

Znanstvena publikacija članova Hrvatske ljekarničke komore u časopisu *The New England Journal of Medicine (NEJM)*

EUGEN JAVOR¹, MARKO LUCIJANIĆ², MARKO SKELIN^{3,4}

¹ Opća bolnica Bjelovar, Mihanovićeve 8, 43000 Bjelovar

² Klinička bolnica Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb

³ Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Ul. Braće Branchetta 20/1, 51000, Rijeka

⁴ Opća bolnica Šibenik, Stjepana Radića 83, 22000 Šibenik

Za napredak u znanosti, edukaciji i razvoju farmaceutske struke neophodna su znanstvena istraživanja i znanstvene publikacije. Komentari profesionalaca na objavljene publikacije jednako su važni za bolje razumijevanje što rezultati istraživanja predstavljaju za bolesnike u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Ponosni smo što smo dali svoj doprinos jednoj od trenutno aktualnih tema u najprestižnijem svjetskom medicinskom časopisu *The New England Journal of Medicine* i time znatno pridonijeli globalnom razvoju farmaceutske struke.

Smatra se da skupina lijekova agonisti glukagonu sličan peptid 1 (engl. *glucagon-like peptide-1 – GLP-1*) receptora ne uzrokuje hipoglikemije kada se daje kao monoterapija (1). Pojavnost hipoglikemije s GLP-1 agonistima se uglavnom pripisuje konkomitantnoj terapiji antihiperglikemicima za koje se zna da imaju povećani rizik za razvoj hipoglikemije (inzulini i derivati sulfoniureje) (2).

U pismu uredniku (engl. *Letter to the Editor*) objavljenom u *The New England Journal of Medicine* (3) koje se odnosi na studiju *Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity 1 (STEP 1)* (4), Eugen Javor, mag. pharm., dr. sc. Marko Lucijanić, dr. med. i doc. dr. sc. Marko Skelin, mag. pharm. Ukazali su na mogući potencijalni sigurnosni signal koji uključuje razvoj hipoglikemije s primjenom GLP-1 agonista (subkutano primijenjen semaglutid). Na isti rizik hipoglikemije s drugim GLP-1 agonistom (liraglutid) su već ukazali u prethodnom pismu uredniku u *The New England Journal of Medicine* (5) koji se odnosio na studiju *Evaluation of Liraglutide in Pediatrics with Diabetes (Ellipse)* (6). Bitno je za naglasiti kako je isti rizik od hipoglikemije s GLP-1 agonistom zabilježen u Food and Drug Administration (FDA) *Center for Drug Evaluation and Research (CDER)* dokumentu za liraglutid injekcije (7).

Populacija od najvećeg rizika za hipoglikemije s primjenom GLP-1 agonista su bolesnici sa šećernom bolesti tipa 2. Naime, u odnosu na zdravu populaciju kod bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 umanjen je inverzni odnos između pulsirajućeg inzulina i kompenzacijske sekrecije glukagona (8). To u konačnici dovodi do povećanog rizika za hipoglikemije s primjenom GLP-1 agonista. Iz toga razloga dolazi do odudaranja u prijavljenim incidencijama hipoglikemija za GLP-1 agoniste u randomiziranim kliničkim studijama, kada se primjenjuje u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 i kod onih koji ne boluju od šećerne bolesti (bolesnici koji boluju od prekomjerne težine ili pretilosti). U *Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes (SUSTAIN)* 8 studiji (9) zabilježena je incidencija hipoglikemija u grupi bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 koja je primala semaglutid 13.5%, dok je u STEP 1 (4) studiji na bolesnicima koji boluju od prekomjerne težine ili pretilosti i koji su primali semaglutid zabilježena incidencija hipoglikemije od 0,6%.

Detaljnom analizom rezultata kliničkih istraživanja i praćenje putem sustava farmakovigilancije dolazi se do vrlo bitnih podataka vezanih za sigurnost lijekova. To je od posebnog značaja za nove skupine lijekova, naročito za rijetke nuspojave (očekivane i neočekivane) koje se nisu pokazale tijekom kliničkih studija. Ovakav sustav praćenja osigurava kontinuitet dobre kliničke prakse i brige za bolesnika.

1. Association AD. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Supplement 1):S111-S124.
2. European Medicines Agency [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2017 [cited 2021 Jul 2]. Ozempic: EPAR-Product Information; [about 20 screens]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_hr.pdf
3. Javor E, Lucijanić M, Skelin M. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med*. 2021;385(1):e4.
4. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med*. 2021;384(11):989.
5. Javor E, Skelin M, Lucijanić M. Liraglutide in Children and Teens with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1786-1787.
6. Tamborlane WV, Barrientos-Pérez M, Fainberg U, Frimer-Larsen H, Hafez M, Hale PM, et al. Liraglutide in Children and Adolescents with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(7):637-646.
7. Food and Drug Administration (FDA) [Internet]. Silver Spring: Food and Drug Administration (FDA); 2019 [cited 2021 Jul 2]. CDER Clinical Review; liraglutide injection; [about 20 screens]. Available from: <https://www.fda.gov/media/130093/download>
8. Menge BA, Grüber L, Jørgensen SM, et al. Loss of inverse relationship between pulsatile insulin and glucagon secretion in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2011; 60: 2160-8.
9. Lingvay I, Catarig A-M, Frias JP, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 834-44.