

OPTIMIZACIJA ZDRAVLJENJA Z NEKATERIMI ZDRAVILI V SKLOPU METABOLIČNEGA SINDROMA

OPTIMIZATION OF THE TREATMENT WITH CERTAIN MEDICATIONS IN METABOLIC SYNDROME

AVTOR / AUTHOR:

Maja Jošt, mag.farm., spec. klin. farm.

Klinika Golnik

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

maja.jost@klinika-golnik.si

1 UVOD

Delež populacije prebivalcev s prekomerno telesno težo ali celo debelostjo v svetu stalno narašča. Ponekod naj bi dosegal že več kot petdeset odstotkov populacije (1). Centralna debelost je v evropski populaciji definirana kot obseg pasu, ki pri moških presega 94 cm, pri ženskah pa 80 cm.

POVZETEK

Metabolni sindrom predstavlja skupek dejavnikov tveganja za srčno žilne dogodke. V sklopu metaboličnega sindroma govorimo o komorbidnih bolnikih s sladkorno boleznijo, centralno debelostjo, hipertenzijo in hiperlipidemijo. Učinkovitost preprečevanja srčno žilnih dogodkov temelji na obvladovanju posameznih dejavnikov tveganja.

Zdravljenje z zdravili, ki so uvedena za navedene indikacije, je pri posameznih bolnikih treba prilagoditi. Razlogi so različni, od pojava neželenih učinkov, spreminjanja splošnega zdravstvenega stanja bolnika, uvedbe novih zdravil itd. Pri prilagajanju terapije s statini in peroralnimi antidiabetiki upoštevamo vpliv sočasne terapije in dejavnikov tveganja pri posameznem bolniku.

KLJUČNE BESEDE:

metabolni sindrom, ledvična funkcija, statini, mišični simptomi

ABSTRACT

The metabolic syndrome is a cluster of the coronary heart disease risk factors. The metabolic syndrome definition includes comorbid patients with diabetes mellitus, central obesity, hypertension and hyperlipidemia. The cardiovascular disease prevention efficacy is based on the successful management of each individual risk factor.

The treatment with medications for the above stated indications has to be adjusted in some patients. The reasons are various, ranging from side effects, changes in functional status of the patient and the influence of newly introduced medications. Upon adjustment of the therapy with statins and oral antidiabetics we have to reconsider the influence of the patient's concomitant therapy and his risk factors.

KEYWORDS:

metabolic syndrome, kidney function, statins, muscle symptoms

Višek maščobe v abdominalnem predelu je povezan z inzulinsko rezistenco in t.i. metaboličnim sindromom. Za metabolični sindrom obstaja več definicij, ki se v večini kriterijev prekrivajo. Po definiciji International Diabetes Federation ima bolnik metabolični sindrom, če ima poleg centralne de-



belosti še vsaj dva druga dejavnika, npr. povišane triglice-ride, znižan HDL holesterol, arterijsko hipertenzijo in/ali sladkorno bolezen tipa dva. Približno četrtnina svetovnega prebivalstva naj bi trpela za metabolnim sindromom. Kompleksna patogeneza metabolnega sindroma in njegovih komponent še ni povsem znana. Med pomembnimi vzroki za nastanek metabolnega sindroma sta centralna debelost in inzulinska rezistenca. Debelost prispeva k ostalim dejavnikom v sklopu metabolnega sindroma - hipertenziji, povišanemu celokupnemu holesterolu, znižanemu HDL holesterolu in hiperglikemiji. Pri bolnikih s centralno debelostjo in metabolnim sindromom so ugotavljali povečano tveganje za kardiovaskularne dogodke (1).

Bolniki, pri katerih farmacevti izvajamo farmakoterapijske preglede, so pogosto starostniki, ki imajo poleg komorbidnosti in številnih zdravil tudi prekomerno telesno težo. Ob pridruženih sladkorni bolezni, dislipidemiji in hipertenziji izpolnjujejo kriterije za t.i. metabolni sindrom.

Namen prispevka je predstavitev nekaj praktičnih ukrepov, s katerimi se srečujemo pri farmakoterapijskih pregledih v povezavi z zdravili, ki se uporabljajo v farmakoterapiji dislipidemij in sladkorne bolezni. Ob optimizaciji zdravljenja z zdravili je poleg priporočil iz strokovnih usmeritev (2) treba upoštevati tudi posebnosti bolnika (npr. oslABLJENA ledvična funkcija) in vpliv sočasnih zdravil.

2 BOLEČINE V MIŠICAH OB TERAPIJI S STATINI

Statini so med najpogosteje predpisovanimi zdravili, v Sloveniji izstopata zlasti rosuvastatin in atorvastatin (3). V kliničnih študijah, kjer so bili bolniki nad 75 let običajno izključeni, se je delež bolnikov, ki so doživeli mišične bolečine ob terapiji s statini, gibal okrog nekaj odstotkov. Široka uporaba statinov v klinični praksi je pokazala, da od 7 do 29% bolnikov zaradi mišične simptomatike opusti zdravljenje s statini (4).

Za opis mišične simptomatike v povezavi z neželenimi učinki statinov je v uporabi različno izrazoslovje. Mišična simptomatika je lahko povezana z dvigom serumskih koncentracij encima kreatinin kinaze (CK), ki se sprosti iz poškodovanih mišičnih celic. Po definiciji ameriških združenja 2014 National Lipid Association Statin Muscle Safety Task Force so z izrazom **mialgije** opisane bolečine, napetosti, občutljivost, otrdelost ali krči v mišicah, ki se pojavijo ob ali

kmalu po telesnem naporu, ob tem so stopnje aktivnosti CK v mejah normale. Simptome bolniki opišejo kot podobne gripoznim. Z izrazom **miopatije** označujejo oslabe-lost, utrujenost mišic (z ali brez povišane stopnje aktivnosti CK). **Miozitis** pomeni vnetje mišic, spremljata ga bolečina in napetost v mišicah. Za **mionekroze** so zaradi razpada mišičnih celic značilne povišane stopnje aktivnosti CK. Ob blagih mionekrozah pride do manj kot trikratnega povečanja, pri zmernih do desetkratnega povečanja, pri hudih mionekrozah do več kot 50-kratnega povišanja bazalnih stopenj aktivnosti CK. Najhujša okvara mišičnih celic se lahko zgodi ob **rabdomiolizi**, ki se pojavi običajno akutno kot mišična bolečina, oslabe-lost in otekanje mišic, temno obarvanje urina, večkratno povečanje serumskih vrednosti CK (od 10 do 100 kratno) in okvara ledvic (4-6).

Priporočila European Atherosclerosis Society (EAS) zgoraj navedene terminologije ne uporabljajo, temveč uvajajo splošen izraz mišični simptomi, povezani s statini (SAMS). Diagnostika in obravnava je po teh priporočilih odvisna predvsem od prisotnosti mišične simptomatike in povišanja stopnje aktivnosti CK v treh stopnjah: manj kot štirikratno povečanje, več kot štirikratno povečanje in več kot desetkratno povečanje (4).

Ob uvajanju statinov v primarni in sekundarni preventivi se priporoča predhodna ocena dejavnikov tveganja pri posameznem bolniku za pojav mialgij, ki so vezani na bolnika (npr. slabo zdravljen ali nezdravljene hipotiroidizem, okvara jetr ali ledvic, ženski spol, postoperativno obdobje, morebitne metabolne mišične bolezni), **njegovo sočasno terapijo** (močni in zmerni inhibitorji CyP3A4, druga miotoksična zdravila), **morebitno prekomerno uživanje alkohola in fizično aktivnost** (5, 7). Starost nad 75 let in visoki odmerki statinov so v študijah nakazovali večje tveganje za mišične bolečine, v drugih raziskavah pa tega vpliva niso potrdili (5). Pri bolnikih, ki imajo več navedenih dejavnikov tveganja, je priporočena meritev stopnje aktivnosti CK pred začetkom zdravljenja s statini (t.i. bazalne stopnje aktivnosti CK) (4).

V kolikor bolnik navaja mišične simptome, je najprej treba izključiti druge možne vzroke (npr. uvedbo novih zdravil) ter pomeriti stopnjo aktivnosti CK (5, 8). Ob hudi simptomatiki brez pomembnega povišanja stopnje aktivnosti CK in pri povišanih vrednostih CK nad 50 kratno bazalno vrednost brez simptomatike, je treba statin opustiti do izboljšanja simptomov. Pri obravnavi bolnika z mišičnimi simptomi ob terapiji s statini se pojavijo vprašanja, za kako dolgo je te-

ALI STE VEDELI?

- Terapijo s statini je smiselno prekiniti tudi ob hudi mišični simptomatiki brez pomembnega povišanja stopnje aktivnosti CK?

rapijo varno in nujno ukiniti, koliko časa naj prekinitev traja ter kako hitro lahko pričakujemo izboljšanje simptomatike.

Do pomembnega izboljšanja mišične simptomatike pri večini bolnikov (približno 60% bolnikov) pride v roku meseca dni do 6 tednov po prekinitvi terapije. Zgolj nekajdnevne prekinitve običajno ne zadoščajo. Pri približno 30% bolnikov se mišična simptomatika izboljša v približno pol leta, pri nekaterih bolnikih tudi po več kot letu dni (7).

Trajanje prekinitve terapije s statini je poleg pričakovanega izboljšanja simptomatike odvisno tudi od bolnikove ogroženosti za kardiovaskularne zaplete. Zato so pomembne informacije, ali bolnik prejema statin v primarni ali sekundarni preventivi, koliko časa je minilo od dogodka v sekundarni preventivi ter kakšno je doseganje ciljnih vrednosti lipidov. Ameriške smernice priporočajo iskanje drugih vzrokov za nastanek mialgije, v kolikor po 2 mesecih prekinitve ne pride do pomembnega izboljšanja (8). V kliničnih študijah pogosto uporabljajo t.i. «washout period» oziroma fazo prekinitve, ko v obdobju nekaj tednov (npr. 6 tednov) vključeni bolniki ne prejema zdravil ali prehranskih dopolnil, ki bi lahko vplivala na učinke študijskega zdravila. Prav to fazo prekinitve (t.i. washout period) pri študiji, ki je ugotavljala vpliv odmerka atorvastatina na znižanje nivoja LDL holesterola in pomembne kardiovaskularne dogodke (TNT študija) so izkoristili za analizo pogostosti kardiovaskularnih

dogodkov pri bolnikih, ki so za šest tednov prekinili z jemanjem statina. Analiza je pokazala, da pri klinično stabilnih srčnih bolnikih lahko prekinemo terapijo s statinom za obdobje 6 tednov brez večjega tveganja za kardiovaskularne dogodke (9). Na ugotovitve podobnih študij se glede prekinitve ob mišični simptomatiki zaradi statinov opirajo tudi evropska priporočila, ki pri manjših dvigih CK priporočajo prekinitev od dveh do štirih tednov, pri višjih dvigih pa šest tednov (4). Posebna previdnost glede prekinitve, tudi za krajši čas, še vedno velja pri bolnikih po akutnem kardiovaskularnem dogodku. Krajše prekinitve terapije s statini v praksi niso redke, saj se zlasti ob hospitalizacijah statine v terapiji namerno ali nenamerno izpusti. V študiji glede vpliva daljše prekinitve ali celo opustitve terapije s statini pri bolnikih po ishemični kapi se nakazuje statistično pomembno večje tveganje za smrtnost in zaplete npr. ponovno ishemično možgansko kap v skupini bolnikov, ki so statin opustili za več kot leto dni. Raziskava sicer ne ponudi absolutnih primerjalnih vrednosti dejavnikov v skupini, ki je opustila statine, glede na skupino, ki je s terapijo nadaljevala (10).

Po izboljšanju simptomatike je treba ugotoviti, ali je vzrok, ki je prispeval k mišičnim bolečinam že ugotovljen in odstranjen (npr. zaključena terapija z inhibitorjem encimov). V tem primeru lahko ponovno uvedemo nazaj isti statin v enakem ali nižjem odmerku. Ob ponovnem pojavu mišične simptomatike je priporočljivo, da se statin zamenja za druge statine. Pri tem upoštevamo primerjavo intenzivnosti zdravljenja glede na delež znižanja LDL holesterola v tri skupine, in sicer glede na vrsto in odmerek statina v nizko-intenzivno, zmerno-intenzivno in visoko-intenzivno terapijo (Preglednica 1) (8). Zadnje raziskave kažejo tudi na to, da je možno oziroma učinkovito v smislu preventive kardiovaskularnih za-

Preglednica 1: Visoko-, zmerno- in nizko-intenzivna terapija s statini(8)

Table 1: High-, moderate- and low-intensity statin therapy (8)

Visoko-intenzivna terapija s statini	Zmerno-intenzivna terapija s statini	Nizko-intenzivna terapija s statini
Znižanje LDL \geq 50%	Znižanje LDL od 30 do 50%	Znižanje LDL \leq 30%
Atorvastatin (40)-80 mg	Atorvastatin 10 (20) mg	
Rosuvastatin 20 (40) mg	Rosuvastatin 5 (10) mg	
	Simvastatin 20-40 mg	Simvastatin 10 mg
	Pravastatin 40 (80) mg	Pravastatin 10-20 mg
	Fluvastatin XL 80 mg	
	Lovastatin 40 mg	Lovastatin 20 mg



pletov tudi intermitentno odmerjanje statinov (npr. vsak drugi dan, nekajkrat tedensko), v kolikor se ob tem doseže zadostno znižanje LDL holesterola (4, 5, 11).

Ob vztrajanju težav tudi po vseh zgoraj navedenih ukrepih je možna alternativa ezetimib oziroma eventuelno fibrati. (4) Dotakniti se velja tudi priporočil glede odmerkov statinov pri bolnikih nad 75 let. V nekaterih študijah se je nakazovalo večje tveganje za neželene učinke statinov pri starejših bolnikih (7), ob hkratnem pomanjkanju dokazov za večjo učinkovitost ob višjih odmerkih statinov, zato ameriške smernice pri bolnikih starejših od 75 let priporočajo zmerno-intenzivno terapijo s statini (Preglednica 1) (8). Trenutno veljavna evropska priporočila za zdravljenje hiperlipidemij svetujejo uvajanje nizkih začetnih odmerkov statinov, s postopnim titriranjem do tarčnih vrednosti holesterola (2).

Pri izbiri alternativ med statini se odločamo tudi glede na dejavnike tveganja pri bolniku. Lipofilni statini (npr. simvastatin, atorvastatin) naj bi v večjem obsegu povzročali mio-

patije kot hidrofilni (rosuvastatin, pravastatin) in tudi sicer lipofilni fluvastatin (5, 12). Pri bolnikih z oslabiljeno ledvično funkcijo pod 30 mL/min je zaradi večje možnosti kopičenja in s tem tudi večjega tveganja za neželene učinke npr. rosuvastatin smiselno zamenjati za atorvastatin, ki se v manjši meri izloča preko ledvic. Ob sočasni terapiji z močnimi ali zmernimi inhibitorji jetrnih encimov, črevesnih encimov ali prenašalcev lahko pride do manjše presnove in posledično višjih serumskih koncentracij statinov, ki se presnavljajo po teh poteh. Induktorji presnovnih poti pa lahko serumske koncentracije in posledično učinkovitost statinov pomembno zmanjšajo. Tako je npr. ob inhibitorjih Cyp3A4 atorvastatin in simvastatin priporočljivo zamenjati za npr. rosuvastatin ali pravastatin, ki se v manjši meri presnavljata po teh poti (Preglednica 2).

Sočasna zdravila lahko pomembno vplivajo na mišične simptome, bodisi preko zgoraj omenjenega povečanja koncentracij statinov preko inhibicije jetrnih encimov ali preko lastnega mehanizma. Med zdravili, ki prav tako lahko po-

Preglednica 2: Pregled ukrepov za prilagoditev terapije s statini glede na značilnosti bolnika (ledvična funkcija) in sočasno terapijo (5, 8, 12).
Table 2: Adjustment of statin therapy regarding patients characteristics (kidney function) and concomitant therapy (5, 8, 12).

Prilagoditev terapije glede na ledvično funkcijo			
Statin	oGFR < 30 mL	30 mL < oGFR < 60 mL	
rosuvastatin	Odsvetovano	5-20 mg	
simvastatin	10 mg	Prilagoditev ni potrebna	
lovastatin	Previdnost pri uporabi >20 mg	Prilagoditev ni potrebna	
atorvastatin fluvastatin	Prilagoditev ni potrebna		
Prilagoditev terapije glede na interakcije v presnovnih poteh			
Statin	Presnova	Močni in zmerni induktorji – možna manjša učinkovitost statinov ob sočasni terapiji	Močni in zmerni inhibitorji – možna večja toksičnost statinov ob sočasni terapiji
atorvastatin simvastatin lovastatin	CyP3A4	karbamazepin, rifampin, omeprazol, ciklofosfamid, deksametazon, šentjanževka.....	azoli, makrolidi, triciklični antidepresivi, ciklosporin, amiodaron, verapamil, diltiazem, grenivka (več kot 250 ml dnevno), proteinazni inhibitorji,..
fluvastatin rosuvastatin	CyP2C9	fenitoin, fenobarbital, rifampin, ...	azoli, amiodaron, dronedaron, varfarin....
atorvastatin simvastatin lovastatin pravastatin	MDR/P-gp	rifampicin, šentjanževka	ritonavir, verapamil, eritromicin, ciklosporin, itraconazol, ketokonazol, kinidin...

Preglednica 3: Zdravila, ki pogosto lahko povzročajo miopatije oziroma mialgije (prilagojeno po Smithson et al: Drug induced muscle disorders) (13).

Table 3: Common drugs that may cause myalgia or miopathy (Adapted from Smithson et al: Drug induced muscle disorders)(13).

Farmakološka skupina	Primeri
Antibiotiki	Kinoloni (ciprofloksacin, norfloksacin), izoniazid, trimetoprim/sufametoksazol, piperacilin/tazobaktam, minociklin,
Zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji	Citarabin, metotreksat, docetaksel, paklitaksel, vinkristin, Aromatazni inhibitorji (letrozol, anastrozol, eksemestan)
Protivirusna zdravila	Zdravila za zdravljenje infekcij s HIV (indinavir, lamivudin, ritonavir, stavudin, zidovudin)
Kortikosteroidi	Fluorinirani steroidi (deksametazon, betametazon, triamcinolon) , lahko tudi ostali, v vseh farmakoloških oblikah
Zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov	Statini (<u>atorvastatin, lovastatin, simvastatin</u> , rosuvastatin, pravastatin, fluvastatin) Fenofibrat, gemfibrozil
Imunosupresivi	Ciklosporin, mikofenolat mofetil, takrolimus
Zdravila za kardiovaskularni sistem	Amiodaron, zaviralci beta, kaptopril, diuretiki, enalapril, metildopa, lerkanidipin
Ostala zdravila	Baklofen, klorokin, kolhicin, iloprost, infliksimab, mebeverin, meflokin, naltrekson, metoklopramid, sildenafil, suksametonij, tianeptin

vročajo mišično simptomatiko, sodijo kortikosteroidi, antibiotiki...(13). Pri bolniku je tako potrebna individualna presoja, katero izmed zdravil v sočasni terapiji je najbolj verjetno povzročilo mišične bolečine in katerega nadomestimo ali opustimo. Pregled zdravil, ki lahko povzročajo mišične bolečine, je prikazan v Preglednici 3.

Raziskave mehanizma nastanka mišičnih bolečin zaradi statinov so nakazovale, da bi bil razlog lahko v zmanjšanih zalogah koencima Q10 in vitamina D, vendar metaanalize koristnosti dodajanja koencima Q10 v odmerkih od 100 do 600 mg dnevno niso dokazale (12).

3 POSEBNOSTI PRI ZDRAVILIH ZA ZDRAVLJENJE SLADKORNE BOLEZNI

Bolniki s sladkorno boleznijo tipa dve se večinoma redno vodijo pri diabetologu. Pri sicer dobro urejenih bolnikih se lahko poslabša ledvična funkcija in dodatne bolezni, pojavijo neželeni učinki terapije ali uvedejo nova zdravila, ki bodisi zmanjšajo učinkovitost ali okrepijo neželene učinke anti-diabetičnih zdravil.

Pri starejših bolnikih so pričakovane spremembe splošnega zdravstvenega stanja in temu primerno je treba prilagoditi

tudi ciljne vrednosti terapije sladkorne bolezni, da se zmanjša tveganje predvsem za hipoglikemijo. Priporočila glede ciljnih vrednosti so bolj kot od starosti odvisna od funkcionalnih sposobnosti bolnika. Pri bolnikih, ki se jim pomembno poslabša demenca, napredujejo v oceni stopnje krhkosti, so omejeni v skrbi zase ali ogroženi zaradi dodatne izgube telesne teže, so priporočene višje vrednosti glikiranega hemoglobina (HbA_{1c}) v primerjavi z bolniki, ki imajo ohranjene funkcionalne sposobnosti.(14)

Usmeritve glede prilagajanja zdravil za zdravljenja sladkorne bolezni ob zmanjšanem delovanju ledvic se spreminjajo. Največja pozornost je bila v preteklosti namenjena metforminu, za katerega trenutno pri oceni ledvične funkcije (oGFR) pod 30 ml/min velja absolutna kontraindikacija (14). Pri slabšanju oGRF pod 45 ml/min je potrebna ocena tveganja/dobrobiti in eventualno znižanje odmerkov. Pri morebitnih načrtovanih preiskavah z jodiniranimi kontrastnimi sredstvi, pri alkoholikih, bolnikih z jetrnimi boleznimi in bolnikih s hudim srčnim popuščanjem je uporaba metformina odsvetovana, kar lahko omejuje njegovo uporabo pri starejših bolnikih (14, 15).

Za večino zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni velja, da je potrebna previdnost pri odmerjanju oziroma zamenjava terapije, če se ocena glomerulne filtracije zmanjša pod 50 ml/min (Slika 1) (16).V začetku letošnjega leta so s strani



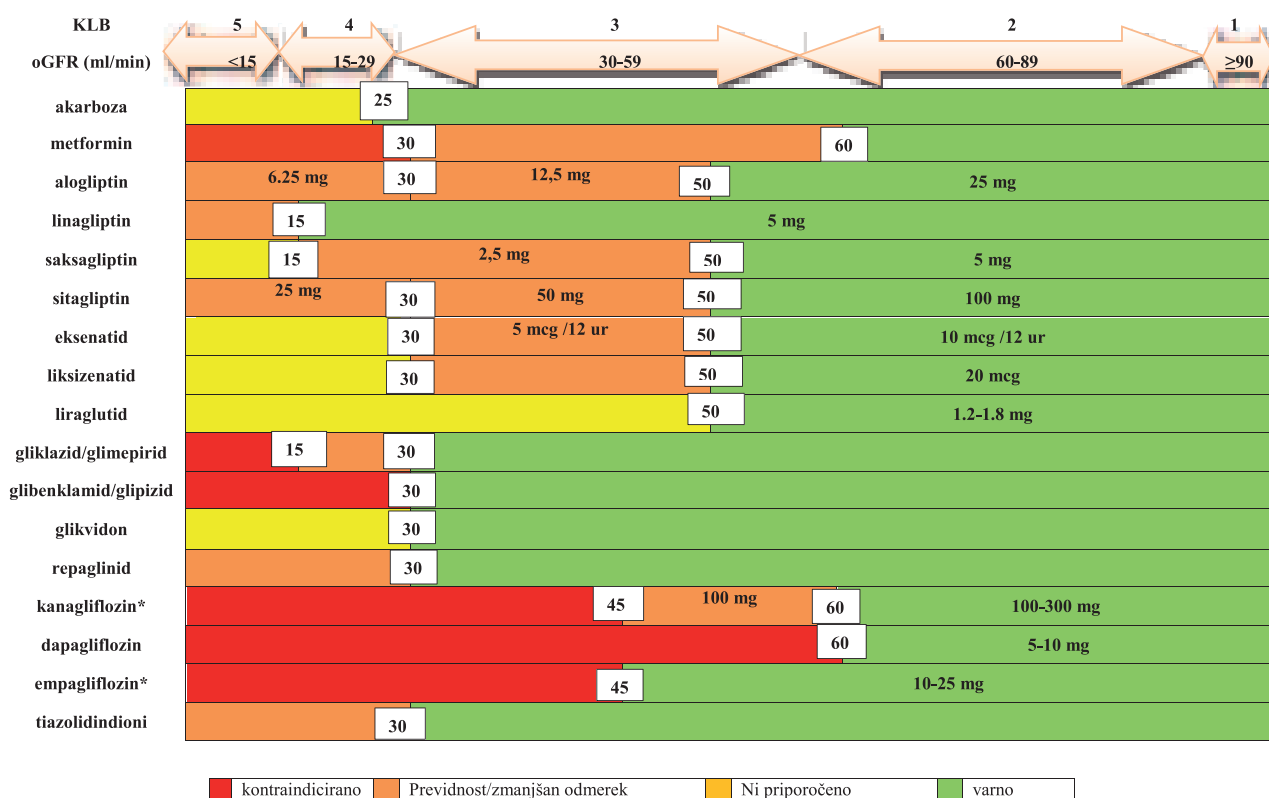
Preglednica 4: Ciljne vrednosti HbA_{1c} glede na funkcionalne kategorije pri starostnikih. Povzeto po IDF Global Guideline for Managing Older People with Type 2 Diabetes (14).

Table 4: General glycaemic targets according to functional category. Adapted from IDF Global Guideline for Managing Older People with Type 2 Diabetes (14).

Funkcionalna kategorija	Splošne ciljne vrednosti HbA _{1c}
Funkcionalno neodvisni	7,0-7,5%
Funkcionalno odvisni	7,0-8,0%
• krhki bolniki	do 8,5%
• dementni bolniki	do 8,5%
Paliativni bolniki	Izogibanje simptomatskim hiperglikemijam

ameriške regulatorne agencije (FDA) prišle zahteve po dopolnitvi navodil proizvajalcev za uporabo metformina glede na ledvično funkcijo. FDA je letos podala tudi varnostno opozorilo glede možnega slabšanja simptomatike srčnega

popuščanja ob zdravljenju s saksagliptinom in alogliptinom, zlasti pri bolnikih z boleznimi srca ali ledvic (15, 17). Ob slabši oGFR pod 45 ml/min oziroma 60 ml/minuto so zaradi zmanjšane učinkovitosti odsvetovana antidiabetična



KLB, kronična bolezen ledvic; oGFR, ocena glomerularne filtracije

*zdravil se ne uvaja ob oGFR pod 60 ml/min/1,73 m²; z zdravilom pa lahko nadaljujemo med 45 in 59 ml/min/1,73 m²; pri oGFR stalno pod 45 ml/min/1,73 m² je potrebna ukinitvev zdravila.

Slika 1: Zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni glede na ledvično funkcijo. Prirejeno po Harper et al (16).

Figure 1: Antihyperglycemic Medications and Renal Function. Adapted from Harper et al (16).

ALI STE VEDELI?

- Uporaba zaviralcev SGLT-2 pri slabšem delovanju ledvic ni priporočena zaradi pričakovane zmanjšane učinkovitosti?

zdravila iz skupine selektivnih in reverzibilnih zaviralcev natrij-glukoznega koprenašalca 2 (zaviralcev SGLT-2). Zaradi večjega tveganja za hipoglikemijo pa je pri oGFR pod 30 ml/min odsvetovana uporaba eksenatida in liksizenatida iz skupine analogov glukagonu podobnega peptida 1 (GLP-1).

4 UVEDBA DRUGIH ZDRAVIL, KI VPLIVAJO TUDI NA ZDRAVLJENJE DISLIPIDEMIJ IN SLADKORNE BOLEZNI

Pri komorbidnih bolnikih, ki se zdravijo zaradi dejavnikov tveganja v sklopu metabolnega sindroma, so včasih pomembni tudi metabolni stranski učinki zdravil, ki jih prejemajo z naslova različnih indikacij. Metabolni učinki tiazidov (npr. poslabšanje ali sproženje hiperglikemije, visceralna debelost) še niso dobro razjasnjeni, vendar jih je potrebno upoštevati pri bolnikih z visokim tveganjem za metabolni sindrom (18). Tudi statini naj bi vplivali na homeostazo glukoze. Metaanalize vpliva intenzivnosti zdravljenja s statini na tveganje za novo nastalo sladkorno bolezen so namreč nakazale, da visoko intenzivno zdravljenje s statini, v primerjavi z zmerno intenzivnim, poveča tveganje za pojav sladkorne bolezni (19). Zaviralci adrenergičnih beta-1 receptorjev prikrijejo znake hipoglikemije, v študijah pa so ugotavljali tudi njihove metabolne učinke. Tako naj bi metoprolol v primerjavi z nebivololom in karvedilolom zmanjšal občutljivost na inzulin, kar se je izkazalo z majhnim, a statistično pomembnim dvigom glikiranega hemoglobina. V nasprotju s selektivnimi zaviralci beta-1 adrenergičnih receptorjev (npr. metoprolol) pa zaviralci adrenergičnih receptorjev, ki delujejo tudi vazodilatativno (nebivolol, karvedilol), učinkujejo celo ugodno na zniževanje serumskih lipidov (20, 21, 22). Tudi nekateri antipsihotiki, zlasti prve in druge generacije, lahko pogosto (tudi do 30%) povzročajo metabolne učinke, zlasti v smislu hiperglikemije, hiperlipidemije ter povečanja telesne teže (23). Vpliv na povišanje glukoze v krvi imajo tudi sistemski glukokortikoidi. Kadar se v terapijo dodajo ali se spremenijo njihovi odmerki, je potrebna prilagoditev terapije sladkorne bolezni (14).

Pri uvedbi zdravil z možnimi metabolnimi stranskimi učinki so včasih potrebne dodatne kontrole npr. serumskih koncentracij

glukoze pri uvedbi glukokortikoidov. Pričakovane so lahko spremembe odmerkov npr. antidiabetičnih zdravil. V nekaterih primerih pa je ob izrazitem vplivu na izbrane dejavnike tveganja (npr. porast telesne teže) zdravila smiselno nadomestiti z zdravili, ki imajo manj pogoste metabolne stranske učinke.

5 SKLEP

Pri komorbidnih bolnikih je že pred uvedbo novih zdravil treba prepoznati dejavnike tveganja in zdravila titrirati počasi. Neželeni učinki in posledično opustitve zdravil se pogosto pojavijo pri bolnikih, pri katerih so bila zdravila uvedena brez postopne titracije odmerkov. Spremembe terapije so včasih nujne zaradi sprememb v kliničnem statusu bolnika (npr. porast telesne teže, zmanjšanje oGFR) ter začasne ali trajne uvedbe zdravil, ki posredno ali direktno vplivajo na dejavnike tveganja v sklopu metabolnega sindroma. Pomemben razlog za spremembo terapije so tudi izraženi ali zelo verjetni pomembni neželeni učinki zdravil, ki se uporabljajo v sklopu metabolnega sindroma.

ALI STE VEDELI?

- Pri zdravljenju s pričakovanimi metabolnimi stranskimi učinki moramo biti še bolj previdni pri uvajanju in povečevanju odmerkov pri bolnikih z večjim tveganjem za pojav metabolnega sindroma.

Pri optimizaciji v terapiji, ki jih v teh primerih svetujemo pri farmakoterapijskih pregledih po natančnem pregledu terapije in pogovoru z bolnikom, upoštevamo časovno sovpadanje neželenih učinkov s spremembami v terapiji in kliničnim statusom bolnika. Predlagane spremembe morajo potekati v smeri zdravil z manjšo verjetnostjo za pojav neželenih učinkov, pri tem pa moramo biti pozorni, da ohranimo želeno učinkovitost, ki je v skladu s priporočili. Nenazadnje upoštevamo bolnikovo mnenje glede prenašanja in zmožnosti sodelovanja pri izbrani terapiji.

6 LITERATURA

1. IDF. *IDF Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome*. <http://www.idf.org/metabolic-syndrome>. Dostop: 23-4-2016.



2. Reiner Z. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32(14): p. 1769-818.
3. ZZS: Zdravila v obveznem zdravstvenem zavarovanju v letu 2015. Recept št. 1. 25. marec 2016.
4. Stoes E.S. et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015; 36(17): p. 1012-22.
5. Jacobson T.A. Toward Pain-Free Statin Prescribing: Clinical Algorithm for Diagnosis and Management of Myalgia. *Mayo Clin Proc*; 83(6): p. 687-700.
6. Rosenson R.S et al. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 Update. *Journal of Clinical Lipidology*; 2014. 8(S58-S71).
7. Hansen K.E. et al. Outcomes in 45 patients with statin-associated myopathy. *Arch Intern Med*; 2005. 165(22): p. 2671-2676.
8. Stone N.J. et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC*; 2014. 63(25_PA): p. 2889-2934.
9. McGowan M.P. et al. There Is No Evidence for an Increase in Acute Coronary Syndromes After Short-Term Abrupt Discontinuation of Statins in Stable Cardiac Patients. *Circulation*; 2004 110: p. 2333-2335.
10. Colivicchi F. et al. Discontinuation of Statin Therapy and Clinical Outcome After Ischemic Stroke. *Stroke*, 2007; 38: p. 2652-2657.
11. Mampuya W.M. et al. Treatment strategies in patients with statin intolerance: The Cleveland Clinic experience. *American Heart Journal*; 166(3): p. 597-603.
12. Rosenson R.S. et al. Statin myopathy. <http://www.uptodate.com/contents/search>. Dostop: 15-4-2016.
13. Smithson J. et al: Drug induced muscle disorders. *Australian Pharmacist*; 2009. 28(12): p. 1056-1062.
14. IDF Global Guideline for Managing Older People with Type 2 Diabetes. <http://www.idf.org/guidelines-older-people-type-2-diabetes>. Dostop: 23-4-2016.
15. FDA Drug Safety Communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm493244.htm>. Dostop: 11-4-2016.
16. Harper W. et al. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: pharmacologic management of type 2 diabetes. *Can J Diabetes* 2013; 37 (suppl1)(S61-S68).
17. FDA Drug Safety Communication: FDA adds warnings about heart failure risk to labels of type 2 diabetes medicines containing saxagliptin and alogliptin. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/default.htm>. Dostop: 11-4-2016.
18. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* 2012; 2, 347-356.
19. Preiss D. et al. Risk of Incident Diabetes With Intensive-Dose Compared With Moderate-Dose Statin Therapy: A Meta-analysis. *JAMA* 2011; 305(24):2556-2564.
20. Ayers K. et al. Differential effect of Nebivolol and Metoprolol on Insulin Sensitivity and Plasminogen Activator Inhibitor in the Metabolic Syndrome. *Hypertension* 2012; 59(4): 893-898.
21. Sukhmeen K. J. et al. To study the comparative effects of nebivolol and metoprolol on lipid profile in patients of essential hypertension. *Int J Basic Clin Pharmacol* 2015; 4(3): 574-578.
22. Bakris G. L. et al. Metabolic Effects of Carvedilol vs Metoprolol in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004;292:2227-2236.
23. Bezchlibnyk-Butler K.Z. et al. *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs*. 20th ed. 2014: Hogrefe.