, atsirado bakterinės ar grybelinės lytinių organų infekcijos simptomai, palyginti su iki 5 proc. placebo vidurkiu [50-54]. Klinikiniame tyроме palyginus dėpapaglifloziną su glipizidu pagal šlapimo takų infekcijas (pridėjus prie metformino monoterapijos) didesnis dažnis buvo įsikūręs su dėpapagliflozinu (atitinkamai 7,4 % prieš 4,2 %, p<0,05) [55]. Taip pat viename dėpapagliflozino klinikiniame tyроме buvo nustatyti du pielonefrito atvejai, kurie buvo išgydyti antibiotikų pagalba nenutraukus dėpapagliflozino vartojimo [56].

Įrodyma, kad empagliflozinas padidina šlapimo takų ir lytinių organų infekcijų tikimybę nei kiti antidiabetiniai preparatai. Vienas klinikinis tyrimas paskelbė, kad 3,8 – 12,7 % pacientų, vartojusių emaglifloziną su metforminu patyrė šlapimo takų infekcijas, palyginti su 3,6 % metformino ir 12,5 % sitagliptino monoterapijomis [57]. Tik tolimesi klinikinių tyrimų leis tiksliau įvertinti rizikos faktorius, kurie lemia šių infekcijų atsidarimą.

Yra įrodyma, kad SGLT-2 inhibitoriai veiksmingai mažina kūno svorį ir sistolinę kraujo spaudimą [58]. Tačiau turimi klinikiniai duomenys nesuteikia informacijos apie tai, ar šios grupės vaistai tikrai sumažins nepageidaujamų reakcijų širdies ir kraujagyslių sistemoje atsidarimą. Taip pat verta paminėti, kad gydant SGLT-2 inhibitoriais gali padidėti mažo tankio lipoproteinų kiekis (MTL), bet tuo pačiu didėja ir didelio tankio lipoproteinų kiekis (DTL) [59-61].
4. TYRIMO METODIKA IR METODAI

4.1 Tyrimo metadas

Naudojami empiriniai analizės metodai. Buvo paruošta ir surinkta anketinė apklausa (žr. 1 priedas). Atliktos cukriniu diabetu sergančių pacientų apklauos siekiant palyginti pasitenkinimą gydymu skirtingų farmakoterapinių grupių antidiabetiniais vaistais. Kaip tyrimo metadas anketinė apklaua buvo pasirinkta, nes tai leidžia su nedidelėmis lėšų sąnaudomis apklausti tiriamos populiacijos reprezentatyvios imties elementus.

**Tyrimo objektas** – naujos ir senos kartos farmakoterapinių grupių antidiabetiniai preparatai.

4.2 Tyrimo instrumentas


4.3 Tyrimo organizavimas ir vykdymas

Tyrimas atliktas Kauno “Dainavos, poliklinikoje, “Camelia, vaistinėse Kaune (Gedimino g. 34 ir V. Krevės pr. 8), Kauno diabetikų klube “INSULNA,“ Kauno diabetikų bendrijose “Aronija,“ ir Lietuvos diabeto asociacijoje Vilniuje. Pacientų anketinę apklaują atliko magistrantai ir apmokyti tyrėjai – vaistininkės, dirbančios “Camelia, vaistinėse Kaune. Pacientai apklausti naudojant anoniminį
klausimyną, gavus sutikimą naudoti surinktą informaciją ir paaiškinus apklausos bei būsimo tyrimo tikslą. Iš viso buvo išdalinta 500 ankétų, tinkamos statistinei analizėi grįžo 384 ankétos, atsakymo dažnis – 76,5 proc.

4.4 Tiriamųjų atranka ir imties skaičiavimas

Tyrimas vyko 2015 rugsėjo – 2016 sausio mėnesiais. Pacientų įtraukimo į tyrimą kriterijai:
• serga antro tipo cukriniu diabetu;
• pasirašė sutikimą dalyvauti tyроме;

Lietuvos sveikatos apsaugos ministerijos duomenimis, cukriniu diabetu serga 231,000 Lietuvos gyventojų, iš kurių 90% turi antro tipo diabetą. Tyrimui reikalinga imtis buvo apskaičiuota pagal Pianotto formulę:

\[ n=\frac{1}{(\Delta^2+1/N)} \]

kur:
\( n \) – respondentų skaičius, kuriuos būtina apklausti;
\( \Delta \) - paklaidos dydis (rezultatai įvertinti su 5 proc. paklaida);
\( N \) – generalinės visumos dydis.

Nustatyta, kad į tyrimą įtraukti 382 pacientų.

4.5 Tyrimo etika

Tyrimui atlikti Kauno “Dainavos., poliklinikoje, “Camelia., vaistinėse Kaune (Gedimino g. 34 ir V. Krevės pr. 8), Kauno diabetikų klube “INSULNA., Kauno diabetikų bendrijose “Aronija., ir Lietuvos diabeto asociacijoje Vilniuje buvo gautas leidimas iš LSMU bioetikos centro vadovės bei išvardintų įstaigų vadovų raštiški sutikimai.

Tyrimo metu laikytasi konfidentalumo, pacientų anketinė apklausa anoniminė, klausimynai kodouti. Kadangi jokios interveicijos nebuvo taikyta, tiriamieji nepatyrę rizikos, ar žalos. Nepatogumų galėjo sukelti skiriamas laikas anketos klausimyno užpildymui.
4.6 Statistinė duomenų analizė


Dviejų požymių nepriklausomumui tikrinti buvo naudojamas Chi kvadrato kriterijus ($\chi^2$ kriterijaus reikšmė). Chi kvadrato kriterijus labai dažnai naudojamas anketinių apklausų duomenų analizei. Jei reikia nustatyti, ar stebimi kokybiniai kintamieji yra nepriklausomi ar priklausomi, galime taikyti šį kriterijų. Daugiau kaip dviejų nepriklausomų imčių parametrinių kintamųjų vidutinėms reikšmėms palyginti naudojamas One-way Anova testas. Statistiškai patikimu rezultatu laikoma reikšmė, kai $p < 0,05$.

4.7 Tiriamųjų charakteristika ir preparatų vartojamas

Tyrimo metu buvo surinktos 384 anketos. Tyrine dalyvavо 261 (68,0 %) moterys ir 123 (32 %) vyrai.

Respondentų vidutinis amžius buvo 66,7 (nuo 45 iki 90) metai. Daugiausiai tyrine dalyvavo 60 – 74 (42,7 %) metų respondentai. 45 – 59 metų ir 75 – 90 metų respondentų skaičius buvo panašus (atitinkamai 28,4 % ir 28,9 %). 3 pav. pateikiamas respondentų pasiskirstymas pagal amžių grupes:
Vidutinis respondentų sirgimo antro tipo diabetu laikas buvo 9,8 (nuo 1 iki 34) metai. Tyrome daugiausiai dalyvavo trumpą laiko tarpą sergantys respondentai (1-10 m.) – 63,8 %. 11 – 20 metus serga 32,29 % respondentų, 21 – 34 metus – 3,91 %. 4 pav. pateikiamas respondentų pasiskirstymas pagal sirgimo antro tipo diabetu laiką:

4 pav. Respondentų pasiskirstymas pagal sirgimo antro tipo diabetu laiką
Pagal vartojamus vaistų derinius, 151 respondentų vartoja senų farmakoterapiinių grupių antidiabetinių vaistų derinius (metforminas, sulfonilkarbamidai), 132 respondentų derinyje prie senos kartos preparatų vartoja dipeptidilpeptidazės – 4 inhibitorius, inkretinų (GLP-1) analogus – 101 respondentai. 5 – 7 pav. pavaizduotas tikslus respondentų skaičius pagal vartojamus vaistų derinius:

**5 pav. Respondentų skaičius pagal vartojamus senų farmakoterapiinių grupių vaistinius preparatus.**

**6 pav. Respondentų skaičius pagal vartojamus senų farmakoterapiinių grupių vaistinius preparatus su DPP-4 inhibitoriais.**
7 pav. Respondentų skaičius pagal vartojamus senų farmakoterapinių grupių vaistinius preparatus su GLP-1 mimetikais.
5. REZULTATAI TATAI IR JŲ APTARIMAS

5.1 Pacientų sveikatos būklės vertinimas


Buvo analizuojama kaip pasitenkinimas gydymu yra susijęs su vartojamais vaistų deriniais. Nagrinėjant sveikatos būklės vertinimą pagal vartojamus vaistus pastebėta, kad respondentai, vartojantys DPP-4+MET+SK derinį statistiškai reikšmingai yra labiau patenkinti savo sveikatos būkle negu tie, kurie vartoja senos kartos vaistinius preparatus (MET (p=0,024), SK (p=0,032), MET+SK (p=0,045)) ir GLP-1+MET+SK derinį (p=0,035).

![8 pav. Vidutinis sveikatos vertinimas (1 – labia prastai, 5 – labia gerai)](image)

Tyrimo metu taip pat buvo įvertinta kaip kito sveikata į gydymą įtraukus naujus kartos preparatą (DPP-4 inhibitorių ar GLP-1 mimetiką). Jokių statistiškai reikšmingų skirtumų nebuvo nustatyta tarp DPP-4 inhibitorių ir GLP-1 mimetikų.

Nustatyta, kad pacientai, vartojantys senos kartos vaistinius preparatus (9 pav.), dažniausiai sveikatą vertina vidutiniškai – niekuo nesiskundžia, bet ir nesijaučia gerai (MET – 46,6 %, SK – 42,9 %, MET+SK – 49,2 %). Taip pat daugiau nei trečdalis kiekvienos grupės respondentų nurodė, kad
jaučiasi gerai vartodami senos kartos vaistinius preparatus (MET – 41,4 %, SK – 32,1 %, MET+SK – 38,5 %), ko sekoje ir pasitenkinimas gydymu turėtų būti geras. Tačiau labai gerai besijaučiančių respondentų buvo aptikta tik sulfonilkarbamidų grupėje (3,6 %). Teigiamai (gerai ar labai gerai) sveikatą vertinančių deriniuose su MET yra 41,4 %, SK – 35,7 % ir MET+SK – 38,5 %. Atlikus statistinę duomenų analizę nustatyta statistiška reikšminga priklausomybė tarp senos kartos vaistų (metformino ir sulfonilkarbamidų) ir pacientų sveikatos pasitenkinimų ($\chi^2 = 9,032, p < 0,05$).

Respondentai, vartojantys deriniuose ir dipeptidilpeptidazės – 4 inhibitorius, savo sveikatą vertina įvairiai (10 pav.). Didžioji dalis respondentų, vartojančių DPP-4 inhibitorius derinėje su metforminu ir metforminu + sulfonilkarbamidu deriniu, savo sveikatą vertina vidutiniškai (MET – 32,1 %, MET+SK – 38,4 %) arba gerai (MET – 35,7 %, MET+SK – 37,0 %). Taip pat daugiau kaip pusė derinėje su sulfonilkarbamidais sveikatą vertina vidutiniškai (51,6 %). Teigiamai (gerai ar labai gerai) sveikatą vertinančių deriniuose su MET yra 53,6 %, SK – 38,7 % ir MET+SK – 52,1 %. Atlikus statistinę duomenų analizę nustatyta statistiškai reikšminga priklausomybė tarp DPP-4 inhibitorių vartojimo deriniuose (su MET, SK IR MET+SK) ir pacientų sveikatos pasitenkinimui ($\chi^2 = 5,063, p < 0,05$).
10 paveikslėlis. Sveikatos vertinimas su DPP-4 inhibitoriais

Pasiteiravus respondentų, kaip sveikata pakito įtraukus DPP-4 inhibitorių (11 pav.), daugiau kaip pusė, vartojančių Januvia (sitagliptinas) ar Onglyza (saksagliptinas), teigia, kad savijauta pagerėjo (Januvia – 60 %, Onglyza – 52,6 %). Taip pat daugiau kaip trečdalis respondentų nurodė, kad savijauta nepakito (Januvia – 38,7 %, Onglyza – 38,6 %). Tuo tarpu beveik tik kas dešimtas Onglyza vartojantis respondentas teigia, kad savijauta pablogėjo (8,8 %). Atlikus statistinę duomenų analizę, nenustatyta statistiškai reikšminga priklausomybė tarp DPP-4 inhibitorių vartojimo deriniuose ir pacientų sveikatos pokyčio vertinimu pridėjus DPP-4 inhibitorių ($\chi^2 = 13,884$, p > 0,05).

11 paveikslėlis. Sveikatos pokytis pridėjus DPP-4 inhibitorius.

Išanalizavus sveikatos vertinimą su GLP-1 mimetikais, nustatyta, kad didelė dalis pacientų dažniausiai jaučiasi vidutiniškai arba gerai (12 pav.). Vidutiniškai savo sveikatą vertina daugiau kaip
trečdalis respondentų, vartojančių GLP-1 mimetikus derinyje su metforminu, sulfaniškarbamidu ir metforminu+sulfaniškarbamidu (MET – 38,9 %, SK – 41,9 %, MET+SK – 30,8 %). Gerai sveikatą vertinančių respondentų su metforminu buvo 27,8 %, sulfaniškarbamidu – 35,5 %, metforminu+sulfaniškarbamidu – 32,7 %. Teigiamai (gerai ar labai gerai) sveikatą vertinančių deriniuose su MET yra 38,9 %, SK – 45,2 % ir MET+SK – 42,3 %. Atlikus statistinę duomenų analizę, nustatyta statistiškai reikšminga priklausomybė tarp GLP-1 mimetikų vartojimo deriniuose ir pacientų sveikatos pasitenkinimu ($\chi^2 = 2,948$, p < 0,05).

12 paveikslėlis. Sveikatos vertinimas su GLP-1 mimetikais

Respondentų paklausius kaip pakito sveikata įtraukus GLP-1 mimetiką (13 pav.), 51,9 % vartojančių Byetta (eksenatidas) ir 64,3 % Bydureon (eksenatidas) nurodė, kad savijauta pagerėjo, o 66,7 % Lyxumia (liksisenatidas) vartojančių respondentų nurodė, kad savijauta nepakito. Pastebėta, kad tik labai maža respondentų dalis nurodė apie pablogėjusią savijautą (Byetta – 2 %, Bydureon – 7,1 %, Lyxumia – 4,8 %). Atlikus statistinę duomenų analizę, nenustatyta statistiškai reikšminga priklausomybė tarp GLP-1 mimetikų vartojimo deriniuose ir respondentų sveikatos pokyčio vertinimu pridėjus GLP-1 mimetiką ($\chi^2 = 5,377$, p > 0,05).
Susumavus gautus rezultatus (14 pav.) galima teigti, kad DPP-4 inhibitorius vartojantys respondentai, dėl didelio pasitenkinimo sveikata (labai gerai ar gerai) (išskyrus derinyje su SK) (su MET – 53,6 %, SK – 38,7 %, MET+SK – 52,1 %), drausmingai gali laikytis gydymo rėžimo, kuomet su GLP-1 mimetikais, kur respondentų pasitenkinimas sveikata yra kur kas mažesnis (MET – 38,9 %, SK – 45,2 %, MET+SK – 42,3 %), gydymo nurodymų gali sektis sunkiau laikytis. Mažiausias pasitenkinimas teigiama sveikata nustatytas su senos kartos preparatais (SK – 35,7 %, MET+SK – 38,7 %), išskyrus metformino monoterapiją, kurio teigiamas pasitenkinimas sveikata (41,4 %) yra didesnis už DPP-4+SK (38,7 %) ir GLP-1+MET+SK (45,2 %) derinius.

14 paveikslėlis. Teigiamas sveikatos vertinimas.
5.2 Metformino toleravimas

Siekiant išsiaiškinti kiek respondentų toleruoja metformino, buvo paklausta, ar teko nutraukti vaisto vartojimą dėl blogos savijautos: pykinimo, viduriavimo, pilvo skausmų ar kitų negalavimų. Išanalizavus gautus rezultatus (15 pav.) pastebima, kad beveik kas ketvirtas respondentas (23,2 %) atsakė, kad teko nutraukti metformino vartojimą, nes negalėjo jo toleruoti.

15 paveikslėlis. Metformino toleravimas

5.3 Glikemijos kontrolė

Glikemijos kontrolė yra svarbus, pacientų pasitenkinimą lemiantis veiksny – kuo prastesnė kontrolė (didesnė glikuoto hemoglobino koncentracija), tuo mažesnis pasitenkinimas gydymu gali atsirasti [62,63]. Todėl, siekiant išsiaiškinti koks galima respondentų pasitenkinimas vaistais pagal glikemijos kontrolę, buvo klausyta: „Ar pakankama glikemijos kontrolė?“.

Kaip pacientai vertina glikemijos kontrolę buvo analizuojama pagal vartojamus vaistinius preparatus. Pastebėta, kad respondentai, vartojantys DPP-4+MET+SK derinių, pakankamą glikemijos kontrolę vertina statistiškai reikšmingai dažniau nei vartojantys GLP-1+MET+SK (p=0,048) ir GLP-1+MET (p=0,037) derinius (16 pav.). Taip pat statistiškai reikšmingai nustatyta, kad GLP-1+SK derinių vartojantys respondentai yra labiau patenkinti pakankama glikemija nei vartojantys GLP-1+MET (p=0,046) ir GLP-1+MET+SK (p=0,033) derinius. Statistiškai reikšmingų skirtumų su senos kartos vaistais (metforminu ir sulfonilkarbamidais) aptikta nebuvo, ką iš to galima teigti, kad naujos kartos
GLP-1 mimetikai ir DPP-4 inhibitoriai) preparatai statistiškai reikšmingai nesiskiria pagal glikemijos kontrolės vertinimą palyginus su senesniais antidiabetiniais preparatais (metforminu ir sulfonilkarbamidais).

16 paveikslėlis. Respondentų teigiamas vertinimas pakankama glikemijos kontrolė. 

Tyrimo metu pastebėta, kad daugiau kaip trečdalis respondentų, vartojančių senos kartos vaistinius preparatus, teigė, kad glikemijos kontrolė nėra pakankama (MET – 32,8 %, SK – 35,7 %, MET+SK – 35,4 %) (1 lentelė). Atlikus statistinį duomenų analizę, nustatyta statistiškai reikšminga priklausomybė tarp senos kartos vaistinių preparatų vartojimo ir respondentų glikemijos kontrolės ($\chi^2 = 0,118$, p < 0,05).

Išanalizavus DPP-4 inhibitorius vartojančių respondentų atsakymus, pastebėta, kad su DPP-4 inhibitoriais gerą glikemijos kontrolę respondentai pasiekią dažniau (2 lentelė) nei su senos kartos preparatais (1 lentelė). Palyginus su senos kartos preparatais, mažiau kaip trečdalis DPP-4 inhibitorius vartojančių respondentų skundėsi nepakankama glikemijos kontrolė. Atlikus statistinį duomenų analizę, nenustatyta statistiškai reikšminga priklausomybė tarp DPP-4 inhibitorių vartojimo deriniuose ir respondentų glikemijos kontrolės ($\chi^2 = 0,847$, p > 0,05).

Palyginus su senos kartos preparatais ir DPP-4 inhibitoriais (1 ir 2 lentelė), GLP-1 mimetikus vartojantys respondentai dažniausiai skūsdavos nepakankama gliukozės kontrolė su metforminu ir metformino + sulfonilkarbamido deriniu (3 lentelė). Tačiau derinėje su sulfonilkarbamidais nepakankama glikemijos kontrolė skundėsi kur kas mažesnė dalis respondentų, nei vartojantys senos kartos preparatus (SK). Atlikus statistinį duomenų analizę, nustatyta statistiškai reikšminga

![Diagrama](image.png)
priklausomybę tarp GLP-1 mimetikų vartojimo deriniuose ir respondentų glikemijos kontrolės ($\chi^2 = 5,393, p < 0,05$).

1 lentelė. Respondentų glikemijos kontrolės vertinimas su senos kartos vaistiniais preparatais.

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Pakankama</th>
<th>Nepakankama</th>
<th>Iš viso</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>MET</td>
<td>39 (67,2 %)</td>
<td>19 (32,8 %)</td>
<td>58 (100 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>SK</td>
<td>18 (64,3 %)</td>
<td>10 (35,7 %)</td>
<td>28 (100 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>MET+SK</td>
<td>42 (64,6 %)</td>
<td>23 (35,4 %)</td>
<td>65 (100 %)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

2 lentelė. Respondentų glikemijos kontrolės vertinimas su DPP-4 inhibitoriais

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Pakankama</th>
<th>Nepakankama</th>
<th>Iš viso</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>MET</td>
<td>20 (71,4 %)</td>
<td>8 (22,6 %)</td>
<td>28 (100 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>SK</td>
<td>23 (74,2 %)</td>
<td>8 (25,8 %)</td>
<td>31 (100 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>MET+SK</td>
<td>58 (79,5 %)</td>
<td>15 (20,5 %)</td>
<td>73 (100 %)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

3 lentelė. Respondentų glikemijos kontrolės vertinimas su GLP-1 mimetikais

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Pakankama</th>
<th>Nepakankama</th>
<th>Iš viso</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>MET</td>
<td>10 (55,6 %)</td>
<td>8 (44,4 %)</td>
<td>18 (100 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>SK</td>
<td>24 (77,4 %)</td>
<td>7 (22,6 %)</td>
<td>31 (100 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>MET+SK</td>
<td>27 (52,9 %)</td>
<td>25 (48,1 %)</td>
<td>52 (100 %)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Kitas svarbus aspektas, kuris tyriime buvo įvertintas – glikemijos pokytis pridėjus naujus kartos vaistinių preparatą (DPP-4 inhibitorių ar GLP-1 mimetiką). Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp GLP-1 mimetikų ir DPP-4 inhibitorių aptiktą nebuvo.

Norėdami išsiaiškinti, kaip glikemijos kontrolė kito respondentams pridėjus naujus kartos preparatą (GLP-1 mimetiką ir DPP-4 inhibitorių) buvo klausiama, ar buvo pakitus glikemijos glikemijos kontrolė į gydymą įtraukus DPP-4 inhibitorių ar GLP-1 mimetiką.

Išanalizavus gautus rezultatus nustatyta, kad tiek iš DPP-4 inhibitorius, tiek iš GLP-1 mimetikų vartojančių respondentų, vos vienas iš Onglyza (saksagliptinas) ir Lyxumia (liksisenatidas) grupės skundėsi pablogėjusia glikemijos kontrolė (17 pav.). Taip pat didžiausia dalis kiekvienos vaisto grupės respondentų nurodė, kad glikemijos kontrolė pridėjus naują vaistą pagerėjo. Atlikus statistinę duomenų analizę nustatyta statistiškai reikšminga priklausomybė tarp naujos kartos vaistų (DPP-4
inhibitorių ir GLP-1 mimetikų) vartojimo deriniuose ir respondentų glikemijos kontrolės pokyčių ($\chi^2 = 14,117 \ p < 0,050$).

<table>
<thead>
<tr>
<th>Lyxumia (likisenatidas)</th>
<th>4,80%</th>
<th>38,10%</th>
<th>57,10%</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Bydureon (eksenatidas)</td>
<td>10,70%</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Byetta (eksenatidas)</td>
<td>25,00%</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Onglyza (saksaglupīnas)</td>
<td>1,80%</td>
<td>38,60%</td>
<td>59,60%</td>
</tr>
<tr>
<td>Januvia (sitagliptinas)</td>
<td>25,30%</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

17 paveikslėlis. Glikemijos kontrolės pokytis pridėjus DPP-4 inhibitorių ar GLP-1 mimetiką.

Išanalizavus rezultatus nustatyta, kad respondentai dažniausiai gliukozę matuoja 1-2 kartus per dieną arba 1-2 kartus per savaitę (atitinkamai 21,4 ir 21,6 %) (6 lentelė). Kaip būdą gliukozei matuoti pasirinkimas beveik lygus – respondentams tyrimo gliukozės būdas neturi didelės reikšmės (7 lentelė)

| 6 lentelė. Gliukozės matavimo dažnis |
|-----------------------------------|--------|
| 1-2 kartus per dieną              | 82 (21,4 %) |
| Kas 3 mėnesius                    | 41 (10,7 %) |
| 1-2 kartus per savaitę            | 83 (21,6 %) |
| 3-4 kartus per savaitę            | 39 (10,2 %) |
| Kas trečią dieną                   | 19 (4,9 %) |
| Kas antrą dieną                    | 17 (4,4 %) |
| 2-3 kartus per savaitę            | 19 (4,9 %) |
| 1-2 kartus per mėnesį             | 6 (1,6 %)  |
| Kita                              | 36 (9,4 %)  |
5.4 Hipoglikemijų atvejai

Gliukozė yra pagrindinis energijos šaltinis visame organizme ir vienintelis medžiagų apykaitos šaltinis smegenyse, todėl atsiras hipoglikemijai kyla pavoju ne tik žmogaus sveikatai, bet ir gyvybei [64].

Hipoglikemijų atvejai taip pat turi didelį įtaką pacientų pasitenkinimui antidiabetiniais vaistais bei ypač gydymo rėžimo laikymosi. Pacientų, kurie dažnai patiria ar jau yra patyrę hipoglikemiją, pasitenkinimas gydymu būna mažesnis, nei tų, kurie dar nepatyrę hipoglikemijos. Hipoglikemijos atvejų turėję pacientai rečiau laikosi nurodyto gydymo rėžimo, nes ima abejoti vaistų teikiamą naudą [65,66]. Kadangi kiekvienas respondentas hipoglikemiją suvokia subjektyviai, buvo klausinta: „kiek dažnai Jums pasitaiko hipoglikemijos atvejų?“

Metforminą vartojantys respondentai rečiausiai skundžiasi hipoglikemijos atvejais. Net 60,3 % metforminą vartojančių respondentų teigė, kad hipoglikemijų atvejai pasitaiko ne kartą per metus (18 paveikslėlis). Taip pat didesnė dalis respondentų, vartojančių metformino ir sulfonilkarbamido derinį teigė, kad hipoglikemijų atvejai pasitaiko ne kartą per metus (46,2 %). Sulfonilkarbamidus vartojančių respondentų atsakymai pasiskirstė įvairiai – daugiausiai respondentų atsakė, kad hipoglikemija pasireiškia bent kartą per pusmetį ar rečiau nei kartą per metus (po 28,6 %), ketvirtadalis (25 %) apklaustųjų teigė, kad hipoglikemija pasireiškia bent kartą per metus. Palyginus su metforminą ir derinyje metforminą ir sulfonilkarbamidą vartojančiais, didelė dalis respondentų, sulfonilkarbamido grupėje nurodė, kad hipoglikemijų atvejai jiems pasireiškia kas mėnesį ar dažniau (MET – 6,9 %, SK – 17,9 %, MET+SK – 9,2 %). Atlikus statistinę duomenų analizę, nustatyta statistiškai reikšminga priklausomybė tarp senos kartos vaistinių preparatų vartojimo ir hipoglikemijos atvejų ($\chi^2 = 9,163, p < 0,05$).
Palyginus senos kartos (metforminas, sulfonilkarbamidai) preparatus (18 pav.) su naujos (DPP-4 ir GLP-1) kartos preparatais (19 ir 20 pav.), pastebima, kad su sulfonilkarbamidais tiek monoterapijoje, tiek deriniuose hipoglikemijos atvejai yra dažnesni, kas gali įtakoti galimai mažesnį pasitenkinimą gydymu. Rečiausios hipoglikemijos yra siejamos vartojant metforminą monoterapijoje ir deriniuose, kas sąlygoja ir galimai didesnį pasitenkinimą gydymu. Naujos kartos preparatai (DPP-4 inhibitoriai, GLP-1 mimetikai) tarpusavyje hipoglikemijos atvejų dažniau nei per metus, rečiausios siejamos derinyje su metforminu. Taip pat buvo nustatytas statistiškai reikšmingas ryšys tarp naujos kartos vaistų vartojimo ir hipoglikemijos atvejų (DPP-4 – $\chi^2 = 11,2$, $p < 0,05$; GLP-1 – $\chi^2 = 9,02$, $p < 0,05$).

Paveikslėlis 18. Hipoglikemijų atvejai su senos kartos vaistiniais preparatais

Didelė dalis DPP-4 inhibitorių vartojusių respondentų (Onglyza (saksagliptinas), Januvia (sitagliptinas)) teigė, kad hipoglikemijos atvejų dažnis nepakito (Januvia – 72 %, Onglyza – 61,4 %) (21 pav.). Taip pat nei vienas respondentas nenurodė apie padažnėjusius hipoglikemijos atvejus. Atlikus statistinę duomenų analizę, nustatyta statistiškai reikšminga priklausomybė tarp DPP-4 inhibitorių vartojimo deriniuose ir respondentų hipoglikemijos atvejų dažnio pokyčio ($\chi^2 = 23,546$, $p < 0,05$).
Palyginus su GLP-1 mimetikus vartojusių respondentų atsakymus, nei vienas respondentas taip pat nenurodė apie padažnėjusius hipoglikemijos atvejus (22 pav.). Daugiau kaip pusė iš kiekvienos grupės (Byetta (eksenatidas), Bydureon (eksenatidas), Lyxumia (liksisenatidas)) respondentų nurodė apie nepakitusį hipoglikemijos dažnį (Byetta – 53,8 %, Bydureon – 57,1 %, Lyxumia – 66,7 %). Atliekus statistinę duomenų analizę, nustatyta statistiškai reikšminga priklausomybė tarp GLP-1 mimetikų vartojimo deriniuose ir respondentų hipoglikemijos atvejų dažnio pokyčio ($\chi^2 = 24,49, p < 0,05$).

![Diagrama](image.png)

**22 paveikslielis. Hipoglikemijos atvejai pridėjus GLP-1 mimetiką**

Taip pat respondentų buvo klausyama kokiu būdu jiems pasireiškia hipoglikemija? Dažniausiai respondentai kaip hipoglikemijos simptomus įvardija silpnumą (38,1 %), prakaitavimą (13,4 %) ir drebulį (11,5 %) (11 lentelė). Pagal gautus rezultatus galima spręsti, kad respondentų žinių apie hipoglikemijos simptomus yra labai blogos, nes žino vos kelis pagrindinius simptomus – silpnumas, prakaitavimas, nuovargis, drebulys. Buvo ir dalis respondentų, kurie nieko nežinojo apie hipoglikemijos simptomus – vieni aiškiai atskakė, kad nežino (1,4 %) kiti minėjo, kad būna aiškų tik atlikus kraujo tyrimą (2,9 %). Tai rodo, kad pacientai yra prastai susipažinę su savo liga ir jos komplikacijomis, kas gali įtakoti ir gydymo saugumą. Pagrindiniai hipoglikemijos simptomai – galvos svaigimas, galvos skausmas silpnumas, padidėjęs širdies susitraukimų dažnis, dėmesio koncentracijos sutrikimai, nuotaikų kaita, nuovargis, pažeinimo sutrikimas, parestezijos, dvejinimasis akyse, kalbos sutrikimas, mieguistumas, sąmonės aptemimas, koma, traukuliai, prakaitavimas, alksis, pykinimas, vėmimas [67].
11 lentelė. Hipoglikemijos simptomai

<table>
<thead>
<tr>
<th>Symptom</th>
<th>Count (Percentage)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Prakaitavimas</td>
<td>69 (13,4 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Silpnumas</td>
<td>196 (38,1 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Drebulys</td>
<td>59 (11,5 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Akyse tamsu/mirgėjimas</td>
<td>29 (5,6 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Atlikus krauo tyrimą</td>
<td>15 (2,9 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Nebuvo</td>
<td>49 (9,5 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Nežino</td>
<td>7 (1,4 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Alkis</td>
<td>15 (2,9 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Svaigsta galva</td>
<td>45 (8,8 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Kita</td>
<td>30 (5,8 %)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

5.5 DPP-4 inhibitorių ir GLP-1 mimetikų poveikis svoriui

Pagal esamus klinikinius tyrimus tiek GLP-1 mimetikai, tiek DPP-4 inhibitoriai padeda mažinti kūno svorį. (12 lentelė) [68,69]. Palyginus su apklausoje dalyvavusių respondentų atsakymais (13 lentelė), net trys ketvirtadaliai DPP-4 inhibitorius vartojantys respondentai (75 %) nurodė, kad svoris jiems nepakito, ir 15,9 % nurodė, kad svoris jiems padidėjo. GLP-1 mimetikus vartojančių didžioji dalis nurodė, kad pridėjus GLP-1 svoris sumažėjo (64,4 %), o 34,7 % teigė nepajutę jokio pokyčio. Atlikus stastinę duomenų analizę, nustatyta statistiškai reikšminga priklausomybę tarp naujos kartos vaistų (DPP-4 inhibitorių ir GLP-1 mimetikų) vartojimo ir respondentų svorio kitimu ($\chi^2 = 82,567 , p < 0,05$).

12 lentelė. Klinikinių tyrimų rezultatai su DPP-4 inhibitoriais ir GLP-1 mimetikais ($p < 0,05$) (25,26)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Vaistas</th>
<th>Pakitusio svorio vidurkis palyginus su placebu (kg)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Eksenatidas 2mg (GLP-1)</td>
<td>-1,62</td>
</tr>
<tr>
<td>Eksenatidas 20 µg (GLP-1)</td>
<td>-1,37</td>
</tr>
<tr>
<td>Sitagliptinas (DPP-4)</td>
<td>-0,88</td>
</tr>
<tr>
<td>Saksagliptinas (DPP-4)</td>
<td>-1,5</td>
</tr>
</tbody>
</table>
5.6 DPP-4 inhibitorių ir GLP-1 mimetikų šalutinių poveikių pasireiškimas

Siekiant išsiaiškinti, ar respondentai buvo patyrę šalutinių poveikių pradėjus vartoti naujos kartos vaistus (DPP-4 inhibitorius, GLP-1 mimetikus), anketoję buvo klausiamai: „Ar pradėjus papildomai vartoti vaistus, pasitaikė naują sveikatos sutrikimų?” Jei atsakydavo taip, tai būdavo prašoma įvardinti kokie sutrikimai pasireiškė. Susumavus gautus atsakymus (14 lentelė) pastebima, kad šalutinių reakcijų dažnis tarp respondentų nebuvо didelis abejoje grupėse (DPP-4 inhibitorių – 6,8 %, GLP-1 – 3 %). Šalutiniai poveikiai su DPP-4 inhibitoriais buvo šlapimo takų infekciją (1), pilvo skausmas (3), galvos skausmas (2) ir svaigimas (3). GLP-1 vartojantys skundėsi virškinamojo trakto sutrikimais – pykinimas, vėmimas (2), viduriavimas (1). Atlikus statistinę duomenų analizę, nenustatyta statistiškai reikšminga priklausomybė tarp naujos kartos vaistų (DPP-4 inhibitorių ir GLP-1 mimetikų) vartojimo ir šalutinių poveikių pasireiškimo ($\chi^2 = 1,734$, $p > 0,05$).

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Taip (padidėjo)</th>
<th>Taip (sumažėjo)</th>
<th>Ne</th>
<th>Iš viso</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>DPP-4</td>
<td>21 (15,9 %)</td>
<td>12 (9,1 %)</td>
<td>99 (75,0 %)</td>
<td>132 (100 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>GLP-1</td>
<td>1 (1,0 %)</td>
<td>65 (64,4 %)</td>
<td>35 (34,7 %)</td>
<td>101 (100 %)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

5.7 Vartojimo patogumo vertinimas

Vaistų vartojimo patogumas yra neatsiejamas pacientų pasitenkinimo veiksnys, galintis parodyti ar pacientai tiksliai laikosi paskirtų medikamentinio kurso. Siekiant sužinoti ar respondentam yra patogu vartoti vaistų derinius, anketoję buvo klausiamai: „Ar patogu vartoti esamus vaistus?”

Susumavus gautus atsakymus pastebima, kad tiek senos (MET, SK), tiek naujos kartos vaistai (DPP-4 inhibitoriai, GLP-1 mimetikai) respondentams yra patogūs vartoti – gydymo rėžimas didelėi dalai respondentų yra priimtinas. Iš to galima spręsti, kad vartojimo patogumas neigiamai neturėtų įtakoti pasitenkinimo gydymu. (23 pav.). Taip pat stebėtina, kad GLP-1 mimetikai, kurie yra
injekcijose, yra gerai vertinami respondentų – net 89,5 % nurodė, kad šios klasės vaistai yra patogūs vartoti. Tai rodo, kad respondentams injekuojamos vaistų formos taip pat yra priimtinos vartoti ir netrikdo gyvenimo kokybės. Atlikus statistinę duomenų analizę, nenustatyta statistiškai reikšminga priklausomybė tarp vaistinių preparatų vartojimo ir jų vartojimo patogumo ($\chi^2 = 3,717, p > 0,05$).

Taip pat tyrimo metu respondentų buvo klausiana, kaip mano, kokios naudos Jūsų sveikatai duoda vaistų nuo diabeto vartojimas? Išanalizavus gautus atsakymus (15 lentelė) nustatyta, kad pacientų žinios apie vartojamus vaistus yra labai abstraktios – didžioji respondentų (25 %) mano, kad vaistai tiesiog padeda jiems sureguliuoti gliukozės kiekį, ar apsaugo nuo komplikacijų (7,3 %). Tai rodo, kad respondentų žinios apie diabetą, jo galimas komplikacijas ir prevenciją geriamaisiais antidiabetiniais vaistais yra labai prastos. Dauguma respondentų nežino, kad gera glikemijos kontrolė gali padėti sumažinti diabeto komplikacijų atsiradimo riziką (neuropatija, nefropatija, retinopatija).

**23 paveikslėlis. Vaistinių preparatų vartojimo patogumas**

Taip pat tyrimo metu respondentų buvo klausiana, kaip mano, kokios naudos Jūsų sveikatai duoda vaistų nuo diabeto vartojimas? Išanalizavus gautus atsakymus (15 lentelė) nustatyta, kad pacientų žinios apie vartojamus vaistus yra labai abstraktios – didžioji respondentų (25 %) mano, kad vaistai tiesiog padeda jiems sureguliuoti gliukozės kiekį, ar apsaugo nuo komplikacijų (7,3 %). Tai rodo, kad respondentų žinios apie diabetą, jo galimas komplikacijas ir prevenciją geriamaisiais antidiabetiniais vaistais yra labai prastos. Dauguma respondentų nežino, kad gera glikemijos kontrolė gali padėti sumažinti diabeto komplikacijų atsiradimo riziką (neuropatija, nefropatija, retinopatija).

**15 lentelė. Respondentų nuomonę apie duodamą antidiabetinių preparatų naudą**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Reguliuoja gliukozės kiekį</th>
<th>96 (25 %)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Gerėja sveikata</td>
<td>45 (11,7 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Apsaugo nuo komplikacijų</td>
<td>28 (7,3 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Geresnė gyvenimo kokybė</td>
<td>24 (6,3 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Efektyviau kontroliuojamas diabetas</td>
<td>14 (3,6 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Duoda naudos</td>
<td>33 (8,6 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Neduoda naudos</td>
<td>7 (1,8 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Kita</td>
<td>9 (2,3 %)</td>
</tr>
<tr>
<td>Nežino</td>
<td>8 (2,1 %)</td>
</tr>
</tbody>
</table>
6. IŠVADOS

1. Naujos kartos vaistai (SGLT-2 inhibitoriai, DPP-4 inhibitoriai ir GLP-1 mimetikai) dažniausiai vartojami senesniųjų poveikių papildyti, kai pastarieji nepakankamai veiksmingai reguliuoja glikemiją. Naujos kartos vaistai, skirtinai nuo sulfonilkarbamidų, nedidina kūno svorio, tačiau pranašumų prieš metforminą neturi.

2. Dėl didžiausio pasitenkinimo sveikata ir pakankama glikemijos kontrole, bei retais hipoglikemijos atvejais, su DPP-4 inhibitoriais siejamas didžiausias pasitenkinimas gydymu.

3. GLP-1 mimetikai, palyginus su sulfonilkarbamidais, dėl retesnių hipoglikemijos atvejų, ir geresniu sveikatos vertinimu, siejami su geresniu gydymo pasitenkinimu.

4. Dėl didesnio pasitenkinimo sveikata, rečiausiai hipoglikemijos atvejais ir geresne glikemijos kontrole, su metforminu siejamas geresnis pasitenkinimas gydymu nei su GLP-1 mimetikais ir sulfonilkarbamidais.

5. Respondentų žinios apie hipoglikemiją yra labai prastos, o tai gali bloginti prastą gydymo saugumą ir pasitenkinimą gydymu.
7. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Medicinos specialistai turėtų skatinti pacientus lankytis diabetikam skirtuose kursuose, kuriuose būtų pateikiami informacijai apie:
   • Cukrinio diabeto komplikacijas tokias kaip makrovaskulinės (insultas, inkstų, širdies kraujagyslių ligos) ir mikrovaskulinės (neuropatija, retinopatija, nefropatija), kadangi respondentai nežino, kad gera glikemijos kontrolė mažina diabeto komplikacijų atsiradimą;
   • Hipoglikemijos riziką vartojant vaistus. Darbo duomenimis, dauguma pacientų nežino hipoglikemijos simptomų ir požymių ir jei jie juos žinotų - greičiau atpažintų ir galbūt išvengtų dalies sunkios hipoglikemijos epizodų, kurie mažina pasitenkinimą gydymu.

2. Atsižvelgiant į literatūros duomenis, kad pasitenkinimas gydymu yra susijęs su vartojimo drausmingumu, o vartojimo drausmingumas – su veiksmingumu, gydytojui, parenkant pacientui gydymą vaistais, derėtų atsižvelgti į tai, kokio pasitenkinimo vienu ar kitu vaistu galima tikėtis.
8. LITERATŪROS SĄRAŠAS


64. Adukauskienė D, Blauzdytė J. Hipoglikemijos priežastys, diagnostika ir gydymas. 2006.


with type 2 diabetes mellitus: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) Study. Diabetes Obes Metab. 2008 m. birželio;10 Suppl 1:25–32.


9. PRIEDAI

Priedas Nr. 1

ANKETA

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Farmacijos fakulteto studentas magistrinio darbo rengimo metu atliks tyrimą, skirtą palyginti naujus ir senesnius vaistus nuo cukrinio diabeto, ir įvertinti pacientų pasitenkinimą vartojamais vaistais. Tyrimo dalyviai II tipo cukrinio diabetu sergantys pacientai. Ši anketa yra anoniminė. Surinkti duomenys bus panaudoti rengiant moksleinį darbą, visi rezultatai bus pateikiami tik apibendrinti, nebus nagrinėjami atskiri atvejai. Anonimiškumas ir gautų duomenų konfidencialumas garantuojamas.

Iškilus neiškumams tiriamasis gali kreiptis: 326889 Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas, Fiziologijos ir farmakologijos institutas.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Lytis</th>
<th>Vyras</th>
<th>Moteris</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Amžius (įrašykite)</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

1. Kaip vertinate savo sveikatos būklę skale nuo 1 iki 5 (1 – labai prastai, 5 – labai gera)?
   1  2  3  4  5

2. Kiek laiko sergate cukriniu diabetu?
   ………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………..

3. Pažymėkite, kuriuos iš šių vaistų Jūs vartojate.
   Metforminas (BG)  Diaprel (SK)  Amaryl (SK)  Glucotrol (SK)

4. Ar teko nutraukti vaisto vartojimą dėl blogos savijautos: pykinimo, viduriavimo, pilvo skausmų ar kitų negalavimų?
   Taip  Ne

5. Ar pakankama gliukozės kontrolė?
   Taip  Ne

6. Kaip dažnai ir kokiu būdu tiriate gliukozės koncentraciją?
   ………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………..

7. Kiek dažnai jums pasitaiko hipoglikemijos atvejų?
8. **Kokių būdu sužinote, kad Jums pasireiškė hipoglikemija?**

........................................................................................................................................

........................................................................................................................................

9. **Ar kartu vartojate vieną iš žemiau išvardytų medikamentų cukrinio diabeto gydymui.**

Januvia (DPP-4)          Onglyza (DPP-4)          Byetta (GLP-1)          Bydureon (GLP-1)          Lyxumia (GLP-1)

Ne (jeigu nevartojate, tai 10-14 klausimus praleiskite)
Kita ........................................................................................................................................

10. **Jeigu vartojate, kaip tai turi įtakos Jūsų sveikatai?**

Savijauta pagerėjo          Savijauta nepakito          Savijauta pablogėjo

11. **Ar pradėjus papildomai vartoti 9 klausime nurodytų vaistų, pasitaikė naujų sveikatos sutrikimų?**

Ne          Taip.          Kokie?

........................................................................................................................................

12. **Ar, pradėję papildomai vartoti 9 klausime nurodytų vaistų, pastebėjote svorio pokyčių?**

Taip (padidėjo)          Taip (sumažėjo)          Ne

13. **Ar, pradėjus papildomai vartoti 9 klausime nurodytų vaistų, pakito gliukozės kiekio kraujyje kontrolė?**

Pagerėjo          Nepakito          Pablogėjo

14. **Ar, pradėjus papildomai vartoti 9 klausime nurodytų vaistų, hipoglikemija pasireiškia dažniau ar rečiau?**

Dažniau          Rečiau          Nepakito

15. **Ar patogu vartoti esamus vaistus?**

........................................................................................................................................

16. **Kaip manote, kokios naudos Jūsų sveikatai duoda vaistų nuo diabeto vartojimas?**

........................................................................................................................................
Dėkojame už sugaištą laiką pildant šią ankėtą!

Priedas Nr. 2

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS
BIOETIKOS CENTRAS
Kodas 302536989, A. Mickevičiaus g. 9, LT-44307 Kaunas, tel.: (8 37) 327230, viet. tel.: 5121, www.lsmuni.lt, e-p.: tochumkatedra@lsmuni.lt
Medicinos akademijos (MA) Studijų programa – FARMACIJA V k. stud. Linui Bertasiui

2015-09-18 Nr. BEC-FF-03

DėL PRITARIMO TYRIMUI


Bioetikos centro vadovo pavaduotoja prof. Z. Liubarskiene