

VILNIAUS UNIVERSITETAS

MEDICINOS FAKULTETAS

Biomedicinos mokslų institutas (Farmacijos ir farmakologijos centras)

MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Diabetu su gretutinėmis ligomis sergančių pacientų vartojamų vaistų sąveika

Studentas (-ė): Gintarė Jagminaitė

5 kursas, 1 grupė

Darbo vadovas: Doc. dr. Lina Zabulienė

(Parašas)

Farmacijos ir farmakologijos centro vadovas: Doc. dr. Kristina Garuolienė

(Parašas)

Biomedicinos mokslų instituto direktorius:

Prof. dr. Algirdas Edvardas Tamošiūnas

(Parašas)

Darbo įteikimo data: 2023 – 05 – 14

Registracijos Nr. _____

Studento elektroninio pašto adresas: gintare.jagminaite@mf.stud.vu.lt

2023

TURINYS

SANTRUMPOS.....	4
SĄVOKOS.....	6
SANTRAUKA.....	7
SUMMARY.....	9
ĮVADAS	11
1. LITERATŪROS APŽVALGA.....	12
1.1 Cukrinio diabeto tipai ir jo sukeltos pasekmės.....	12
1.2 Cukrinis diabetas ir gretutinės ligos (susijusios ir nesusijusios ligos).....	13
1.2.1 Susijusios su CD ligos	14
1.2.2 Nesusijusios su CD ligos	15
1.3 Cukrinio diabeto gydymo tikslai ir gydymo pasirinkimas.....	16
1.4 Sergančiųjų diabetu gretutinių ligų gydymo tikslai ir galimybės	17
1.4.1 Hipertenzijos gydymas sergant cukriniu diabetu	17
1.4.2 Dislipidemijos gydymas sergant cukriniu diabetu	18
1.4.3 Nutukusių sergančiųjų cukriniu diabetu asmenų gydymo pasirinkimas	19
1.4.4 Psichinės sveikatos priežiūra sergant cukriniu diabetu	20
1.4.5 Lėtinių plaučių ligų (bronchinės astmos, LOPL) gydymas sergant cukriniu diabetu	21
1.4.6 Reumatinių ligų (reumatoidinio artrito, osteoporozės, artrozių ir kt.) gydymas sergant cukriniu diabetu	21
1.4.7 Skausmo gydymas sergant cukriniu diabetu	22
1.5 Vyresnių asmenų cukrinio diabeto priežiūra.....	23
1.6 Polifarmakoterapija	24
1.7 Sergančiųjų diabetu gydymo kompleksiskumas ir režimo laikymasis	26
1.8 Vaistų tarpusavio sąveika.....	27
1.9 Ūmių ir lėtinių ligų įtaka vaistų sąveikai	29
2. TYRIMO METODIKA	31
2.1 Tyrimo eiga	31
2.2 Tyrimo imtis.....	31
2.3 Metodai	32
2.4 Statistinė analizė.....	32
3. TYRIMO REZULTATAI.....	34
3.1 Bendra tiriamųjų asmenų charakteristika.....	34
3.2 Sergančiųjų diabetu gretutinių ligų dažnis	34

3.3 Diabeto kontrolė.....	35
3.4 Diabeto gydymo schemų dažnis.....	36
3.5 Vaistinių preparatų suderinamumo vertinimas	38
4. REZULTATŲ APTARIMAS	51
4.1 Tiriamųjų, sergančių cukriniu diabetu, gretutinių ligų dažnis	51
4.2 Ligos kontrolė	51
4.3 Vartojamų vaistų pasirinkimas.....	52
4.4 Vaistų deriniai ir jų keliami pavojai.....	53
IŠVADOS	55
REKOMENDACIJOS	56
LITERATŪROS SĄRAŠAS	57

SANTRUMPOS

AKF – angiotenziną konvertuojantis fermentas

ARB – angiotenzino II receptorių blokatoriai

CD – cukrinis diabetas

COVID-19 – koronaviruso liga

COX-1 – ciklooksigenazė-1

COX-2 – ciklooksigenazė-2

CYP – citochromas P450

DTL – didelio tankio lipoproteinai

DPP-4 inhibitoriai – dipeptidilpeptidazės 4 inhibitoriai

EKG – elektrokardiograma

FDE4 – fosfodiesterazė 4

GAD – glutamo rūgšties dekarboksilazė

GLP-1 analogai – į gliukagoną panašus peptido 1 analogai

HbA1c – glikozilintas hemoglobinas A1c

KKB – kalcio kanalų blokatoriai

KMI – kūno masės indeksas

LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga

Met – metforminas

MTL – mažo tankio lipoproteinai

NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo

PCSK9 – proproteino konvertazės 9 tipo subtilizino-keksinas

PSO – Pasaulio sveikatos organizacija

RA – reumatoidinis artritas

RAAS – renino – angiotenzino - aldosterono sistema

SGLT-2 inhibitoriai – natrio gliukozės pernešėjų 2 inhibitoriai

SK dariniai – sulfonilkarbamido dariniai

SNRI – serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriai

SSRI – selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai

ŠKL – širdies ir kraujagyslių ligos

TG – trigliceridai

TLK-10-AM – Tarptautinė statistinė ligų ir sveikatos sutrikimų klasifikacija, dešimtas pataisytas ir papildytas leidimas, Australijos modifikacija

TNF- α – tumoro nekrozės faktorius alfa

TZD – tiazolidinedionai

1TCD – I tipo cukrinis diabetas

2TCD – II tipo cukrinis diabetas

SĄVOKOS

Dauginis ligotumas – tai dviejų ar daugiau lėtinių ligų pasireiškimas tam pačiam žmogui.

Diabeto kontrolė – individualus kiekvieno paciento cukrinio diabeto valdymas, kuris apima glikemijos kontrolę (gliukozės koncentracijos kraujyje ir glikozilinto hemoglobino rodiklių vertinimą), lipidų kontrolę (lipidogramos rodiklių vertinimą), arterinio kraujo spaudimo ir kūno masės kontrolę.

Polifarmakoterapija – reiškinys, kai išrašoma ar vartojama daugiau vaistų nei pacientui yra kliniškai tinkama, atsižvelgiant į jo gretutines ligas. Dažniausiai tai penkių ar didesnio skaičiaus vaistų vartojimas.

SANTRAUKA

Tyrimo tikslas. Nustatyti kliniškai reikšmingas diabetu su gretutinėmis ligomis sergančių pacientų vartojamų vaistų tarpusavio sąveikas.

Uždaviniai: 1. Nustatyti sergančiųjų cukriniu diabetu gretutinių ligų pobūdį ir dažnį bei vartojamų vaistų skaičių. 2. Nustatyti vaistų sąveikos dažnių skirtumus tarp sergančiųjų susijusiomis ir nesusijusiomis gretutinėmis ligomis. 3. Įvertinti potencialias vaistų sąveikas turinčių pacientų amžiaus, svorio ir inkstų būklės ypatumus.

Tyrimo metodika. Buvo vykdomas prospektyvinis tyrimas, kurio metu išnagrinėti pacientų, dalyvaujančių biomediciniame tyrime „Diabetu sergančių pacientų, turinčių dauginį ligotumą, į pacientą orientuotos pagalbos, įsitraukimo į gydymąsi ir ligos kontrolės sąsajos“ duomenys. Tyrimui atlikti buvo gautas leidimas, kurį išdavė Vilniaus regioninis biomedicininis tyrimų etikos komitetas. Įvertinti tiriamųjų demografiniai, anamnezės, antropometriniai, ligos kontrolės ir vartotų vaistinių preparatų duomenys, atliktas vaistų suderinamumo vertinimas. Statistinėms hipotezėms tikrinti pasirinktas reikšmingumo lygmuo buvo $\alpha=0,05$.

Tyrimo rezultatai. 73 proc. tiriamųjų nustatyta diabetinė polineuropatija, 8 proc. – retinopatija, 6 proc. – nefropatija. 13 proc. pacientų nustatyta aterosklerotinė širdies ir kraujagyslių liga, 25 proc. 55 m. amžiaus ir vyresnių pacientų nustatyti širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniai. 5 pacientams patvirtinta 3 ir 4 stadijos lėtinė inkstų liga. 58 proc. tiriamųjų sirgo nesusijusiomis su CD ligomis: 41 proc. tyrimo dalyvių buvo nustatytos stuburo ir sąnarių ligos, sukeliančios skausmą, 22 proc. sirgo depresija ar turėjo depresijos simptomų, 15 proc. turėjo hipotireozę ir vartojo vaistus, 7 proc. sirgo bronchine astma. 59 proc. pacientų diabeto kontrolė buvo tikslesnė ribose, priklausomai nuo individualaus tikslinio HbA1c, dažniausiai tiksles ribas siekė pacientai, kurių tikslinis HbA1c – 6,5 proc. ar mažesnis. 72 pacientų CD buvo gydomas geriamaisiais vaistinėmis preparatais, iš kurių 38 pirmojo apsilankymo metu skirta metformino monoterapija. 24 pacientai vartojo insuliną, 9 iš jų buvo gydomi insulino monoterapija, o 15 likusiųjų – insuliniu kartu su geriamaisiais vaistais, 4 pacientai laikėsi dietos. 28 proc. pacientų nustatytos 1–2 potencialios vaistų sąveikos, 14 proc. pacientų – 3 ir daugiau potencialių sąveikų, o 58 proc. tiriamųjų nebuvo nustatyta nei viena sąveika. Potencialios vaistų sąveikos statistiškai reikšmingai dažniau buvo nustatytos moterims nei vyrams ($p=0,038$). Statistiškai reikšmingai skyrėsi pacientų, kuriems buvo nustatytos vaistų sąveikos, pasiskirstymas pagal KMI – didžioji dalis (76,2 proc.) pacientų buvo nutukę ($p=0,029$). Statistiškai reikšmingai didesniai skaičiai pacientų, kurie sirgo depresija ar turėjo

hipotireozę, buvo nustatytos sąveikos nei nenustatytos ($p=0,020$ ir $p=0,000$ atitinkamai). Taip pat statistiškai reikšmingai didesnė dalis (76,2 proc.) pacientų, kuriems nustatytos potencialios vaistų sąveikos, sirgo nesusijusiomis su CD ligomis, palyginti su tais, kurie nesirgo ($p=0,002$).

Išvados. 1. Dažniausios sergančiųjų CD gretutinės ligos yra arterinė hipertenzija bei širdies ir kraujagyslių ligos. Sergantiems CD būdinga polifarmakoterapija. 2. Sergantiems CD ir su juo nesusijusiomis ligomis asmenims potencialios vaistų sąveikos pasireiškė dažniau nei sergantiems susijusiomis su CD ligomis. 3. Pacientams, kurie sirgo su CD susijusiomis ligomis, buvo nustatytos potencialios vaistų sąveikos tarp derinių su širdies ir kraujagyslių sistema veikiančiais, lipidų kiekį mažinančiais bei CD gydyti skirtais vaistiniais preparatais. Tyrimo dalyviams, sergantiems nesusijusiomis su CD ligomis, sąveikos stebėtos tarp derinių su nervų sistema veikiančiais, bronchinei astmai ar kitoms kvėpavimo takų ligoms gydyti skirtais vaistais, skydliaukės hormonais bei nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo. 4. CD sergančių pacientų, kuriems nustatytos potencialios vaistų tarpusavio sąveikos, ūgis buvo statistiškai reikšmingai mažesnis, o KMI statistiškai reikšmingai didesnis nei tiriamųjų, kuriems nebuvo nustatytos vaistų sąveikos. Statistiškai reikšmingų amžiaus, svorio ir inkstų būklės rodiklių skirtumų tarp asmenų, kuriems nustatytos ir nenustatytos vaistų tarpusavio sąveikos, nerasta.

SUMMARY

Title. Drug Interactions in Patients with Diabetes and Multimorbidity.

The aim. To identify clinically significant drug interactions in patients with diabetes and multimorbidity.

Objectives. 1. To determine the nature and frequency of comorbidities and the number of drugs used in patients with diabetes. 2. To determine the differences in the frequency of drug interactions between patients with concordant and discordant comorbidities. 3. To assess the characteristics of age, weight and renal function of patients with potential drug interactions.

Methods. A prospective study was conducted by analyzing the data of patients participating in the biomedical study “Relation between patient-centered care, treatment engagement and disease control in patients with diabetes and multimorbidity”. Permission to conduct the study was obtained from the Vilnius Regional Ethics Committee for Biomedical Research. Demographic, anamnesis, anthropometric and disease control data of patients were evaluated, assessment of used medications and drug interactions was performed. The significance level chosen for testing statistical hypotheses was $\alpha=0.05$.

Results. 73% of all patients were diagnosed with diabetic polyneuropathy, 8% were diagnosed with retinopathy and 6% were diagnosed with nephropathy. 13% of individuals had atherosclerotic cardiovascular disease, 25% of patients aged 55 years or more had risk factors for cardiovascular disease. 5 study participants were diagnosed with stage 3 or stage 4 chronic kidney disease. 58% of all patients with diabetes had discordant comorbidities: 41% had diseases affecting spine and joints and causing pain, 22% suffered from depression or had symptoms of depression, 15% had hypothyroidism and 7% had bronchial asthma. Diabetes control of 59% of participants was within the target range according to the individual target HbA1c, which was mostly achieved by patients with a target HbA1c of 6.5% or below. 72 individuals with diabetes were prescribed with oral therapy, 38 of them received metformin monotherapy. 24 patients used insulin, 9 of them were treated with insulin monotherapy and the remaining 15 used insulin combined with oral therapy, 4 patients followed a diet. 28% of all study participants were identified with 1 to 2 potential drug interactions, 14% were identified with 3 or more potential drug interactions and no interactions were identified in 58% of all patients. Potential drug interactions were statistically significantly more common in women than in men ($p=0.038$). There was a statistically significant difference in the body mass index of those identified with drug interactions – the majority (76.2%) were obese ($p=0.029$). A

statistically significantly greater number of patients with depression or hypothyroidism were identified with drug interactions than those who were not identified with drug interactions ($p=0.020$ and $p=0.000$, respectively). In addition, a statistically significantly greater part (76.2%) of patients identified with potential drug interactions had discordant comorbidities than those who did not have discordant comorbidities ($p=0.002$).

Conclusions. 1. The most common comorbidities in patients with diabetes are arterial hypertension and cardiovascular disease. Patients with diabetes are often prone to polypharmacy. 2. Potential drug interactions were identified more often in study participants with diabetes and discordant comorbidities than in study participants with concordant comorbidities. 3. Patients with diabetes and concordant comorbidities were identified with potential drug interactions between drugs affecting cardiovascular system, lipid-lowering agents and diabetes medications. Patients with diabetes and discordant comorbidities were identified with potential drug interactions between drugs affecting the nervous system, medications for bronchial asthma or other respiratory diseases, thyroid hormones and non-steroidal anti-inflammatory drugs. 4. Patients identified with potential drug interactions had statistically significantly smaller height and greater body mass index than those who were not identified with drug interactions. No statistically significant differences in age, weight and renal function were found between individuals who were and were not identified with drug interactions.

ĮVADAS

Cukrinis diabetas (CD) yra viena iš labiausiai paplitusių ir negalią sukeliančių lėtinių ligų [1]. Sergamumas CD sparčiai didėja visame pasaulyje. Tarptautinės diabeto federacijos duomenimis 2021 m. 537 mln. žmonių arba kas dešimtas planetos gyventojas sirgo diabetu, o 2045 m. sergančiųjų skaičius pasieks 783 mln. [2]. Maždaug du trečdaliai cukriniu diabetu sergančių žmonių yra darbingo amžiaus [3].

Ilgėjanti gyvenimo trukmė lemia senstančią visuomenę, sergančią įvairiomis lėtinėmis ligomis. Pacientus, turinčius CD diagnozę, taip pat dažnai lydi gretutinės ligos, kitaip tariant, dauginis ligotumas. Asmenys, turintys dauginį ligotumą, dažnai turi prastesnę gyvenimo kokybę ir yra linkę į neigiamas pasekmes sveikatai [4].

Esminiai sergančiųjų CD gydymo tikslai, kurių svarbu siekti norint valdyti ligą ir išvengti komplikacijų, yra glikemijos kontrolė, širdies ir kraujagyslių ligų (ŠKL) rizikos veiksnių valdymas, kūno svorio bei CD simptomų stebėsena [5].

Dėl kompleksiško ligos valdymo, pacientams, sergantiems CD, būdingas didelis vartojamų vaistų skaičius, tai lemia prastesnę glikemijos kontrolę, didesnę gydymo skyrimo klaidų, nepageidaujamų šalutinių poveikių ir vaistų tarpusavio sąveikos riziką bei mažina paskirto gydymo režimo ir rekomendacijų laikymąsi [6].

Tikimybė pasireikšti vaistų tarpusavio sąveikai didėja augant vartojamų vaistų skaičiui [7]. Vaistų sąveikos rizikos mažinimas apima vartojamų vaistų skaičiaus mažinimą, reguliarių gydymo tinkamumo ir veiksmingumo vertinimą, vaistų dozių ir vartojimo laiko kontrolę, pasireiškiančių nepageidaujamų poveikių ir simptomų stebėjimą. Siekiant užtikrinti pacientų saugumą svarbu žinoti potencialias vaistų sąveikas, galinčias pasireikšti CD sergantiems žmonėms [8].

Tyrimo tikslas. Nustatyti kliniškai reikšmingas diabetu su gretutinėmis ligomis sergančių pacientų vartojamų vaistų tarpusavio sąveikas.

Uždaviniai:

1. Nustatyti sergančiųjų cukriniu diabetu gretutinių ligų pobūdį ir dažnį bei vartojamų vaistų skaičių.
2. Nustatyti vaistų sąveikos dažnių skirtumus tarp sergančiųjų susijusiomis ir nesusijusiomis gretutinėmis ligomis.
3. Įvertinti potencialias vaistų sąveikas turinčių pacientų amžiaus, svorio ir inkstų būklės ypatumus.

1. LITERATŪROS APŽVALGA

1.1 Cukrinio diabeto tipai ir jo sukeltos pasekmės

CD yra įvairių paveldimų ir (ar) įgytų priežasčių sukelta lėtinė medžiagų apykaitos liga. Sergant diabetu dėl insulino gamybos, sekrecijos ar audinių atsparumo insulinui sutrinka angliavandenių, baltymų, riebalų apykaita, vystosi lėtinė hiperglikemija ir ilgalaikis daugelio organų, dažniausiai akių, inkstų, nervų, širdies ir kraujagyslių, pažeidimas ir (ar) disfunkcija [9,10]. Hiperglikemijai būdingas dažnas ir gausus šlapinimasis, burnos sausumas, troškulys, svorio kritimas ar augimas, neryškus matymas, kojų deginimas, nuovargis, lytinių organų niežulys, polinkis infekcijoms ir kt. [11].

Pirmojo tipo cukriniu diabetu (1TCD) serga apie 5–10% visų sergančiųjų diabetu. Jis dažniausiai yra autoimuninės kilmės ir atsiranda dėl autoimuninio kasos β ląstelių nykimo. 85–90% 1TCD sergančių pacientų, pirmą kartą nustatius hiperglikemiją, yra aptinkami autoantikūnai prieš Langerhanso salelių ląsteles, insuliną, glutamo rūgšties dekarboksilazę (GAD) ir prieš tirozino fosfatazes IA-2 ir IA-2 β [12]. 1TCD dažniausiai suserga vaikai ir paaugliai, tačiau liga gali prasidėti bet kuriame amžiuje. Kūdikių ir vaikų β ląstelių nykimo procesas dažniausiai vyksta greitai ir gali iš karto pasireikšti ketoacidoze, tuo tarpu kitiems asmenims dažnai būdinga nedidelė hiperglikemija nevalgius, kuri prasidėjus infekcijai arba stresui gali greitai pereiti į sunkią hiperglikemiją ar ketoacidozę. Suaugusiesiems liga progresuoja lėčiau, kadangi β ląstelės geba minimaliai išlaikyti savo funkciją, vis dėlto, išgyvenamumas priklausomas nuo pakaitinės insulino terapijos [12].

Antrojo tipo cukrinis diabetas (2TCD) būdingas 90–95% visų sergančiųjų diabetu. 2TCD vystosi dėl atsparumo insulinui, santykinio insulino trūkumo, inkretinų gamybos nepakankamumo, glukagono hipersekrecijos, sutrikusios neuromediatorių veiklos, sumažėjusio gliukozės šalinimo per inkstus ir kt. [12]. 2TCD ilgus metus gali būti nenustatytas, nes hiperglikemija didėja palaipsniui, tad ankstyvoje stadijoje pacientai gali nepastebėti CD būdingų simptomų. Nepaisant to, visų sutrikusių angliavandenių apykaitą (tarpinę hiperglikemiją) turinčių asmenų mikrovaskulinių ir makrovaskulinių komplikacijų grėsmė yra didesnė. Rizika susirgti 2TCD didėja vyresniems nei 45 m. asmenims, turintiems tarpinę hiperglikemiją, ir gestaciniu diabetu sirgusioms moterims, taip pat esant antsvoriui (kai kūno masės indeksas didesnis nei 25 kg/m²) ir bent vienam iš šių rizikos veiksnių: CD serga tėvai, vaikai, seneliai, vaikaičiai, broliai, seserys; moterys, sergančios policistinių kiaušidžių

sindromu; nustatyta dislipidemija; širdies ir kraujagyslių sistemos ligos; arterinė hipertenzija; kitos ligos ar sveikatos sutrikimai, susiję su atsparumu insulinui; fizinio aktyvumo stoka [9,12].

Ilgainiui CD pažeidžia smulkiąsias kraujagysles ir vystosi mikrokraujagyslinės diabeto komplikacijos, tokios kaip retinopatija, dėl kurios sergantysis gali prarasti regėjimą, nefropatija, galinti sukelti lėtinę inkstų ligą ir inkstų funkcijos nepakankamumą, periferinė neuropatija, dėl kurios didėja pėdos opų, amputacijų ir diabetinės artropatijos rizika bei autonominė neuropatija, sukianti virškinamojo trakto, urogenitalinės, širdies ir kraujagyslių sistemos simptomus bei seksualinę disfunkciją [13].

CD lydinti inkstų liga progresuoja nuo grįžtamosios glomerulų hiperplazijos iki inkstų funkcijos sutrikimo. Diabetinė nefropatija sergant diabetu nustatoma ankstyvoje stadijoje, esant albuminurijai, kai albumino ir kreatinino santykis šlapime yra didesnis nei 30 mg/g. Vertinant inkstų veiklą stebimi žymenys: kreatinino kiekis kraujo serume, glomerulų filtracijos greitis, albumino ir kreatinino santykis šlapime, makroalbuminurija. Kiekvieno paciento inkstų veikla skiriasi dėl amžiaus, lyties, gretutinių ligų, genetinių ir kitų priežasčių. Pavyzdžiui, vitamino D kiekis kraujyje yra svarbus veiksnys, darantis įtaką lėtinei inkstų ligai. Pacientams, sergantiems lėtine inkstų liga, dažniau yra nustatomas vitamino D trūkumas [14].

Diabetinė retinopatija yra pagrindinė darbingo amžiaus žmonių regėjimo praradimo priežastis. Ankstyvosiose stadijose ši CD komplikacija dažniausiai yra besimptomė, tad reikia reguliariai tikrinti pacientų akis, kad diabetinę retinopatiją galima būtų diagnozuoti laiku ir tinkamai valdyti [15].

Diabetinė neuropatija dažniausiai pažeidžia sensorines periferinių rankų ir kojų nervų galūnes ir sukelia skausmą, deginimo, dilgčiojimo bei tirpimo pojūtį. Ligai progresuojant pažeidžiamos kojų motorinės nervų galūnės, dėl ko gresia pusiausvyros praradimas bei pėdų nutirpimas [16].

CD sergantiems pacientams aterosklerozė pažeidžia ir stambiausias kraujagysles (makrokraujagyslinės komplikacijos), todėl didėja sergamumas ŠKL – krūtinės angina ir miokardo infarktu, kardiomiopatija, širdies ritmo sutrikimais ir staigia mirtimi bei periferinių arterijų ir galvos smegenų kraujagyslių ligomis [17,18].

1.2 Cukrinis diabetas ir gretutinės ligos (susijusios ir nesusijusios ligos)

Vienas iš didžiausių CD valdymo iššūkių yra dauginis ligotumas, nes diabetas retai pasireiškia pavieniui. Nustatyta, kad 77–93 proc. sergančiųjų CD turi vieną ar daugiau gretutinių ligų, t. y. turi dauginį ligotumą [4,19]. Net 40 proc. pacientų yra paveikti keturių ar

daugiau gretutinių ligų [20]. Dauginis ligotumas siejamas su netinkama savirūpa ir nepakankamu kompleksinių gydymo režimų laikymusi [21], blogesne kelių ligų kontrole ir gydymo rezultatais [22], tai lemia makrovaskulines komplikacijas, dažnesnes hospitalizacijas ir didesnę mirtingumą [23,24], siejasi su didesnėmis sveikatos priežiūros išlaidomis [25]. Nustatyta, kad vyresnis amžius, moteriška lytis ir žemesnė socialinė – ekonominė padėtis yra susijusi su dažnesniu dauginiu ligotumu [26].

Gretutinės ligos gali būti susijusios ir nesusijusios su CD. Arterinė hipertenzija, koronarinė širdies liga, dislipidemija ir nutukimas yra susijusios su CD ligos, turi dvikryptį patogenezinį ryšį ir atsiranda dėl daugelio modifikuojamų bei nemodifikuojamų rizikos veiksnių [22,26,27]. Nesusijusios su CD ligos neturi bendrų rizikos veiksnių ar patofiziologinių mechanizmų, pavyzdžiui, psichikos ligos, epilepsija, reumatinės ar lėtinės plaučių ligos. Kartais išskiriama dar viena ligų grupė – vyraujančios (angl. – *dominant*) ligos, kurių sunkumas nustelbia visus kitus ligų valdymo planus (pvz., paskutinės stadijos lėtinė inkstų liga, sunki kepenų liga, išplitęs vėžys) [28].

1.2.1 Susijusios su CD ligos

Nustatyta, kad esant dviem ar daugiau su CD susijusių ligų diabeto valdymo ir priežiūros kokybė, išskyrus kraujospūdžio kontrolę, yra geresnė. Tuo tarpu, pacientai, kurie neserga gretutinėmis ligomis ar serga tik viena susijusia su CD liga, turi mažiausią tikimybę pasiekti diabeto valdymo tikslus. Nustatyta, kad didesnis susijusių gretutinių ligų skaičius, tenkantis vienam pacientui, siejasi su geresniu CD priežiūros tikslų pasiekimu ir mažesniu glikozilintu hemoglobinu A1c (HbA1c), tačiau sąsajų tarp nesusijusių ligų skaičiaus ir tikslų pasiekimo nenustatyta [29].

CD valdymas priklauso nuo gretutinės ligos tipo – esant susijusioms su CD ligoms diabeto kontrolė yra geresnė, kadangi ligų valdymas siekia tų pačių tikslų. Tuo tarpu, esant nesusijusioms su diabetu ligoms CD valdomas blogiau, nes jos gali trikdyti tinkamą gyvenimą, savirūpą, mažina gydymo pasirinkimą. Esant vyraujančiai ligai CD priežiūra blogėja ženkliai [28].

Turkijoje atliktas tyrimas, kurio tikslas buvo ištirti gretutinių ligų paplitimą tarp CD sergančių Turkijos gyventojų, parodė, kad 98,5 proc. pacientų serga bent viena gretutine liga. Taip pat paaiškėjo, kad arterinė hipertenzija yra paveikusi net 84,9 proc. pacientų, hiperlipidemija diagnozuota 65,6 proc. CD sergančių asmenų, o nutukimas stebimas 54,4 proc. pacientų [30].

Arterinę hipertenziją ir CD sieja keletas bendrų patofiziologinių mechanizmų: netinkamai aktyvinama renino - angiotenzino - aldosterono sistema (RAAS), būdingi oksidacinio streso sukelti pakitimai, atsparumas insulinui ir smulkiųjų kraujagyslių uždegimas, padidėja simpatinės nervų sistemos aktyvumas, sutrinka insulino sukeliama vazodilatacija, pakinta natrio apykaita inkstuose [27].

Dislipidemijai būdingi lipoproteinų apykaitos sutrikimai – padidėjęs bendrojo cholesterolio, mažo tankio lipoproteinų (MTL) cholesterolio ir (arba) trigliceridų (TG) kiekis bei nepakankamas didelio tankio lipoproteinų (DTL) cholesterolio kiekis. Sergantiesiems CD suaktyvėja ir labai mažo tankio lipoproteinų, kurie sukelia oksidacinį stresą, kraujagyslių uždegimą ir skatina aterosklerozės bei aterosklerotinės kilmės ŠKL raidą, sekrecija. Šią būklę dar daugiau pablogina bloga diabeto kontrolė [31]. Nutukimas yra modifikuojamas CD rizikos veiksnys. Nutukusių asmenų griaučių skersaruožiuose raumenyse kaupiasi riebalai, tai skatina atsparumą insulinui, sutrinka insulino veikimas ir gliukozės įsisavinimas [27]. Nustatyta, kad mažėjant nutukusių sergančiųjų 2TCD svoriui gerėja glikemijos kontrolė ir reikia mažiau vaistų diabetui valdyti [27,32].

1.2.2 Nesusijusios su CD ligos

Sergantiesiems CD depresija pasireiškia 2–3 kartus dažniau ir daugeliu atvejų lieka nediagnozuota [33]. Diabetinių komplikacijų turintys pacientai dvigubai dažniau patiria nerimą nei neturintys komplikacijų [34]. Nustatyta, kad sergančiųjų CD mažas naujagimio svoris, nepageidaujami (traumuojantys) įvykiai vaikystėje, gyvensena, nutukimas ir diabetinės komplikacijos yra susisijusios su depresija [35]. Sergančiųjų CD depresija gali lemti fizinį pasyvumą, dietos nesilaikymą ir nereguliarų vaistų vartojimą, todėl blogėja diabeto kontrolė, didėja mikrovaskulinių ir makrovaskulinių komplikacijų bei demencijos rizika, blogėja gyvenimo kokybė ir didėja mirtingumas [36]. Siekiant palengvinti depresiją ir geriau valdyti CD, abu susirgimai turi būti atpažįstami ir gydomi tuo pačiu metu.

Cukriniu diabetu sergantis asmenys turi dvigubai didesnę riziką susirgti bronchine astma, palyginti su nesergančiais CD asmenimis [37]. Nustatyta, kad sergant 2TCD padidėja kvėpavimo takų jautrumas, dėl kurio vystosi kvėpavimo takų epitelio ląstelių uždegimas, tai rodo atsparumo insulinui ir į astmą panašių simptomų raiškos sąsajas. CD lemia gleivių hipersekreciją ir sunkesnę bronchinės astmos eigą, kuriai būdingi dažnesni paūmėjimai, bei turi įtakos mirtingumui [37].

2TCD yra pagrindinė sergančiųjų lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) asmenų gretutinė liga [38]. Nustatyta, kad CD paplitimas LOPL sergantiems pacientams yra didesnis palyginti su bendra populiacija ir svyruoja nuo 10,1 proc. iki 23 proc. [37]. LOPL būdinga lėtinė sisteminė uždegiminė būklė ir padidėjęs uždegiminių mediatorių kiekis, tai gali skatinti CD raidą. Taip pat įrodyta, kad LOPL yra susijusi su blogesniais CD gydymo rezultatais, tokiais kaip hospitalizacija bei sumažėjęs išgyvenamumas [37].

Įvairių rūšių lėtinis skausmas kasdien kamuoja milijonus CD sergančių pacientų, apriboja savirūpą, blogina gyvenimo kokybę ir gali padidinti riziką susirgti kitomis lėtinėmis ligomis. Lėtinis skausmas, dažniausiai juntamas pečiuose, nugaroje, rankose, keliuose, klubuose ar kakle, dažniau pasireiškia CD sergančioms moterims nei vyrams [39]. Tai siejama su blogesne moterų glikemijos kontrole [40] ar didesniu galutinių glikozilinimo proceso produktų kaupimu jungiamuosiuose audiniuose bei sąnariuose. Vyresnis pacientų amžius taip pat reikšmingai susijęs su lėtiniu skausmu [39].

Sergantieji CD dažniau serga reumatinėmis ligomis – osteoartritu, osteoporoze ir reumatoidiniu artritu. Tarp gretutinių reumatinių ligų vyrauja osteoartritas, rečiau sergama osteoporoze ar reumatoidiniu artritu [41]. Taip pat pastebėta, kad ne tik fiziškai aktyviems ir didelę riziką susirgti turintiems asmenims CD raiška yra retesnė [42], bet ir sergantiems CD bei fiziškai aktyviems žmonėms rečiau skauda raumenis ir kaulus, kita vertus, osteoartrito nulemtas fizinis neveiklumas gali skatinti CD raidą [41].

1.3 Cukrinio diabeto gydymo tikslai ir gydymo pasirinkimas

CD sergančių pacientų klinikinio gydymo tikslas yra kontroliuoti hiperglikemijos ir hipoglikemijos epizodus, svorį, palengvinti CD simptomus bei užkirsti kelią komplikacijų ir gretutinių ligų atsiradimui [5]. CD gydymo pasirinkimui svarbi glikemijos kontrolė, hipoglikemijų rizika, gretutinės širdies ir kraujagyslių bei inkstų ligos, gebėjimas savarankiškai gydytis ir rūpintis savimi, taip pat ir paciento poreikiai [3].

Per pastaruosius tris dešimtmečius buvo įrodyta, kad asmenims, sergantiems 1TCD veiksmingiausia ir saugiausia kasdien naudoti daugkartines insulino injekcijas arba nuolatines poodines insulino infuzijas, nes tai lemia geresnius ilgalaikius gydymo rezultatus [43].

Sergančiųjų 2TCD pirmo pasirinkimo vaistas yra metforminas, kartu su diabeto mokymu ir gyvenimo būdo (dietos, fizinio aktyvumo, kitų įpročių) pakeitimu [9,44]. Į gliukagoną panašaus peptido 1 analogai (GLP-1 analogai) arba natrio gliukozės pernešėjų 2

inhibitoriai (SGLT-2 inhibitoriai) skiriami metforminu gydomiems pacientams, kurie serga ŠKL, turi didelę ŠKL riziką, serga širdies nepakankamumu ir (arba) lėtine inkstų liga [43]. Skirti gydymą dviem geriamaisiais vaistais – metformino ir sulfonilkarbamido (SK) deriniu, nustatčius diabetą, rekomenduojama, jeigu pacientas neserga ŠKL, širdies nepakankamumu, lėtine inkstų liga, ar neturi šių ligų rizikos veiksnių ir jo HbA1c reikšmė viršija numatytąjį individualizuotą tikslinį HbA1c [9]. Gydymą trijų vaistų deriniu galima skirti, jei per 3 mėn. nepasiekiamas tikslinis HbA1c. Trečiu derinio vaistiniu preparatu rekomenduojama skirti vieną iš keturių vaistinių preparatų grupių: GLP-1 analogus, SGLT-2 inhibitorius, dipeptidilpeptidazės 4 inhibitorius (DPP-4 inhibitoriai) arba tiazolidinedionus (TZD). Jei nepavyksta pasiekti individualizuoto tikslinio HbA1c, gali būti skiriamas gydymas 4 vaistiniaisiais preparatais ir pridedamas vaistas, priklausantis vienai iš keturių aukščiau minėtų ir prieš tai į gydymą neįtrauktų grupių, išskyrus GLP-1 analogų ir DPP-4 inhibitorių grupėms priklausančių vaistų derinį. Vis dėlto, didelė dalis pacientų ilgainiui patiria sunkų kasos β ląstelių nepakankamumą ir pradedamas skirti gydymas baziniu insulinu [45]. Jeigu nėra kontraindikacijų vartoti metforminą, gydymas juo turi būti tęsiamas visais gydymo etapais, net ir pradėjus gydymą insulino preparatais [9].

1.4 Sergančiųjų diabetu gretutinių ligų gydymo tikslai ir galimybės

1.4.1 Hipertenzijos gydymas sergant cukriniu diabetu

Gyvenimo būdo pokyčiai yra svarbi hipertenzijos gydymo dalis, apimanti perteklinio kūno svorio mažinimą, druskos (natrio) vartojimo ribojimą, kalio, vaisių ir daržovių suvartojimo didinimą, neriebių pieno produktų vartojimą, alkoholio vartojimo ribojimą bei fizinio aktyvumo didinimą [46].

Angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriai arba angiotenzino II receptorių blokatoriai (ARB) yra rekomenduojami pradiniam CD sergančių pacientų hipertenzijos gydymui, kadangi gali sulėtinti ŠKL bei lėtinės inkstų ligos raidą [47]. Kalcio kanalų blokatoriai (KKB) taip pat skiriami kaip pirmo pasirinkimo arterinės hipertenzijos gydymas, ypač vyresnio amžiaus žmonėms, kuriems yra nustatyta izoliuota sistolinė hipertenzija [48]. Esant lėtinei inkstų ligai dažnai reikalingas gydymas keliais vaistais, atkreiptinas dėmesys, kad vartoti AKF inhibitorių ir ARB derinį yra draudžiama, kadangi gali didėti nepageidaujamų reiškinių, tokių kaip hiperkalemija, sinkopė ir ūminis inkstų pažeidimas,

dažnis [46]. Daugeliui pacientų, sergančių CD, pasireiškia gydymui atspari hipertenzija, tokiu atveju turėtų būti svarstomas ir gydymas mineralokortikoidų receptorių antagonistais [47], pavyzdžiui, finerenonu arba esakserenonu, kurie gali sumažinti ne tik kraujospūdį, bet ir albuminurijos raidą bei ŠKL riziką [48].

Žinoma, kad RAAS inhibitoriai turi teigiamą poveikį pacientų, sergančių arterine hipertenzija, gliukozės metabolizmui, šis poveikis siejasi su sisteminė vazodilatacija, didinančia gliukozę metabolizuojančių audinių, tokių kaip griaučių skersaruožiai raumenys, perfuziją, taip pat su reaktyviųjų deguonies formų, trukdančių gliukozės oksidacijai, sumažėjimu [49]. Ir priešingai, beta adrenoreceptorių blokatoriai neigiamai veikia medžiagų apykaitą: gali didinti trigliceridų kiekį bei mažinti DTL cholesterolio kiekį, sumažinti jautrumą insulinui bei padidinti CD išsivystymo riziką, ypač antsvorį turintiems asmenims [48].

Nustatyta, kad 24 savaites vartojant KKB grupės antihipertenzinį vaistą amlodipiną, reikšmingai sumažėjo kraujospūdis ir vidutinis HbA1c, palyginti su standartiniu CD gydymu, bet toks gydymas neturėjo įtakos lipidų profiliui ar albumino išskyrimui su šlapimu [49]. Kadangi vartojant amlodipino ir metformino derinį pagerėja glikemijos kontrolė, tais atvejais, kai CD yra nepakankamai valdomas, gali būti naudinga sudėtingesnius CD gydymo režimus taikyti ne iš karto, o prieš tai papildžius gydymą antihipertenziniu vaistu [49].

Pastaraisiais metais buvo iširta, kad hiperglikemiją mažinantys vaistai, tokie kaip GLP-1 agonistai ir SGLT-2 inhibitoriai, ne tik gerina gliukozės apykaitą, bet ir padeda mažinti kraujospūdį. SGLT-2 receptoriaus slopinimas sukelia gliukozuriją ir skatina natriurezę, todėl sumažėja kraujospūdis [47]. GLP-1 analogai skatina insulino išsiskyrimą, slopina gliukagono sekreciją, lėtina skrandžio ištuštinimą ir skatina sotumo jausmą, turi kardioprotekcinį ir nefroprotekcinį savybių, taip pat gali sumažinti kūno svorį ir padidinti jautrumą insulinui, o tai yra svarbūs kraujospūdžio reguliavimo mechanizmai [48].

1.4.2 Dislipidemijos gydymas sergant cukriniu diabetu

Pirmo pasirinkimo vaistai, skirti dislipidemijai gydyti, yra statinai. Gydymo statiniais intensyvumas gali būti skirstomas į didelio intensyvumo, kai MTL cholesterolio kiekis mažinamas 50 proc. ar daugiau, vidutinio intensyvumo, kai mažinamas 30–49 proc. ir mažo intensyvumo statinų terapija, kai MTL cholesterolio kiekis mažinamas mažiau nei 30 proc. [50]. Tyrimas, vertinęs pacientų, sergančių CD ir (arba) metaboliniu sindromu, populiaciją, patvirtino, kad CD sergantys asmenys dažnai turi dislipidemijas gydomas statiniais, ir

rekomendavo, kad galima pasiekti geresnį poveikį, jei didinama statinų dozė arba pridedami kiti lipidų kiekį mažinantys vaistai [51].

Ezetimibas yra vienintelis cholesterolio absorbciją viršutinėje plonosios žarnos dalyje slopinantis vaistas, kuris gali sumažinti MTL cholesterolio kiekį 18–25 proc., o vartojamas kartu su statinu – iki 70 proc. [52]. Kombinuota lipidų kiekį mažinanti terapija gali būti ypač naudinga pacientams, kurie turi didelę ŠKL riziką [51]. Nustatyta, kad skiriant ezetimibo ir statino derinį CD sergantiems pacientams pasiekama žymiai didesnė gydymo nauda nei pacientams, kurie neserga CD [53]. Vienas iš tyrimų, vertinęs ezetimibo ir simvastatino derinio bei atorvastatino monoterapijos veiksmingumo skirtumus, nustatė, kad vartojant ezetimibo ir simvastatino derinį, kurio dozė buvo 10 mg/20 mg per parą, reikšmingai daugiau sumažėjo vidutinis MTL cholesterolio kiekis nei vartojant tik atorvastatiną, kurio dozė buvo 10 mg arba 20 mg per parą [51]. Taigi, ezetimibas yra veiksmingas, gerai toleruojamas, dislipidemijai sergant CD gydyti skiriamas antro pasirinkimo vaistinis preparatas, kuris turi minimalią nepageidaujamo poveikio riziką ir yra tinkamas pacientams, kurie netoleruoja statinų [52].

Proteino konvertazės 9 tipo subtilizino - keksino (PCSK9) inhibitoriai yra naujos kartos MTL cholesterolio kiekį mažinantys vaistai. Ištirta, kad PCSK9 inhibitoriai reikšmingai sumažina mirties dėl ŠKL, hospitalizacijos dėl nestabilios krūtinės anginos, taip pat miokardo infarkto ir insulto riziką, palyginti su placebo [53]. Naujausios gydymo gairės nurodo, kad PCSK9 inhibitoriai gali būti skiriami kaip papildomas diabetu sergančių pacientų gydymas, kai vartojant maksimaliai toleruojamą statino ir ezetimibo dozę MTL cholesterolio kiekis viršija tikslinę reikšmę [53].

1.4.3 Nutukusių sergančiųjų cukriniu diabetu asmenų gydymo pasirinkimas

Sergantiems 2TCD ir turintiems antsvorio ar nutukimą skiriant gliukozės kiekį mažinančius vaistus pirmiausia reikia atsižvelgti į vaistų poveikį kūno svoriui ir, esant galimybei, mažinti vaistų, susijusių su svorio padidėjimu, vartojimą (insulinas, SK dariniai, TZD) ar parinkti vaistus, kurie neveikia kūno svorio arba skatina jo sumažėjimą (metforminas, GLP-1 analogai, DPP-4 inhibitoriai ar SGLT-2 inhibitoriai) [54].

JAV maisto ir vaistų administracija (angl. – *Food and drug administration, FDA*) patvirtino penkis vaistus, skirtus ilgalaikiai (daugiau nei 12 savaičių) svorio kontrolei, taikytinai kartu su tinkama dieta, fizine veikla bei elgesio terapija suaugusiems pacientams, kurie serga viena ar daugiau su nutukimu susijusių gretutinių ligų, tokių kaip 2TCD, arterinė hipertenzija

ar dislipidemija [55]. Nustatyta, kad orlistatas skatina svorio netekimą, gerina glikemijos kontrolę ir mažina kardiometabolinių ligų riziką, naltreksonas/bupropionas padeda reikšmingai mažinti svorį, gerina HbA1c, trigliceridų ir MTL cholesterolio kiekį, fenteraminas/topiramatas mažina ne tik svorį, bet ir ŠKL riziką bei didina jautrumą insulinui. GLP-1 analogai (semaglutidas ir liraglutidas) gerina glikemijos kontrolę bei mažina kūno svorį, liraglutidas taip pat siejamas su mažesne kardiometabolinių ligų bei CD komplikacijų rizika [56].

1.4.4 Psichinės sveikatos priežiūra sergant cukriniu diabetu

Emocinė sveikata yra svarbi diabeto valdymo ir savirūpos dalis, tad sveikatos priežiūros specialistai turi reguliariai vertinti psichinę sergančiųjų CD būklę, kad prireikus būtų suteikta savalaikė ir tinkama pagalba [57]. Nustatyta, kad psichologinės intervencijos, pavyzdžiui, kognityvinė elgesio terapija, reikšmingai pagerina glikemijos kontrolę bei psichinę sveikatą [57,58], o diabeto savirūpos mokymas ir skatinimas mažina riziką susirgti depresija bei gerina bendrą pacientų gyvenimo kokybę [59].

Sergančiųjų cukriniu diabetu psichikos ligų gydymas nesiskiria nuo šių ligų valdymo bendroje populiacijoje, išskyrus tai, kad psichologinės intervencijos pradedamos taikyti kur kas anksčiau nei pacientams, nesergantiems CD. Tam tikri antidepresantai, tokie kaip serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitorius (SNRI) duloksetinas, tricikliai antidepresantai amitriptilinas ar nortriptilinas, kurie yra skiriami diabetinės neuropatijos sukeltam skausmui gydyti, gali būti tinkami ir pacientams, sergantiems gretutine depresija ir neuropatiniu skausmu [58]. Naujesnės kartos antidepresantai – selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI) bei SNRI, yra geriau toleruojami ir sukelia mažiau nepageidaujamų poveikių nei tricikliai antidepresantai [60].

Įrodyta, kad vyresnio amžiaus asmenims polifarmakoterapija gali lemti psichinių sutrikimų, pavyzdžiui, depresijos pasireiškimą [61]. Viena vertus, vyresniems asmenims, sergantiems CD, dėl farmakokinetikos pokyčių, tokių kaip sumažėjęs inkstų ar kepenų klirensas, depresijai gydyti gali būti skiriama mažesnė antidepresantų dozė. Antra vertus, pacientams, kuriems nustatomas dalinis atsakas į gydymą ir nepasireiškia nepageidaujamas poveikis, antidepresantų dozė rekomenduojama didinti iki pilnos suaugusiųjų dozės [60].

1.4.5 Lėtinių plaučių ligų (bronchinės astmos, LOPL) gydymas sergant cukriniu diabetu

Lietuvos ir tarptautinės diabeto gydymo gairės pabrėžia, kad sergančiųjų 2TCD pirmo pasirinkimo vaistas yra metforminas [9,43]. Nustatyta, kad bronchine astma sergantiems asmenims metformino vartojimas gali sumažinti reikšmingų ligos paūmėjimų ir hospitalizacijos atvejų skaičių, o sergantiems LOPL metforminas gali turėti priešuždegiminį poveikį kvėpavimo takams [37,62]. Taip pat nustatyta, kad pacientai, sergantys bronchine astma ir 2TCD, kurie vartojo GLP-1 agonistus, pusę metų patyrė mažiau bronchinės astmos simptomų ir paūmėjimų nei pacientai, kuriems buvo skiriami SGLT-2 inhibitoriai, DPP-4 inhibitoriai, SK dariniai ar bazinis insulinas, ir šis GLP-1 agonistų poveikis stebimas nepriklausomai nuo metformino vartojimo [63].

Esama duomenų, kad CD sergančių asmenų inhaliuojamųjų kortikosteroidų vartojimas LOPL gydymui gali būti susijęs su gliukozės kiekio kraujyje padidėjimu [64]. Kita vertus, nustatyta, kad gydymas kortikosteroidais turi teigiamos įtakos LOPL sergančių pacientų sveikatos būklei, tad siekiant užtikrinti optimalų ligos valdymą rekomenduojama atsižvelgti į kortikosteroidų sukeltamą nepageidaujamų poveikių riziką ir taikyti mažiausią efektyvią terapinę dozę [65], kadangi ilgalaikis LOPL gydymas, skiriant didelę kortikosteroidų dozę (vidutiniškai 500 mikrogramų ar daugiau per dieną) yra siejamas su padidėjusia CD ar jo raidos rizika [64].

Taip pat įrodyta, kad fosfodiesterazės 4 (FDE4) inhibitorių, skirtų sunkiai LOPL stadijai su dažniais paūmėjimo atvejais gydyti, vartojimas sergant 2TCD reikšmingai sumažina HbA1c kiekį bei glikemiją nevalgius, tad šie vaistai gali sumažinti ir hiperglikemiją po valgio [65].

1.4.6 Reumatinių ligų (reumatoidinio artrito, osteoporozės, artrozių ir kt.) gydymas sergant cukriniu diabetu

Nustatyta, kad reumatoidiniu artritu sergančių žmonių atsparumas insulinui yra didesnis palyginti su bendra populiacija. Nustatyta, kad net 58 proc. ilgą laiką reumatoidiniu artritu sergančių pacientų turėjo atsparumą insulinui, tuo tarpu atsparumą insulinui turėjo tik 19 proc. nesergančių reumatinėmis ligomis asmenų [66].

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), kurie slopina fermentus ciklooksigenazę-1 (COX-1) ir ciklooksigenazę-2 (COX-2) bei mažina skausmą ir uždegimą, dažnai vartojami kaip papildoma terapija sergant reumatoidiniu artritu, vis dėlto,

nepageidaujamos reakcijos, tokios kaip skrandžio gleivinės pažeidimas bei padidėjusi ŠKL rizika, neretai pasireiškia vartojantiems NVNU [67].

Siekiant palengvinti skausmą ir uždegimą reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams dažnai yra skiriami selektyvūs COX-2 inhibitoriai. Nustatyta, kad sergantieji reumatoidiniu artritu ir cukriniu diabetu, kurie gydomi COX-2 inhibitoriais ir metforminu, hospitalizuojami rečiau, palyginti su tais, kurie gydymui vartoja vien tik metforminą [68]. Taip pat patvirtinta, kad hidroksichlorokvinas, kuris gali būti skiriamas reumatoidiniam artritui gydyti, yra veiksmingas hiperglikemiją mažinantis vaistas ir sergantiesiems 2TCD deriniuose su SK dariniais ar insulinu reikšmingai sumažina HbA1c, palyginti su placebo [69].

Anakinra – tai žmogaus interleukino 1 receptorių antagonistas, skirtas reumatoidinio artrito požymiams ir simptomams gydyti. Italų mokslininkų atliktas tyrimas parodė, kad interleukino-1 slopinimas turi teigiamą poveikį sergančiųjų reumatoidiniu artritu ir cukriniu diabetu terapiniams tikslams, kadangi lemia HbA1c sumažėjimą, toks poveikis išlieka ir nutraukus gydymą anakinra bei gali pagerinti insulino sekreciją. Tyrimai parodė, kad tumoro nekrozės faktoriaus alfa (TNF- α) inhibitoriai, tokie kaip infliksimabas, adalimumabas ar etanerceptas, palyginti su anakinra, reikšmingos įtakos HbA1c neturėjo [70]. Kitas tyrimas nustatė, kad interleukino 6 receptorių blokatorius sarilumabas veiksmingiau mažina HbA1c, palyginti su TNF- α inhibitoriumi adalimumabu [71].

Žinoma, kad intrasąnarinės kortikosteroidų injekcijos gali didinti glikemiją pacientams, sergantiems CD ir osteoartritu [72]. Tačiau pastebėta, kad pailginto veikimo kortikosteroidų grupei priklausančio triamcinolono acetonido injekcijos reikšmingai palengvina skausmą, pagerina sąnarių funkcionalumą ir turi mažesnę sisteminę ekspoziciją, palyginti su standartinėmis kortikosteroidų injekcijomis, tad gali būti skiriamos sergantiesiems CD, nes lemia mažesnius gliukozės kiekio kraujyje svyravimus [73].

1.4.7 Skausmo gydymas sergant cukriniu diabetu

Vieną iš trijų CD sergančių asmenų paveikianti diabetinė polineuropatija, pasireiškia neuropatiniu skausmu, reikšmingai pablogina gyvenimo kokybę, riboja fizinį aktyvumą ir gali komplikuotis diabetine pėda [74]. Pirmo pasirinkimo vaistai, skirti neuropatiniam skausmui gydyti, yra gabapentinas, pregabalinas, serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriai arba tricikliai antidepresantai. Serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitorius duloksetinas taip pat gali būti skiriamas ir esant lėtiniam skausmui, osteoartritui ar fibromialgijai [75]. Vietiškai veikiantys vaistai, tokie kaip kapsaicinas ar

lidokainas, taip pat opioidinis analgetikas tramadolis yra rekomenduojami kaip antro pasirinkimo vaistai, skirti neuropatiniam skausmui gydyti [74].

Įdomu, kad gydymas SGLT-2 inhibitoriumi empagliflozinu kartu su vitaminu D gali pagerinti CD sergančių pacientų glikemijos kontrolę, sumažinti oksidacinį stresą ir neuropatijos simptomus, tokius kaip skausmas, deginimo, dilgčiojimo ar nutirpimo pojūtis, sukeldamas minimalią nepageidaujamų poveikių riziką [76].

Tyrimai rodo, kad gydymas alfa lipoine (tiokto) rūgštimi (600 mg per parą) yra saugus, gerai toleruojamas ir gali pagerinti polineuropatijos simptomus, sumažinti skausmą bei parestezijas. Pacientams skiriant riebaluose tirpų vitamino B1 darinį benfotiaminą (300 mg du kartus per parą) taip pat pastebėtas teigiamas poveikis neuropatijos simptomams [74].

Pirmo pasirinkimo vaistas, skirtas lėtiniam kaulų ir raumenų sistemos skausmui gydyti, yra paracetamolis arba NVNU. Opioidinius analgetikus rekomenduojama skirti tik tuo atveju, kai alternatyvus skausmo gydymas yra nepakankamai veiksmingas arba kontraindikuotinas ir kai galima gydymo nauda viršija opioidų keliamą nepageidaujamų poveikių riziką [75].

1.5 Vyresnių asmenų cukrinio diabeto priežiūra

Svarbi pasaulinės CD epidemijos problema yra auganti vyresnio amžiaus žmonių, sergančių diabetu, populiacija. CD serga daugiau nei 25 proc. vyresnių nei 65 metų amžiaus suaugusiųjų [77], turinčių didesnę riziką susirgti ŠKL, demencija, patirti kritimus ar hipoglikemijos epizodus, palyginti su diabetu nesergančiais bendraamžiais. Dauguma vyresnio amžiaus žmonių serga 2TCD, kuris siejamas su nutukimu, sarkopenija ir sumažėjusiu fiziniu aktyvumu. CD dažnai lydi gretutinės ligos, kurios gali veikti diabeto gydymo pasirinkimą, veiksmingumą ar saugumą [20].

65 metų amžiaus ir vyresnių asmenų, sergančių cukriniu diabetu, tikslinis HbA1c yra 7,0–7,5 proc., o turinčių diabeto komplikacijų, hipoglikemijos rizikos veiksnių ir gretutinių ligų gali būti dar aukštesnis – 8,0 proc., dėl dažnesnių hipoglikemijų ir kitų sveikatos būklių, tokių kaip griuvimai, kaulų lūžiai, kognityviniai sutrikimai, širdies ir kraujagyslių ligos, bei padidėjusios mirtingumo rizikos [9,77]. Griežti 2TCD diabeto kontrolės tikslai lemia sudėtingus gydymo režimus, dėl kurių padidėja polifarmakoterapijos tikimybė, susijusi su nepageidaujama vaistų sąveika, nepageidaujamu poveikiu, „vaistų išrašymo kaskada“ ar net prastu gydymo režimo laikymusi. Taigi, CD gairės siūlo taikyti individualius vyresnio amžiaus pacientų gydymo metodus ir daugiausia dėmesio skirti paprastoms gydymo schemoms bei

mažiausią hipoglikemijos riziką keliantiems gliukozės kiekį mažinantiems vaistams, tokiems kaip metforminas, DPP-4 inhibitoriai, GLP-1 receptorių agonistai ar SGLT-2 inhibitoriai [78].

Tiek CD, tiek ir vyresnis amžius yra kognityvinių funkcijų sutrikimo rizikos veiksniai, kurių derinys dar labiau padidina šią riziką [79]. Nustatyta, kad padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje yra susijęs su didesne demencijos rizika tiek sergančiųjų diabetu, tiek nesergančiųjų populiacijose [80]. Kognityvinė funkcija vyresnio amžiaus CD sergantiems pacientams turi ypatingą reikšmę. Kadangi pažinimo funkcijų sutrikimai pablogina gebėjimą atlikti daugybę savirūpos užduočių, tokių kaip gliukozės kiekio kraujyje matavimas ir rezultatų vertinimas, insulino švirkštiklio paruošimas vartojimui arba dozės, reikalingos suleisti per vieną injekciją, nustatymas ir kt., o sergantieji dažnai gyvena vieni, jiems gali trūkti finansinių ar socialinių išteklių tinkamai pasirūpinti savimi ar gauti reikalingą pagalbą [79].

Vyresnio amžiaus asmenims, sergantiems CD, yra padidėjusi ir depresijos rizika, todėl svarbu skirti ypatingą dėmesį depresijos simptomams [81]. Depresija ir depresijos simptomai gali pabloginti mitybos, fizinio aktyvumo ir vaistų vartojimo režimo laikymąsi bei turi įtakos arterinės hipertenzijos, diabetinės retinopatijos, diabetinės nefropatijos raiškai, didina hospitalizacijos tikimybę ir mirtinumą. Psichosocialiniai pokyčiai, tokie kaip šeimos narių ar draugų netektys, mirties baimė, vienatvė, izoliacija, pensinio amžiaus sukaktis taip pat gali pabloginti glikemijos kontrolę [79]. Taigi, siekiant pagerinti cukrinio diabeto gydymo rezultatus, būtina laiku pastebėti, diagnozuoti ir veiksmingai gydyti vyresnio amžiaus žmonių depresiją.

1.6 Polifarmakoterapija

Sisteminė apžvalga, atlikta siekiant nustatyti ir apibendrinti literatūroje paplitusius polifarmakoterapijos apibrėžimus, parodė, kad polifarmakoterapijos terminas yra labai heterogeniškas, tačiau dažniausiai aprašomas kaip penkių ar didesnio skaičiaus vaistų vartojimas. Apibrėžimu „polifarmakoterapija“ siekiama apibūdinti reiškinį, kai išrašoma ar vartojama daugiau vaistų nei pacientui yra kliniškai tinkama, atsižvelgiant į jo gretutines ligas [82]. Su polifarmakoterapija dažniausiai susiduria vyresnio amžiaus asmenys, taip pat pacientai, turintys raidos sutrikimų, kenčiantys lėtinį skausmą arba sergantys CD, širdies ir kraujagyslių ligomis, psichikos ligomis ir vėžiu [83].

Atsižvelgiant į tyrimus, kuriuose buvo vartojamas tas pats polifarmakoterapijos apibrėžimas, nustatyta, kad polifarmakoterapija būdinga 50 proc. vyresnio amžiaus žmonių, sergančių CD, ir turi neigiamą poveikį diabeto valdymui bei bendrai sveikatos būklei [84]. Kitas

tyrimas parodė, kad 65 metų ir vyresni asmenys vidutiniškai vartoja keturis receptinius vaistus, net 39 proc. paskirti daugiau nei penki skirtingi vaistiniai preparatai [7].

Polifarmakoterapija gali būti tinkama ir žalinga [82]. Tinkama polifarmakoterapija apibūdina būtiną kelių vaistų, kuriais siekiama valdyti ligas ir pailginti žmogaus gyvenimą bei pagerinti jo kokybę, vartojimą. Žalinga polifarmakoterapija apima atvejus, kai didelio vaistų kiekio vartojimo rizika yra didesnė už teikiamą naudą [85]. Dažnai pranešama, kad kartu su didėjančiu vartojamų vaistų skaičiumi didėja nepageidaujamų reiškinių ir žalos sveikatai tikimybė, vis dėlto vien tik vaistų skaičius nelemia gydymo tinkamumo, svarbiausia, kad kiekvienam pacientui skiriami vaistiniai preparatai būtų vertinami pagal jų indikacijas, veiksmingumą ir galimą farmakokinetinę bei farmakodinaminę sąveiką [82].

CD ir gretutinių ligų derinys reikšmingai skatina polifarmakoterapiją [86], kuri siejama su daugeliu neigiamų pasekmių sveikatai, tokių kaip padidėjęs hospitalizacijų dažnis ir taikomo gydymo klaidų rizika, suprastėjusi fizinė būklė bei didelės sveikatos priežiūros išlaidos [6]. Vyresnio amžiaus asmenims, sergantiems CD ir paveiktiems polifarmakoterapijos, yra didesnė rizika patirti sinkopės epizodus ir atsitiktinius kritimus [84]. Įrodyta, kad vyresniems žmonėms netinkamai paskirti vaistai yra susiję su prastesniu fiziniu pajėgumu, kaulų lūžiais bei lemia sunkumus, susijusius su kasdiene veikla, tokia kaip valgymas, maudymasis, apsirengimas, vaikščiojimas, naudojimasis tualetu, tvarkymas ar apsipirkimas parduotuvėje [87]. Taip pat polifarmakoterapija gali pabloginti glikemijos kontrolę ir padidinti hipoglikemijos riziką, o tai turi įtakos cukrinio diabeto eigai [84].

Perteklinis receptinių ir nereceptinių vaistų skyrimas tampa vis didesne visuomenės sveikatos problema, nes tai siejasi su vaistų vartojimo klaidomis, gydymo režimo nesilaikymu, nepageidajamu vaistų poveikiu, vaistų sąveika ir blogesne gyvenimo kokybe įvairaus amžiaus asmenims [88]. Apskaičiuota, kad Jungtinėse Amerikos Valstijose, dėl perteklinio vaistų suvartojimo, per ateinančią dešimtmetį bus daugiau nei 4,6 milijono hospitalizacijos atvejų ir įvyks 150 000 priešlaikinių mirčių [7].

Vienas iš žalingos polifarmakoterapijos pavyzdžių yra „vaistų išrašymo kaskada“ (angl. – *prescribing cascade*) – tai reiškinys, kai dėl vieno išrašyto vaisto sukeliama nepageidajamo poveikio skiriami papildomi vaistai ir atsiranda vis daugiau nepageidajamų reakcijų [88]. Kanados farmacininkai aprašė klinikinį atvejį, kai dauginį ligotumą turinčiai vyresnio amžiaus moteriai dėl arterinės hipertenzijos buvo skirtas KKB grupei priklausantis vaistinis preparatas, sukėlęs kojų edemą, todėl papildomai buvo skirti du diuretikų grupės vaistiniai preparatai. Šių preparatų vartojimas lėmė šlapimo nelaikymą, kuriam gydyti buvo išrašyti antimuskarininiai vaistai. Netrukus moteris pasiskundė burnos džiūvimu, dėl kurio

buvo skirtas seilių išsiskyrimą skatinantis vaistas. Galiausiai, prausdamasi vonioje pacientė prarado pusiausvyrą, pargriuvo ir dėl to patyrė daugybinius kaulų lūžius. Paguldžius pacientę į ligoninę buvo identifikuota „vaistų išrašymo kaskada“ [89]. Šis atvejis parodė, kad su vaisto vartojimu susijęs nepageidaujamas poveikis, kuris yra interpretuojamas kaip naujas sutrikimas, gali lemti polifarmakoterapiją ir papildomų negalavimų atsiradimą bei ženkliai pabloginti sveikatos būklę.

Vienas iš būdų optimizuoti pacientų gydymą bei valdyti polifarmakoterapiją yra vaistų vartojimo mažinimas, supaprastinimas (angl. – *deprescribing*) – tai suplanuotas ir laipsniškas netinkamo vaisto vartojimo nutraukimo procesas, kurį prižiūri sveikatos priežiūros specialistas. Galima išskirti penkis vaistų vartojimo mažinimo etapus: 1) išsiaiškinama, kokius vaistus pacientas vartoja ir kokios yra jų skyrimo indikacijos; 2) apsvairstoma vaistų sukeltos žalos rizika; 3) įvertinama galimybė nutraukti kiekvieno vaisto vartojimą; 4) vaistai, kurių vartojimą reikia nutraukti, išdėstomi pagal prioritetą; 5) įgyvendinamas vaistų vartojimo nutraukimo planas ir stebima paciento sveikatos būklė [85]. Reikia paminėti, kad pacientai yra suinteresuoti vartoti mažiau skirtingų vaistų ir pagerinti savo gyvenimo kokybę [90], tad sėkmingam vaistų vartojimo supaprastinimui labai svarbus atviras ir suprantamas sveikatos priežiūros specialisto bendravimas su pacientu ir paciento įtraukimas į šį procesą [91].

1.7 Sergančiųjų diabetu gydymo kompleksškumas ir režimo laikymasis

Cukrinis diabetas yra lėtinė liga, kuria sergant reikalinga ilgalaikė sveikatos priežiūra. 2TCD sergantiems pacientams dažnai skiriamas daugiau nei vienas vaistas, o ligai progresuojant, vystantis komplikacijoms ir daugėjant gretutinių ligų gydymas tampa vis kompleksiškesnis [92]. Vaistų vartojimo režimo kompleksškumo sąvoka apima vartojamų vaistų dozę, farmacines formas, vartojimo laiko intervalus ir specialias vartojimo instrukcijas [93]. Tyrimai parodė, kad sudėtingi gydymo režimai lemia vaistų vartojimo režimo nesilaikymą, nepakankamą glikemijos bei bendros sveikatos būklės kontrolę [92].

CD lydinčios gretutinės ligos yra didelis veiksmingo CD valdymo iššūkis, kadangi tiek CD, tiek gretutinėms ligoms gydyti paskirti vaistai gali sąveikauti arba jų skyrimas gali būti nesuderinamas (kontraindikuotinas), todėl didėja netinkamo recepto išrašymo rizika. Receptas išrašomas netinkamai, jei vaistas skiriamas tuo atveju, kai rizika yra didesnė už galimą naudą, pavyzdžiui, vaistas skiriamas didesne ar mažesne doze nei rekomenduojama, kartu su kitu reikšmingai sąveikaujančiu vaistu, nesant patvirtintos indikacijos arba kai vaistas yra kontraindikuotinas dėl kitos paciento diagnozės [94]. Dėl netinkamo vaistų skyrimo gali

paūmėti liga, vystytis komplikacijos bei didėti nepageidaujamų reiškinių, hospitalizacijos ar mirties rizika ir sveikatos priežiūros išlaidos [95,96].

Vaistų skyrimo ir vartojimo režimo laikymasis (angl. – *adherence to therapy*) – tai yra vaistų skyrimo ir vartojimo, atsižvelgiant į gydymo rekomendacijas, mastas, kuris dažniausiai apskaičiuojamas dienų, kai pacientas suvartojo vaistą, skaičių padalijus iš dienų, kurioms buvo išrašytas vaistas, skaičiaus [92].

Tam tikri veiksniai yra siejami su vaistų skyrimo ir vartojimo režimo laikymusi: sudėtinga diagnozė, gretutinės ligos, vaistų deriniai ir kiti gydymo ypatumai, patiriamas stresas ar depresija, amžius [97], išsilavinimas, socialinė ir ekonominė padėtis bei rūkymas [98]. Vaistų skyrimo ir vartojimo režimo nesilaikantiems pacientams sunku tinkamai kontroliuoti glikemiją, dėl ko kyja didesnė mikrovaskulinių ir makrovaskulinių komplikacijų rizika [97].

Išskiriami tiesioginiai ir netiesioginiai vaistų skyrimo ir vartojimo režimo laikymosi vertinimo metodai. Tiesioginis vertinimas apima vaistų ir jų metabolitų nustatymą kūno skysčiuose arba audiniuose, dažniausiai atliekant biocheminius kraujo ar šlapimo tyrimus. Netiesioginiai metodai gali būti pacientų interviu, klausimynai, vaistinių įrašai bei elektroniniai stebėjimo prietaisai, tokie kaip vaistų talpyklės, kurios fiksuoja kiekvieno atidarymo laiką ir dažnumą bei teikia išsamią informaciją apie vaistų vartojimo režimą [99].

Paskirto gydymo režimo ir rekomendacijų laikymasis (angl. – *compliance*) parodo, kaip paciento elgesys susijęs su sveikatos priežiūros specialisto pateiktomis gydymo rekomendacijomis [98]. Nustatyta, kad apie 50 proc. pacientų, sergančių lėtinėmis ligomis, nesilaiko paskirto gydymo režimo ir rekomendacijų. Nors geras paskirto gydymo režimo ir rekomendacijų laikymasis yra svarbus siekiant išvengti CD komplikacijų ir gerinti gyvenimo kokybę, vis tik gretutinės ligos, gydymo kompleksiskumas ir poreikis keisti gyvenimo būdą gali neigiamai veikti paskirto gydymo režimo ir rekomendacijų laikymąsi [100].

1.8 Vaistų tarpusavio sąveika

Vaistų sąveika – tai konkretaus vaisto poveikio padidėjimas arba sumažėjimas, kurį sukelia kitas vaistas, augalas ar maisto papildas. Potencialios vaistų sąveikos skirstomos į farmakokinetines, turinčias įtakos vaisto absorbcijai, pasiskirstymui, metabolizmui arba išsiskyrimui ir dėl to didinančias arba mažinančias vaisto koncentraciją kraujo plazmoje, bei farmakodinamines, keičiančias farmakologinį vaisto veiksmingumą ir dėl to paveikiančias daugelį fiziologinių mechanizmų [101]. Citochromo (CYP) P450 šeimos fermentų, kurie

metabolizuoja vaistus, indukcija arba slopinimas yra dažniausias mechanizmas, siejamas su kliniškai reikšmingomis vaistų sąveikomis [8].

Vaistų sąveika yra viena iš dažniausių nepageidaujamų reakcijų į vaistus arba sumažėjusio gydymo efektyvumo priežasčių [102]. Nepageidaujamos vaistų sąveikos rizika ženkliai didėja augant vartojamų vaistų skaičiui. Vienu metu vartojant keturis vaistus tikėtina, kad 50 proc. atvejų pasireikš reikšminga vaistų sąveika, o vienu metu vartojant 10 vaistų sąveika pasitaiko visiems pacientams [7].

Dažniausiai CD gydymui skirtų vaistų sąveika atsiranda, vartojant SK darinius, metforminą ir TZD. Kombinuotas diabeto gydymas dažnai didina hipoglikemijos riziką, lemia svorio didėjimą ir skysčių susilaikymą. 2TCD sergantiems pacientams didelę reikšmę turi gydymas vaistais, veikiančiais gliukozės apykaitą, tokiais kaip beta adrenoblokatoriai, kurie gali stiprinti SK darinių poveikį, tiazidiniai diuretikai, kurie gali didinti atsparumą insulinui ir gliukozės kiekį kraujo plazmoje, niacinas ar sisteminiai gliukokortikoidai, kurie gali didinti gliukozės kiekį kraujyje [101].

Žinoma, kad vartojant metforminą kartu su AKF inhibitorių grupei priklausančiu vaistu enalaprilu gali padidėti hipoglikemijos ir pieno rūgšties acidozės rizika, vartojant metforminą kartu su hidrochlortiazidu gali sumažėti metformino poveikis, taip pat hidrochlortiazidas konkuruodamas dėl aktyvios sekrecijos inkstų kanalėliuose gali didinti metformino kiekį, metformino poveikis gali sumažėti ir vartojant jį kartu su kortikosteroidų grupės vaistu budezonidu, KKB grupės vaistu amlodipinu ar skydliaukės hormonu tiroksinu [103].

GLP-1 agonistai ir SGLT-2 inhibitoriai turi labai mažą sąveikos potencialą, todėl klinikiu ir farmakologiniu požiūriu jie yra palankūs vaistų deriniuose gydant CD sergančius pacientus [101]. Taip pat nustatyta, kad vartojant SK darinių grupės vaistą glimepiridą kartu su aspirinu gali sustiprėti glimepirido poveikis, kadangi šie vaistai konkuruoja dėl jungimosi su plazmos baltymais, ir dėl to kyla hipoglikemijos rizika. Insulino poveikis gali sustiprėti, kai jis yra vartojamas su telmisartanu ar losartanu – vaistais, vadinamais ARB [103].

Augalinių vaistinių preparatų ar maisto papildų vartojimas yra didelė problema, kadangi dažnai juos galima įsigyti be recepto, tačiau šių preparatų sudėtyje yra sudėtingų biologiškai aktyvių medžiagų, kurios gali nuspėjamai sąveikauti su cheminiais vaistinėmis preparatais. Jonažolė yra vienas iš neretai vartojamų augalinių preparatų, kurie kelia didelę sąveikos su kitais vaistais riziką, pavyzdžių [101]. Jonažolė pasižymi gebėjimu indukuoti CYP 3A4 fermentą, kuris metabolizuoja daugiau nei 50 proc. visų receptinių vaistų [104]. Alavijas, ženšenis, ožerškis, kartusis melionas (lot. – *momordica charantia*) taip pat gali paveikti vaistų,

skirtų CD gydyti, metabolizmą, taigi pacientams, sergantiems CD, reikėtų pasitarti su gydytoju ar vaistininku prieš pradėdant vartoti augalinius preparatus, o vartojančius asmenis reikėtų atidžiai stebėti [101].

1.9 Ūmių ir lėtinių ligų įtaka vaistų sąveikai

Lėtinė inkstų liga yra daugiafaktorinis sutrikimas, kurio nekeičiami rizikos veiksniai yra CD, amžius, lytis, rasė ir genetinės priežastys [105]. Asmenys, sergantys lėtine inkstų liga, paprastai turi daug gretutinių ligų, tokių kaip arterinė hipertenzija, CD, širdies ir kraujagyslių ligos ar anemija. Simptomų lengvinimui ir ligos progresavimo sulėtinimui reikalingi sudėtingi gydymo režimai ir dėl šios priežasties didėja polifarmakoterapijos bei vaistų sąveikos rizika [106]. Sutrikusi inkstų funkcija paveikia vaistų farmakokinetines bei farmakodinamines savybes ir taip dar labiau pablogina paciento sveikatos būklę [105]. AKF inhibitorių arba ARB vartojimas kartu su NVNU gali paspartinti ūminę inkstų funkcijos pažeidimą, kadangi slopindami prostaglandinų sintezę NVNU mažina inkstų vazodilataciją ir keičia hemodinamiką, tad reikėtų vengti šio derinio, ypač sergant lėtine inkstų liga. Kombinuotas gydymas AKF inhibitoriais ir ARB yra susijęs su daugiau nepageidaujamų reiškinių, įskaitant didesnę ūminio inkstų nepakankamumo ir hiperkalemijos riziką [107].

Potencialiai reikšmingos vaistų sąveikos pasireiškia apie 84 proc. pacientų, sergančių ŠKL, bei turi įtakos širdies ir kraujagyslių sistemai, inkstų funkcijai, gliukozės kontrolei ar kraujavimui [108]. Su sąveika labiausiai susijusios vaistų grupės yra antihipertenziniai, antiaritminiai, antitrombocitiniai vaistai, statinai ir antikoagulantai [109], o su sąveikos paplitimu labiausiai susijusios ligos – aritmija, širdies nepakankamumas, infekcinės ir kvėpavimo takų ligos [108].

Skausmas yra pagrindinė priežastis, dėl kurios pacientai kreipiasi medicininės pagalbos. Ūmus skausmas yra siejamas su simpatine nervų sistema ir fiziniais požymiais, tokiais kaip padidėjęs širdies susitraukimų dažnis, kvėpavimo dažnis, kraujospūdis, vyzdžių išsiplėtimas bei prakaitavimas. Lėtinis skausmas gali būti susijęs su depresija, nuovargiu, apetito ar lytinio potraukio praradimu [110]. Lėtinio skausmo tyrimais buvo nustatyta, kad sąveika tarp specifinių opioidų, tokių kaip kodeinas, fentanilis, hidrokodonas, metadonas, oksikodonas ar tramadolis, ir kartu vartojamų skausmą malšinančių vaistų, tokių kaip prieštraukuliniai vaistai, tricikliai antidepresantai ir SNRI, pasitaiko labai dažnai, tad nerekomenduojama vartoti opioidinių analgetikų ir kitų vaistų derinių [111].

Koronaviruso liga (COVID-19) – tai infekcinė liga, kurią sukelia SARS-CoV-2 virusas, ir, anot Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO), šiuo metu pasaulyje patvirtintų šios ligos atvejų skaičius viršija 657 milijonus [112]. Pacientams, kurie serga COVID-19 ir lėtinėmis ligomis, dažniau pasireiškia vaistų sąveika, kadangi jų sveikatos būklei kontroliuoti reikia didelio kiekio vaistų [113]. Nustatyta, kad labiausiai sąveikaujantys vaistai, skirti kovoti su COVID-19, yra lopinaviras ir ritonaviras, nirmatreivirus ir ritonaviras, darunaviras ir kobicistatas, chlorokvinas, hidroksichlorokvinas [114]. Lopinaviras ir ritonaviras pasižymi reikšminga sąveika su metforminu, chlorokvinas sąveikauja su daugeliu antidiabetiniu vaistų, nirmatreiviro ir ritonaviro derinys gali reikšmingai sąveikauti su glimepiridu, glipizidu bei vaistais, veikiančiais širdies ir kraujagyslių sistemą, tokiais kaip varfarinas, rivaroksabanas ar tikagreloras [113].

2. TYRIMO METODIKA

2.1 Tyrimo eiga

Buvo vykdomas prospektyvinis tyrimas, kurio metu išnagrinėti pacientų, dalyvaujančių biomediciniame tyrime „Diabetu sergančių pacientų, turinčių dauginį ligotumą, į pacientą orientuotos pagalbos, įsitraukimo į gydymąsi ir ligos kontrolės sąsajos“ duomenys. Tyrimui atlikti buvo gautas leidimas, kurį išdavė Vilniaus regioninis biomediciniųjų tyrimų etikos komitetas.

Tiriamųjų įtraukimo į biomedicininį tyrimą kriterijai:

- Asmuo, vyresnis nei 18 metų amžiaus.
- Pacientas dalyvauja VšĮ Centro poliklinikos ir VšĮ Baisogalos pirminės asmens sveikatos priežiūros centro Europos sąjungos struktūrinių fondų lėšų finansuojamame projekte „Pacientų, sergančių dviem ir daugiau lėtinėmis neinfekcinėmis ligomis, sveikatos priežiūra, taikant inovatyvų ir efektyvų paslaugų teikimo modelį“ (toliau – CP Projektas), kuriuo išbandomas sveikatos priežiūros paslaugų teikimo modelis, skirtas dviem ir daugiau lėtinėmis ligomis sergantiems pacientams.
- Projekto dalyvis serga bent dviem lėtinėmis neinfekcinėmis ligomis, viena iš jų yra cukrinis diabetas (ligos kodai pagal Tarptautinės statistinės ligų ir sveikatos sutrikimų klasifikacijos dešimtąjį pataisytą ir papildytą leidimą, Australijos modifikaciją (TLK-10-AM): E10, E11), o kita – priklausanti vienai iš dviejų grupių ligų: hipertenzinė širdies ir inkstų liga (ligos kodai pagal TLK-10-AM: I11, I12, I13) arba antrinė hipertenzija (ligos kodas pagal TLK-10-AM: I15), bronchinė astma (ligos kodas pagal TLK-10-AM: J45) arba lėtinė obstrukcinė plaučių liga (ligos kodas pagal TLK-10-AM: J44).
- Pacientas yra pasirašęs informuoto asmens sutikimo formą.

Įvertinti CP Projekto dalyvių demografiniai, anamnezės, antropometriniai duomenys bei atliktų laboratorinių tyrimų ir vartotų vaistinių preparatų duomenys.

2.2 Tyrimo imtis

Tiriamųjų imtį sudarė 100 pacientų, kurių duomenys buvo tinkami analizei.

2.3 Metodai

Asmenys, kurie pasirašė informuoto sutikimo formą, pirmojo vizito metu buvo apklausiami, taip pat jiems buvo atliekami antropometriniai matavimai, vertinami ligos kontrolės duomenys, analizuojamas gydymo pasirinkimas ir vartojami vaistiniai preparatai. Šio baigiamojo darbo analizei panaudoti duomenys:

- **Demografiniai ir anamnezės duomenys:**
 - Tiriamųjų amžius, lytis, cukrinio diabeto tipas, ligos trukmė, komplikacijų dažnis.
- **Ligos kontrolės duomenys:**
 - Glikozilintas hemoglobinas A1c (HbA1c) pirmojo vizito metu.
 - Lipidogramos duomenys pirmojo vizito.
 - Inkstų veikos duomenys (kreatininas, glomerulų filtracijos greitis, albumino ir kreatinino santykis šlapime).
- **Gydymo pasirinkimas:**
 - Diabetui gydyti vartojami vaistiniai preparatai.
 - Diabetui gydyti vartojamų vaistinių preparatų keitimas vizito metu ir keitimo priežastys.
- **Vaistinių preparatų suderinamumo vertinimas**
 - Vertintos 100 pacientų vaistų tarpusavio sąveikos, naudojant vaistų sąveikų duomenų bazę INXBASE.

Literatūros paieška atlikta vadovaujantis *Center of Evidence based medicine* paieškos strategija. Pagrindinių straipsnių buvo ieškota medicinos duomenų bazės MEDLINE internetiniame tinklapyje PubMed ir Google Scholar duomenų bazėje, naudoti raktiniai žodžiai ir jų deriniai lietuvių bei anglų kalbomis: „cukrinis diabetas“, „dauginis ligotumas“, „vaistų sąveika“, „diabetes“, „multimorbidity“, „drug interactions“ ir kt. Paskutinė paieška atlikta 2023 m. gegužės 10 d.

2.4 Statistinė analizė

Duomenys buvo analizuojami „Microsoft Excel“ programa ir statistinio duomenų apdorojimo paketo „IBM SPSS Statistics“ 20 versija.

Aprašant duomenis kiekybinių kintamųjų vertės išreikštos vidurkiu (vidurkis \pm standartinis nuokrypis, SN), kokybinių kintamųjų dažniai ir santykiniai dažniai nurodomi procentais. Nominaliųjų kintamųjų nepriklausomumui tikrinti buvo taikytas chi kvadratų (χ^2) kriterijus, jeigu stebėjimų dažnis buvo mažas, taikytas Fišerio (angl. – *Fisher*) tikslusis kriterijus. Dviejų nepriklausomų imčių intervalinių kintamųjų vidurkių skirtumai buvo palyginti naudojant Stjudento t kriterijų, trijų ir daugiau nepriklausomų imčių – ANOVA kriterijų. Intervalinių kintamųjų priklausomybei vertinti buvo taikyta Pirsono (angl. – *Pearson*) koreliacija. Statistinėms hipotezėms tikrinti pasirinktas reikšmingumo lygmuo buvo $\alpha=0,05$.

3. TYRIMO REZULTATAI

3.1 Bendra tiriamųjų asmenų charakteristika

Analizuoti 100 pacientų duomenys. Pacientų amžiaus vidurkis buvo $57,77 \pm 10,0$ m., jauniausiam pacientui buvo 26 metai, vyriausiajam – 82 metai. 43 proc. tyrimo dalyvių buvo vyrai.

Didžioji dalis tiriamųjų – 88 pacientai sirgo 2TCD, 12 asmenų – 1TCD. Vidutinė diabeto trukmė buvo $10,68 \pm 9,03$ m., nuo neseniai nustatyto diabeto (0,5 m.) iki 45 m. CD trukmės. 76 proc. pacientų turėjo nors vieną diabeto komplikaciją: 73 proc. tiriamųjų nustatyta diabetinė polineuropatija, 8 proc. nustatyta retinopatija, 6 proc. patvirtinta nefropatija.

3.2 Sergančiųjų diabetu gretutinių ligų dažnis

Visi pacientai turėjo susijusių ligų – 93 proc. pirminę arterinę hipertenziją, 35 proc. tiriamųjų nustatyta ŠKL, jos rizikos veiksniai, širdies nepakankamumas ar lėtinė inkstų liga: 13 proc. pacientų nustatyta aterosklerotinė širdies ir kraujagyslių liga (persirgtas miokardo infarktas, persirgtas galvos smegenų infarktas, persirgtas praeinantis galvos smegenų kraujotakos sutrikimas, periferinių arterijų liga ar atliktas vainikinių arterijų plėtimas, trombolizė, stentas ar šuntas). 25 proc. 55 m. amžiaus ir vyresnių pacientų nustatyti ŠKL rizikos veiksniai, 1 proc. pacientų stebėta sumažėjusi širdies išstūmimo frakcija, 5 pacientams patvirtinta trečios ir ketvirtos stadijos lėtinė inkstų liga.

Vidutinis kūno masės indeksas (KMI), apskaičiuotas kūno masę (kg) dalinant iš ūgio (m) kvadratu, buvo $32,18 \pm 6,45$ kg/m². 10 proc. tyrimo dalyvių buvo normalaus ar mažo svorio (KMI < 25 kg/m²), 24 proc. turėjo antsvorio ($25 \leq \text{KMI} < 30$ kg/m²), 65 proc. tyrimo dalyvių buvo nutukę (KMI ≥ 30 kg/m²).

Nesusijusios ligos nustatytos 58 proc. pacientų: 41 proc. tyrimo dalyvių buvo nustatytos stuburo ir sąnarių ligos, sukeliančios skausmą, 22 proc. sirgo depresija ar turėjo depresijos simptomų, 15 proc. turėjo hipotireozę ir vartojo vaistus, 7 proc. sirgo bronchine astma ir vartojo vaistus.

68 proc. tyrimo dalyvių turėjo nuo vieno iki 4 hipoglikemijos rizikos veiksnių, tokių kaip asmens amžius 60 ir daugiau metų (39 proc.), insulino vartojimas (24 proc.), gydymas SK dariniais (25 proc.), anksčiau buvusios sunkios, vidutinio sunkumo, dažnos

lengvos ar naktinės hipoglikemijos būklės (13 proc.), neatpažinta hipoglikemija (1 proc.), depresija (22 proc.), inkstų ir (ar) kepenų funkcijos sutrikimas (5 proc.)

3.3 Diabeto kontrolė

Glikemijos kontrolei nustatyti matuotas HbA1c, kurio vidurkis – $7,09 \pm 1,4$ proc. (nuo 5,17–11,44 proc.). Tiriamojoje imtyje didžiosios dalies pacientų (48 proc.) individualus tikslinis HbA1c buvo 7 proc. ar mažesnis, 36 proc. 6,5 proc. ar mažesnis. 59 proc. pacientų diabeto kontrolė buvo tikslinėse ribose, priklausomai nuo individualaus tikslinio HbA1c, iš kurių dažniausiai tikslines ribas siekė pacientai, kurių tikslinis HbA1c – 6,5 proc. ar mažesnis (1 lentelė). Tik 2 pacientai (8,33 proc.) iš 24 vartojusių insuliną pacientų buvo tikslinėse HbA1c ribose.

1 lentelė. Tikslinio HbA1c pasiskirstymas

Individualizuotas tikslinis HbA1c	Pacientų dalis	Pacientai, esantys tikslinėse ribose
HbA1c \leq 6,5 proc.	36 proc.	31 pacientas (86,11 proc.)
HbA1c \leq 7 proc.	48 proc.	26 pacientai (54,17 proc.)
HbA1c \leq 7,5 proc.	16 proc.	2 pacientai (12,5 proc.)

Tiriant inkstų veiklą nustatytas kreatinino kiekis (vidurkis $73,94 \pm 21,89$ $\mu\text{mol/l}$) ir apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis pagal Lėtinės inkstų ligos epidemiologinio sutarimo (angl. – *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CKD-EPI*) formulę (vidurkis $90,08 \pm 17,88$ ml/min/1,73 m²), 5 pacientams nustatyta 3 ir 4 stadijos lėtinė inkstų liga.

Lipidų kontrolei įvertinti buvo atlikta lipidograma. 45,61 proc. moterų ir 55,81 proc. vyrų pasiekė tikslią DTL cholesterolio koncentraciją ($> 1,3$ mmol/l ir $> 1,0$ mmol/l atitinkamai), 51 proc. pacientų pavyko pasiekti tikslią trigliceridų koncentraciją ($< 1,7$ mmol/l). 35 proc. tiriamųjų MTL cholesterolis buvo mažesnis nei 2,6 mmol/l, 13 tiriamųjų dėl ŠKL ligų nustatyta labai didelė ŠKL rizika ir numatomas MTL cholesterolio tikslas mažiau nei 1,4 mmol/l, šį tikslą pasiekė tik 30 proc. pacientų, 87 tiriamiesiems dėl sirgimo diabetu nustatyta didelė ŠKL rizika ir numatytas tikslinis MTL cholesterolis mažiau nei 1,8 mmol/l - tokį tikslinį cholesterolį pasiekė tik 5,75 proc. pacientų, kuriems buvo numatytas šis tikslas.

3.4 Diabeto gydymo schemų dažnis

72 pacientų CD buvo gydomas geriamaisiais vaistiniais preparatais, iš kurių 38 pirmojo apsilankymo metu skirta metformino monoterapija. 24 pacientai vartojo insuliną, 9 iš jų buvo gydomi insulino monoterapija, o 15 likusiųjų – insulinu kartu su geriamaisiais vaistais, 4 pacientai laikėsi dietos (2 lentelė). Pirmo vizito metu 35 proc. tiriamųjų nustatyta ŠKL, ŠKL rizikos veiksniai, širdies nepakankamumas ar lėtinė inkstų liga, vadinasi tiek pacientų turėjo indikacijų gydymui vartoti GLP-1 agonistus ar (ir) SGLT-2 inhibitorius. Gydymas keistas 38 proc. pacientų dėl HbA1c esančio ne tikslinėse ribose, 14 pacientų dėl ŠKL ar ŠKL rizikos veiksnių, LIL ar širdies nepakankamumo (9 pacientams naujai skirti SGLT-2 inhibitoriai, 5 – naujai skirti GLP-1 analogai), 8 pacientams po išsamaus ištyrimo planuojama skirti vieną iš šių vaistinių preparatų grupių.

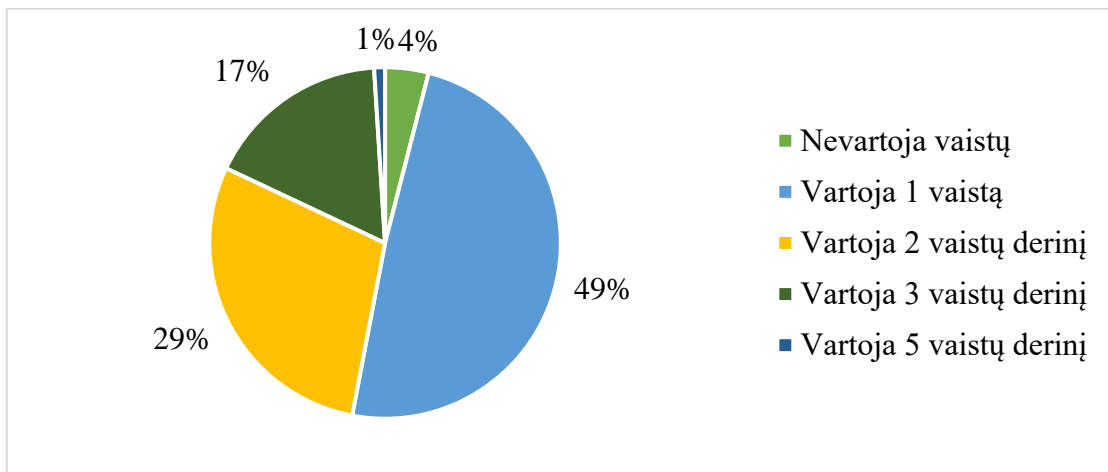
2 lentelė. Diabetui gydyti skirti vaistai ir jų deriniai

Taikomas gydymas	N (proc.)
Dieta	4 (4)
Met	38 (38)
Met + GLP-1 analogai	4 (4)
Met + SGLT-2 inhibitoriai	4 (4)
Met + SK	11 (11)
Met + GLP-1 analogai + SK	4 (4)
Met + SGLT-2 inhibitoriai + SK	4 (4)
Met + DPP-4 inhibitoriai + SK	2 (2)
Met + GLP-1 analogai + SGLT-2 inhibitoriai	1 (1)
SGLT-2 inhibitoriai	1 (1)
SGLT-2 inhibitoriai +SK	2 (2)
GLP-1 analogai	1 (1)
Insulinas	9 (9)
Insulinas + Met	7 (7)
Insulinas + Met + SK	1 (1)
Insulinas + Met + SGLT-2 inhibitoriai	5 (5)
Insulinas + Met + SGLT-2 inhibitoriai + GLP-1 analogai + SK	1 (1)

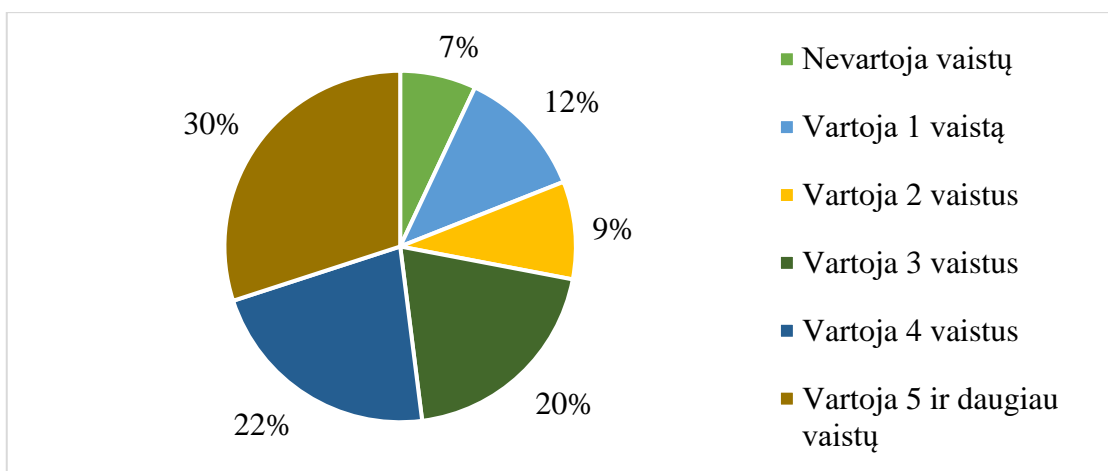
Insulinas + SGLT-2 inhibitoriai	1 (1)
---------------------------------	-------

Met – metforminas; SK – sulfanilkarbamido dariniai; DPP – 4 inhibitoriai – dipeptidilpeptidazės 4 inhibitoriai; GLP – 1 analogai – į gliukagoną panašaus peptido 1 analogai; SGLT-2 inhibitoriai – natrio gliukozės pernešėjų 2 inhibitoriai.

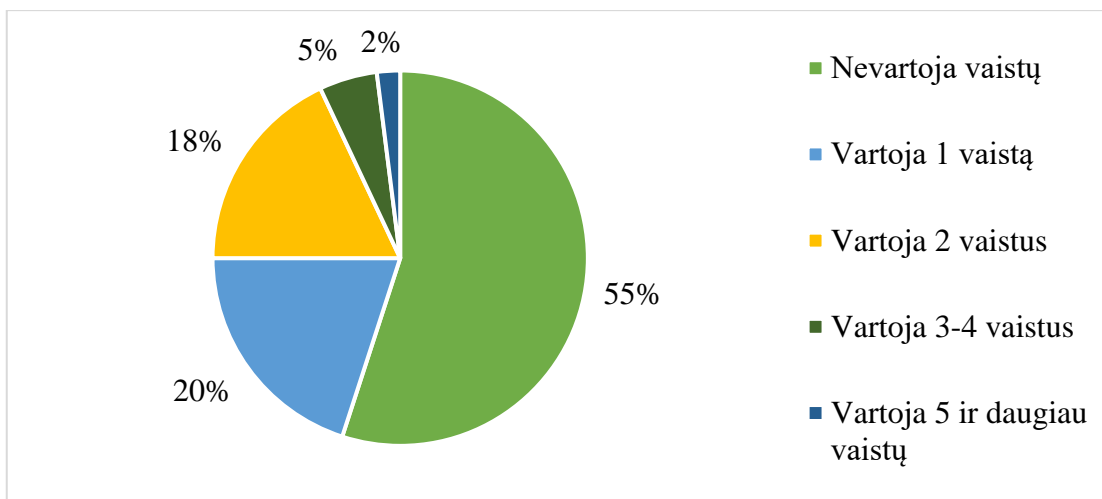
49 proc. pacientų CD gydytas 1 vaistu, 29 proc. vartojo 2 vaistų derinį, 17 proc. – 3 vaistų derinį, 1 proc. – 5 vaistų derinį (1 paveikslas). 7 proc. tyrimo dalyvių nevartojo jokių vaistų susijusioms su CD ligoms gydyti, 12 proc. vartojo 1 vaistą, 9 proc. – 2 vaistus, 20 proc. – 3 vaistus, 22 proc. – 4 vaistus ir didžiausia dalis pacientų (30 proc.) vartojo 5 ir daugiau vaistų (2 paveikslas). Daugiau nei pusė tiriamųjų (55 proc.) nevartojo vaistų nesujusioms su CD ligoms gydyti, 20 proc. pacientų vartojo 1 vaistą, 18 proc. – 2 vaistus, 5 proc. – 3 arba 4 vaistus ir 2 proc. 5 ir daugiau vaistų (3 paveikslas).



1 pav. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal CD gydyti vartojamų vaistų skaičių.



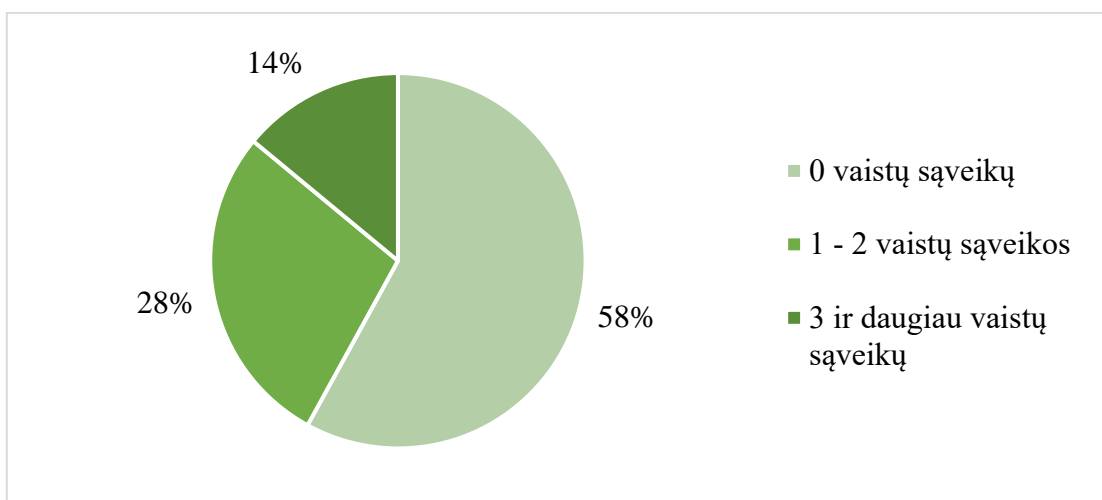
2 pav. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal susijusioms su CD ligoms gydyti vartojamų vaistų skaičių



3 pav. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal nesusijusioms su CD ligoms gydyti vartojamų vaistų skaičių

3.5 Vaistinių preparatų suderinamumo vertinimas

Detaliai išnagrinėtas susijusiomis ir nesusijusiomis gretutinėmis ligomis kartu su cukriniu diabetu sergančių pacientų vartojamų vaistų suderinamumas bei nustatyti tam tikri vaistinių preparatų nesuderinamumo dėsningumai. 28 proc. pacientų nustatytos 1–2 potencialios vaistų sąveikos, 14 proc. pacientų – 3 ir daugiau potencialių sąveikų, o 58 proc. tiriamųjų nebuvo nustatyta nei viena potenciali sąveika (4 paveikslas).



4 pav. CD su gretutinėmis ligomis sergančių pacientų pasiskirstymas pagal potencialių sąveikų tarp vartojamų vaistų skaičių.

42 pacientų, kuriems nustatytos potencialios vartojamų vaistų sąveikos ir iš kurių 13 (30,95 proc.) vyrai, vidutinis amžius buvo $59,1 \pm 7,63$ m. 1 pacientas (2,38 proc.) buvo normalaus ar mažo svorio, 9 pacientai (21,43 proc.) turėjo antsvorio ir net 32 (76,19 proc.) buvo nutukę, taip pat nustatyta, kad vidutinis KMI – $33,82 \pm 5,52$ kg/m². Glomerulų filtracijos greičio, apskaičiuoto pagal Lėtinės inkstų ligos epidemiologinio sutarimo (angl. – *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CKD-EPI*) formulę, vidurkis $91,06 \pm 14,4$ ml/min/1,73 m². Tarp pacientų, kuriems nustatytos ir nenustatytos potencialios vaistų tarpusavio sąveikos, statistiškai reikšmingai skyrėsi ūgis ($p=0,037$) ir KMI ($p=0,031$) (3 lentelė).

3 lentelė. Bendros charakteristikos ir diabeto kontrolės rodiklių palyginimas tarp pacientų, kuriems nustatytos ir nenustatytos potencialios vaistų sąveikos.

Rodiklis, matavimo vienetas	Nustatytos potencialios vaistų sąveikos	Nenustatytos potencialios vaistų sąveikos	p reikšmė
Amžius, m.	$59,07 \pm 7,63$	$56,83 \pm 11,40$	0,242
CD trukmė, m.	$11,20 \pm 9,37$	$10,30 \pm 8,84$	0,625
Ugis, cm	$168,48 \pm 8,91$	$172,00 \pm 7,72$	0,037
Svoris, kg	$96,11 \pm 17,79$	$91,82 \pm 21,84$	0,297
KMI, kg/m ² .	$33,82 \pm 5,52$	$31,00 \pm 6,90$	0,031
HbA1c, proc.	$6,93 \pm 1,16$	$7,20 \pm 1,55$	0,308
Kreatininas, μ mol/l	$69,24 \pm 14,11$	$77,34 \pm 25,71$	0,067
Glomerulų filtracijos greitis, ml/min/1,73 m ²	$91,06 \pm 14,40$	$89,36 \pm 20,12$	0,641
Bendras cholesterolis, mmol/l	$4,60 \pm 1,13$	$4,96 \pm 1,21$	0,144
DTL cholesterolis, mmol/l	$1,30 \pm 0,42$	$1,30 \pm 0,61$	0,978
MTL cholesterolis, mmol/l	$2,85 \pm 1,01$	$3,21 \pm 1,11$	0,103
TG, mmol/l	$2,13 \pm 1,40$	$4,24 \pm 13,71$	0,330

Statistinė analizė parodė, kad potencialios vaistų sąveikos statistiškai reikšmingai dažniau buvo nustatytos moterims nei vyrams ($p=0,038$) (4 lentelė). Statistiškai reikšmingai skyrėsi pacientų, kuriems buvo nustatytos vaistų sąveikos, pasiskirstymas pagal KMI – didžioji dalis (76,2 proc.) pacientų buvo nutukę ($p=0,029$) (5 lentelė). Statistiškai reikšmingai didesniai skaičiui pacientų, kurie sirgo depresija ar turėjo hipotireozę, buvo nustatytos sąveikos nei nenustatytos ($p=0,020$ ir $p=0,000$ atitinkamai) (6 ir 7 lentelės). Taip pat statistiškai reikšmingai didesnė dalis (76,2 proc.) pacientų, kuriems nustatytos potencialios vaistų sąveikos, sirgo nesujusiomis su CD ligomis, palyginti su tais, kurie nesirgo ($p=0,002$) (8 lentelė).

4 lentelė. Pacientų, kuriems buvo nustatytos ir nenustatytos vaistų sąveikos, pasiskirstymas pagal lytį

	Nenustatytos potencialios vaistų sąveikos	Nustatytos potencialios vaistų sąveikos
Moterys	28	29
% visų moterų	49,1%	50,9%
% visų pacientų, kuriems nustatytos sąveikos		69,0%
% visų pacientų, kuriems nenustatytos sąveikos	48,3%	
Vyrai	30	13
% visų vyrų	69,8%	30,2%
% visų pacientų, kuriems nustatytos sąveikos		31%
% visų pacientų, kuriems nenustatytos sąveikos	51,7%	

5 lentelė. Pacientų, kuriems buvo nustatytos ir nenustatytos vaistų sąveikos, pasiskirstymas pagal KMI

	Nenustatytos potencialios vaistų sąveikos	Nustatytos potencialios vaistų sąveikos
KMI<25 kg/m²	11	1
% visų pacientų, kurie yra normalaus ar mažo svorio	91,7%	8,3%

% visų pacientų, kuriems nustatytos sąveikos		2,4%
% visų pacientų, kuriems nenustatytos sąveikos	19,0%	
25≤KMI<30 kg/m²	14	9
% visų pacientų, kurie turėjo antsvorio	60,9%	39,1%
% visų pacientų, kuriems nustatytos sąveikos		21,4%
% visų pacientų, kuriems nenustatytos sąveikos	24,1%	
KMI≥30 kg/m²	33	32
% visų pacientų, kurie buvo nutukę	50,8%	49,2%
% visų pacientų, kuriems nustatytos sąveikos		76,2%
% visų pacientų, kuriems nenustatytos sąveikos	56,9%	

6 lentelė. Pacientų, kuriems buvo nustatytos ir nenustatytos vaistų sąveikos, pasiskirstymas pagal depresijos diagnozę

	Nenustatytos potencialios vaistų sąveikos	Nustatytos potencialios vaistų sąveikos
Nesirgo depresija	50	28
% visų pacientų, kurie nesirgo depresija	64,1%	35,9%
% visų pacientų, kuriems nustatytos sąveikos		66,7%
% visų pacientų, kuriems nenustatytos sąveikos	86,2%	
Sirgo depresija	8	14
% visų pacientų, kurie sirgo depresija	36,4%	63,6%

% visų pacientų, kuriems nustatytos sąveikos		33,3%
% visų pacientų, kuriems nenustatytos sąveikos	13,8%	

7 lentelė. Pacientų, kuriems buvo nustatytos ir nenustatytos vaistų sąveikos, pasiskirstymas pagal hipotireozės diagnozę

	Nenustatytos potencialios vaistų sąveikos	Nustatytos potencialios vaistų sąveikos
Neturėjo hipotireozės	56	29
% visų pacientų, kurie neturėjo hipotireozės	65,9%	34,1%
% visų pacientų, kuriems nustatytos sąveikos		69,0%
% visų pacientų, kuriems nenustatytos sąveikos	96,6%	
Turėjo hipotireozę	2	13
% visų pacientų, kurie turėjo hipotireozę	13,3%	86,7%
% visų pacientų, kuriems nustatytos sąveikos		31,0%
% visų pacientų, kuriems nenustatytos sąveikos	3,4%	

8 lentelė. Pacientų, kuriems buvo nustatytos ir nenustatytos vaistų sąveikos, pasiskirstymas pagal tai, ar serga nesusijusiomis su CD ligomis

	Nenustatytos potencialios vaistų sąveikos	Nustatytos potencialios vaistų sąveikos
Nesirgo nesusijusios su CD ligos	32	10
% visų pacientų, kurie nesirgo nesusijusios su CD ligos	76,2%	23,8%

% visų pacientų, kuriems nustatyta sąveika		23,8%
% visų pacientų, kuriems nenustatyta sąveika	55,2%	
Sirgo nesusijusios su CD ligos	26	32
% visų pacientų, kurie sirgo nesusijusios su CD ligos	44,8%	55,2%
% visų pacientų, kuriems nustatyta sąveika		76,2%
% visų pacientų, kuriems nenustatyta sąveika	44,8%	

Kliniškai reikšmingos CD ir su juo susijusioms ligoms gydyti skirtų vaistų sąveikos, jų reikšmė bei rekomendacijos pateiktos 9 lentelėje. 93 tiriamiesiems nustatyta pirminė arterinė hipertenzija, 89 iš jų vartoja antihipertenzinius vaistus, 64 pacientai taip pat vartoja antilipideminius vaistinius preparatus. Dažniausiai fiksuotos sąveikos buvo tarp derinių su širdies ir kraujagyslių sistemą veikiančiais, lipidų kiekį mažinančiais bei CD gydyti skirtais vaistiniais preparatais, tokiais kaip perindoprilis ir spironolaktonas, rozuvastatinas ir klopidoogrelis, metforminas ir pentoksifilinas bei kiti.

9 lentelė. CD ir su juo susijusių ligų gydymui skirtų vaistų sąveika.

Vaistų deriniai	Kliniškai reikšmingos vaistų sąveikos	Sąveikos reikšmė	Rekomendacijos
Antihipertenziniai vaistai (AKF inhibitoriai ir kalį sulaikantys diuretikai)	Perindoprilis ir spironolaktonas	AKF inhibitorių vartojimas kartu su kalį sulaikančiais diuretikais padidina sunkios hiperkalemijos ir aritmijų riziką.	Jeigu toks derinys neišvengiamas, būtina stebėti kalio koncentraciją kraujo plazmoje ir elektrokardiogramą (EKG). Didesnė nei 25 mg per dieną

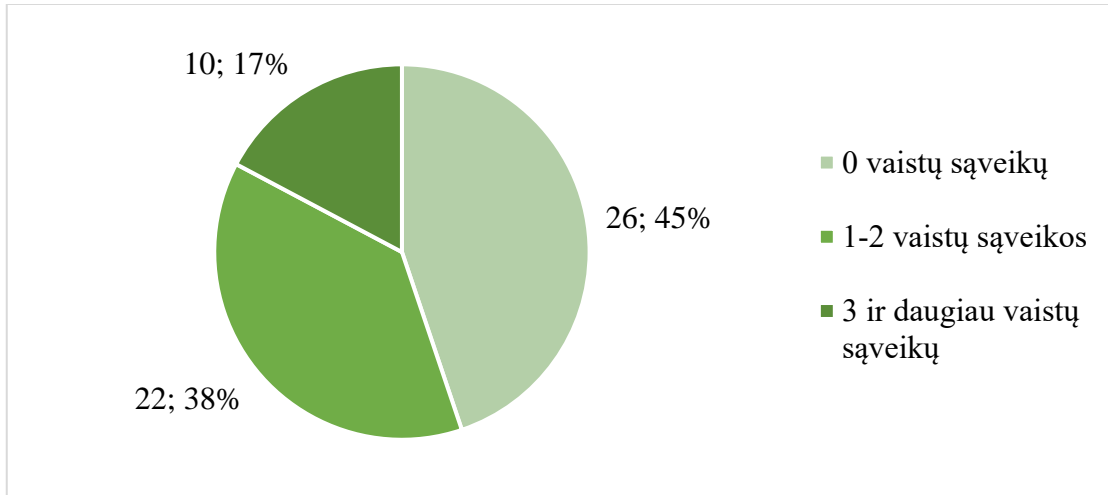
			spironolaktono dozė nėra rekomenduojama.
Antihipertenziniai vaistai (ARB ir kalį sulaikantys diuretikai)	Valsartanas / olmesartanas ir spironolaktonas	ARB vartojimas su kalį sulaikančiais diuretikais padidina sunkios hiperkalemijos ir aritmijų riziką.	Rekomenduojama apsvarstyti galimybę skirti kilpinį arba tiazidinį diuretiką. Jeigu toks derinys neišvengiamas, būtina stebėti kalio koncentraciją kraujo plazmoje ir EKG.
Antihipertenziniai vaistai (centrinio poveikio antihipertenziniai vaistai ir KKB)	Rilmenidinas ir amlodipinas / verapamilis	Kai pradedamas gydymas kartu, gali sustiprėti pirmosios dozės sukeltas hipotenzinis poveikis.	Pacientams, kurie yra gydomi centrinio poveikio antihipertenziniais vaistais, gydymą kalcio kanalų blokatoriais rekomenduojama pradėti nuo mažos dozės, ir atvirkščiai.
Antihipertenziniai vaistai (centrinio poveikio antihipertenziniai vaistai ir beta adrenoreceptorių blokatoriai)	Rilmenidinas ir nebivololis / metoprololis	Centrinio poveikio antihipertenzinių vaistų hipotenzinis poveikis gali sustiprėti, kai jie vartojami kartu su beta adrenoreceptorių blokatoriais.	Pacientams, kurie yra gydomi su beta adrenoreceptorių blokatoriais, gydymą centrinio poveikio antihipertenziniais vaistais rekomenduojama pradėti nuo mažesnių dozių.

Antihipertenziniai vaistai (kilpiniai diuretikai) ir antitromboziniai vaistai	Torazemidas ir varfarinas	Varfarinu kartu su torazemidu gydomam pacientui gali sustiprėti antikoaguliacinis poveikis.	Rekomenduojama reguliariai atlikti kraujo krešumo testą ir atidžiai stebėti tarptautinį normalizuotą santykį (TNS).
Antihipertenziniai vaistai (AKF inhibitoriai) ir šlapimo rūgšties sintezę mažinantys vaistai	Perindoprilis ir alopurinolis	Gydymas AKF inhibitoriumi ir alopurinoliu yra susijęs su padidėjusio jautrumo reakcijų, agranulocitozės, neutropenijos bei sunkių infekcijų rizika.	Gydymą tokiu deriniu rekomenduojama atsargiai skirti senyvo amžiaus pacientams ir žmonėms, kurių inkstų funkciją sutrikusi, taip pat patartina reguliariai tikrinti baltųjų kraujo kūnelių skaičių. Svarbu įsiminti, kad vaistų vartojimą reikia nedelsiant nutraukti, jeigu atsiranda dusulys, veido srities patinimas, dilgėlinė, karščiavimas, sąnarių skausmas, raumenų skausmas arba į gripą panašūs simptomai.
Vaistai diabetui gydyti ir periferiniai vazodilatatoriai	Metforminas / glimepiridas /	Vartojant pentoksifiliną didelėmis dozėmis	Rekomenduojama atidžiai stebėti

	insulinas ir pentoksifilinas	gali sustiprėti geriamųjų antidiabetinių vaistų hipoglikeminis poveikis.	gliukozės kiekį kraujyje.
Vaistai diabetui gydyti (SGLT-2 inhibitoriai) ir antihipertenziniai vaistai (kilpiniai diuretikai)	Dapagliflozinas / empagliflozinas ir torazemidas	SGLT-2 inhibitorių vartojimas kartu su kilpiniais diuretikais gali padidinti arterinį kraujospūdį ir dehidratacijos riziką.	Naudinga stebėti arterinį kraujospūdį ir hidrataciją.
Vaistai diabetui gydyti ir antihipertenziniai vaistai (KKB)	Metforminas ir verapamilis	Verapamilis gali trikdyti metformino gliukozės kiekį kraujyje mažinantį poveikį, kai šie vaistai yra vartojami kartu.	Rekomenduojama atidžiai stebėti gliukozės koncentraciją kraujyje.
Lipidų kiekį mažinantys vaistai (statinai ir fibratai)	Atorvastatinas ir fenofibratas	Atorvastatino ir fenofibrato vartojimas kartu gali padidinti miopatijos / rabdomiolizės riziką.	Rekomenduojama atidžiai stebėti tiek kliniškai, tiek laboratoriškai, ar nėra poveikio raumenų sistemai.
Lipidų kiekį mažinantys vaistai (statinai) ir antitromboziniai vaistai	Rozuvastatinas ir klopidogrelis	Rozuvastatino ekspozicija gali padidėti kartu vartojant klopidogrelį.	Rekomenduojama stebėti, ar nepasireiškia nepageidaujamas rozuvastatino poveikis

58 proc. tiriamųjų sirgo nesusijusiomis su CD ligomis, tokiomis kaip depresija, bronchinė astma, hipotireozė, arba buvo varginami lėtinio skausmo. Iš jų 45 proc. (26

pacientams) nenustatyta nei viena potenciali vaistų sąveika, 38 proc. (22 pacientams) nustatytos 1-2 potencialios vaistų sąveikos ir 17 proc. (10 pacientų) nustatytos 3 ir daugiau potencialių vaistų sąveikų (5 paveikslas).



5 pav. CD ir su juo nesusijusiomis ligomis sergančių pacientų pasiskirstymas pagal potencialių sąveikų tarp vartojamų vaistų skaičių.

Kliniškai reikšmingos CD ir su juo nesusijusioms ligoms gydyti skirtų vaistų sąveikos, jų reikšmė bei rekomendacijos pateiktos 10 lentelėje. Daugiausiai sąveikų pastebėta tarp derinių su nervų sistemą veikiančiais, bronchinei astmai ar kitoms kvėpavimo takų ligoms gydyti skirtais vaistais, skydliaukės hormonais bei NVNU, pavyzdžiui, escitalopramas ir haloperidolis, salmeterolis ir verapamilis, levotiroksinas ir metforminas, diklofenakas ir bisoprololis bei kiti.

10 lentelė. CD ir su juo nesusijusių ligų gydymui skirtų vaistų sąveika.

Vaistų deriniai	Kliniškai reikšmingos vaistų sąveikos	Sąveikos reikšmė	Rekomendacijos
Antidepresantai (SSRI) ir antipsichoziniai vaistai	Escitalopramas ir chlorprotiksenas	Derinys gali pailginti QT intervalą ir padidinti širdies aritmijų riziką.	Jeigu šiuos vaistus būtina vartoti kartu, rekomenduojama atidžiai stebėti EKG, QT intervalą bei

			elektrolitų kiekį kraujyje.
Antidepresantai (SSRI) ir antipsichoziniai vaistai	Escitalopramas ir haloperidolis	Derinys gali pailginti QT intervalą ir padidinti širdies aritmijų riziką.	Rekomenduojama apsvarstyti galimybę skirti sertralina vietoje kitų SSRI grupės vaistų.
Antidepresantai (SSRI) ir antipsichoziniai vaistai	Fluoksetinas ir haloperidolis	Fluoksetino vartojimas kartu su haloperidoliu gali padidinti haloperidolio koncentraciją kraujo plazmoje ir toksiškumo riziką.	Rekomenduojama stebėti haloperidolio koncentraciją kraujo plazmoje, taip pat stebėti, ar nepasireiškia haloperidolio sukeltas nepageidaujamas poveikis.
Antidepresantai	Trazodonas ir duloksetinas	Kartu vartojami serotoninerginiai vaistai gali sukelti serotonino sindromą.	Rekomenduojama atidžiai stebėti, ar pacientui nepasireiškia serotonino sindromui būdingi simptomai, ir labai atsargiai didinti šių vaistų dozes.
Antidepresantai (SSRI) ir antihipertenziniai vaistai (beta adrenoreceptorių blokatoriai)	Fluoksetinas ir nebivololis	Vartojant kartu su fluoksetinu nebivololio ekspozicija gali padidėti apie 6 kartus, gali pasireikšti	Rekomenduojama apsvarstyti galimybę skirti SSRI grupės vaistą, kuris neslopina fermento CYP2D6.

		reikšminga bradikardija ir hipotenzija.	
Vaistai bronchinei astmai ar LOPL gydyti (gliukokortikoidai) ir antihipertenziniai vaistai (KKB)	Flutikazonas ir verapamilis	Vartojant šiuos vaistus kartu gali padidėti sisteminė flutikazono ekspozicija.	Rekomenduojama stebėti, ar neatsiranda Kušingo sindromo arba antinksčių nepakankamumo požymių bei simptomų.
Vaistai bronchinei astmai ar LOPL gydyti (selektyvūs beta-2 adrenoreceptorių agonistai) ir antihipertenziniai vaistai (KKB)	Salmeterolis ir verapamilis	Salmeterolio ekspozicija gali padidėti kartu vartojant verapamilį, tai gali lemti padidėjusią ilgai veikiančių beta-2 adrenoreceptorių agonistų sukeliama nepageidaujamo poveikio riziką.	Rekomenduojama stebėti beta-2 adrenoreceptorių agonistų sukeliama sisteminių poveikį (EKG, QT intervalą bei širdies susitraukimų dažnį).
Oftalmologiniai vaistai (beta adrenoreceptorių blokatoriai) ir vaistai diabetui gydyti	Timololis ir insulinas	Neselektyvieji beta adrenoreceptorių blokatoriai gali lemti dažnesnes hipoglikemijas, kai yra skiriami kartu su insulinu.	Rekomenduojama reguliariai matuoti gliukozės koncentraciją kraujyje ir stebėti, ar neatsiranda hipoglikemijos simptomų.
NVNU ir antihipertenziniai vaistai (beta	Diklofenakas / meloksikamas ir bisoprololis	NVNU gali susilpninti antihipertenzinį beta	Rekomenduojama atidžiai stebėti arterinį kraujospūdį.

adrenoreceptorių blokatoriai)		adrenoreceptorių blokatorių poveikį.	
NVNU ir antihipertenziniai vaistai (AKF inhibitoriai)	Diklofenakas ir perindoprilis / trandolaprilis	Kartu su AKF inhibitoriumi vartojami NVNU gali susilpninti antihipertenzinį AKF inhibitoriaus poveikį, taip pat pabloginti inkstų funkciją senyvo amžiaus žmonėms bei pacientams, kurie vartoja diuretikus arba kurių inkstų funkcija yra sutrikusi.	Rekomenduojama atidžiai stebėti arterinį kraujospūdį bei reguliariai tikrinti inkstų funkciją.
Skyd liaukę veikiantys vaistai ir vaistai diabetui gydyti	Levotiroksinas ir metforminas	Levotiroksino vartojimas kartu su metforminu gali sumažinti tirotropinio hormono koncentraciją serume, o gliukozės koncentraciją kraujyje – padidinti.	Gydymo metu rekomenduojama stebėti skyd liaukės funkciją ir gliukozės koncentraciją kraujyje.

4. REZULTATŲ APTARIMAS

4.1 Tiriamųjų, sergančių cukriniu diabetu, gretutinių ligų dažnis

Iš 100 mūsų tyrime dalyvavusių cukriniu diabetu sergančių pacientų, 5 proc. nustatyta lėtinė inkstų liga, 16 proc. pacientų sirgo ŠKL – 5 pacientai buvo persirgę miokardo infarkta, 2 pacientai patyrė insultą, 2 turėjo galvos smegenų kraujotakos sutrikimą, 4 asmenis buvo atliktas vainikinių arterijų plėtimas, trombolizė, stentas ar šuntas, periferinių kraujagyslių ligą bei nestabilią krūtinės anginą turėjo po vieną pacientą, taip pat 29 proc. asmenų turėjo ŠKL rizikos veiksnių, tuo tarpu Akın ir Bölük atliktas tyrimas parodė, kad Turkijoje 22,8 proc. diabetu sergančių asmenų turėjo vainikinių arterijų ligą ir 4,8 proc. buvo persirgę insultą [30]. Suomijoje pacientų, turinčių cukrinį diabetą ir ŠKL, buvo 30 proc. [19].

Didžiausia šiame tyrime dalyvavusių asmenų dalis (93 proc.) sirgo pirmine arterine hipertenzija, 64 proc. pacientų nustatyta dislipidemija. KMI vertinimas parodė, kad dauguma pacientų (65 proc.) buvo nutukę, 24 proc. turėjo antsvorio. Mata - Cases ir kt. Ispanijos regione Katalonijoje atliktame tyrime nustatė, kad dažniausios gretutinės ligos kuriomis serga CD turintys pacientai yra: hipertenzija – 72 proc., hiperlipidemija – 60 proc., nutukimas – 45 proc., lėtinė inkstų liga – 33 proc., lėtinis inkstų nepakankamumas – 28 proc. bei ŠKL – 23 proc. [115]. Panašūs rezultatai gauti ir kitose šalyse, štai JAV atliktame tyrime nustatyta, kad hipertenzija kartu su CD sirgo 73 proc. pacientų, dislipidemija diagnozuota 65 proc. [116], Turkijoje – hipertenzija buvo nustatyta 84,9 proc. tiriamųjų, hiperlipidemija – 65,6 proc. asmenų, o nutukimą turėjo 54,4 proc. pacientų [30].

Daliai pacientų nustatytos ir nesusijusios su CD ligos, 41 proc. tyrimo dalyvių buvo nustatytos stuburo ir sąnarių ligos, sukeliančios skausmą, 22 proc. tiriamųjų diagnozuota depresija, 15 proc. – hipotireozė, 7 proc. – bronchinė astma. Panašūs rezultatai vyravo ir JAV, kur sergamumas depresija siekė beveik 18 proc., o bronchine astma – apie 10 proc., artritas diagnozuotas beveik 20 proc. tyrimo dalyvių [116].

4.2 Ligos kontrolė

Mūsų tyrime buvo vertinama pacientų diabeto kontrolė priklausomai nuo individualizuoto tikslinio HbA1c ir nustatyta, kad 59 proc. pacientų glikemija buvo gerai kontroliuojama. Dažniausiai tikslines ribas siekė pacientai, kurių tikslinis HbA1c – 6,5 proc.

ar mažesnis. Tik 8,33 proc. vartojusių insuliną pacientų buvo tikslinėse HbA1c ribose. Yeemard ir kt. atliktame tyrime šiaurės Tailande, kur HbA1c ≥ 7 proc. buvo apibrėžtas kaip neoptimali glikemijos kontrolė, optimali glikemijos kontrolė buvo stebėta 42,8 proc. pacientų [117], panašūs rezultatai gauti ir Kinijos mokslininkų – 49,7 proc. pacientų glikemija buvo kontroliuojama gerai [118]. JAV, Jungtinės Karalystės, Ispanijos, Italijos ir Vokietijos tyrimas, vertinęs 5331 paciento HbA1c duomenis, parodė, kad tik 39,1 proc. pacientų pasiekė individualizuotą tikslinį HbA1c [119]. JAV atliktas NHANES tyrimas, vertinęs 510 pacientų duomenis, parodė, kad tikslinį HbA1c mažiau nei 7 proc. pasiekė 25,2 proc. pacientų, sergančių 1TCD ir 2TCD, gydomų intensyvia insulino terapija, ir 12,3 proc. pacientų, gydomų ilgo veikimo inulinu [120].

4.3 Vartojamų vaistų pasirinkimas

Iš 100 sergančiųjų CD 9 pacientai buvo gydomi insulino monoterapija, 15 – insuliniu su geriamaisiais vaistiniaisiais preparatais. 72 tiriamieji vartojo tik geriamuosius vaistinius preparatus, didžiajai daliai – 38 pacientams – skirta monoterapija metforminu, po 4 pacientus gavo gydymą metformino ir GLP-1 analogo arba metformino ir SGLT-2 inhibitoriaus deriniu. 11 pacientų vartojo metformino ir SK darinio derinį, po 4 pacientus gavo gydymą metformino, GLP-1 analogo ir SK darinio arba metformino, SGLT-2 inhibitoriaus ir SK darinio deriniu. Po 2 asmenis gydėsi metformino, DPP-4 inhibitoriaus ir SK darinio arba SGLT-2 ir SK darinio deriniu. Po 1 pacientą vartojo metformino, GLP-1 analogo ir SGLT-2 inhibitoriaus derinį arba tik GLP-1 analogą, arba tik SGLT-2 inhibitorių.

Iš viso tyrime dalyvaujančių ir vartojančių SGLT-2 inhibitorius asmenų buvo 19 proc., GLP-1 agonistus – 11 proc. Labai panašius duomenis gavo ir tyrimą Švedijoje atlikę mokslininkai, kurie vertino, kokiai daliai 2TCD sergančių pacientų yra rekomenduojamas gydymas SGLT-2 inhibitoriais ir GLP-1 analogais pagal dvejias Europos klinikines gaires ir kokia dalis asmenų gavo rekomenduojamą gydymą, bei nustatė, kad 15,9 proc. pacientų Švedijoje buvo gydomi SGLT-2 inhibitoriais ir 10,8 proc. – GLP-2 agonistais [121].

Jermendy ir kt. Vengrijoje išanalizavo 2TCD sergančių pacientų vaistų skyrimo modelius 2015–2020 m. ir nustatė, kad gydymas metformino monoterapija 2020 m. išaugo iki 31 proc., gydymas insulino monoterapija sumažėjo iki 27 proc., SK dariniais – sumažėjo iki 20 proc., insulino ir geriamųjų antidiabetinių vaistų derinio paplitimas padidėjo nuo 8 iki 13 proc., SGLT-2 inhibitorių ir GLP-1 analogų vartojimas išaugo iki 4 proc., gydymas metforminu kartu

su SGLT-2 inhibitoriumi padidėjo iki 6 proc., metforminu kartu su GLP-1 agonistu – iki 2 proc. [122].

Nustatyta, kad beveik pusė (49 proc.) visų tyrime dalyvavusių pacientų CD gydymui vartojo 1 vaistą ir tik 1 proc. – 5 vaistų derinį. 7 proc. pacientų nevartojo vaistų, skirtų susijusių su CD ligų gydymui, 30 proc. tiriamųjų stebėta polifarmakoterapija, kadangi jie vartojo 5 ir daugiau vaistų susijusių ligų gydymui. Taip pat 55 proc. asmenų nevartojo jokių vaistinių preparatų nesusijusioms su CD ligoms gydyti ir tik 2 proc. pacientų nustatyta polifarmakoterapija, kadangi šie nesusijusias su CD ligas gydėsi 5 ir daugiau vaistų. Saudo Arabijoje atliktame tyrime, kuris vertino 8932 pacientų, turinčių CD diagnozę, duomenis, buvo nustatyta, kad 77,8 proc. pacientų kasdien vartojo 5 ir daugiau vaistinių preparatų, 17,2 proc. vartojo 10 ir daugiau vaistų [6]. Tarn ir kt. tyrimas parodė, kad 39 proc. vyresnio amžiaus žmonių susiduria su polifarmakoterapija, nes vartoja 5 ar daugiau vaistų [7].

4.4 Vaistų deriniai ir jų keliami pavojai

Išnagrinėjus 100 tiriamųjų vartojamus vaistus, skirtus susijusioms ir nesusijusioms su CD gretutinėmis ligoms gydyti, 42 proc. pacientų nustatyta bent viena potenciali vaistų tarpusavio sąveika, beveik toks pats rezultatas gautas Nepale atliktame tyrime, kur diabetui ir gretutinėms ligoms gydyti skirtų vaistų potencialių sąveikų paplitimas tarp pacientų buvo 44,1 proc. [103].

Geriamieji vaistai diabetui gydyti, tokie kaip metforminas, SK darinys glimepiridas ir SGLT-2 inhibitoriai dapagliflozinas ir empagliflozinas, bei insulinas buvo CD gydyti skirti vaistai, su kuriais deriniuose nustatytos potencialios vaistų sąveikos. Tyrimo rezultatai nesiskyrė ir nuo Indonezijoje atlikto tyrimo, nustačiusiame, kad vaistai, kurie pasižymėjo daugiausia potencialių sąveikų, buvo insulinas, metforminas bei glimepiridas [123].

Potencialios sąveikos aptiktos tarp CD ir su juo susijusioms ligoms skirtų vaistinių preparatų, tokių kaip AKF inhibitorius perindoprilis ir kalį sulaikantis diuretikas spironolaktonas, AKF inhibitorius perindoprilis ir šlapimo rūgšties sintezę mažinantis vaistas alopurinolis, SGLT-2 inhibitoriai dapagliflozinas bei empagliflozinas ir kilpinis diuretikas torazemidas, metforminas ir kalcio kanalų blokatorius verapamilis bei kiti. Nepalo mokslininkų, kurie aiškino vaistų sąveikų paplitimą tarp sergančiųjų CD, daugiausiai kartų užfiksuota potenciali sąveika buvo tarp metformino ir kalcio kanalų blokatoriaus amlodipino [103], šio vaistų derinio sąveika yra viena iš labiausiai tikėtinų ir tarp tiriamųjų Indonezijoje [123]. Nors tarp podagrai ir hiperurikemijai gydyti skiriamo alopurinolio ir vaistų diabetui

gydyti nebuvo nustatyta potenciali sąveika, May ir kt. aprašė, kad alopurinolis turi didelę farmakologinės sąveikos tikimybę, tad jį patartina vartoti atsargiai, ypač tiems, kurių inkstų funkcija sutrikusi [101].

Taip pat buvo nustatytos potencialios sąveikos tarp vaistų, skirtų gydyti CD ir su juo nesusijusias ligas, pavyzdžiui, tarp metformino ir skydliaukės hormono levotiroksino, tarp selektyviųjų serotonino reabsorbcijos inhibitorių (escitalopramo, fluoksetino) ir antipsichozinio vaisto haloperidolio bei kitų. Nepalė atliktame tyrime dažnai stebėta potenciali metformino ir levotiroksino derinio sąveiką [103], Carpenter ir kt. savo straipsnyje pateikė sąrašą vaistų, kurie gali prailginti QT intervalą, tokių kaip citalopramas, escitalopramas, fluoksetinas, haloperidolis, kvetiapienas bei kiti, ir rekomendavo vengti tokių vaistų derinių, ypač pacientams, kurie turi ar praeityje turėjo širdies sutrikimų, jei tokie deriniai neišvengiami, periodiškai atlikti EKG ir stebėti širdies veiklą [8].

IŠVADOS

1. Dažniausios sergančiųjų CD gretutinės ligos yra arterinė hipertenzija bei širdies ir kraujagyslių ligos. Sergantiems CD būdinga polifarmakoterapija.
2. Sergantiems CD ir su juo nesusijusiomis ligomis asmenims potencialios vaistų sąveikos pasireiškė dažniau nei sergantiems susijusiomis su CD ligomis.
3. Pacientams, kurie sirgo su CD susijusiomis ligomis, buvo nustatytos potencialios vaistų sąveikos tarp derinių su širdies ir kraujagyslių sistemą veikiančiais, lipidų kiekį mažinančiais bei CD gydyti skirtais vaistiniais preparatais. Tyrimo dalyviams, sergantiems nesusijusiomis su CD ligomis, sąveikos stebėtos tarp derinių su nervų sistemą veikiančiais, bronchinei astmai ar kitoms kvėpavimo takų ligoms gydyti skirtais vaistais, skyd liaukės hormonais bei nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo.
4. CD sergančių pacientų, kuriems nustatytos potencialios vaistų tarpusavio sąveikos, ūgis buvo statistiškai reikšmingai mažesnis, o KMI statistiškai reikšmingai didesnis nei tiriamųjų, kuriems nebuvo nustatytos vaistų sąveikos. Statistiškai reikšmingų amžiaus, svorio ir inkstų būklės rodiklių skirtumų tarp asmenų, kuriems nustatytos ir nenustatytos vaistų tarpusavio sąveikos, nerasta.

REKOMENDACIJOS

1. Rekomenduojama atidžiai stebėti CD sergančių asmenų KMI ir inkstų būklę.
2. Siekiant pagerinti pacientų, sergančių CD, gydymo rezultatus, svarbu diagnozuoti ir reguliariai vertinti nesusijusias su CD gretutines ligas.
3. Patartina susipažinti su vaistų tarpusavio sąveikomis, kurios potencialiai gali pasireikšti CD sergantiems asmenims ir turėti neigiamos įtakos sveikatai.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789–1858.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes atlas 10th edition 2021[Internet]. [žiūrėta 2022 10 31] Prieiga per internetą: <https://diabetesatlas.org/data/en/world/>
3. Nwadiugwu MC, Bastola DR, Haas C, Russell D. Identifying Glycemic Variability in Diabetes Patient Cohorts and Evaluating Disease Outcomes. *J Clin Med*. 2021;10(7):1477.
4. Zghebi SS, Steinke DT, Rutter MK, Ashcroft DM. Eleven-year multimorbidity burden among 637 255 people with and without type 2 diabetes: a population-based study using primary care and linked hospitalisation data. *BMJ Open*. 2020;10:e033866.
5. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022;45(11):2753-2786.
6. Alwhaibi M, Balkhi B, Alhawassi TM, Alkofide H, Alduhaim N, Alabdulali R, et al. Polypharmacy among patients with diabetes: a cross-sectional retrospective study in a tertiary hospital in Saudi Arabia. *BMJ Open*. 2018;8(5):e020852.
7. Tarn DM, Schwartz JB. Polypharmacy: A Five-Step Call to Action for Family Physicians. *Fam Med*. 2020;52(10):699-701.
8. Carpenter M, Berry H, Pelletier AL. Clinically Relevant Drug-Drug Interactions in Primary Care. *Am Fam Physician*. 2019;99(9):558-564.
9. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2012 m. vasario 28 d. įsakymas Nr. V-159 „Dėl Cukrinio diabeto ir tarpinės hiperglikemijos diagnostikos ir gydymo vaistais, kurių įsigijimo išlaidos apmokamos privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšomis, tvarkos aprašo patvirtinimo“, Nauja redakcija nuo 2022-01-01; Nr. V-2864, 2021-12-16, paskelbta TAR 2021-12-17, i. k. 2021-26091 [Internet]. [žiūrėta 2022 10 31]. Internetinė prieiga: <https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/TAIS.419228/asr>
10. American Diabetes Association. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S1- S255.

11. Good to Know: Diabetes Symptoms and Tests. *Clin Diabetes*. 2020;38(1):108.
12. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S17-S38.
13. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S185-S194.
14. Jamal Shahwan M, Hassan NAG, Shaheen RA. Assessment of kidney function and associated risk factors among type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(4):2661-2665.
15. Lechner J, O'Leary OE, Stitt AW. The pathology associated with diabetic retinopathy. *Vision Res*. 2017;139:7-14.
16. Demir S, Nawroth PP, Herzig S, Ekim Üstünel B. Emerging Targets in Type 2 Diabetes and Diabetic Complications. *Adv Sci (Weinh)*. 2021;8(18):e2100275.
17. Viigimaa M, Sachinidis A, Toumpourleka M, Koutsampasopoulos K, Alliksoo S, Titma T. Macrovascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(2):110-116.
18. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S144-S174.
19. Heikkala E, Mikkola I, Jokelainen J, Timonen M, Hagnäs M. Multimorbidity and achievement of treatment goals among patients with type 2 diabetes: a primary care, real-world study. *BMC Health Serv Res*. 2021;21(1):964.
20. Huang ES. Management of diabetes mellitus in older people with comorbidities. *BMJ*. 2016;353:i2200.
21. Aga F, Dunbar SB, Kebede T, Gary RA. The role of concordant and discordant comorbidities on performance of self-care behaviors in adults with type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:333–56.
22. Chiang JI, Hanlon P, Li TC, Jani BD, Manski-Nankervis JA, Furler J, et al. Multimorbidity, mortality, and HbA1c in type 2 diabetes: A cohort study with UK and Taiwanese cohorts. *PLoS Med*. 2020;17(5):e1003094.
23. Al-Musawe L, Martins AP, Raposo JF, Torre C. The association between polypharmacy and adverse health consequences in elderly type 2 diabetes mellitus patients; a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;155:107804.

24. McCoy RG, Lipska KJ, Van Houten HK, Shah ND. Association of cumulative multimorbidity, glycemic control, and medication use with hypoglycemia-related emergency department visits and hospitalizations among adults with diabetes. *JAMA Netw Open*. 2020;3(1):e1919099.
25. Visaria J, Iyer NN, Raval AD, Kong SX, Hobbs T, Bouchard J, et al. Healthcare Costs of Diabetes and Microvascular and Macrovascular Disease in Individuals with Incident Type 2 Diabetes Mellitus: A Ten-Year Longitudinal Study. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2020;12:423-434.
26. Eilat-Tsanani S, Margalit A, Golan LN. Occurrence of comorbidities in newly diagnosed type 2 diabetes patients and their impact after 11 years' follow-up. *Sci Rep*. 2021;11(1):11071.
27. Teck J. Diabetes-Associated Comorbidities. *Prim Care*. 2022;49(2):275-286.
28. Pentakota SR, Rajan M, Fincke BG, Tseng CL, Miller DR, Christiansen CL, et al. Does diabetes care differ by type of chronic comorbidity?: An evaluation of the Piette and Kerr framework. *Diabetes Care*. 2012;35(6):1285-92.
29. Magnan EM, Palta M, Johnson HM, Bartels CM, Schumacher JR, Smith MA. The impact of a patient's concordant and discordant chronic conditions on diabetes care quality measures. *J Diabetes Complications*. 2015;29(2):288-94.
30. Akın S, Bölük C. Prevalence of comorbidities in patients with type-2 diabetes mellitus. *Prim Care Diabetes*. 2020;14(5):431-434.
31. Wu L, Parhofer KG. Diabetic dyslipidemia. *Metabolism*. 2014 Dec;63(12):1469-79.
32. Leitner DR, Frühbeck G, Yumuk V, Schindler K, Micic D, Woodward E, et al. Obesity and Type 2 Diabetes: Two Diseases with a Need for Combined Treatment Strategies - EASO Can Lead the Way. *Obes Facts*. 2017;10(5):483-492.
33. Roy T, Lloyd CE. Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review. *J Affect Disord*. 2012;142(Suppl):S8-S21
34. Yang W, Liu M, Tian Y, Zhang Q, Zhang J, Chen Q, et al. The increased prevalence of depression and anxiety in T2DM patients associated with blood glucose fluctuation and sleep quality. *BMC Endocr Disord*. 2022;22(1):232.
35. Sartorius N. Depression and diabetes. *Dialogues Clin Neurosci*. 2018;20(1):47-52.
36. Bădescu SV, Tătaru C, Kobylinska L, Georgescu EL, Zăhuiu DM, Zăgrean AM, et al. The association between Diabetes mellitus and Depression. *J Med Life*. 2016;9(2):120-5.

37. Khateeb J, Fuchs E, Khamaisi M. Diabetes and Lung Disease: A Neglected Relationship. *Rev Diabet Stud.* 2019;15:1-15.
38. Park SS, Perez Perez JL, Perez Gandara B, Agudelo CW, Rodriguez Ortega R, Ahmed H, et al. Mechanisms Linking COPD to Type 1 and 2 Diabetes Mellitus: Is There a Relationship between Diabetes and COPD? *Medicina (Kaunas).* 2022;58(8):1030.
39. Aldossari KK, Shubair MM, Al-Zahrani J, Alduraywish AA, AlAhmary K, Bahkali S, et al. Association between Chronic Pain and Diabetes/Prediabetes: A Population-Based Cross-Sectional Survey in Saudi Arabia. *Pain Res Manag.* 2020;2020:8239474.
40. Jacob L, Rathmann W, Koyanagi A, Haro JM, Kostev K. Association between type 2 diabetes and chronic low back pain in general practices in Germany. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2021;9(1):e002426.
41. Rehling T, Bjørkman AD, Andersen MB, Ekholm O, Molsted S. Diabetes Is Associated with Musculoskeletal Pain, Osteoarthritis, Osteoporosis, and Rheumatoid Arthritis. *J Diabetes Res.* 2019;2019:6324348.
42. Veronese N, Cooper C, Reginster JY, Hochberg M, Branco J, Bruyère O, et al. Type 2 diabetes mellitus and osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(1):9-19.
43. American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Suppl 1):S125-S143.
44. Mosenzon O, Del Prato S, Schechter M, Leiter LA, Ceriello A, DeFronzo RA, et al. From glucose lowering agents to disease/diabetes modifying drugs: a "SIMPLE" approach for the treatment of type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):92.
45. Taylor SI, Yazdi ZS, Beitelshes AL. Pharmacological treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes. *J Clin Invest.* 2021;131(2):e142243.
46. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Suppl 1):S144-S174.
47. Jia G, Sowers JR. Hypertension in Diabetes: An Update of Basic Mechanisms and Clinical Disease. *Hypertension.* 2021;78(5):1197-1205.
48. Przekaz A, Bielka W, Pawlik A. Hypertension and Type 2 Diabetes-The Novel Treatment Possibilities. *Int J Mol Sci.* 2022;23(12):6500.

49. Li JC, Cheng PC, Huang CN, Jian LF, Wu YS, Lin CL. Antihypertensive treatment improves glycemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: A prospective cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:935561.
50. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(25):e1082-e1143.
51. Farnier M. Ezetimibe/statin combination therapy to treat patients with type 2 diabetes. *Atheroscler Suppl*. 2015;17:2-8.
52. Berberich AJ, Hegele RA. A Modern Approach to Dyslipidemia. *Endocr Rev*. 2022;43(4):611-653.
53. Lazarte J, Hegele RA. Dyslipidemia Management in Adults With Diabetes. *Can J Diabetes*. 2020;44(1):53-60.
54. Bramante CT, Lee CJ, Gudzone KA. Treatment of Obesity in Patients With Diabetes. *Diabetes Spectr*. 2017;30(4):237-243.
55. American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, et al. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S113-S124.
56. Pulipati VP, Pannain S. Pharmacotherapy of obesity in complex diseases. *Clin Obes*. 2022;12(1):e12497.
57. American Diabetes Association Professional Practice Committee; American Diabetes Association Professional Practice Committee.; Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, et al. 5. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S60-S82.
58. Garrett C, Doherty A. Diabetes and mental health. *Clin Med (Lond)*. 2014;14(6):669-72.
59. Owens-Gary MD, Zhang X, Jawanda S, Bullard KM, Allweiss P, Smith BD. The Importance of Addressing Depression and Diabetes Distress in Adults with Type 2 Diabetes. *J Gen Intern Med*. 2019;34(2):320-324.
60. Park M, Reynolds CF 3rd. Depression among older adults with diabetes mellitus. *Clin Geriatr Med*. 2015;31(1):117-37, ix.

61. Cheng C, Bai J. Association Between Polypharmacy, Anxiety, and Depression Among Chinese Older Adults: Evidence from the Chinese Longitudinal Healthy Longevity Survey. *Clin Interv Aging*. 2022;17:235-244.
62. Li CY, Erickson SR, Wu CH. Metformin use and asthma outcomes among patients with concurrent asthma and diabetes. *Respirology*. 2016;21(7):1210-8.
63. Foer D, Beeler PE, Cui J, Karlson EW, Bates DW, Cahill KN. Asthma Exacerbations in Patients with Type 2 Diabetes and Asthma on Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(7):831-840.
64. Price DB, Voorham J, Brusselle G, Clemens A, Kostikas K, Stephens JW, et al. Inhaled corticosteroids in COPD and onset of type 2 diabetes and osteoporosis: matched cohort study. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2019;29(1):38.
65. Rogliani, P., Lucà, G. & Lauro, D. Chronic obstructive pulmonary disease and diabetes. *COPD Res Pract* 1, 3 (2015).
66. Verma AK, Bhatt D, Goyal Y, Dev K, Beg MMA, Alsahli MA, et al. Association of Rheumatoid Arthritis with Diabetic Comorbidity: Correlating Accelerated Insulin Resistance to Inflammatory Responses in Patients. *J Multidiscip Healthc*. 2021;14:809-820.
67. Del Grossi Moura M, Cruz Lopes L, Silva MT, Barberato-Filho S, Motta RHL, Bergamaschi CC. Use of steroid and nonsteroidal anti-inflammatories in the treatment of rheumatoid arthritis: Systematic review protocol. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(41):e12658.
68. Lu CH, Chung CH, Lee CH, Su SC, Liu JS, Lin FH, et al. Combination of COX-2 inhibitor and metformin attenuates rate of admission in patients with rheumatoid arthritis and diabetes in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(41):e17371
69. Pilla SJ, Quan AQ, Germain-Lee EL, Hellmann DB, Mathioudakis NN. Immune-Modulating Therapy for Rheumatologic Disease: Implications for Patients with Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2016;16(10):91.
70. Ruscitti P, Masedu F, Alvaro S, Airò P, Battafarano N, Cantarini L, et al. Anti-interleukin-1 treatment in patients with rheumatoid arthritis and type 2 diabetes (TRACK): A multicentre, open-label, randomised controlled trial. *PLoS Med*. 2019;16(9):e1002901.
71. Genovese MC, Burmester GR, Hagino O, Thangavelu K, Iglesias-Rodriguez M, John GS, et al. Interleukin-6 receptor blockade or TNF α inhibition for reducing glycaemia in

- patients with RA and diabetes: post hoc analyses of three randomised, controlled trials. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):206.
72. Safran O, Fraind-Maya G, Kandel L, Leibowitz G, Beyth S. The effect of steroid injection into the shoulder on glycemia in patients with type 2 diabetes. *JSES Int.* 2022;6(5):843-848.
 73. Russell SJ, Sala R, Conaghan PG, Habib G, Vo Q, Manning R, et al. Triamcinolone acetonide extended-release in patients with osteoarthritis and type 2 diabetes: a randomized, phase 2 study. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(12):2235-2241.
 74. Ziegler D, Papanas N, Schnell O, Nguyen BDT, Nguyen KT, Kulkantrakorn K, et al. Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy. *J Diabetes Investig.* 2021;12(4):464-475.
 75. Dydyk AM, Conermann T. Chronic Pain. 2022 May 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
 76. Mehta S, Nain P, Agrawal BK, Singh RP, Kaur J, Maity S, et al. Effectiveness of Empagliflozin With Vitamin D Supplementation in Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetic Patients. *Cureus.* 2021;13(12):e20208.
 77. American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R, et al. 13. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Suppl 1):S195-S207.
 78. Bongaerts B, Arnold SV, Charbonnel BH, Chen H, Cooper A, Fenici P, et al. Inappropriate intensification of glucose-lowering treatment in older patients with type 2 diabetes: the global DISCOVER study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2021;9(1):e001585.
 79. Weinger K, Beverly EA, Smaldone A. Diabetes self-care and the older adult. *West J Nurs Res.* 2014;36(9):1272-98.
 80. Schernthaner G, Schernthaner-Reiter MH. Diabetes in the older patient: heterogeneity requires individualisation of therapeutic strategies. *Diabetologia.* 2018;61(7):1503-1516.
 81. Sesti G, Antonelli Incalzi R, Bonora E, Consoli A, Giaccari A, Maggi S, et al. Management of diabetes in older adults. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018;28(3):206-218.
 82. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr.* 2017;17(1):230.

83. Halli-Tierney AD, Scarbrough C, Carroll D. Polypharmacy: Evaluating Risks and Deprescribing. *Am Fam Physician*. 2019 Jul 1;100(1):32-38.
84. Remelli F, Ceresini MG, Trevisan C, Noale M, Volpato S. Prevalence and impact of polypharmacy in older patients with type 2 diabetes. *Aging Clin Exp Res*. 2022 Sep;34(9):1969-1983.
85. Duncan P, Duerden M, Payne RA. Deprescribing: a primary care perspective. *Eur J Hosp Pharm*. 2017;24(1):37-42.
86. Kumari S, Jain S, Kumar S. Effects of Polypharmacy in Elderly Diabetic Patients: A Review. *Cureus*. 2022 Sep 12;14(9):e29068.
87. Manias E, Kabir MZ, Maier AB. Inappropriate medications and physical function: a systematic review. *Ther Adv Drug Saf*. 2021 Jul 16;12:20420986211030371.
88. Schenker Y, Park SY, Jeong K, Pruskowski J, Kavalieratos D, Resick J, et al. Associations Between Polypharmacy, Symptom Burden, and Quality of Life in Patients with Advanced, Life-Limiting Illness. *J Gen Intern Med*. 2019;34(4):559-566.
89. Nguyen PV, Spinelli C. Prescribing cascade in an elderly woman. *Can Pharm J (Ott)*. 2016;149(3):122-4.
90. Pravodelov V. Thoughtful Prescribing and Deprescribing. *Med Clin North Am*. 2020 Sep;104(5):751-765.
91. Triantafylidis LK, Hawley CE, Perry LP, Paik JM. The Role of Deprescribing in Older Adults with Chronic Kidney Disease. *Drugs Aging*. 2018 Nov;35(11):973-984.
92. Ab Rahman N, Lim MT, Thevendran S, Ahmad Hamdi N, Sivasampu S. Medication Regimen Complexity and Medication Burden Among Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Retrospective Analysis. *Front Pharmacol*. 2022;13:808190.
93. Al-Mamun MA, Strock J, Sharkar Y, Shawwa K, Schmidt R, Slain D, et al. Evaluating the Medication Regimen Complexity Score as a Predictor of Clinical Outcomes in the Critically Ill. *J Clin Med*. 2022;11(16):4705.
94. Ayalew MB, Dieberg G, Quirk F, Spark MJ. Development and validation of explicit criteria to identify potentially inappropriate prescribing for adults with type 2 diabetes mellitus. *Res Social Adm Pharm*. 2022;18(6):2989-2996.
95. Ayalew MB, Dieberg G, Quirk F, Spark MJ. Potentially inappropriate prescribing for adults with diabetes mellitus: a scoping review protocol. *JBIC Evid Synth*. 2020;18(7):1557-1565.

96. Ayalew MB, Spark MJ, Quirk F, Dieberg G. Potentially inappropriate prescribing for adults living with diabetes mellitus: a scoping review. *Int J Clin Pharm.* 2022;44(4):860-872.
97. Horii T, Momo K, Yasu T, Kabeya Y, Atsuda K. Determination of factors affecting medication adherence in type 2 diabetes mellitus patients using a nationwide claim-based database in Japan. *PLoS One.* 2019;14(10):e0223431.
98. Khan II, Pullock OS, Pinky SD, Barua B, Dola TA, Chowdhury P, et al. Treatment noncompliance level among patients with type 2 diabetes mellitus: A hospital based cross-sectional study in Bangladesh. *PLoS One.* 2022;17(9):e0271107.
99. Denicolò S, Perco P, Thöni S, Mayer G. Non-adherence to antidiabetic and cardiovascular drugs in type 2 diabetes mellitus and its association with renal and cardiovascular outcomes: A narrative review. *J Diabetes Complications.* 2021;35(7):107931.
100. Yuksel M, Bektas H. Compliance with treatment and fear of hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes. *J Clin Nurs.* 2021;30(11-12):1773-1786.
101. May M, Schindler C. Clinically and pharmacologically relevant interactions of antidiabetic drugs. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2016;7(2):69-83.
102. Bettonte S, Berton M, Marzolini C. Magnitude of Drug-Drug Interactions in Special Populations. *Pharmaceutics.* 2022;14(4):789.
103. Ratna Tuladhar L, Lal Shrestha S, Bimali S, Bhusal S, Khadka P. Drug-drug Interactions between Hypoglycemic and Non-hypoglycemic Medication in Diabetic Patients with Comorbidities in a Tertiary Care Center: A Descriptive Cross-sectional Study. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2021;59(243):1125-1130.
104. Wanwimolruk S, Prachayasittikul V. Cytochrome P450 enzyme mediated herbal drug interactions (Part 1). *EXCLI J.* 2014;13:347-91.
105. Papotti B, Marchi C, Adorni MP, Potì F. Drug-drug interactions in polypharmacy patients: The impact of renal impairment. *Curr Res Pharmacol Drug Discov.* 2021;2:100020.
106. Aghili M, Kasturirangan MN. Management of Drug-Drug Interactions among Critically Ill Patients with Chronic Kidney Disease: Impact of Clinical Pharmacist's Interventions. *Indian J Crit Care Med.* 2021;25(11):1226-1231.
107. Pazhayattil GS, Shirali AC. Drug-induced impairment of renal function. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2014;7:457-68.

108. Kovačević M, Vezmar Kovačević S, Miljković B, Radovanović S, Stevanović P. The prevalence and preventability of potentially relevant drug-drug interactions in patients admitted for cardiovascular diseases: A cross-sectional study. *Int J Clin Pract.* 2017;71(10).
109. Palma Sobrinho ND, Campos JF, Silva RCD. Drug scheduling by nurses and drug interactions in patients with cardiovascular diseases. *Rev Bras Enferm.* 2020;73(5):e20190307.
110. Preuss CV, Kalava A, King KC. Prescription of Controlled Substances: Benefits and Risks. 2022 Sep 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
111. Peiró AM, Margargit C, LLerena A. Drug-drug interactions. Things to do in pain management. *Drug Metab Pers Ther.* 2018;33(1):1-2.
112. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. [žiūrėta 2023 01 07]. Internetinė prieiga: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=Cj0KCQiAzeSdBhC4ARIsACj36uE34LiiVhtwWdQ-gRmUkJHYq1FsJNMziNKBzUP8kDee9oOCK6zwfAYaAhhdEALw_wcB
113. S K SR, P A A, B S, Kalala KP, Pm A, Sabarathinam S. Drug interaction risk between cardioprotective drugs and drugs used in treatment of COVID-19: A evidence-based review from six databases. *Diabetes Metab Syndr.* 2022;16(3):102451.
114. Conti V, Sellitto C, Torsiello M, Manzo V, De Bellis E, Stefanelli B, et al. Identification of Drug Interaction Adverse Events in Patients With COVID-19: A Systematic Review. *JAMA Netw Open.* 2022;5(4):e227970.
115. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Cedenilla M, Mauricio D. Prevalence and coprevalence of chronic comorbid conditions in patients with type 2 diabetes in Catalonia: a population-based cross-sectional study. *BMJ Open.* 2019;9(10):e031281.
116. An J, Le QA, Dang T. Association between different types of comorbidity and disease burden in patients with diabetes. *J Diabetes.* 2019;11(1):65-74.
117. Yeemard F, Srichan P, Apidechkul T, Luerueang N, Tamornpark R, Utsaha S. Prevalence and predictors of suboptimal glycemic control among patients with type 2 diabetes mellitus in northern Thailand: A hospital-based cross-sectional control study. *PLoS One.* 2022;17(1):e0262714

118. Li J, Chattopadhyay K, Xu M, Chen Y, Hu F, Chu J, et al. Glycaemic control in type 2 diabetes patients and its predictors: a retrospective database study at a tertiary care diabetes centre in Ningbo, China. *BMJ Open*. 2018;8(3):e019697.
119. Lautsch D, Boggs R, Wang T, Gonzalez C, Milligan G, Rajpathak S, et al. Individualized HbA1c Goals, and Patient Awareness and Attainment of Goals in Type 2 Diabetes Mellitus: A Real-World Multinational Survey. *Adv Ther*. 2022;39(2):1016-1032.
120. Hankosky ER, Schapiro D, Gunn KB, Lubelczyk EB, Mitroi J, Nelson DR. Gaps Remain for Achieving HbA1c Targets for People with Type 1 or Type 2 Diabetes Using Insulin: Results from NHANES 2009-2020. *Diabetes Ther*. 2023;1–9.
121. Lim CE, Pasternak B, Eliasson B, Danaei G, Ueda P. Use of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists according to the 2019 ESC guidelines and the 2019 ADA/EASD consensus report in a national population of patients with type 2 diabetes. *Eur J Prev Cardiol*. 2022:zwac315.
122. Jermendy G, Kiss Z, Rokszin G, Abonyi-Tóth Z, Lengyel C, Kempler P, et al. Changing Patterns of Antihyperglycaemic Treatment among Patients with Type 2 Diabetes in Hungary between 2015 and 2020—Nationwide Data from a Register-Based Analysis. *Medicina*. 2022; 58(10):1382.
123. Kiki KR, Wahyuni S, Sari SR. Analysis Of Potential Drug Interactions In Prescribing Type 2 Diabetes Mellitus Patients At A Pharmacy In Medan City. *Int J Health Pharma IJHP*. 2022;3(1):124–132.