

IZZIVI PRI SVETOVANJU BOLNIKU S CIROZO JETER V LEKARNI

CHALLENGES OF MEDICATION COUNSELING TO PATIENT WITH LIVER CIRRHOSIS IN A PHARMACY

AVTOR / AUTHOR:

Neža Pišek, mag. farm., spec.

Lekarna Tolmin, Trg Maršala Tita 11, 5220 Tolmin

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: laboratorij@lekarna-tolmin.si

1 UVOD

Ko se odločamo o izbiri zdravila pri bolniku s cirozo jeter, je potrebno dobro poznavanje vzroka bolezni in ocena stopnje jetrne ciroze, ki se lahko določi npr. s Child-Pugh klasifikacijo. Pomembno je tudi poznavanje farmakokinetike, farmakodinamike in profila potencialnih neželenih učinkov zdravila (1). Za kakovostno svetovanje ob izdaji zdravil

POVZETEK

Svetovanje pri izdaji zdravil bolnikom s cirozo jeter je zelo kompleksno. Pretehtati je potrebno primerčnost zdravil s hepatotoksičnim potencialom in odmerjanje zdravil zaradi spremenjene farmakokinetike. Pomembno je, da z izdajo zdravil brez recepta in prehranskih dopolnil ne povzročamo dodatnega tveganja za pojav ali poslabšanje resnih zapletov ciroze, kot so poslabšanje ledvične funkcije, gastrointestinalne krvavitve in jetrna encefalopatija. Pozorni moramo biti tudi na povečano tveganje za pojav neželenih učinkov pri tej skupini bolnikov. Vse naštetu bomo prikazali s primerom iz prakse.

KLJUČNE BESEDE:

jetrna ciroza, hepatotoksičnost, zdravila, zapleti ciroze

ABSTRACT

Medication counseling to patients with liver cirrhosis is very complex. It is necessary to consider the appropriateness of medicines with hepatotoxic potential and altered dosing due to modified pharmacokinetics. Counseling patients about non-prescription drugs and food supplements should not cause an additional risk for serious complications of cirrhosis, such as impaired renal function, gastrointestinal haemorrhage and hepatic encephalopathy. Attention should also be made to the increased risk of the occurrence of adverse drug effects. The mentioned challenges are demonstrated with a clinical case.

KEY WORDS:

hepatic cirrhosis, hepatotoxicity, medicines, complications of cirrhosis

tem bolnikom je potreben odkrit pogovor z bolnikom oziroma kontakt z zdravnikom. Problem predstavljajo zdravila z znanim hepatotoksičnim potencialom. Za nekatera res velja, da predstavljajo pri bolnikih z boleznimi jeter večje tveganje za hepatotoksičnost kot v splošni populaciji, npr. metotreksat, valproat, izoniazid, rifampicin in nevirapin (2). Načeloma zdravilne učinkovine s hepatotoksičnim potencialom, vsaj pri večini bolnikov z boleznijo jeter, ne povzročajo hepatotoksičnosti pogostejše kot pri splošni populaciji. Med bolniki s cirozo jeter so bolj izpostavljeni bolniki z dekompenzirano boleznijo, alkoholiki in podhranjeni bolniki.

V primeru pojava hepatotoksičnosti imajo kronični jetrni bolniki slabšo prognozo, zato se vseeno svetuje previdnost in spremljanje zdravljenja z zdravili (3). Pozorni moramo biti na ustreznost odmerkov in/ali odmernih intervalov. Tako omogočimo varno uporabo zdravilnih učinkovin, ki imajo zaradi obolenja jeter spremenjeno farmakokinetiko. Pri bolniku s cirozo je zelo pomembno, da z zdravili ne povzročamo dodatnega tveganja za pojav ali poslabšanje resnih zapletov ciroze, kot so poslabšanje ledvične funkcije, gastrointestinalne krvavitve in jetrna encefalopatija (2). Na to moramo biti pozorni tudi pri izdaji zdravil brez recepta in prehranskih dopolnil.

2 PREDSTAVITEV PRIMERA

V lekarno je prišel 62-letni gospod, redni obiskovalec lekarne. V bolnišnici so mu predpisali furosemid 40 mg 1 tbl zjutraj, spironolakton 100 mg 1 kaps zjutraj in propranolol 40 mg 2 x 1 tbl. Gospod je povedal, da ima težave z jetri (kasneje v pogovoru z njegovo osebno zdravnico izvemo, da ima cirozo stopnje A po Child-Pugh klasifikaciji). Gospod izgleda utrujen, bled in se močno poti. Ima visok indeks telesne mase in velik obseg pasu. Dvigniti želi tudi zdravila, ki jih ima predpisana na obnovljive elektronske recepte: paroksetin 20 mg 1 tbl, indapamid 1,5 mg 1 tbl, alopurinol 100 mg 1 tbl, gliklazid 60 mg 1 tbl, metformin 1000 mg 2 x 1 tbl, amlodipin 10 mg 1 tbl in trandolapril 4 mg 1 tbl. Zanima ga, če lahko dvigne tudi zolpidem 10 mg, ki ga običajno jemlje pred spanjem ter kaj mu svetujemo za občasno zdravljenje bolečine.

3 RAZPRAVA

3.1 ZAKAJ SE BOLNIKU S CIROZO JETER PREDPIŠE DIURETIKE?

Kombinacija spironolaktona 100 mg in furosemida 40 mg je pogosta diuretična terapija pri bolnikih s cirozo, ki imajo ascites. S to kombinacijo se doseže hitra diureza in vzdržuje normokaliemija (4). Odmerka se po potrebi postopno povečujeta za 100 mg/40 mg do največjih odmerkov 400

mg spironolaktona in 160 mg furosemida dnevno. Odmerka se prilagodi tako, da bolnik ne izgublja več kot 0,5 kg telesne mase na dan oziroma 1 kg telesne mase na dan pri bolnikih s pridruženimi perifernimi edemi, ob spremljanju klinične slike, delovanja ledvic in elektrolitov. Na ta način zmanjšamo tveganje za razvoj ledvičnega popuščanja, jetrne encefalopatije in motnje elektrolitskega ravnovesja zaradi diuretikov. Ko simptomi ascitesa izzvenijo, se odmerka diuretikov znižata tako, da bolnik vzdržuje stanje blagega ascitesa oziroma je ascites odsoten (5).

3.2 ZAKAJ SE BOLNIKU S CIROZO JETER PREDPIŠE PROPRANOLOL?

Antagonist adrenergičnih receptorjev beta propranolol zmanjšuje portalno hipertenzijo, ki nastaja zaradi funkcionalnih in mehanskih sprememb pri določenih boleznih jeter. Pri bolnikih s cirozo se zato uporablja za preprečevanje krvavitve iz varic, v primarni in sekundarni preventivi. Začetni odmerek 2 x 20–40 mg dnevno se lahko postopno poveča do maksimalnega toleriranega odmerka, upošteva ciljno srčno frekvenco v mirovanju 50–55 utripov/min, klinično sliko bolnika in prenašanje zdravila (hipotenzija, utrujenost, šibkost). Pri bolnikih z dekompenzirano jetrno cirozo se priporoča previdno dvigovanje odmerka in uporabo nižjih končnih odmerkov (5, 6, 7).

3.3 KAKO POSTOPATI OB IZDAJI ZDRAVIL NA OBNOVLJIVE RECEPTE OB SUMU NA CIROZO JETER?

Kadar izdajamo zdravila bolniku, za katerega sklepamo, da se zdravi zaradi ciroze jeter (upoštevajo tudi pogovor z zdravnikom, dokumentacija bolnika), moramo biti pozorni tudi na stalno terapijo bolnika. Pri našem bolniku moramo biti pozorni na naslednja zdravila, ki jih trenutno prejema kot stalno terapijo v obliki obnovljivih receptov:

TRANDOLAPRIL: Pri bolnikih z ascitesom je aktivacija endogenih vazokonstriktornih sistemov (npr. simpatični in renin-angiotenzin-aldosteronski) nujno potrebna za vzdrževanje ustreznega arterijskega krvnega tlaka. Uporaba zaviralcev angiotenzinske konvertaze, antagonistov receptorjev za angiotenzin II in antagonistov adrenergičnih receptorjev α_1 pri tej skupini bolnikov zato na splošno ni priporočljiva, ker povečajo tveganje za pojav arterijske hipotenzije in posledično za razvoj ledvične odpovedi (5). Pri bolniku s cirozo se interakcije med zdravili izrazijo pogostejše

kot pri splošni populaciji, zato pri našem bolniku ob sočasni uporabi spironolaktona in trandolaprila obstaja večje tveganje za razvoj hiperkaliemije (2). Kadar se zaviralci angiotenzinske konvertaze pri bolniku z ascitesom vseeno uporabljajo, je potreben skrben nadzor krvnega tlaka, elektrolitov in ledvične funkcije, da ne pride do razvoja ledvične odpovedi (4).

INDAPAMID: Pri bolnikih z ascitesom se natrij reabsorbira pretežno v proksimalnem delu ledvičnega tubula, zato so za obvladovanje simptomov ascitesa bolj učinkoviti diuretiki zanke kot tiazidni diuretiki, ki zavirajo izločanje natrija v distalnem ledvičnem tubulu. Ker je prekomerna uporaba diuretikov pri bolnikih s cirozo jeter lahko povezana z resnimi zapleti, kot so elektrolitsko neravnovesje, ledvično popuščanje in jetrna encefalopatija, uporabimo najnižje učinkovite odmerke diuretikov, ki še omogočajo obvladovanje ascitesa (5).

GLIKLAZID se glede na nekatera priporočila lahko uporablja pri cirozi stopnje A in B po Child-Pugh klasifikaciji, pri čemer je lahko potreben nižji odmerek zdravila (8). Pri bolnikih s cirozo je pri uporabi sulfonilsečnin povečano tveganje za razvoj hipoglikemije, saj je fiziološki odziv na zmanjšanje koncentracije glukoze v krvi manj učinkovit (9). Zato ga nekatera priporočila odsvetujejo že pri stopnji B po Child-Pugh klasifikaciji (7).

METFORMIN so v preteklosti obravnavali kot hepatotoksično učinkovino. Trenutno velja za zdravilo izbora pri bolnikih s kompenzirano cirozo jeter, v kolikor ni dodatnih dejavnikov tveganja za razvoj laktacidoze. npr. uživanje alkohola ali zmanjšana ledvična funkcija (pri oceni glomerulne filtracije $30\text{--}45\text{ ml/min/1,73 m}^2$ se priporoča do 1000 mg dnevno, pod $30\text{ ml/min/1,73 m}^2$ pa je kontraindiciran) (7, 9, 10).

3.4 ALI LAHKO BOLNIK S CIROZO JETER JEMLJE ZOLPIDEM?

Pri bolnikih s cirozo jeter, zaradi kopičenja toksinov v krvnem obtoku in možganih, med katerimi ima pomembno vlogo amonijak, prihaja do motenj v prenosu impulzov med živčnimi celicami centralnega živčnega sistema in do razvoja možganskega edema, kar se izrazi kot jetrna encefalopatija. Med drugim je v osrednjem živčnem sistemu teh bolnikov povečana aktivnosti zaviralnega nevrottransmiterskega sistema γ -aminomaslene kisline, medtem ko je aktivnost spodbujevalnih nevrottransmiterskih sistemov zmanjšana. Zolpidem, ki okrepi aktivnost γ -aminomaslene kisline, lahko poslabša simptome jetrne encefalopatije, zato naj se pri bolnikih s cirozo uporablja previdno (5, 7, 11, 12). Pri bolnikih s cirozo stopnje A in B po Child-Pugh klasifikaciji

se lahko uporablja 5 mg zolpidema. Pri bolnikih s cirozo stopnje C pa je uporaba zolpidema kontraindicirana (13).

3.5 ZDRAVLJENJE BOLEČINE PRI BOLNIKI S CIROZO JETER

Kljub temu, da je paracetamol v prekomernih odmerkih dobro poznana hepatotoksična učinkovina, je zdravilo izbora pri zdravljenju bolečine bolnikov s cirozo jeter (14). Priporočila glede uporabe se med seboj nekoliko razlikujejo. Pri cirozi stopnje A po Child-Pugh klasifikaciji se paracetamol lahko uporablja za zdravljenje do 14 dni v odmerku $3\text{--}4\text{ g}$ dnevno, za daljše zdravljenje pa v odmerku $2\text{--}3\text{ g}$ dnevno. Za bolnike s cirozo stopnje B in C po Child-Pugh klasifikaciji se tako kot za bolnike s prehranskim primanjkljajem in aktivno zlorabo alkohola najpogosteje priporoča do 2 g paracetamola dnevno. Pomembno je, da se uporablja dovolj velike odmerke paracetamola, saj na ta način preprečimo prehod na močnejše analgetike, kar pogosto predstavlja dodatno tveganja za pojav ali poslabšanje resnih zapletov ciroze (3, 15, 16, 17).

Nesteroidne protivnetne učinkovine (NSAR) zavirajo sintezo prostaglandinov v ledvicah. Posledica je manjša sposobnost glomerularne filtracije ledvic in manjše izločanje natrija iz telesa, kar pri bolnikih s cirozo jeter in portalno hipertenzijo pospeši upad ledvične funkcije, poslabša ascites in manjša učinkovitost diuretične terapije. Predstavljajo tudi dodatno tveganje za pojav gastrointestinalnih krvavitev, ki so pogost zaplet pri bolnikih s cirozo (2, 5, 7, 16). Lahko se uporabljajo pri blagih kroničnih obolenjih jeter (17), pri cirozi pa so NSAR kontraindicirane (5).

4 UKREPANJE S SVETOVANJEM

Na podlagi predpisanih receptov in pripovedovanja bolnika sklepamo, da se bolnik zdravi zaradi zapletov jetrne ciroze, zaradi katerih so lahko potrebne spremembe v farmakoterapiji, zato kontaktiramo osebno zdravnico. Izvemo, da se bolnik dejansko zdravi zaradi ascitesa in portalne hipertenzije, nastala zaradi ciroze jeter, ocenjene kot stopnja A po Child-Pugh klasifikaciji. Že šest mesecev ne pije alkohola in ima normalno ledvično funkcijo. Po naših pričakovanjih zdravnica pove, da so indapamid bolniku v bolnišnici ukinili, zato mu ga ne izdamo in po navodilu osebne zdravnice zaključimo e-recept. Zdravnici predlagamo, da se bolnika napoti na storitev Farmakoterapijski pregled.

Zaradi uvedbe propranolola in diuretikov **svetujemo bolniku, naj spremlja krvni tlak in srčno frekvenco** ter obvesti zdravnika v primeru 50–55 utripov/minuto ali manj v mirovanju ali sistoličnega krvnega tlaka pod 90 mm Hg ali slabega prenašanja zdravil (hipotenzija, utrujenost, šibkost) (5, 7). Na krvni tlak in frekvenco naj bo pozoren tudi v primeru spremembe terapije s paroksetinom, ki kot močan zaviralec CYP2D6 lahko poveča plazemsko koncentracijo propranolola, ki je CYP2D6 substrat. Ponudimo mu možnost merjenja krvnega tlaka v lekarni.

Bolniku razložimo, da je **pomembna komponenta zdravljenja omejitev vnosa soli**. Svetujemo, naj uživa doma pripravljeno hrano, ki naj ji ne dodaja soli ter naj se izogiba pripravljenih jedi in konzervirane hrane. Prav tako naj se izogiba nadomestkom soli, ker vsebujejo velike količine kalija. Poudarimo mu pomen rednega jemanja diuretikov in ga spodbudimo, naj za kontrolo učinkovitosti zdravljenja in diete vodi dnevnik tedenskega merjenja telesne mase (5, 18).

Bolniku svetujemo, naj si kontrolira krvni sladkor (glukozo) in se v primeru nizkih vrednosti dogovori za kontrolo v diabetološki ambulanti, saj bo morda potrebna prilagoditev antidiabetične terapije.

Bolniku razložimo, da ima zolpidem zaradi ciroze jeter na možgane večji učinek kot sicer in poveča tveganje za razvoj jetrne encefalopatije. Klinična slika ima razpon od blagih sprememb spomina, upočasnjenosti in zmedenosti pa vse do kome. Onemogoči lahko opravljanje aktivnosti, kot je vožnja avtomobila in tudi sicer bistveno vpliva na kakovost življenja (12, 18). **Če bo pridobil recept za uspavalno, naj uporablja najnižji učinkovit odmerek, kadar je to res potrebno.**

Za samozdravljenje občasnih bolečin mu svetujemo paracetamol. Glede na raziskavo iz Združenih držav Amerike iz leta 2013 naj bi več kot polovica bolnikov s cirozo menila, da so NSAR zanje varnejša izbira kot paracetamol (19). Če bi se med tako mislečimi znašel tudi naš bolnik in želel kupiti NSAR za samozdravljenje, bi mu namero odsvetovali.

5 SKLEP

Farmakoterapija bolnika s cirozo jeter je zahtevna in pri izdaji zdravil v lekarni je za kakovosten nasvet v teh situacijah pogosto potreben odkrit pogovor z bolnikom

oziroma kontakt z osebnim zdravnikom. Pri izdaji zdravil brez recepta in prehranskih dopolnil pa moramo poleg hepatotoksičnosti biti pozorni tudi na učinkovine, ki povečujejo tveganje za zaplete ciroze jeter. Mednje spadajo na primer učinkovine, ki lahko poslabšajo ledvično funkcijo, izzovejo gastrointestinalne krvavitve ali jetrno encefalopatijo.

6 LITERATURA

1. Hennessy L., Tweed J. Prescribing for patients with liver disease. *Hosp Pharm Europa* 2012; 60, Available from: <http://www.hospitalpharmacyeurope.com/featured-articles/prescribing-patients-liver-disease>.
2. Lewis JH, Stine JG. Prescribing medications in patients with cirrhosis- a practical guide. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 1132–1156.
3. Hayward KL, Powell E., Irvine KM, Martin JH. Can paracetamol (acetaminophen) be administered to patients with liver impairment?. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 81: 210–222.
4. Runyon B. Introduction to the Revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline Management of Adult Patients With Ascites Due to Cirrhosis 2012. *Hepatology* 2013; 57: 1651–1678.
5. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C., Francoz C., Mookerjee RP, Trebicka J et al. The European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis *J Hepatol* 2018; 2: 406–460.
6. Garcia-Tsao G., Abraldes JG, Berzigotti A., Bosc J. Portal Hypertensive Bleeding in Cirrhosis: Risk Stratification, Diagnosis, and Management: 2016 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2017; 65: 310–335.
7. Scorletti E, Byrne CD. Management of diabetes in patients with cirrhosis: which treatments, which targets? EASL postgraduate course end stage liver, 10–11.4.2019 book (International Liver congress) Available from <https://ilc-congress.eu/wp-content/uploads/2019/03/EASL-ILC-2019-PGC-Book.pdf>
8. Glucilaze Lexi-drugs Multinational Updated 5/6/19 Available on: <http://online.lexi.com/lco/action/search?q=glucilazid&t=name&va=glucilazid> (dostop 19.06.2019)
9. Compean DG, Gonzales-Gonzales JA, Lavalle- Gonzales FL, Gonzales-Moreno EI, Maldonado-Garza HJ. et al. The treatment of diabetes mellitus of patients with chronic liver disease. *Ann of Hepatology* 2015; 14:780–788.
10. Elkrief L., Rautou PE, Sarin S, Valla D, Paradis V, Moreu R. Diabetes Mellitus in patients with cirrhosis: Clinical implications and management. *Liver Int* 2016;36:936–948.
11. Hafner M Diagnostika in zdravljenje hepatične encefalopatije. *Gastroenterolog* 2016; 20:37–44
12. Saeian K, Shaker R. Liver disorders A point of care clinical guide 2013. Springer ISBN 978-3-319-30103-7 (eBook)
13. Zolpidem Lexi-drugs Multinational Updated 7/9/19 Available on: <https://online.lexi.com/lco/action/search?q=zolpidem&t=name&va=zolpidem> (dostop 17.06.2019)

14. Klinge M, Coppler T, Liebschutz JM, Dugum M, Wassan A, DiMartini A. et al. The assessment and management of pain in cirrhosis. *Curr Hepatol Rep* 2018; 17: 42-51.
15. Dwyer J, Jayasekera C, Nicolli A. Analgesia for cirrhotic patient: A literature review and recommendations. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29:1356–1360.
16. Chandok N, Watt K. Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenge. *Mayo Clin Proc* 2010; 85(5):451-458.
17. Piromohamed M. Prescribing in liver disease. *Medicine* 2015 43:577–580.
18. Hayward KL, Martin JH, Cotrell WN, Karmak A, Horsfal LU, Patel PJ et al. Patient-oriented education and medication management intervention for people with decompensated cirrhosis: study protocol for a randomized control trial; *Trials* (2017) 18339.
19. Volk ML, Fisher N, Fontana RJ. Patient knowledge about Disease Self-management in Cirrhosis. *Am J Gastroenterol*; 2013 108 (3).