

IZBIRA IN PRILAGAJANJE ODMERJANJA ZDRAVIL PRI BOLEZNIH JETER

DRUG SELECTION AND DOSING IN PATIENTS WITH LIVER DISEASE

AVTOR / AUTHOR:

Polonca Drofenik¹

¹ Univerzitetni klinični center Maribor,
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor, Lekarna

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: polonca.drofenik@ukc-mb.si

1 UVOD

Jetra pri odraslem človeku tehtajo med 1000 in 2500 g in so za kožo drugi največji organ v telesu. Najpomembnejše funkcije jeter so: sinteza beljakovin, skladiščenje ter metabolizem maščob in ogljikovih hidratov, izločanje bilirubina, metabolizem hormonov ter odstranjevanje toksinov. Jetra imajo veliko fiziološko rezervo ter dobro sposobnost regeneracije, vendar lahko kritična okvara jeter usodno prizadene tudi druge telesne organe (1).

Telo mora izločiti vsako tujo snov, ki jo vnesemo vanj; najpogosteje z urinom ali z žolčem oz. z blatom. Jetra igrajo pomembno vlogo pri absorpciji, porazdelitvi in izločanju večine zdravilnih učinkovin ter njihovih aktivnih in neaktivnih

POVZETEK

Spremembe jetrne funkcije lahko vplivajo na farmakokinetiko in farmakodinamiko številnih zdravil. Vpliv je odvisen od vrste in stopnje jetrne bolezni. Najtežja oblika bolezni je dekompenzirana jetrna ciroza. Endogeni označevalec, ki bi natančno opredelil jetrno funkcijo, ne obstaja. Pri izbiri zdravil in njihovem odmerjanju je zato treba upoštevati več dejavnikov; tako na strani bolnika in njegove bolezni, kot tudi na strani zdravila. Stopnjo jetrne okvare najpogosteje opredelimo s Child-Pughovo lestvico, upoštevati pa moramo tudi bolnikove pridružene bolezni, starost in vpliv sočasne terapije. Pri odmerjanju zdravil so nam v pomoč podatki o topnosti peroralne oblike, njeni biološki uporabnosti, obsegu ve-zave učinkovine na plazemske beljakovine, volumnu porazdelitve, vrsti metabolizma in poti izločanja. Pri odločitvi za izbiro zdravila moramo upoštevati navodila in opozorila proizvajalca.

KLJUČNE BESEDE:

jetra, ciroza, zdravila, prilagajanje odmerkov

ABSTRACT

Changes in liver function may affect the pharmacokinetics and pharmacodynamics of many drugs. The effect depends on the type and severity of liver disease. There is no endogenous marker that precisely defines the liver function. Therefore, several factors must be taken into account in the choice of medicines and their dosing; both on the side of the patient and their illness, as well as on the side of the medicine. The level of hepatic impairment is most commonly defined with the Child-Pugh score, and we must also consider the patient's associated disease, age and impact of concomitant therapy. When administering medicines, information about the solubility of the oral form, its bioavailability, the extent of the binding of the active substance to the plasma proteins, the volume of distribution, the type of metabolism and the pathway of elimination are very useful. When choosing a drug, we must follow the manufacturer's instructions and warnings.

KEY WORDS:

liver, cirrhosis, drugs, dose adjustment

ALI STE VEDELI?

- Da FDA in EMA šele od leta 2003 oz. 2005 zahtevata od proizvajalcev zdravil, da morajo za pridobitev dovoljenja za promet novih zdravil opraviti farmakokinetične študije tudi pri bolnikih z boleznimi jeter.

presnovkov. Niso le najpomembnejše mesto biotransformacije; na farmakokinetiko zdravilnih učinkovin odločilno vplivajo tudi drugi, z jetri povezani parametri, kot so: pretok krvi skozi jetra, vezava na plazemske beljakovine in izločanje z žolčem.

Pri odraslem človeku steče skozi jetra vsako minuto približno 1,5 litra krvi, ki prihaja po dveh poteh: približno 25 % po jetrni arteriji in 75 % po portalni veni. Portalna vena dovaja kri s področja prebavil in vranice, kar omogoča, da jetra prestrežejo tuje snovi iz zgornjega dela prebavnega trakta, še preden po peroralnem zaužitju vstopijo v sistemski krvni obtok. Predsistemska izločanje tujih snovi poteka razen v jetrih tudi v epiteliju tankega črevesja, vendar je ta proces v jetrih učinkovitejši zaradi večje pestrosti presnovnih encimov (2). Izmenjava snovi med krvjo in hepatociti poteka skozi sinusoidne, ki so v osnovi modificirane kapilarne strukture. Zanje je značilno, da je njihov endotelij na nekaterih mestih prekinjen, kar olajša prehod molekul. V hepatocitu se molekule metabolizirajo v dveh stopnjah: najprej poteče oksidacija s citokromi P450, nato pa še konjugacija s hidrofilnimi molekulami za povečanje vodotopnosti. Tako modificirane molekule zapustijo hepatocit in se izločijo v jetrno veno in naprej v sistemski krvni obtok.

2 JETRNI OČISTEK

Jetrni očistek je definiran kot volumen krvi, ki se v časovni enoti popolnoma očisti neke snovi, npr. zdravilne učinkovine. Očistek (Cl_H) je funkcija pretoka krvi skozi jetra (Q_H) in jetrnega ekstrakcijskega razmerja (E_H) (enačba 1) (2).

$$Cl_H = Q_H \times E_H \quad (\text{enačba 1})$$

Ekstrakcijsko razmerje posamezne učinkovine je odvisno od pretoka skozi jetra, intrinzičnega očistka nevezane učinkovine in deleža proste učinkovine v krvi. Intrinzični očistek opredeli sposobnost jeter za presnovo učinkovine, neodvisno od njene vezave na beljakovine in pretoka krvi. Zdra-

vilne učinkovine lahko razdelimo glede na to, kako učinkovito jih jetra odstranjujejo iz obtoka, na tiste z visokim ($E_H > 0,7$), z nizkim ($E_H < 0,3$) in s srednjim ($E_H = 0,3-0,7$) ekstrakcijskim razmerjem (2). V nekaterih virih zasledimo, da postavljajo mejo za visoko ekstrakcijsko razmerje pri $E_H \geq 0,6$ (3).

Za učinkovine z visokim ekstrakcijskim razmerjem lahko poenostavljeno trdimo, da je njihov očistek v največji meri povezan s pretokom skozi jetra. Očistek teh učinkovin je zato najbolj prizadet pri cirozi in portosistemskih obvodih in zlasti, kadar bolnik prejema zdravilo peroralno. Nasprotno pa za učinkovine z majhnim ekstrakcijskim razmerjem velja, da je njihov očistek odvisen od deleža proste učinkovine v krvi in od intrinzičnega jetrnega očistka. Na izločanje teh učinkovin imata odločilen vpliv vezava na plazemske beljakovine in aktivnost presnovnih oz. prenašalnih encimov. Učinkovine s srednjim ekstrakcijskim razmerjem so pri izločanju odvisne od vseh prej naštetih dejavnikov. Za učinkovine, ki se v več kot 90 % vežejo na plazemske beljakovine, je v primeru pomanjkanja le-teh treba poznati očistek nevezane učinkovine (2).

3 BOLEZNI JETER IN NJIHOV VPLIV NA FARMAKOKINETIKO ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Jetрна bolezen je lahko akutna ali kronična (1). Akutna jetrna bolezen je največkrat posledica kratkotrajnega škodljivega učinka na hepatocite. Običajno se spontano zazdravi brez posledic, v redkih primerih se lahko razvije akutna popolna odpoved delovanja jeter s pridruženo encefalopatijo in koagulopatijo (1). Taka oblika bolezni ima zelo slabo prognozo in pogosto je edina rešitev takojšnja presaditev jeter. Kronična jetrna bolezen je posledica dolgotrajnega delovanja škodljivih dejavnikov na hepatocite. Z napredovanjem bolezni se postopoma spreminja struktura jeter. Na mikrožilnem nivoju zasledimo namesto značilne fenestrirane strukture sinusoidov običajne kapilare z neprekinjenim endotelijem, kar oteži prehajanje molekul v hepatocite. Število in aktivnost hepatocitov se zmanjšuje, namesto njih se razrašča fibrozno tkivo. Fibroza je le redko reverzibilna (npr. v zgodnji fazi ob hitrem in uspešnem zdravljenju hepatitisa B in C). Spremembe počasi napredujejo v cirozo, zaradi brazgotinjenja pa se formirajo vozlički, ki dajejo jetrom značilen zrnat videz. Skozi takšna jetra je pretok krvi oviran, posledično se razvijejo intra- in ekstrahepatični žilni obvodi. Dekompenzirana jetrna ciroza se



razvije, ko je sinteza proteinov v jetrih močno okrnjena. Razvije se ascites in jetrna encefalopatija. Tak bolnik izgublja mišično maso, bolj je dovzeten za okužbe, lahko se pojavi spontani bakterijski peritonitis. Pogoste so krvavitve iz varic, ledvična okvara, hepatocelularni karcinom, na koncu pa nastopi večorganska odpoved in smrt.

3.1 ABSORPCIJA

Pri bolnikih s cirozo so pogoste portalne hipertenzivne gastropatije, gastritis in/ali razjede zgornjih prebavil, zato je absorpcija zdravil lahko spremenjena. Pogosto zasledimo zakasnitev, redkeje zmanjšan obseg absorpcije. Znano je, da je npr. učinek furosevida pri bolnikih s cirozo zakasnen, kar pripisujejo zmanjšani motiliteti in upočasnenemu praznjenju želodca. Po analogiji lahko pri peroralnih farmacevtskih oblikah s podaljšanim sproščanjem pričakujemo, da bo njihov učinek dodatno zakasnen (2, 3).

Na spremenjeno biološko uporabnost zdravilnih učinkovin pri cirozi nedvomno najbolj vpliva zmanjšan predsistemijski jetrni metabolizem. Vse učinkovine, ki se absorbirajo iz prebavil (z izjemo absorpcije iz ustne votline in iz danke), so izpostavljene jetrnim presnovnim encimom in žolčnim kislinam še pred vstopom v sistemski krvni obtok. Tiste z visokim in srednjim ekstrakcijskim razmerjem ob prvem prehodu skozi jetra utrpijo pomembno predsistemsko izločanje. Ker je pri bolnikih s cirozo pretok krvi skozi jetra okrnjen, je učinek prvega prehoda bistveno manjši, biološka uporabnost teh učinkovin pa veliko večja (preglednica 1).

3.2 PORAZDELITEV IN VEZAVA NA PLAZEMSKÉ PROTEINE

V telesu med tkivnimi prostori lahko prehaja le nevezana učinkovina, zato je njena porazdelitev odvisna od dinamičnega ravnotežja vezave na krvne celice, plazemske proteine in tkivne makromolekule. Številne učinkovine, ki se običajno v veliki meri vežejo na plazemske beljakovine, imajo pri bolnikih s cirozo značilno večji delež nevezane oblike. Razlogov za to je več: zmanjšana sinteza albumina in α_1 -kislega proteina; kopičenje endogenih substanc, npr. bilirubina, ki zmanjšuje afiniteto vezave učinkovin na proteine plazme; ter možne kvalitativne spremembe v molekulah plazemskih proteinov. Zaradi zmanjšane vezave je volumen porazdelitve teh učinkovin povečan. Prav tako je pri bolnikih z edemi in ascitesom povečan volumen porazdelitve hidrofilnih učinkovin. Polnilne odmerke takih učinkovin moramo zato pogosto povečati, zlasti kadar želimo takojšen učinek (npr. pri betalaktamskih antibiotikih). Po drugi strani odvečna tekočina predstavlja rezervoar hidrofilnih učinkovin, zato je njihova razpolovna doba podaljšana (2, 3).

3.3 METABOLIZEM IN JETRNI OČISTEK

Metabolizem učinkovin poteka pretežno v jetrih. Intrinzični jetrni očistek je odvisen od aktivnosti metabolnih encimov in prenašalcev. Pri kronično spremenjenih jetrih je zaradi manjše funkcionalne mase prizadeta tako metabolna kapaciteta hepatocitov kakor tudi prehajanje učinkovin in ki-

Preglednica 1: Peroralna biološka uporabnost (F) nekaterih učinkovin z visokim ekstrakcijskim razmerjem pri zdravih prostovoljcih in pri bolnikih s cirozo (2, 3)

Table 1: Oral bioavailability (F) of some drugs with high extraction ratio in healthy volunteers and in patients with cirrhosis (2, 3)

Učinkovina	F_z (zdravi prostovoljci)	F_b (bolniki s cirozo)	Razmerje F_b/F_z
karvedilol	0,19	0,83	4,4
klometiazol	0,10	1,16	11,6
labetalol	0,33	0,63	1,9
metoprolol	0,50	0,84	1,7
midazolam	0,38	0,76	2,0
morfin	0,47	1,01	2,1
nifedipin	0,51	0,91	1,8
propranolol	0,36	0,60	1,7
verapamil	0,10	0,16	1,6

sika skozi kapilarizirane sinusoide. Aktivnost encimov prve faze oksidativnega metabolizma se zmanjšuje sorazmerno z napredovanjem jetrne bolezni, vendar ne za vse družine presnovnih encimov v enaki meri. Za reakcije konjugacije je do nedavnega veljalo, da jih kronična jetrna bolezen manj prizadene, zadnji podatki pa so to ovrgli (2, 3).

3.4 IZLOČANJE

Izločanje z žolčem

Motnje v izločanju žolča povzročajo holestazo. Ekstrahepatična holestaza je običajno posledica kamnov, kalcifikacij ali raka žolčnih izvodil, intrahepatično holestazo pa lahko povzročijo nekatera zdravila (eritromicin, fenotiazini, anabolni steroidi). Zmanjšano izločanje žolča lahko bistveno zmanjša očistek nekaterih zdravil, npr. ampicilina, piperacilina, nekaterih cefalosporinov, ciprofloksacina in klindamicina. Zapora žolčevoda lahko povzroči hepatocelularno okvaro in posledično še dodatno zmanjša očistek nekaterih učinkovin.

Poseben fenomen so učinkovine, ki vstopajo v enterohepatično cirkulacijo. Njihovi hidrofilni glukuronidi se koncentrirajo v žolču in izločajo v črevo. Tam pod vplivom črevesnih bakterij konjugat razpade in učinkovina se ponovno absorbira v kri. Tak cikel predstavlja rezervoar za učinkovino. Če se zaradi holestaze cirkulacija prekine, se izločanje učinkovine dodatno upočasni, učinki pa so lahko nepredvidljivi.

Izločanje z ledvicami

Ko jetrna bolezen napreduje v cirozo z ascitesom, pogosto nastopi okvara ledvic. Zaplet imenujemo hepatorenalni sindrom, nastane pa zaradi sistemskih cirkulatornih posledic osnovne bolezni. Gre za najtežji in prognozično najmanj ugoden zaplet ciroze (4). Ocena ledvičnega delovanja je pri teh bolnikih dodatno otežena. Zaradi zmanjšane mišične mase in upočasnjene pretvorbe kreatina v kreatinin imajo enačbe, ki ocenjujejo glomerulno filtracijo ali kreatininski očistek na podlagi vrednosti serumskega kreatinina, slabšo uporabno vrednost, ker ledvično funkcijo precenijo. Kot označevalec ledvične funkcije je v tem primeru uporabnejši serumski cistatin C (2–4). Odmerke zdravil, ki se izločajo skozi ledvice, je treba prilagoditi sorazmerno ledvični okvari.

4 VPLIV BOLEZNI JETER NA FARMAKODINAMIKO ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Največ podatkov o spremenjeni farmakodinamiki pri bolnikih s kronično jetrno boleznijo je na voljo za učinkovine iz skupine

zaviralcev beta adrenergičnih receptorjev ter diuretikov. Pri obeh skupinah je učinek zmanjšan. Pri opioidnih analgetikih, anksiolitikih in sedativih je učinek povečan.

Zmanjšano občutljivost za zaviralce adrenergičnih receptorjev beta razlagajo z manjšo gostoto beta receptorjev pri bolnikih s cirozo. Pri diuretikih zanke furosemidu, torasemidu in bumetanidu je za enak farmakološki učinek kakor pri zdravih osebah pri bolnikih s cirozo potrebna višja koncentracija učinkovine v ledvičnih tubulih. Delno se zmanjšana odzivnost kompenzira z zmanjšanim jetrnim metabolizmom diuretikov. Slab odziv na diuretike zanke pri bolnikih s cirozo potrjuje na diuretike rezistentni ascites (2, 3). Pojavi se ob napredovali jetrni cirozi s pomembno neurohumoralno aktivacijo tako simpatičnega kakor tudi renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (RAAS) in ob zelo zmanjšanemu izločanju natrija z urinom (5). Najpomembnejši vzrok rezistence je hiperaldosteronizem, saj se zaradi diuretika zanke izločeni natrij pod vplivom povečane koncentracije aldosterona ponovno absorbira v distalnem delu tubula (6).

Nasprotno pri bolnikih z napredovalo jetrno boleznijo opazimo povečano občutljivost za zelene in neželene učinke opiatov in benzodiazepinov. Pogosto lahko že terapevtski odmerki opioidnih analgetikov izzovejo encefalopatijo, vzrok so lahko toksični metaboliti (2, 7). Za nepredvidljiv odziv na benzodiazepine obstaja več predlaganih hipotez: od povečane prepustnosti krvnomožganske pregrade, povečane izražnosti GABA (gama aminomaslena kislina) receptorjev ali kopičenja endogenih GABA-A receptorskih ligandov.

Nesteroidni antirevmatiki pri bolnikih s cirozo in ascitesom povzročajo ledvično okvaro. Za selektivne COX-2 (ciklooksigenaza 2) inhibitorje klinične študije še niso na voljo; ker pa zmanjšajo ledvično perfuzijo tudi pri zdravih osebah, je njihova uporaba pri bolnikih s cirozo prav tako odsvetovana.

5 OCENA JETRNE FUNKCIJE

Za oceno sposobnost jeter, da metabolizirajo in izločajo posamezno zdravilno učinkovino, žal nimamo na voljo relevantnega biološkega označevalca. Teste, ki merijo aktivnost jetrnih encimov, pogosto imenujemo funkcijski testi jeter, čeprav bolj odražajo integriteto hepatocitov ali holestazo kot jetrno funkcijo (8, 9). Hepatocelularno okvaro nakazujejo povečane vrednosti aminotransferaz – alanil aminotransferate (ALT) in aspartat aminotransferaze (AST), ki se sproščata ob jetrni okvari iz hepatocitov. Holestazno

okvaro nakazuje povečana vrednost alkalne fosfataze (ALP), gama glutamil transpeptidaze (GGT) in bilirubina. Našteti testi niso specifični le za jetrne bolezni.

Zmanjšana jetrna funkcija je posledica številnih dejavnikov, poglavitna pa sta hepatocelularna disfunkcija in portalno sistemski obvoji (2, 3).

V klinični praksi se za prilagoditev odmerjanja najpogosteje uporablja Child-Pughova lestvica, ki je sicer namenjena oceni stopnje jetrne bolezni.

6 PRILAGAJANJE ODMERKOV ZDRAVIL

Ker je funkcija jeter pri presnovi in izločanju zdravil kompleksna, je tudi prilagajanje odmerkov zelo zahtevno. V preteklosti so zaradi etičnih pomislekov bolnike z boleznimi jeter, zlasti z napredovalo cirozo, večinoma izključevali iz farmakokinetičnih raziskav novih učinkovin. Šele leta 2003 sta najprej Ameriška agencija za hrano in zdravila (FDA) in leta 2005 še Evropska agencija za zdravila (EMA) zahtevali od proizvajalcev zdravil, da morajo za pridobitev dovoljenja za promet novih zdravil opraviti farmakokinetične študije tudi pri bolnikih z boleznimi jeter (10, 11). Osnovni namen teh zahtev je bil pravočasno prepoznati bolnike s povečanim tveganjem in oceniti potrebo po prilagajanju odmerkov, za oceno stopnje bolezni pa so priporočili Child-Pughovo lestvico. Leta 2008 je Svetovna zdravstvena organizacija

(WHO) izdala priporočila za odmerjanje 109 učinkovin, ki potrebujejo prilagoditev odmerka (12). Kljub zahtevam, da bi bili v Povzetkih temeljnih značilnosti zdravil (SmPC) uporabni podatki za odmerjanje, so le-ti pogosto skopi, saj so v študije vključeni bolniki z blažjo obliko bolezni, zato ugotovitev ni mogoče prenesti na bolnike z napredovalo obliko. Prav zaradi pomanjkanja navodil proizvajalcev, kako varno in učinkovito uporabljati zdravila pri jetrni okvari, so se s to nalogo spopadli številni raziskovalci (2, 3, 13–15). Njihova priporočila temeljijo na farmakokinetičnih lastnostih učinkovin ob upoštevanju patoloških sprememb ob jetrni bolezni.

Skoraj 30 % bolnikov z jetrno cirozo doživlja neželene učinke zdravil (15). Ob predpostavki, da so le-ti v veliki meri posledica neprimerne izbire učinkovin in/ali neprilagojenega odmerjanja, jih je v veliki meri mogoče preprečiti. Skupina avtorjev iz Nizozemske je zato izvedla raziskavo, pri kateri so s pomočjo podatkov iz literature in v sodelovanju s strokovnjaki s področja zdravljenja jetrne ciroze, klinične farmakologije in z dokazi podprte medicine sestavili priporočila za skupno 209 zdravilnih učinkovin, ki se najpogosteje uporabljajo pri bolnikih s cirozo ali so široko uporabljana v splošni populaciji (15). Izsledke te raziskave so vključili v dva največja sistema za podporo kliničnih odločitev (CDSS – angl. *clinical decision support*) na Nizozemskem, da so na voljo vsem farmacevtom in številnim zdravnikom na primarnem nivoju. Podatki so na voljo na prosto dostopni spletni strani, ki vsebuje tudi informacije za paciente (16). Informacije za izbiro in prilagajanje odmerjanja najpogostejših zdravil pri bolnikih z jetrno cirozo povzema preglednica 2.

Preglednica 2: Izbira in prilagajanje odmerjanja najpogostejših zdravil pri bolnikih z jetrno cirozo (15, 16)

Table 2: Selection and dose adjustment of the most common drugs in patients with liver cirrhosis (15, 16)

FARMAKOLOŠKA SKUPINA	SKUPINA UČINKOVIN	PRIPOROČILO
ANALGETIKI	analgetiki antipiretiki	paracetamol: uporaba je varna, dnevni odmerek ne sme preseči 2 g.
	nesteroidni antirevmatiki	Kontraindicirani. Povzročajo ledvično okvaro, povečajo tveganje za dekompenzacijo ciroze in krvavitve iz prebavil.
	šibki opiodi	tramadol: povečana izpostavljenost, podaljšan razpolovni čas. Začeti z majhnimi odmerki v daljših intervalih, največ 100 mg/12h (C-P B+C). kodein: povečana izpostavljenost, zmanjšana pretvorba v morfin, učinek je vprašljiv. Odsvetovano (C-P B+C).
	močni opiodi	Zaradi izgube učinka prvega prehoda skozi jetra in slabše presnove se izpostavljenost zelo poveča. Začetne odmerke je treba zmanjšati: na ¼ (morfin p.o., hidromorfon p.o.), na ½ (fentanil i.v., buprenorfin p.o.), podaljšati odmerni interval (morfin i.v.) in odmerke previdno povečevati (C-P B+C). Lahko izzovejo ali poslabšajo jetrno encefalopatijo.

ANTIBIOTIKI	kinoloni	Načeloma varni, prilagajanje ni potrebno
	penicilini	Prilagajanje pri amoksisiclinu (tudi s klavulansko kislino), piperacilin/tazobaktamu ni potrebno. Za benzilpenicilin , flukloksacilin , fenoksimetil penicilin ni študij, prilagajanje ni potrebno.
	makrolidi	azitromicin , klaritromicin in eritromicin se presnavljajo v jetrih, podatkov o spremenjeni kinetiki in priporočil za odmerjanje ni.
	tetraciklini	doksiciklin in tetraciklin : ni podatkov. tigeciklin (C-P C): razpoloviti vzdrževalni odmerek.
	ostali	klindamicin (C-P B+C): odmerni interval naj ne bo krajši od 8 ur. fosfomicin : prilagajanje ni potrebno nitrofurantoin : ni priporočil za odmerjanje. sulfametoksazol/trimetoprim : prilagajanje ni potrebno. rifaksimim : prilagajanje ni potrebno.
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE DIABETESA	insulin	Dobro preizkušen, varen. Odmerjanje je individualno.
	sulfonilsečnine	Nevarnost hipoglikemije; pričeti z majhnimi odmerki in jih povečevati glede na učinek
	zaviralci DPP-4	Ni znanih škodljivih učinkov, prilagajanje ni potrebno. Za sitagliptin in alogliptin pri C-P C ni podatkov.
	zaviralci SGLT2	Ni znanih škodljivih učinkov, prilagajanje ni potrebno, vseeno pa svetujejo previdnost.
	ostali	akarboza : uporaba je varna zaradi majhne sistemske absorpcije, prilagajanje ni potrebno. Neprijetni prebavni neželeni učinki so pri cirozi izrazitejši. metformin : Uporaba je varna (C-P A+B), če ni dodatnih dejavnikov tveganja. C-P C: večje tveganje za laktacidozo. Odmerek zmanjšati za 50%. repaglinid : povečana izpostavljenost, pri vseh bolnikih odmerke zmanjšati za 50 %, (C-P B+C): največ 4 mg dnevno.
ANTIHIPERTENZIVI	zaviralci β adrenergičnih receptorjev	Lipofilni: biološka uporabnost se pri cirozi zelo poveča, odmerek je treba zmanjšati (C-P C): propranolol največ 3x 20 mg, karvedilol na $\frac{1}{4}$, metoprolol ni varen. Ostali: bisoprolol največ 10 mg dnevno, labetalol p.o. $\frac{1}{2}$, atenolol , labetalol i.v. , sotalol : prilagajanje ni potrebno.
	zaviralci kalcijevih kanalčkov – dihidropiridinski	Pri cirozi je kinetika zelo spremenjena, odmerke je potrebno prilagajati in podaljšati odmerne intervale (C-P B+C): amlodipin začeti z 2,5 mg dnevno, nifedipin z $\frac{1}{2}$ odmerka, lacidipin z 2 mg, lerkanidipin je kontraindiciran.
	zaviralci kalcijevih kanalčkov - nedihidropiridinski	Razpolovni čas in izpostavljenost se zelo povečata. diltiazem (C-P A+B+C): na začetku $\frac{1}{2}$ odmerka. verapamil (C-P A+B) i.v.: vzdrževalni odmerek zmanjšati na $\frac{1}{3}$ običajnega, p.o.: začeti z 40 mg/12h, oblike s podaljšanim sproščanjem neprimerne. C-P C: kontraindicirano.
	zaviralci ACE	Sistem RAAS ima pomembno vlogo pri uravnavanju krvnega tlaka z napredovanjem ciroze jeter. Zaviralci ACE povečajo tveganje za hipotenzijo in okvaro ledvic. Kinetika pri cirozi ni spremenjena. C-P A+B: zmanjšati odmerke, raje izbrati alternativo. C-P C: odsvetovano.
	zaviralci angiotenzinskih receptorjev	Kinetika nekaterih učinkovin je spremenjena, sicer velja enako kot za zaviralce ACE. C-P A+B: zmanjšati odmerke, raje izbrati alternativo. C-P C: odsvetovano.

DIURETIKI	diuretiki zanke	furosemid in torasemid : odmerkov ni potrebno prilagajati. Spremljati elektrolite, tlak in ledvično funkcijo.
	diuretiki, ki varčujejo s kalijem	spironolakton : odmerkov ni treba prilagajati. eplerenenon : manj podatkov, prilagajanje ni potrebno.
	tiazidni diuretiki	Redko uporabljeni za ascites, ker je njihov učinek omejen. Spremljati elektrolite; lahko izzovejo jetrno encefalopatijo.
ZDRAVILA ZA KISLINSKO POGOJENE BOLEZNI	zaviralci protonске črpalke	Povečajo tveganje za okužbe s <i>Clostridium difficile</i> , spontani bakterijski peritonitis in jetrno encefalopatijo. Obsežna presnova v jetrih, kinetika zelo spremenjena. Izjema: esomeprazol je tudi pri C-P C varen, največ 20 mg dnevno. omeprazol : največ 20 mg dnevno, odsvetovan pri C-P C. pantoprazol , lansoprazol : odsvetovana.
	antagonisti histaminskih H2 receptorjev	ranitidin , famotidin : prilagajanje ni potrebno. cimetidin : odsvetovan pri C-P C.
	antacidi	Raziskav ni. Ker se slabo absorbirajo, izločajo pa skozi ledvice, sprememb v kinetiki ne pričakujemo.
PROKINETIKI		metoklopramid : pri C-P B+C zmanjšati odmerek na 1/2 domperidon : pri C-P B zmanjšati odmerek na 1/3, pri C-P C kontraindiciran.
ODVAJALA	osmozna odvajala	Delujejo lokalno, kinetika nespremenjena. laktuloza , laktitol : dobro preizkušena in varna. makrogol + soli : prilagajanje ni potrebno
	kontaktna odvajala	Se slabo absorbirajo, sprememb v kinetiki ne pričakujemo. bisakodil : preizkušen pri C-P C, prilagajanje ni potrebno. sena , natrijev pikosulfat : ni napotkov za prilagajanje
ANTITROMBOTIKI	antiagregacijska zdravila	acetilsalicilna kislina : v antiagregacijskih odmerkih prilagajanje ni potrebno klopidogrel , prasugrel : nepredvidljiv obseg presnove v aktivno učinkovino. tikagrelor : ni podatkov, pri C-P C kontraindiciran. dipiridamol : prilagajanje ni potrebno.
	heparini	nizkomolekularni heparini : prilagajanje ni potrebno, dvakrat dnevno odmerjanje ima prednost pred enkrat dnevnim nefrakcionirani heparin : odsvetovan. Če ni alternative (npr. ledvična okvara), je treba kontrolirati APTČ.
	antagonisti vitamina K	Veliko tveganje za krvavitve, ker je INR pri bolnikih s cirozo pogosto povečan. Prednost ima učinkovina z najkrajšim razpolovnim časom: acenokumarol pred varfarinom in fenprokumonom .

ZDRAVILA ZA SPREMINJANJE RAVNI SERUMSKIH LIPIDOV	statini	Presnavljajo se v jetrih z velikim učinkom prvega prehoda, kontraindicirani pri C-P C. C-P A+B: začeti z najmanjšim možnim odmerkom. simvastatin : največ dokazov o varnosti. atorvastatin : kontraindiciran.
	fibrati	Vsi se presnavljajo v jetrih. Pri C-P A spremembe v odmerjanju verjetno niso potrebne, za C-P B+C priporočil ni.
	adsorbenti žolčnih kislin	Ni sistemske absorpcije, ni sprememb v kinetiki. Z vezavo vitamina K lahko vplivajo na koagulacijo. holestiramin : varen, prilagajanje ni potrebno.
PSIHOLEPTIKI	benzodiazepini	Vsi benzodiazepini se presnavljajo v jetrih in očistek se pogosto zmanjša s cirozo. Povečajo tveganje za jetrno encefalopatijo, zato jih je dovoljeno uporabljati le izjemoma v najmanjšim možnih odmerkih. Prednost imajo tisti s krajšo razpolovno dobo.
	zaviralci ponovnega privzema serotonina	Vsi se presnavljajo v jetrih, izpostavljenost se poveča z resnostjo ciroze. Začeti s ½ odmerki. sertralin, fluoksetin : pri C-P B+C odsvetovana. paroksetin, venlafaksin : pri C-P C odsvetovana citalopram, escitalopram : pri C-P B+C ½ odmerki.
	tipični antipsihotiki	Večinoma se presnavljajo v jetrih, farmakokinetične študije niso na voljo. Povečajo tveganje za jetrno encefalopatijo. haloperidol : pri C-P A+B začeti z ½ odmerka, pri C-P C z ¼ odmerka. sulpirid : začeti z najmanjšimi terapevtskimi odmerki.

Legenda okrajšav: C-P: lestvica po Child-Pughu; DPP4: dipeptidil peptidaza 4; SGLT2: natrijevi-glukozni koprenašalci 2; ACE: angiotenzinska konvertaza; RAAS: renin-angiotenzin-aldosteronski sistem; APTČ: aktivirani parcialni tromboplastinski čas; INR: internacionalno normalizirano razmerje.

Za zdravila, pri katerih proizvajalec ne podaja napotkov za odmerjanje zaradi pomanjkanja kliničnih raziskav, so nam razen različnih podatkovnih baz lahko v pomoč tudi naslednji splošni napotki, ki temeljijo na farmakokinetičnih lastnostih zdravilnih učinkovin.

- **Učinkovine z visokim ekstrakcijskim razmerjem** imajo po peroralni aplikaciji majhno biološko uporabnost ($< 0,4$), saj se v veliki meri presnovijo pri prvem prehodu skozi jetra. Pri napredovali jetrni cirozi je zaradi portosistemskih obvodov predsistemski metabolizem zmanjšan ali povsem odsoten, zato se lahko biološka uporabnost (F) teh učinkovin močno poveča, kar zahteva zmanjšanje polnilnega odmerka (enačba 2) (3):

$$\text{Zmanjšani odmerek} = \frac{(\text{običajni odmerek} \times F(\%))}{100} \quad (\text{enačba 2})$$

Pri parenteralni aplikaciji polnilnega odmerka ni treba prilagajati. Sorazmerno z zmanjšanjem pretoka skozi jetra in posledično zmanjšanim sistemskim metabolizmom je treba zmanjšati vzdrževalne odmerke ne glede na vrsto aplikacije (2, 3, 13).

- **Učinkovine s srednjim ekstrakcijskim razmerjem:** njihov ledvični očistek je odvisen tako od pretoka skozi jetra kot od intrinzičnega očistka. Priporočeno je zmanjšanje vzdrževalnih odmerkov, polnilnega pa izberemo v nižjem območju običajnih odmerkov (2, 3, 13).
- **Učinkovine z nizkim ekstrakcijskim razmerjem in velikim deležem vezave na proteine v plazmi ($> 90\%$):** njihov očistek po peroralni ali parenteralni aplikaciji je odvisen od intrinzičnega jetrnega očistka in od deleža proste učinkovine. Intrinzični očistek je zmanjšan sorazmerno z okvaro jetrne funkcije, odvisen je pa tudi od specifičnih metabolnih procesov, po katerih se učin-

kovina presnavlja. Priporočeno je terapevtsko spremljanje plazemskih koncentracij učinkovin (TDM). Delež proste učinkovine je lahko značilno povečan, zato prilagoditev odmerkov ne sme temeljiti na celokupni, temveč na koncentraciji proste učinkovine (2, 3, 13).

- **Učinkovine z nizkim ekstrakcijskim razmerjem in majhnim deležem vezave na proteine v plazmi (< 90 %):** enako kakor v zgornjem primeru je očistek teh učinkovin po peroralni ali parenteralni aplikaciji odvisen od intrinzičnega jetrnega očistka in od deleža proste učinkovine. Zaradi manjšega obsega vezave na proteine plazme je nihanje med prosto in vezano učinkovino manjše, zato lahko vzdrževalne odmerke ustrezno prilagodimo na podlagi celokupne plazemske koncentracije. Polnilnih odmerkov ni treba prilagajati (2, 3, 13).
- **Učinkovine, ki se delno izločijo nespremenjene skozi ledvice:** njihov očistek je zmanjšan pri bolnikih s hepatorenalnim sindromom. Polnilnih odmerkov ni treba prilagajati, vzdrževalne pa ustrezno zmanjšati in/ali podaljšati odmerni interval. Kreatininski očistek pri teh bolnikih preceni glomerulno filtracijo (2, 3, 13).
- **Hidrofilne učinkovine** imajo pri bolnikih s cirozo povečan porazdelitveni volumen zaradi ascitesa in edemov, zato so potrebni večji polnilni odmerki, kadar želimo doseči hiter učinek. Ker se praviloma izločajo nespremenjene skozi ledvice, je vzdrževalne odmerke treba prilagoditi, kakor je predlagano za prejšnjo skupino učinkovin (2, 3, 13).
- **Učinkovine z ozkim terapevtskim oknom:** pri bolnikih z napredovalo jetrno boleznijo (Child-Pugh razred C) je potrebna izjemna previdnost, preden se za tako zdravilo odločimo.

7 SKLEP

Bolniki z napredovalo jetrno boleznijo, zlasti bolniki s cirozo, so zaradi spremenjene farmakokinetike in farmakodinamike izpostavljeni velikemu tveganju za neželene učinke zdravil. Za izbiro in prilagoditev odmerkov moramo dobro poznati patofiziološke procese, ki spremljajo cirozo, in farmakokinetiko zdravilnih učinkovin. Nesteroidni antirevmatiki in benzodiazepini so pri bolnikih s cirozo kontraindicirani. Pri izbiri najprimernejšega zdravila imajo prednost učinkovine z majhno hepatotoksičnostjo, s kratko razpolovno dobo, z manj zahtevnim jetrnim metabolizmom in s širokim terapevtskim oknom. Pri izbiri farmacevtske oblike izberemo oblike s takojšnjim sproščanjem.

8 LITERATURA

1. Koffas A, Kennedy P. Liver Disease. In: Whittlesea C, Hodson K, editors. *Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 6th ed. International Edition: Elsevier; 2019. 258-77.
2. Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64:1147-61.
3. Delco F, Tchambaz L, Schlienger R, Drewe J, Krähenbühl S. Dose adjustment in patients with liver disease. *Drug Safety*. 2005;28(6): 529-45.
4. Hafner M. Heparorenalne motnje/Hepatorenalni sindrom. In: Lindič J, Kovač D, Kveder R, Malovrh M, Pajek J, Aleš Rigler A et al., editors. *Bolezni ledvic*. 3rd ed. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Slovensko nefrološko društvo: Univerzitetni klinični center, Klinični oddelek za nefrologijo. 2014;519-25.
5. UpToDate [Internet]. Such J, Runyon BA. Ascites in adults with cirrhosis: Diuretic-resistant ascites Literature review current through: Aug 2019. This topic last updated: Aug 14, 2018. Dostopano: 27. 08. 2019 na https://www.uptodate.com/contents/ascites-in-adults-with-cirrhosis-diuretic-resistantascites?search=liver%20cirrhosis%20diuretic%20resistance&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
6. Laffi G1, La Villa G, Carloni V, Foschi M, Bartoletti L, Quartini M, et al. Loop diuretic therapy in liver cirrhosis with ascites. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993;22 Suppl 3:S51-8.
7. Rakoski M, Goyal P, Spencer-Safer M, Weissman J, Mohr G, et al. Pain management in patients with cirrhosis. *Clinical Liver Disease*. 2018;11(6): 135-9.
8. Giannini E, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ* 2005;172(3): 367-79.
9. UpToDate [Internet]. Friedman LS. Approach to the patient with abnormal liver biochemical and function tests (Literature review current through: Jun 2019. This topic last updated: Mar 05, 2019. Dostopano: 06. 07. 2019 na https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-abnormal-liver-biochemical-and-function-tests?search=abnormal%20liver%20tests&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
10. United States Food and Drug Administration [Internet]. Guidance for industry: pharmacokinetics in patients with impaired hepatic function: study design, data analysis, and impact on dosing and labelling. FDA, 2003. Dostopano 11. 06. 2019 na: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pharmacokinetics-patients-impaired-hepatic-function-study-design-data-analysis-and-impact-dosing-and-labelling>.
11. European Medicines Agency [Internet]. Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired hepatic function. Dostopano 06. 07. 2019 na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-pharmacokinetics-medicinal-products-patients-impaired-hepatic-function_en.pdf
12. World Health Organisation [Internet]. Stuart MC, Kouimtzi M, Hill SR. (editors). *Model Formulary 2008 Appendix 5: Hepatic impairment*. Dostopano 07. 07. 2019 na https://books.google.si/books?id=hdA6eGJGTRoC&pg=PA621&pg=PA621&dq=who+appendix+5+hepatic+impairment&source=bl&ots=8zimZWWvxg&sig=ACfU3U2P8l_NdvAX4aEJ41dPtgj

F1CNUHQ&hl=sl&sa=X&ved=2ahUKEwjTi8zPi8fjAhXRwosKHW
WrCbgQ6AEwCHoECAkQAQ#v=onepage&q=who%20appendi
x%205%20hepatic%20impairment&f=false

13. Peráñez-Párraga L, Martínez-López I, Ventayol-Bosch P, Puigventós-Latorre F, Delgado-Sánchez O. Drug dosage recommendations in patients with chronic liver disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2012;104(4), 165-84.
14. National Health Service [Internet]. What pharmacokinetic and pharmacodynamic factors need to be considered when prescribing drugs for patients with liver disease? NHS Specialist

Pharmacy Service, 2017. This topic last updated 2017 July-25.
Dostopano: 06. 07. 2019 na: www.sps.nhs.uk

15. Weersink RA, Bouma M, Burger DM, Drenth J, Harkes-Idzinga SF, et al. Evidence-based recommendations to improve the safe use of drugs in patients with liver cirrhosis. *Drug Safety.* 2018;41: 603-13.
16. Geneesmiddelenbijlevercirrose [Internet]. Dostopano 12.07.2019 na <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl/>

