Farm Vestn 2015; 66: 293–368; UDK 615 CODEN FMVTA, SLO ISSN 0014-8229 september 2015, letnik 66

FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 4

OSREDNJA TEMA:
NEŽELENI UČINKI ZDRAVIL

STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE I PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA
Izdaja: SLOVENSKO FARMACEVTSKO DRUŠTVO, Dunajska 184 A, SI - 1000 Ljubljana

LEKADOL®

OSTAJA ODLIČEN,* A V NOVI PODOBI!

*Raziskava o svetovanju zdravil v lekarni, Valicon, september 2014, in Prodajni podatki IMS Slovenija, julij 2015.

lek
član skupine Sandoz

Pred uporabo natančno preberite navodilo! O tveganju in neželenih učinkih se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

www.lek.si / Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija /Informacija pripravljena julij 2015 SI1508368719

STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE | PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA

FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 4 | september 2015 | letnik 66

ODGOVORNI UREDNIK:
Borut Štrukelj

GOSTUJOČI UREDNIŠKI ODBOR:
Miroslava Abazović
Nina Pisk
Tomaž Vovk

GLAVNA UREDNICA:
Nina Kočevar Glavač

UREDNIŠKI ODBOR:
Tomaž Bratkovič
Mitja Kos
Janja Marc
Andrijana Tivadar
Matjaž Tuš
Tomaž Vovk

IZDAJATELJSKI SVET:
Cvetka Bačar Bole
Darja Frankič
Janez Ilaš
Smilja Milošev Tuševljak
Aleš Obreza
Nina Pisk
Sonja Rupret

NASLOV UREDNIŠTVA /
ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE:
Slovensko farmacevtsko društvo,
Dunajska 184a, 1000 Ljubljana
T.: +386 (01) 569 26 01
Transakcijski račun pri Novi LB d.d. Ljubljana:
02010-0016686585.

Izhaja petkrat letno.
Letna naročnina je 70 EUR.
Za tuje naročnike 100 US$.

Tiska: COLLEGIUM GRAPHICUM
Naklada: 3.500 izvodov

Farmacevtski vestnik (Pharmaceutical Journal of Slovenia) is published 5 times a year by the Slovenian Pharmaceutical Society, Subscription rate in inland 70 EUR other countries US$ 100.

Farmacevtski vestnik is regulary abstracted in: BIOLOGICAL ABSTRACTS, CHEMICAL ABSTRACTS, PHARMACEUTICAL ABSTRACTS, MEDICAL & AROMATIC PLANTS ABSTRACTS AND INBASE / Excerpta Medica

Farmacevtski vestnik sofinancira
Javna agencija za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije iz sredstev državnega proračuna iz naslova razpisa za sofinanciranje domačih znanstvenih periodičnih publikacij.

UVODNIK

V jesenskih številkah Farmacevtskega vestnika običajno obravnavamo teme, ki so nekoliko bližje lekarniškim farmacevtom, saj konec septembra praznujemo »Dan slovenskih lekarn«. Vsebina tokratne številke je povezana z neželenimi učinki zdravil.

S prispevki želimo strokovni javnosti, zlasti lekarniškim farmacevtom, predstaviti uporabne informacije, povezane s prepoznavanjem, ukrepanjem in pastmi neželenih učinkov zdravil. Izbrano tematiko obravnavamo z vidika pomena spremljanja in poročanja o neželenih učinkih zdravil ter pomena dobre komunikacije lekarniškega farmacevta tako s pacientom kot zdravnikom. Prav zato smo k pripravi člankov povabili farmacevte in zdravnike z različnih ravni zdravstvene oskrbe bolnika kot tudi predstavnike javne agencije za zdravila in farmacevtske industrije. Vključili smo klinične primere iz vsakdanje prakse, kjer želimo s poudarkom na prepoznavanju in ukrepanju ob predstavljenih neželenih učinkih zdravil nadgraditi znanja, potrebna za optimalno obravnavo bolnikov v procesu zdravljenja z zdravili zlasti iz varnostnega vidika. Še posebej pa želimo z vsebino te številke Farmacevtskega vestnika spodbuditi lekarniške farmacevte k odkrivanju in prijavljanju domnevnih neželenih učinkov zdravil, kar je zlasti pomembno pri spremljanju in zagotavljanju varnosti uporabe novejših zdravil. To prikazuje tudi predstavitev raziskave, izvedene v slovenskih javnih lekarnah, o vlogi lekarniškega farmacevta na primeru novejših peroralnih antikoagulacijskih zdravil.

Zahvaljujemo se avtorjem prispevkov in recenzentom.
Želimo vam prijetno izobraževanje ob branju prispevkov.

Člani gostujočega uredniškega odbora:
mag. Miroslava Abazović,
izr. prof. dr. Tomaž Vovk in mag. Nina Pisk
Odgovorni urednik: prof. dr. Borut Štrukelj

VSEBINA / CONTENT

PREGLEDNI TEMATSKI ZNANSTVENI ČLANKI – REVIEW THEMATIC SCIENTIFIC ARTICLES

295 Miran Brvar, Jasmina Klopčič
Spletno prijavljanje domnevnih neželenih učinkov zdravil / *On-line reporting of suspected adverse drug reactions*

299 Erika Zelko
Vloga zdravnika družinske medicine v obvladovanju neželenih učinkov zdravil / *The role of a family doctor at the management of adverse drug reactions.*

306 Vid Leban, Miran Brvar
Zastrupitve z zdravili / *Drug poisoning*

313 Mišo Šabovič, Jurij Hanžel
Neželeni učinki statinov / *Adverse effects of statins*

PREGLEDNI ZNANSTVENI ČLANKI – REVIEW SCIENTIFIC ARTICLES

318 Klara Kravos, Mirjana Gašperlin
Hialuronska kislina - naravna učinkovina za vlaženje in zaviranje znakov staranja kože / *Hyaluronic acid – natural moisturizing and anti-ageing ingredient*

326 Barbara Pogorelčnik, Matej Janežič, Andrej Perdih
Zaviralci človeške DNA topoizomeraze IIα - pomembne tarče protirakavih zdravilnih učinkovin / *Inhibitors of human DNA Topoisomerase IIα - an important target of anticancer therapy*

ORIGINALNI ZNANSTVENI ČLANKI – ORIGINAL SCIENTIFIC ARTICLES

334 Nina Pisk, Helena Pavšar, Milan Balaban, Alenka Helena Jagodic Vilfan
Neželeni učinki zdravil – vloga lekarniškega farmacevta na primeru novejših peroralnih antikoagulacijskih zdravil / *Adverse drug reactions – the role of a community pharmacist in the case of novel oral anticoagulant drugs*

KRATKI ZNANSTVENI ČLANKI - SHORT SCIENTIFIC ARTICLES

345 Bojan Madjar
Ukrepanje magistra farmacije ob pojavu mišičnih bolečin pri pacientu, ki se zdravi s statinom

349 Boštjan Martinc
Prepoznavanje pojava laktacidoze pri jemanju metformina in ustrezno ukrepanje magistra farmacije

353 Maja Petre
Zapleti ob tromboprofilaksi z novimi antikoagulacijskimi zdravili - klinični primer

356 Vid Leban, Mojca Škafar, Miran Brvar
Klinični primer bolnika z zastrupitvijo z varfarinom

359 Vid Leban, Miran Brvar
Klinični primer bolnika z zastrupitvijo s paracetamolom

363 Mojca Škafar, Vid Leban, Miran Brvar
Klinični primer bolnika z namerno samozastrupitvijo z acetilsalicilno kislino

SPLETNO PRIJAVLJANJE DOMNEVNIH NEŽELENIH UČINKOV ZDRAVIL

ONLINE REPORTING OF SUSPECTED ADVERSE DRUG REACTIONS

AVTOR / AUTHOR:
Jasmina Klopčič, dr. med.[1]
doc. dr. Miran Brvar, dr. med.[2]

[1] *Oddelek za farmakovigilanco, Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke, Slovenčeva ulica 22, 1000 Ljubljana*
[2] *Center za zastrupitve, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: jasmina.klopcic@jazmp.si

POVZETEK

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravil nacionalnemu centru za farmakovigilanco v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (UKCL) je obvezno za vse zdravstvene delavce. Nacionalni center za farmakovigilanco zbira in ocenjuje poročila o domnevnih neželenih učinkih zdravil ter poročila z ocenami posreduje Javni agenciji za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP), ki vodi nacionalno podatkovno zbirko neželenih učinkov zdravil in objavlja letna poročila o prejetih poročilih v Republiki Sloveniji. V letu 2014 so v zbirko prijavili 1181 domnevnih neželenih učinkov zdravil (7). Z letošnjim letom pa smo v Sloveniji uvedli tudi spletno prijavljanje domnevnih neželenih učinkih zdravil. Spletna stran je dosegljiva na naslovu http://kf.kclj.si in spletnih straneh JAZMP in UKCL. Z uvedbo spletnega poročanja in povezovanja z bolnišničnimi informacijskimi sistemi pričakujemo nadaljnje naraščanje prejetih poročil o neželenih učinkih zdravil.

KLJUČNE BESEDE:

farmakovigilanca, neželeni učinek zdravil, spletno prijavljanje

ABSTRACT

Adverse drug reactions reporting to the national centre for pharmacovigilance at the University Medical Centre Ljubljana (UMCL) is mandatory for all health workers. National centre for pharmacovigilance collects and assesses reports of suspected adverse drug reactions and forwards them to the Agency of the Republic of Slovenia for Medicines and Medical Devices (JAZMP), which maintains the national database and publishes annual reports on reported adverse drug reactions. 1181 suspected adverse drug reactions were reported in Slovenia in 2014 (7). In 2015, online adverse drug reaction reporting system was introduced that can be accessed at http://kf.kclj.si and JAZMP and UMCL homepages. The introduction of online reporting and its integration with hospital information systems is expected to increase the number of reported adverse drug reactions.

KEY WORDS:

pharmacovigilance, adverse drug reaction, online reporting

1 UVOD

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravil (NUZ) je zelo pomembno, saj vsako poročilo prispeva k varnejši uporabi zdravil. Varnost zdravil sicer preverjamo že pred pridobitvijo dovoljenja za promet, vendar obstajajo neželeni učinki, ki jih odkrijemo šele pri uporabi v klinični praksi, ko je zdravilu izpostavljeno večje število ljudi. Takrat je možno zaznati tudi zelo redke neželene učinke, neželene učinke, ki so povezani z interakcijami z drugimi zdravili, neželene učinke, ki se pojavljajo v specifičnih populacijskih skupinah itd. Prav zato so poročila, ki jih neposredno pošiljajo zdravstveni delavci in bolniki (t. i. spontana poročila), pomemben vir podatkov tako za spremljanje že znanih kot tudi odkrivanje morebitnih novih varnostnih tveganj.

V Sloveniji v zadnjih letih število prejetih poročil o NUZ narašča. V letu 2010 je Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) prejela 536 poročil, leta 2011 781, leta 2012 849, leta 2013 1132 in leta 2014 1181 poročil o domnevnih NUZ. To kaže, da zavedanje o pomenu poročanja narašča. Želimo si, da bo nova dodatna možnost neposrednega spletnega prijavljanja NUZ še izboljšala ozaveščenost in število prijavljenih NUZ.

2 ZAKONODAJA

Zakon o zdravilih (ZZdr-2), ki je bil sprejet leta 2014, in Pravilnik o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini opredeljujeta domnevni NUZ kot sum na neželeni učinek, pri katerem je vzročna povezava z zdravilom vsaj razumno mogoča (1, 2). Zakon tudi določa, da je poročanje domnevnih NUZ za zdravstvene delavce **obvezno.** Zdravstveni delavec je skladno z zakonom dolžan najkasneje v petnajstih dneh od ugotovitve suma poročati nacionalnemu centru za farmakovigilanco naslednje domnevne NUZ:

- Vse resne domnevne neželene učinke (to so tisti, ki imajo za posledico smrt, pomenijo neposredno življenjsko ogroženost, povzročijo bolnišnično obravnavo ali podaljšajo že obstoječo bolnišnično obravnavo, uporabniku zdravila povzročijo dolgotrajno ali izrazito nezmožnost ali nesposobnost, imajo za posledico prirojeno anomalijo ali okvaro ob rojstvu ali povzročijo drugo, po oceni zdravnika, klinično pomembno stanje);
- Vse domnevne neželene učinke, ki niso resni, so pa nepričakovani (to so tisti, katerih narava, resnost ali posledica niso v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila (SmPC));
- Vse domnevne neželene učinke, ki so posledica napake, povezane z uporabo zdravila, nepravilne uporabe, zlorabe, prevelikega odmerjanja, neodobrene uporabe ali poklicne izpostavljenosti zdravilu;
- Vse domnevne neželene učinke, le če je zdravilo na seznamu zdravil, za katera dodatno spremljajo njihovo varnost. Z novo zakonodajo smo dobili seznam zdravil, za katere zahtevajo poročanje o vseh domnevnih neželenih učinkih, bodisi ker je zdravilo novo na trgu bodisi ker je podatkov o dolgotrajni uporabi malo ali je potrebno pridobiti dodatne podatke za oceno nekega določenega tveganja. Ta zdravila v podatkih o zdravilu označuje navzdol obrnjen črn trikotnik (▼), seznam pa je objavljen na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA): http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000366.jsp&mid=WC0b01ac058067c852pO (3).

Zdravstveni delavec mora nacionalnemu centru za farmakovigilanco poročati tudi, če:

- Je uporaba zdravila povzročila (ali se sumi, da je povzročila) škodljivo medsebojno delovanje z drugim zdravilom;
- Obstaja sum na povečanje pogostosti pojavljanja neželenih učinkov;
- Obstaja sum na klinično pomembno neučinkovitost zdravila.

Po ZZdr-2 je zdravstveni delavec dolžan poročati nacionalnemu centru za farmakovigilanco tudi domnevne neželene učinke, ki se pojavijo po cepljenju. Na tem mestu velja pojasniti, da zdravstveni delavec izpolni svojo zakonsko dolžnost, če tovrstna poročila pošlje instituciji, ki v skladu s predpisi o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva vodi register neželenih učinkov po cepljenju, to je Nacionalni inštitut za javno zdravje, saj bo le-ta v skladu z medsebojnim dogovorom o sodelovanju vsa prejeta poročila preposlal nacionalnemu centru za farmakovigilanco.

Poleg zdravstvenih delavcev lahko spontano poročilo o domnevnem neželenem učinku zdravila pošlje tudi bolnik oz. njegovi starši, sorodniki, skrbniki. V tem primeru je zaželeno, da se pred prijavo poročevalec posvetuje in pogovori s svojim zdravnikom, farmacevtom ali drugim

zdravstvenim delavcem. Če se odloči, da bo prijavo oddal sam, je dobro, da v poročilo vključi podatke o lečečem zdravniku, ki bo lahko poročilo medicinsko potrdil in po potrebi dopolnil z dodatnimi podatki.

3 NACIONALNI CENTER ZA FARMAKOVIGILANCO

Nacionalni center za farmakovigilanco deluje v okviru Centra za zastrupitve Interne klinike UKCL in sprejema poročila o NUZ v obliki izpolnjenih obrazcev za poročanje domnevnih NUZ. Obrazec za poročanje NUZ je dostopen na spletnih straneh JAZMP in UKCL skupaj z natančnejšimi navodili za izpolnjevanje obrazca (4, 5). Neposredno spletno prijavljanje spontanih poročil o domnevnih NUZ do sedaj v Sloveniji ni bilo možno in je potekalo le po navadni ali elektronski pošti z uporabo omenjenega obrazca (4).

Vsi podatki v poročilu o domnevnem NUZ so zaupni in jih lahko uporabimo le za izvajanje zakona in ukrepov, ki so potrebni za zagotavljanje varnosti in učinkovitosti zdravil. Poročila o domnevnih neželenih učinkih niso podlaga za oceno odgovornosti zdravstvenega delavca, ki je zdravilo predpisal ali izdal, tudi v primerih, ko obstaja sum, da je domnevni NUZ posledica napake ali nepravilne uporabe.

4 JAZMP IN NACIONALNA ZBIRKA

Nacionalni center za farmakovigilanco zbira in ocenjuje poročila o domnevnih neželenih učinkih zdravil ter poročila z ocenami posreduje JAZMP, ki vodi **nacionalno podatkovno zbirko neželenih učinkov zdravil** in tudi objavlja letna poročila o vseh prejetih poročilih v Republiki Sloveniji (6). V nacionalno zbirko so vključena tudi poročila, ki jih JAZMP prejme iz drugih virov, npr. postmarketinške študije, poročila, prejeta s strani imetnikov dovoljenj za promet (6). Vsa poročila o domnevnih neželenih učinkih so deležna obravnave, ki vključuje oceno resnosti, pričakovanosti in oceno vzročne povezanosti (po prioritetnem sistemu). Obravnava poročil vključuje tudi pridobitev dodatnih podatkov, ki so potrebni za oceno, če poročilo ne vsebuje dovolj podatkov, in za nadaljnje sledenje in spremljanje podatkov o domnevnih NUZ (angl. »*follow up*«).

JAZMP vsa spontana poročila v skladu z zakonodajo najkasneje v petnajstih dneh posreduje (brez posredovanja osebnih podatkov) imetniku dovoljenja za promet, poročila, ki jih ocenijo kot resna, pa posreduje tudi v **evropsko bazo neželenih učinkov (Eudravigilance)** in podatkovno bazo neželenih učinkov zdravil **VigiBase**, ki jo vodi Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) v okviru programa za mednarodno spremljanje zdravil. Na ta način je zagotovljeno sprotno dopolnjevanje varnostnih podatkov o zdravilih, omenjene baze pa so tudi osnova za odkrivanje novih varnostnih signalov. Če se varnostni signal pojavi, je potrebno proučiti vse farmakovigilančne podatke in ob upoštevanju kliničnih koristi zdravila ponovno oceniti razmerje med tveganjem in koristjo. JAZMP, če je potrebno, izvede določen farmakovigilančni ukrep (npr. spremembo podatkov v SmPC), v skrajnem primeru je to lahko tudi odvzem dovoljenja za promet.

5 SPLETNO PRIJAVLJANJE NUZ

Nova evropska zakonodaja na področju farmakovigilance je vsem evropskim nacionalnim organom, ki so pristojni za zdravila, postavila zahtevo, da na nacionalni ravni vzpostavijo spletno poročanje domnevnih neželenih učinkov zdravil tako za zdravstvene delavce kot tudi za bolnike (7). Skladno s to zahtevo sta nacionalni center za farmakovigilanco v UKCL in JAZMP v letu 2014 vzpostavila spletno stran, ki omogoča neposredno spletno prijavo domnevnih neželenih učinkov. Spletna stran za prijavljanje NUZ je dostopna na naslovu http://kf.kclj.si. Poleg tega lahko do spletne strani za prijavljanje NUZ dostopamo tudi preko povezav na spletnih straneh UKCL (http://kclj.si) in JAZMP (http://www.jazmp.si) ter preko zunanje strani Centra za zastrupitve Interne klinike UKCL (http://www.ktf.si).

Spletna stran je namenjena zdravstvenim delavcem (zdravnikom, farmacevtom in drugim strokovnjakom) ter bolnikom in njihovim svojcem. Zdravstveni delavci se morajo ob vstopu na spletno stran prijaviti z uporabniškim imenom in geslom, ki ga lahko dobijo z registracijo preko spletne strani po potrditvi svoje istovetnosti. Ob registraciji zdravstvenih delavcev je potrebno vpisati službene kontaktne

ALI STE VEDELI?

- Nacionalni center za farmakovigilanco deluje v sklopu Centra za zastrupitve Interne klinike Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; faks: 01 4347646; e-naslov: farmakovigilanca@kclj.si.

podatke. Le-ti so potrebni za morebitno poizvedbo o dodatnih podatkih za oceno NUZ in nadaljnje sledenje in spremljanje NUZ.

Po registraciji lahko zdravniki in farmacevti ter drugi strokovnjaki z vpisom uporabniškega imena in gesla odprejo spletno stran za prijavljanje domnevnih NUZ in pregledujejo svoje prejšnje prijave. Spletni obrazec za prijavo NUZ vsebuje predpisane podatke in se po vsebini ne razlikuje bistveno od dosedanjega obrazca. Novost spletnega prijavljanja je, da lahko podatke izberemo iz ponujenih seznamov in ne izgubljamo časa s tipkanjem. Z uporabo seznamov vnaprej predvidenih podatkov smo poenotili podatke, vpisane v prijave NUZ, in s tem izboljšali analizo in olajšali poročanje. V primeru, da pomembnega podatka NUZ ni možno vnesti v vnaprej predvidena polja, ga lahko prijavljitelji vpišejo v polje »Opombe«. Nekateri podatki v spletnem obrazcu so obvezni in brez njihovega vpisa spletna aplikacija ne omogoča zaključka in oddaje poročila. Postopek prijavljanja domnevnih NUZ lahko prijavitelji tudi prekinejo in shranijo ter nadaljujejo kasneje, ko pridobijo vse potrebne podatke. Pri izpolnjevanju spletnega obrazca si lahko prijavitelji pomagajo tudi s »spletno pomočjo«, ki se pokaže ob postavitvi računalniške miške na polje z vprašajem ob želenem vnosnem polju.

Zdravstvene ustanove lahko spletno prijavljanje domnevnih NUZ vključijo tudi v obstoječe bolnišnične, ambulantne in lekarniške informacijske sisteme, zato smo za ponudnike zdravstvenih informacijskih sistemov pripravili spletne servise, preko katerih lahko zbrane podatke o domnevnih NUZ odložimo neposredno v podatkovno zbirko NUZ nacionalnega centra za farmakovigilanco.

6 ZAKLJUČEK

S spletno aplikacijo smo olajšali in poenostavili postopek prijavljanja domnevnih NUZ za zdravnike in farmacevte, poleg tega pa smo spletno prijavljanje omogočili tudi bolnikom in njihovim svojcem. Pričakujemo, da se bo z uvedbo spletnega prijavljanja število prijavljenih NUZ povečalo, hkrati pa bo ocenjevanje in poročanje ustreznim ustanovam postalo hitrejše.

7 LITERATURA

1. *Zakon o zdravilih (ZZdr-2). Uradni list RS, št. 17/2014. http://www.uradni-list.si/1/content?id=116550. Dostop: 14-01-2015.*
2. *Pravilnik o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini (Uradni list RS, št. 57/14). http://www.uradni-list.si/1/content?id=118584. Dostop: 14-01-2015.*
3. *Seznam zdravil z dodatnim spremljanjem varnosti. Evropska agencija za zdravila. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000366.jsp&mid=WC0b01ac058067c852pO. Dostop: 14-01-2015.*
4. *Obrazec za poročanje neželenih učinkov zdravil. Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke. http://www.jazmp.si/zdravila_za_uporabov_humani_medicini/farmakovigilanca/porocanje_o_nezelenih_ucinkih_zdravil/. Dostop: 14-01-2015.*
5. *Navodilo za poročanje o neželenih učinkih zdravil za zdravstvene delavce in bolnike/uporabnike. http://www.jazmp.si/fileadmin/datoteke/dokumenti/SRZH/Sporocila_za_javnost/Navodilo_za_porocanje_o_NUZ.pdf. Dostop: 14-01-2015.*
6. *Poročilo o prejetih domnevnih NUZ v letu 2013. http://www.jazmp.si/zdravila_za_uporabov_humani_medicini/farmakovigilanca/porocanje_o_nezelenih_ucinkih_zdravil/. Dostop: 14-01-2015.*
7. *Poročilo o prejetih domnevnih NUZ v letu 2014. http://www.jazmp.si/fileadmin/datoteke/dokumenti/SRZH/Sporocila_za_javnost/Porocanje_o_nezelenih_ucinkih_zdravil_v_letu_2014.pdf. Dostop: 12-08-2015.*
8. *Uredba (EU) št. 1027/2012 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 25.10.2012 o spremembi Uredbe (ES) št. 726/2004, kar zadeva farmakovigilanco. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol1/reg_2012_1027/reg_2012_1027_sl.pdf. Dostop: 14-01-2015.*

VLOGA ZDRAVNIKA DRUŽINSKE MEDICINE V OBVLADOVANJU NEŽELENIH UČINKOV ZDRAVIL

THE ROLE OF A FAMILY DOCTOR AT THE MANAGEMENT OF ADVERSE DRUG REACTIONS

AVTOR / AUTHOR:
Dr. Erika Zelko, dr. med., spec. splošne medicine

Medicinska fakulteta Maribor, Taborska ulica 8, 2000 Maribor
ZP Beltinci, Cvetno naselje 1, Beltinci

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: zelko.e@siol.net

POVZETEK

Predpisovanje zdravil je stalnica dela zdravnika družinske medicine. Staranje populacije, uporaba prehranskih dopolnil, izdelkov rastlinskega izvora, polimorbidnost in polifarmakoterapija zahtevajo od zdravnika veliko znanja, časa ter poznavanje orodij za kakovostno predpisovanje zdravil. Nepoznavanje neželenih učinkov zdravil lahko poslabša zdravstveno stanje bolnika, vodi v dodatno medikacijo in nepopravljivo škodo za organizem ali celo povzroči smrt. Namen prispevka je opredelitev vloge zdravnika družinske medicine v obvladovanju neželenih učinkov zdravil.

KLJUČNE BESEDE:
zdravnik družinske medicine, neželeni učinki zdravil, predpisovanje zdravil, polifarmakoterapija

ABSTRACT

Prescribing medicine is a constant part of work in family medicine. Aging of the population, use of dietary supplements, phytotherapy, multimorbidity, and polypharmacy require from medical practitioners a lot of knowledge, time, and understanding the tools for safe drug prescribing. Ignorance of adverse drug reactions may worsen the health status of the patient, lead to additional medication, and cause irreparable damage to the organism or even death. The purpose of this paper is to define the role of a family doctor at the management of adverse drug reactions.

KEY WORDS:
Family Physician, adverse drug reactions, prescribing drugs, polypharmacy

1 OPREDELITEV IN KLASIFIKACIJA NEŽELENIH UČINKOV ZDRAVIL

Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) je neželeni učinek zdravila (*adverse drug reaction*) že leta 1969 definirala kot »škodljiv in nenameren učinek zdravila, ki nastane ob odmerku, ki ga običajno uporabljamo pri ljudeh za profilakso, zdravljenje ali diagnostiko.« (1). Pozneje so definicijo

še dopolnili, in sicer z možnostjo vpliva zdravila na spremembe fizioloških funkcij organizma (2). Od neželenih učinkov (NUZ) je potrebno razmejiti neželene dogodke (*adverse events*), ki niso nujno povezani z zdravilom, se pa lahko pojavijo sočasno ob uporabi zdravila v terapevtske namene, kot je npr. padec ali nesreča. Novejši predlog definicije NUZ so objavili v reviji Lancet in upošteva vse neželene učinke zdravil, zaradi katerih je potrebno spremeniti odmerek zdravila, zdravilo ukiniti ali celo uvesti terapijo povzročenih škodljivih učinkov v organizmu (3). Ob tem je potrebno poudariti, da ne smemo zamenjevati pojma stranski učinek (*side effect*) z neželenim učinkom zdravila. O stranskem učinku zdravila namreč govorimo v primeru nenamernega učinka zdravila, ki je posledica farmakoloških značilnosti pravilno doziranega zdravila. Stranski učinki so lahko ugodni ali neugodni. Če govorimo o utrujenosti pri uporabi antihistaminikov, je to neugoden, pri uporabi uspavala pa ugoden stranski učinek zdravila (4).

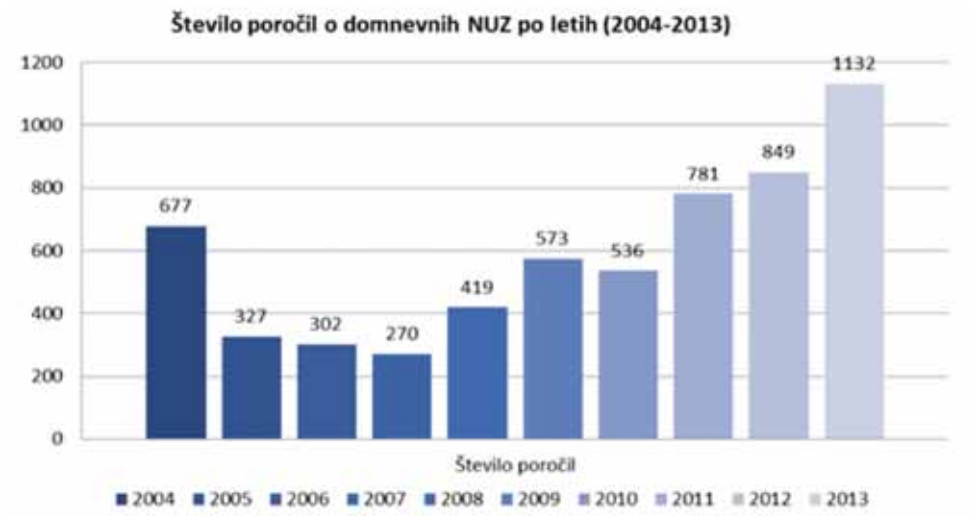
1.1 KLASIFIKACIJA NEŽELENIH UČINKOV ZDRAVIL

Neželene učinke zdravil delimo glede na odvisnost od odmerka na učinke tipa A (*augmented reaction*) in B (*bizarre reaction*). Reakcije tipa A so odvisne od farmakoloških lastnosti zdravila, so predvidljive in odvisne od odmerka zdravila. Primer takšne reakcije je nastanek hipotonije ali bradikardije pri uporabi blokatorjev beta. Reakcij tipa B žal ni mogoče predvideti na podlagi farmakoloških lastnosti zdravila, so nepričakovane in neodvisne od odmerka zdravila. Med učinke tipa B spadajo alergijske in idiosinkratične reakcije, ki lahko povzročijo trajne posledice ali celo smrt bolnika (4). Pozneje so delitvi NUZ dodali še skupine C reakcij (*chronic reaction*), D (*delayed*), E (*end of use*) in F (*failure*), ki so podrobneje predstavljene v Preglednici 1, a se v praksi še niso uveljavile.

1.2 EPIDEMIOLOGIJA NEŽELENIH UČINKOV ZRAVIL

Po podatkih nekaterih študij, opravljenih v tujini, se pri 5 % medikamentozno zdravljenih bolnikov pojavijo NUZ (5). Pri 3 do 6 % bolnikov, ki so sprejeti v bolnišnico, je vzrok sprejema NUZ (5–9). V eni izmed nemških študij so raziskovalci ugotavljali, da je kar 20 % hospitalizacijskih dni na leto posledica NUZ (10). V pogosto citiranih metaanaliznih raziskavah avtorji poudarjajo, da v ZDA kar 106.000 ljudi na leto umre zaradi neželenih učinkov zdravil (6, 11). V Angliji so ugotovili, da NUZ na letni ravni zahtevajo 4 % posteljnih zmogljivosti bolnišnic in povzročijo do 706 milijonov funtov stroškov (8). Tako v Angliji kot v ZDA umre več ljudi zaradi NUZ kot v prometnih nesrečah. Podobne rezultate navajajo raziskovalci iz Avstralije, Danske in Norveške (12–14). V Nemčiji porabijo za stroške bolnišnične obravnave, ki so posledica NUZ, 350 do 400 miljonov EUR (15, 16).

Raziskave, narejene v Sloveniji, potrjujejo od 3- do 6-odstotno stopnjo hospitalizacije zaradi NUZ. Med najpogosteje navajanimi zdravili, ki so vzrok neželenega učinka, so: blokatorji adrenergičnih receptorjev beta, digoksin, diuretiki, nesteroidni antirevmatiki, acetilsalicilna kislina, klopidogrel in tamoksifen (17). Raziskava, opravljena v Sloveniji,



Graf 1: Poročanje o neželenih učinkih zdravil v Sloveniji
Graph 1: Reporting of adverse drug reactions in Slovenia

Preglednica 1: Klasifikacija NUZ, prirejeno po (3)
Table 1: Classification of ADRs, adapted from (3)

Tip reakcije	Ang.oznaka	Značilnosti	Primeri	Ukrepanje
A: odvisna od odmerka	*augmented*	• pogoste • povečajo terapevtski učinek ob običajnih odmerkih • predvidljive • nizka smrtnost	• hipotonija pri antihipertenzivih • hipoglikemija pri inzulinu	• prilagoditev odmerka • upoštevati sočasno terapijo
B: od odmerka neodvisna	*bizarre*	• redke • neodvisne od farmakološke učinkovitosti zdravila • nepredvidljive • visoka smrtnost	• imunske reakcije: preobčutljivost na penicillin • idiosinkratične reakcije	• takoj prekiniti z zdravilom in ga nikoli več uvesti
C: odvisna od odmerka in časa trajanja terapije	*chronic*	• redke • v odvisnosti od kumulativnegaodmerka zdravila	• hipokaliemija pri odvajalih	• prekinitev terapije ali počasno reduciranje zdravila
D: odvisna od časa trajanja zdravljenja	*delayed*	• redke • običajno odvisne od odmerka • nastopijo nekaj časa po začetku uporabe	• teratogeneza • karcinogeneza • tardivna diskinezija	• običajno majhne intervencijske možnosti
E: konec terapije	*end of use*	• redke • običajno nastopijo kmalu po prekinitvi terapije	• ukinitev opiatov	• ponovna uvedba in počasno ukinjanje
F: nepričakovana neučinkovitost terapije	*failure*	• pogoste • odvisne od odmerka • neredko posledica interakcij med zdravili	• neučinkovitost kontraceptivov	• zvišati odmerek • upoštevaj sočasno uporabo zdravil

izpostavlja, da ima polovica bolnikov ob sprejemu v bolnišnico predpisana zdravila, ki imajo veliko možnost škodljive medsebojne interakcije, a ob odpustu iz bolnišnice je takih še vedno dve tretjini bolnikov (18).

1.3 SISTEM OBVEZNE PRIJAVE NEŽELENIH UČINKOV ZDRAVIL

Sistem obvezne prijave neželenih učinkov zdravil, ki so v klasifikaciji bolezni ICD-10, kot zunanji vzrok bolezni, označene s kodami Y40-59, je v Sloveniji vzpostavljen od leta 2004, a ga žal kljub prepoznanim neželenim učinkom in posledičnimi sprejemi v bolnišnico redko uporabljamo (18). Podatki o prijavah NUZ v Sloveniji so predstavljeni na grafu 1. Za leto 2014 so podatki sicer še v obdelavi, a je bilo prejetih 1181 poročil. V prvem polletju leta 2015 je bilo v sistem poslanih 714 poročil (19). Podobne izkušnje s prijavami v sistem imajo tudi v drugih državah, kjer zdravniki zelo redko prijavijo NUZ (20–24). Med pogostimi razlogi za neprijavljanje neželenih učinkov zdravil navajajo, da gre za že znane neželene učinke zdravila, da so neželeni učinki preveč banalni, da je nejasna vzročna povezava z jemanjem zdravila, ter nepoznavanje sistema prijave neželenega učinka in nepoznavanje kriterijev za prijavo (24).

2 VLOGA ZDRAVNIKA DRUŽINSKE MEDICINE

Predpisovanje zdravil na recept v Sloveniji spremlja Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ). Po podatkih iz leta 2011 so v tem letu v Sloveniji predpisali 16,7 milijonov receptov v skupni vrednosti 470 milijonov EUR. Vsak prebivalec Slovenije je v tem letu dobil 8,15 recepta s povprečno vrednostjo 229 EUR (25). Največ zdravil predpišemo zdravniki družinske medicine, kar seveda povečuje našo odgovornost za ustrezno izbiro, predpis in prepoznavanje morebitnih NUZ (26). Pa vendar to ni vedno enostavno, četudi so na razpolago navodila, smernice in v nekaterih primerih pomoč kliničnega farmacevta. NUZ se lahko pojavljajo v vseh starostnih skupinah, a so pogostejši pri starejših in polimorbidnih bolnikih, ki običajno uporabljajo več kot 5 zdravilnih učinkovin na dan. Ti bolniki imajo običajno dve ali več kroničnih bolezni, so pogosti obiskovalci ambulant in predstavljajo glavnino dela v ambulanti zdravnika družinske medicine (27).

2.1 POSTOPEK PREDPISOVANJA ZDRAVIL V AMBULANTI ZDRAVNIKA DRUŽINSKE MEDICINE

Skoraj 60 % konzultacij v ambulanti zdravnika družinske medicine se konča s predpisom zdravila. Na predpisovanje zdravil vpliva več dejavnikov, ki so odvisni tako od zdravnika kot tudi od pričakovanj bolnika (28). V idealnih razmerah naj bi predpis zdravila v ambulanti potekal po naslednjih korakih (29):

1. Anamneza in klinični pregled naj vključujeta trenutne in obstoječe težave bolnika (preveriti predhodno predpisana zdravila, alergije, antikoagulantno terapijo, laboratorijske parametre za določitev ledvične in jetrne funkcije), njegova pričakovanja in terapevtske cilje.
2. Obsežna anamneza glede uporabe zdravil, prehranskih dopolnil, zdravil rastlinskega izvora in alternativnih oblik terapije.
3. Določitev terapevtskih ciljev v soglasju z bolnikovimi pričakovanji.
4. Oblikovanje predloga predpisa terapije (brez predpisa, uvedba novega zdravila, sprememba obstoječe terapije, nadaljevanje obstoječe terapije, zaključitev terapije, postavljanje novih prioritet glede na zdravstveno stanje bolnika).
5. Pogovor z bolnikom glede že obstoječe terapije in oblikovanje preglednice, ki vsebuje vsa uporabljana zdravila in režim jemanja predpisane terapije.
6. Predpis recepta z natančnim navodilom za bolnika (odmerek zdravila, način jemanja zdravila, časovni interval).
7. Nadzor jemanja zdravil ter adherence bolnika do dogovorjene oblike terapije. Ob tem moramo biti pozorni tudi na morebiten pojav NUZ in ustrezno ukrepati.

Natančnost dobljenih podatkov je odvisna od časa, ki ga imamo na razpolago, komunikacijskih veščin in medsebojnega zaupanja med bolnikom in zdravnikom. Tako bolniki kot tudi zdravniki neredko pozabljamo na »nedolžne«" izdelke rastlinskega izvora in izdelke kozmetične industrije (npr. izdelke proti staranju, t. i. anti-aging), ki lahko sodelujejo pri nastanku resnih NUZ zaradi interakcij s predpisanim zdravilom.

2.2 KAKO PREPOZNATI MOREBITNE NEVARNOSTI POLIFARMAKOTERAPIJE?

Staranje populacije, polimorbidnost in pogosto tudi potrošniška miselnost, ki si počasi utira pot tudi v medicino, predstavljajo veliko tveganje za nastanek polifarmakoterapije (3–7, 27). Ob tem mora zdravnik v ambulanti ob predpisu zdravila upoštevati še številne dodatne dejavnike, kot so: prilagajanje odmerka starosti in telesni masi bolnika; upoštevanje morebitne okvare ledvične in jetrne funkcije; katera zdravila so tvegana v starosti; kaj je potrebno vedeti ob predpisovanju zdravil nosečnicam, otrokom in odvisnikom; kako preprečimo morebitne zaplete ob predpisu dodatnega zdravila zaradi akutnega problema pri polimorbidnem bolniku (npr. antibiotiki in kontraceptivi, antibiotiki in antikoagulanti, analgetiki in antikoagulanti, analgetiki in antidementivi) – to so pogosta vprašanja, ki nam pomagajo pri ustrezni izbiri zdravila. Ne nazadnje je pomembno poznati orodja, ki v ambulanti lahko pomagajo prepoznati interakcije med zdravili ter bolnike pravočasno naročiti na kontrolo, da morebitne NUZ dovolj zgodaj prepoznamo in učinkovito ukrepamo. Nekaj teh orodij je sicer dostopnih na internetu, žal pa v ambulantah pogosto manjka računalniški program, ki bi ob predpisu novega zdravila pri bolniku takoj opozoril na neustrezno izbiro v kombinaciji z obstoječo terapijo.

2.3 NA KAJ MORAMO BITI POZORNI, DA HITREJE PREPOZNAMO NEŽELENI UČINEK ZDRAVILA?

Potrebno je predvideti NUZ ob ukinitvi terapije (npr. abstinenčni sindrom ob ukinitvi opiatov) in prepoznati NUZ čim prej ob uvedbi nove terapije (npr. bolečine v mišicah pri statinih, okvare jeter pri imunomodulatornih zdravilih, kognitivne motnje pri opioidnih analgetikih) z opazovanjem bolnika in vrednotenjem vseh anamnestičnih podatkov, čeprav se zdijo nepomembni in neznačilni. Težave lahko predstavlja tudi ločevanje stranskih učinkov od znakov bolezni (npr. antiholinergiki, predpisani za zdravljenje inkontinence, lahko vplivajo na zmedenost pri dementnih). Poznali naj bi morebitna prehranska dopolnila in zdravila rastlinskega izvora, ki jih bolnik jemlje, saj lahko vodijo do pomembnih reakcij z novo uvedenim zdravilom. Zanimiv primer za škodljivo reakcijo z zdravilom je sok grenivke, ki lahko inhibira izoencim CYP 3A4. Tako lahko ob sočasni terapiji z verapamilom, katerega metabolizem poteka s pomočjo tega izoencima, pride do povečanja koncentracije verapamila v krvi (30).

2.4 PRISTOPI ZA ZMANJŠEVANJE POLIFARMAKOTERAPIJE IN NEŽELENIH UČINKOV ZDRAVIL

V dogovoru s pacientom ali njegovimi svojci lahko postavimo individualne prioritete zdravljenja. Vsaj enkrat letno je potrebno preveriti vso terapijo in jo prilagoditi obstoječemu zdravstvenemu stanju bolnika. Nadaljevanje zdravljenja po odpustu iz bolnišnice je potrebno prilagoditi potrebam in možnostim bolnika, ne le slepo slediti navodilom. Neredko se zgodi, da kljub številnim zdravilom bolnika nezadostno zdravimo, da je raba zdravil premajhna oziroma ne upoštevamo vseh težav bolnika. Tako so v eni izmed raziskav ugotovili, da je v skladu s smernicami pri 30 % geriatričnih bolnikov prisotna premajhna raba zdravil, kar je posebej izrazito pri tistih, ki potrebujejo več kot 5 zdravil na dan, kjer se odstotek premajhne rabe dvigne na 43 % (31). Tako bolniki kljub znanemu učinku opiatov, da povzročajo zaprtje, pogosto niso deležni sočasnega zdravljenja z odvajali. Neredko so kontrole elektrolitov in substitucija kalija ob uporabi diuretikov nezadostne. O težavah pri predpisovanju zdravil pri starostnikih, ki živijo v domovih za starejše, govorijo tudi raziskave, opravljene v Sloveniji, kjer so avtorji posebej izpostavili neustrezne kombinacije zdravil ter težave pri predpisovanju antibiotikov in psihotropnih zdravil (32–34).

Izzivi za delo v ambulantah v prihodnosti so zagotovo v ustrezni motivaciji bolnikov za dodatne nefarmakološke načine terapije, v individualnem prepoznavanju morebitnih NUZ in doseganju medsebojnega terapevtskega dogovora za ukinjanje nepotrebnih zdravil v želji za boljšo oskrbo bolnikov (35).

3 PRIMER BOLNIKA

72-letna bolnica z znanim benignim tumorjem možganov, ki se 20 let zdravi zaradi arterijske hipertenzije, je imela ob epizodi atrijske fibrilacije še znake tranzitorične ishemične atake (TIA). Ob terapiji z amlodipinom in varfarinom so vrednosti krvnega tlaka in INR v terapevtskem območju. Indeks telesne mase (ITM) je 28, drugih dejavnikov tveganja za kronične nenalezljive bolezni nima. Občasno opaža lažje kognitivne motnje, predvsem pozabljanje. Test risanja ure in kratek preizkus spoznavnih sposobnosti (KPSS) sta v mejah normale.

V našo ambulanto pride zaradi občasnih glavobolov, ki jih opaža zadnjih nekaj mesecev. Kontrolna magnetna resonanca (MR) možganov ne pokaže sprememb velikosti in konzistence tumorja. Ob obstoječi terapiji se odločimo za predpis kombinacije tramadola in paracetamola. Bolnica dobi navodila glede jemanja zdravila, opozorimo jo na možnost vrtoglavice in slabosti, ki sta lahko pričakovana neželena učinka zdravila, in da ob uporabi ne sme voziti avtomobila. Za kontrolo jo naročimo čez 14 dni oziroma po potrebi prej.

Gospa ob kontroli pove, da glavobolov nima več, ni opazila slabosti niti vrtoglavice. Omeni pa, da opaža večje težave s spominom, pripoveduje o morečih sanjah, strahu ter občutku, da je zadnje dni nekako drugačna in čudna. Zaradi objektivizacije stanja ponovimo test risanja ure, ki je tokrat evidentno patološki. Na KPSS doseže 24/30 točk. Po izčrpni anamnezi ugotovimo, da se je poslabšanje kognitivnih funkcij pojavilo ob začetku jemanja kombiniranega analgetika, zato ga kljub učinkovitemu analgetičnemu učinku v dogovoru z bolnico ukinemo. Gospo naročimo na kontrolo čez 14 dni, kot analgetik predpišemo paracetamol v večjem odmerku.

Ob naslednjem pregledu je gospa vidno zadovoljna, saj so izginile moreče sanje, težave s spominom so se izboljšale in ne poroča več o strahu. Test risanja ure je spet v mejah normale, na KPSS pa doseže 26/30 točk.

4 ORODJE ZA POMOČ PRI PREDPISOVANJU ZDRAVIL

Predpisovanje zdravil je sestavni del zdravstvene oskrbe bolnikov in zajema odločanje o potrebnosti, ustreznosti in primernosti določene možnosti zdravljenja ter izvedbo postopkov, ki omogočijo učinek zdravljenja (35). Žal v večini naših ambulant nimamo računalniških programov, ki bi omogočali dobro podporo pri odločanju o izbiri ustreznega zdravila za našega bolnika. Veliko bolje so s takšnimi računalniškimi sistemi opremljene lekarne. Uporabno orodje za delo v ambulanti predstavlja model MAI (*Medication Appropriatness Index*), ki v korakih svetuje sprotno analizo lastnega dela in stalen nadzor nad predpisovanjem zdravil v ambulanti ter je predstavljen na grafu 2 (36).

Med dodatnimi ukrepi, ki pripomorejo k varnejšemu predpisovanju zdravil so: natančna anamneza; dosledno upoštevanje pravil predpisovanja zdravil; motivacija bolnika za odgovorno in kritično uporabo zdravil, prehranskih dopolnil, zdravil rastlinskega izvora in drugih alternativnih oblik zdravil; ocena potrebnosti in koristnosti predvidene terapije; prilagajanje terapije obstoječemu zdravstvenemu stanju bolnika in spremljanje morebitnih NUZ, ki se jim občasno ne moremo popolnoma izogniti (onkološka terapija in vpliv na srčno mišico).

Graf 2: Predstavitev modela MAI
Graph 2: Presentation of MAI

5 ZAKLJUČEK

NUZ predstavljajo kompleksno področje, ki zahteva sprotno izobraževanje zdravstvenih delavcev in bolnikov v želji za zagotavljanje visoke ravni standardov varnosti bolnika ob predpisovanju različnih zdravil. Žal vseh učinkov zdravil zaradi relativno kratkega časa opazovanja zdravil pred pridobitvijo dovoljenja za promet z zdravilom ni možno predvideti. Težko je tudi objektivno vrednotiti izsledke raziskav, ki jih opravljajo farmacevtske družbe, saj so iz teh raziskav pogosto izključeni polimorbidni bolniki, starejši, nosečnice in otroci, tako da so le redko na razpolago podatki o farmakovigilanci zdravila v teh skupinah, ki zelo pogosto predstavljajo uporabnike zdravil, kjer zaznamo največ NUZ. Pozorni moramo biti tudi na individualne razlike med uporabniki zdravil ter medsebojne interakcije med zdravili. Dobro medsebojno sodelovanje vseh deležnikov, ki so vključeni v obravnavo bolnika, je s tega stališča nujno potrebno. Izmenjava informacij in nadzor bolnikove adherence pri izvajanju terapije pa je naloga vseh, ki se srečujemo ob skupnem bolniku.

6 LITERATURA

1. *WHO: International Drug Monitoring. The role of the hospital. Report of a WHO meeting. World Health Organ Tech Rep Ser 1969; 425: 1–24.*
2. *WHO: WHO technical report 498. 1972. Dostop 15. avgust 2015 na: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/40968/1/WHO_TRS_498.pdf*
3. *Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. Lancet 2000; 356: 1255–1259.*
4. *AVP – Sonderheft der arzneimittelkommission der deutschen Arzteschaft. Pharmakovigilanz. http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Pharmakovigilanz.pdf. Dostop: 15-08-2015.:*
5. *Thurmann PA, Schmitt K. Erfassung und Bewertung unerwunschter Arzneimittelwirkungen. Med Klin 1998; 279: 687–692.*
6. *Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA 1998; 279: 1200–1205.*

7. Moore N, Lecointre D, Noblet C et al. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. Br J Clin Pharmacol 1998; 45: 301–308.
8. Pirmohamed M, James S, Meakin S et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. BMJ 2004; 329: 15–19.
9. Brvar M, Fokter N, Bunc M et al. The frequency of adverse drug reactions related admissions according to method of detection, admission urgency and medical department specialty. BMC Clinc Pharmacol 2009; 9: 8.
10. Dormann H, Neubert A, Criegee-Rieck M et al. Readmission and adverse drug reaction in internal medicine: the economic impact. J Int Med 2004; 255: 653–663.
11. Kvasz M, Allen IE, Gordon MJ et al. Adverse drug reaction in hospitalized patients: A critique of meta-analysis. Med Gen Med 2000; 2: E3.
12. Zinn C.14.000 preventable deaths in Australian hospitals. BMJ 1995; 310: 1487.
13. Schioler T, Lipczak H, Pedersen BL et al. Incidence of adverse events in hospitals. A retrospective study of medical records. Ugeskr Laeger 2001; 163: 5370–5378.
14. Ebbesen J, Buajordet I, Erikssen J et al. Drug-related deaths in a department of internal medicine. Arch Intern Med 2001; 161: 2317–2323.
15. Schneeweeiss S, Hasford J, Gottler M et al. Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. Eur J Clin Pharmacol 2002; 58: 285–291.
16. Gottler M, Schneeweiss S, Hasford J. Adverse drug reactions monitoring – cost and benefit considerations part II: cost and preventability of adverse drug reactions leading to hospital admission. Pharmacoepidemiol Drug Saf 1997; 6: 79–90.
17. Brvar M, Slana M, Mozina H et al. Adverse drug reactions as a cause of admission to a medical emergency department. Zdrav V 2010; 79(4): 330–338.
18. Fokter Dovnik N, Mozina M, Brvar M. Potential drug-drug interactions and admissions due to drug-drug interactions in patients treated in medical departments. WKW 2010; 122: 81–88.
19. JAZMP. Poročanje o neželenih učinkih zdravil. http://www.jazmp.si. Dostop: 13-07-2015.
20. Skjeldestad FE, Amundsen T, Hoibraaten E. Reporting of adverse drug reactions to the Norwegian drug control agency. Tidsskr Nor Laegeforen 2000; 120: 336–338.
21. Martin RM, Kapoor KV, Wilton LV et al. Underreporting of suspected adverse drug reactions to newly marketed ("black triangle") drugs in general practice: observational study. BMJ 1998; 317: 119–120.
22. Begaud B, Martin K, Haramburu F et al. Rates of spontaneous reporting of adverse drug reactions in France. JAMA 2002; 288: 1588.
23. Hasford J, Gottler M, Munter K-H et al. Physicians knowledge and attitudes regarding the spontaneous reporting system for adverse drug reactions. J Clin Epidemiol 2002; 55: 945–950.
24. Williams D, Feely J. Underreporting of adverse drug reactions: attitudes of Irish doctors. Ir J Med Sci 1999; 168: 257–261.
25. NIJZ. Poraba ambulantno predpisanih zdravil v Sloveniji 2013. http://www.nijz.si. Dostop: 11-07-2015.
26. Petek Šter M, Kersnik J. Predpisovanje zdravil v splošnih ambulantah v Sloveniji. Recept 2006; 4: 41–43.
27. Drenth-van-Maanen AC, van Marum RJ, Knol W et al. Prescribing optimization method for improving prescribing in elderly patients receiving polypharmacy. Drug Aging 2009; 26(8): 687–701.
28. Tušek-Bunc K, Klemenc-Ketiš Z, Petek Šter M et al. Predictors of high prescribing rates in family practice during actual consultation : a cross-sectional study from Slovenia. Collegium antropologicum 2014; 38: 841-845. http://www.collantropol.hr/antropo/article/view/718.
29. Brain KT, Holmes HM, Beers M et al. Discontinuing Medications: A Novel Approach for Revising the Prescribing Stage of the Medication-Use Process. J Am Geriatr Soc 2008; 56: 1946–1952.
30. Hanley MJ, Cancalon P, Widmer WW et al. The effect of grapefruit juice on drug disposition. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2011; 7: 267–286.
31. Kuijpers MA, Van Marun RJ, Egberts ACG et al. Relationship between polypharmacy and under prescribing. Br J Clin Pharmacol 2007; 65(1): 130–136.
32. Petek Šter M, Cedilnik-Gorup E, Klančič D. Polifarmacija in neprimerno predpisovanje zdravil pri starostnikih v domovih starejših občanov. Zdrav Vest 2009; 5: 231–240.
33. Kolšek M, Petek Šter M. Vloga zdravnika družinske medicine pri obravnavi okužb v domovih starejših občanov. V: Beović B, Strle F, Tomažič J. Okužbe pri starostnikih: novosti. Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, 2010: 125–135.
34. Petek Šter M, Cedilnik-Gorup E. Psychotropic medication use among elderly nursing home residents in Slovenia : cross-sectional study. Croatian medical journal 2011; 52: 16–24.
35. Kravos A, Petek Šter M, Petek D et al. Medikalizacija pri kroničnih bolnikih. V: Klemenc-Ketiš Z. Medikalizacija: učno gradivo za 26. učne delavnice za zdravnike družinske medicine. Zavod za razvoj družinske medicine, 2009; 7: 47–64.
36. Hanlon JT, Schmader K, Samsa GP et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. J Clin Epidemiol 1992; 45: 1045–1051.

ZASTRUPITVE Z ZDRAVILI

DRUG POISONING

AVTOR / AUTHOR:
Vid Leban, dr. med.
doc. dr. Miran Brvar, dr. med.

Center za zastrupitve, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: miran.brvar@kclj.si

POVZETEK

Zastrupitve z zdravili v Sloveniji predstavljajo dve tretjini zastrupitev odraslih bolnikov, večinoma zaradi namernih zastrupitev v samomorilne namene. Najpogostejše so zastrupitve z zdravili z delovanjem na živčevje (80 %). 45 % zdravil, zaužitih v samomorilne namene, predstavljajo anksiolitiki, hipnotiki in sedativi, kjer prevladujejo benzodiazepini. Po pogostosti jim sledijo zastrupitve z antipsihotiki in antidepresivi ter zdravili za bolezni mišično-skeletnega sistema, predvsem analgetiki. Najpogostejši znak hude zastrupitve z zdravili je motnja zavesti. Zdravljenje je simptomatsko in pri nekaterih zdravilih tudi specifično z antidoti, zato moramo za uspešno zdravljenje zastrupitev z zdravili poznati njihovo toksikokinetiko in toksikodinamiko. Za izboljšanje preprečevanja in zdravljenja zastrupitev potrebujemo podatke o vseh zastrupitvah v Sloveniji, kar pa lahko dosežemo le z rednim prijavljanjem zastrupitev v Register zastrupitev Republike Slovenije.

KLJUČNE BESEDE:
zastrupitve, zdravila, poskus samomora

ABSTRACT

Drug intoxications in Slovenia account for about two-thirds of all intoxications in adult patients, mostly due to intentional ingestion in suicidal attempts. The most frequent intoxications are those by drugs for the nervous system (80 %). Anxiolytics, hypnotics, and sedatives, particularly benzodiazepines, represent 45 % of all medications ingested in suicidal purposes. They are followed by intoxications with antipsychotics, antidepressants, and drugs for the musculoskeletal system, primarily analgesics. The most frequently observed clinical feature of severe drug intoxications is a reduced level of consciousness. Treatment is primarily symptomatic, although some drug intoxications can be treated with specific antidotes. In order to treat drug intoxications successfully, we need to know their toxicokinetic and toxicodynamic features. To improve prevention and treatment of intoxications, we need information of all intoxication in Slovenia, which can only be achieved through regular reporting of intoxications to the Slovenian Register of Intoxications.

KEY WORDS:
poisoning, drugs, suicide attempt

1 UVOD

Zastrupitve z zdravili v Sloveniji, podobno kot v drugih razvitih državah, predstavljajo dve tretjini vseh prijavljenih zastrupitev odraslih bolnikov (1–7). V vseh razvitih državah se delež zastrupitev z zdravili postopno povečuje, po drugi strani pa se zmanjšuje delež zastrupitev s pesticidi, strupenimi živalmi in rastlinami, ki pa še vedno prevladujejo v nerazvitih kmetijskih državah Afrike in Azije (8).

Večina zastrupitev z zdravili je posledica namernih zaužitij zdravil v samomorilne namene v domačem stanovanju (1, 2). Zastrupitve z zdravili v samomorilne namene so pri nas najpogostejše spomladi, nekoliko manjši vrh v pogostosti pa je tudi jeseni, kar se ujema s podatki o zastrupitvah z zdravili v Veliki Britaniji (7), medtem ko so na primer v Grčiji zastrupitve v samomorilne namene pogostejše spomladi in poleti (9). Zastrupitve v samomorilne namene naj bi bile jeseni in pozimi vse pogostejše proti severu Evrope, kar povezujejo z vse šibkejšo in krajšo dnevno svetlobo (9). Poskusi samomorov z zastrupitvijo z zdravili so podobno kot v drugih državah EU tudi pri nas pogostejši pri ženskah (1, 2, 6, 7, 10–14). Ženske v Sloveniji pogosteje zaužijejo zdra-

vila v samomorilne namene v nižji starosti kot moški, kar tudi sovpada z opažanji v drugih državah EU (1, 11). Zanimivo pa je, da je pri ženskah med 45. in 50. letom starosti še drugi vrh v pogostosti zastrupitev z zdravili v samomorilne namene, ki sovpada s pojavom menopavze (1, 12, 13).

Zastrupitve z zdravili v samomorilne namene so v Sloveniji najpogostejše z zdravili za živčevje, ki predstavljajo okoli 80 % vseh zdravil, zaužitih v samomorilne namene. Verjetno je to posledica velike dostopnosti teh zdravil, saj imajo bolniki, ki se zastrupijo z zdravili, pogosto duševne, predvsem anksiozne motnje (1, 2, 15, 16). Približno 45 % zdravil, zaužitih v samomorilne namene, predstavljajo anksiolitiki, hipnotiki in sedativi, kjer prevladujejo benzodiazepini (1, 2). Med desetimi najpogostejšimi posameznimi zdravili, ki so jih bolniki zaužili v samomorilne namene pred desetimi leti, je bilo šest benzodiazepinov in njim sorodnih zdravil (alprazolam, diazepam, bromazepam, lorazepam, flurazepam in zolpidem) (1). Podobno je bilo tudi leta 2012, ko je bilo med desetimi najpogostejšimi posameznimi zdravili, ki jih bolniki zaužili v samomorilne namene, še vedno pet benzodiazepinov in njim sorodnih zdravil, na tretje mesto pa se je povzpel nevroleptik kvetiapin (2). Zastrupitve z benzodiazepini so najpogostejše zastrupitve z zdravili tudi v drugih državah EU, na primer v Italiji (11), Nemčiji (14), Belgiji (6) in na Švedskem (17), medtem ko so na primer v Grčiji in Veliki Britaniji zastrupitve z benzodiazepini redkejše, saj v Grčiji predstavljajo le 14 % vseh namernih zastrupitev in v Veliki Britaniji le 18 % vseh namernih zastrupitev z zdravili (7, 9). Pogoste zastrupitve z benzodiazepini v Sloveniji verjetno nakazujejo veliko predpisovanje, lahko dostopnost in verjetno pogosto zlorabljanje benzodiazepinov in njim sorodnih zdravil.

Med zdravili, zaužitimi v samomorilne namene, sledijo po pogostosti antidepresivi (12 %) in antipsihotiki (12 %), kjer pa pomembno narašča število zastrupitev s kvetiapinom (1, 2). Med zastrupitvami z antidepresivi so v Sloveniji najpogostejše zastrupitve z zaviralci ponovnega prevzema serotonina, predvsem s citalopramom, sertralinom in fluoksetinom (1); podobno je tudi v nekaterih drugih državah EU (7, 11, 18). Na srečo so pri nas namerne zastrupitve s tricikličnimi antidepresivi redke, saj so v letih 2001 do 2005 predstavljale le okoli 2 % zdravil, zaužitih v samomorilne namene (1), medtem ko so na primer v Veliki Britaniji pogostejše in predstavljajo kar 8,8 % vseh namernih zastrupitev z zdravili (7).

Po pogostosti med zdravili, zaužitimi v samomorilne namene, sledijo zastrupitve z zdravili za bolezni mišično-skeletnega sistema (6 %) (1). Med temi zastrupitvami prevladujejo zastrupitve z nesteroidnimi antirevmatiki (1). Na nevarno visokem mestu po pogostosti med zdravili, zaužitimi v samomorilne namene, je tudi zastrupitev z analgetikom paracetamolom, ki je lahko smrtno nevarna zaradi akutne jetrne odpovedi (1).

Na tretjem mestu po pogostosti med so zastrupitve z zdravili za bolezni srca in ožilja (1). Zastrupitve z ostalimi skupinami zdravil glede na klasifikacijo ATC so veliko redkejše, po vrstnem redu si sledijo: zdravila za bolezni prebavil in presnove, zdravila za bolezni krvi in krvotvornih organov, zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij in zdravila za bolezni dihal (1).

Zanesljivega podatka o številu umrlih zaradi zastrupitev z zdravili ni, ker lahko le-ti umrejo že pred prihodom v bolnišnico. Umrljivost pri bolnikih, zastrupljenih z zdravili, ki jih pravočasno pripeljejo v bolnišnico, pa je v Sloveniji zelo majhna in gre le za posamezne primere.
V nadaljevanju prispevka predstavljamo zastrupitve s pogostejšimi skupinami zdravil.

2 ZASTRUPITVE S POGOSTEJŠIMI SKUPINAMI ZDRAVIL

2.1 BENZODIAZEPINI

Benzodiazepini se vežejo na benzodiazepinska vezavna mesta na receptorjih za gama-aminomasleno kislino (GABA) in okrepijo delovanje inhibitornega živčnega prenašalca GABA. To pri zastrupitvi z benzodiazepini povzroči nezavest in zastoj dihanja. Razmerje med terapevtskim in toksičnim odmerkom benzodiazepinov je zelo veliko, npr. celo 20-kratni priporočeni odmerek diazepama ne povzroči pomembnejše motnje zavesti. Zastoj dihanja pa je verjetnejši pri kratkodelujočih benzodiazepinih, kot sta alprazolam in midazolam. Znaki blage zastrupitve z benzodiazepini so somnolenca, dizartrija in ataksija. Pri hudi zastrupitvi pa zastrupljenec izgubi zavest in prične plitko in počasi dihati ter na koncu preneha dihati. Ob tem so zastrupljenci tudi ohlapni in pogosto podhlajeni. Zastrupitev z benzodiazepini najhitreje potrdimo s flumazenilom, ki je kompetitivni antagonist na vezavnem mestu za benzodiazepine, ki je del receptorja GABA. Zastrupljenci z benzodiazepini se po

intravenski injekciji flumazenila praktično takoj prebudijo, nato zdravljenje s flumazenilom nadaljujemo glede na dihanje zastrupljenca. Zastrupitev z benzodiazepini lahko potrdimo tudi s hitrimi testi urina na benzodiazepine, vendar njihova raven v urinu ne sovpada s težo zastrupitve. Zastrupljencem damo še aktivno oglje in odvajalo za dekontaminacijo prebavil, izpiranje želodca pa pri zastrupitvah z benzodiazepini ni potrebno (19, 20).

2.2 ANTIPSIHOTIKI (NEVROLEPTIKI)

Antipsihotike delimo na tipične oziroma starejše (npr. haloperidol in promazin), ki delujejo predvsem na dopaminske receptorje ter povzročijo izboljšanje »pozitivnih simptomov« shizofrenije, kot so blodnje in halucinacije, in ekstrapiramidne neželene učinke, ter na atipične oziroma novejše antipsihotike (npr. olanzapin in kvetiapin), ki delujejo na dopaminske in serotoninske receptorje ter izboljšajo še negativne simptome shizofrenije, kot sta brezvoljnost in čustvena otopelost. Znaki zastrupitve z antipsihotiki so posledica njihovega delovanja na dopaminske, serotoninske, acetilholinske, histaminske, GABA in adrenergične receptorje alfa ter na hitre napetostno odvisne natrijeve kanale in kalijeve kanale. Znaki blage zastrupitve z antipsihotiki so somnolenca, mioza, ortostatska hipotenzija ter antiholinergični (suhe sluznice in koža, tahikardija, zastajanje seča in blata) in ekstrapiramidni znaki (distonija in tortikolitis). Znaki hude zastrupitve z antipsihotiki so nezavest, epileptični krči in zastoj dihanja. Možna je poikilotermija. V EKG-posnetku lahko vidimo podaljšano dobo QT in razširjen kompleks QRS ter motnje srčnega ritma. Zdravljenje zastrupitev z antipsihotiki je simptomatsko, specifičnega antidota ni. Ekstrapiramidne znake prekinemo z biperidenom in epileptične krče z diazepamom. Hipotenzijo zdravimo z infuzijo tekočine in noradrenalinom. Natrijev hidrogenkarbonat je učinkovit pri zdravljenju motene krčljivosti srčne mišice in širokih kompleksov QRS (19, 20).

2.3 ANTIDEPRESIVI

2.3.1 Zaviralci ponovnega privzema serotonina

Zaviralci ponovnega privzema serotonina (npr. citalopram in sertralin) zvišujejo raven serotonina. Znaki zastrupitve z zaviralci ponovnega privzema serotonina so somnolenca, koma, epileptični krči in odpoved dihanja. Nekateri zaviralci ponovnega privzema serotonina, npr. citalopram, lahko povzročijo razširitev kompleksa QRS, podaljšanje dobe QT in ventrikularno tahikardijo. Zaviralci ponovnega privzema serotonina, zlasti ob hkratnem zaužitju zaviralca encima monoaminoksidaze (maprotilin), lahko povzročijo življenjsko nevarni serotoninski sindrom, ki se kaže vmotnjah zavesti, hipertermiji, mioklonusu, motnjah vegetativnega živčevja (npr. znojenje in tahikardija) (21). Zdravljenje zastrupitev je simptomatsko, specifičnega antidota ni (19, 20).

2.3.2 Triciklični antidepresivi

Zastrupitev s tricikličnimi antidepresivi (npr. amitriptilinom) potekajo zelo podobno kot zastrupitve z antipsihotiki, le da se pri zastrupitvah s tricikličnimi antidepresivi ne pojavijo ekstrapiramidni znaki. Zdravljenje zastrupitev je simptomatsko, specifičnega antidota ni (19, 20).

2.4 ANTIEPILEPTIKI

2.4.1 Karbamazepin

Karbamazepin pri zastrupitvi deluje zavirajoče na možgane in povzroča antinikotinske in antiholinergične učinke ter podaljša neaktivnost napetostno odvisnih natrijevih kanalov. Blagi znaki zastrupitve s karbamazepinom so ataksija, nistagmus, oftalmoplegija, midriaza in tahikardija. Pri hudi zastrupitvi se pojavijo mioklonus, epileptični krči, koma, motnje srčnega ritma, zastoj dihanja in hipertermija. Pri zastrupitvi s karmabamazepinom se lahko znaki zastrupitve po prehodnem izboljšanju ponovno poslabšajo zaradi podaljšane absorpcije karbamazepina iz skupka tablet v prebavilih in enterohepatičnega kroženja karbamazepina ter presnavljanja v aktivni presnovek 10,11-epoksikarbamazepin. Pri zastrupitvi s karbamazepinom moramo zato učinkovito dekontaminirati prebavila in bolniku dati ponavljajoče odmerke aktivnega oglja, da preprečimo enterohepatično kroženje karbamazepina. Pri hudih zastrupitvah lahko karbamazepin odstranimo iz krvi tudi s hemodializo ali hemoperfuzijo. Specifičnega antidota ni (19, 20).

2.4.2 Valprojska kislina

Valprojska kislina zviša raven GABA, podaljša neaktivnost napetostno odvisnih natrijevih kanalov, zavre kalcijeve kanale tipa T in zmanjša produkcijo fosfoinozitolfosfata. Znaki zastrupitve z valprojsko kislino so slabost, bruhanje, zmedenost, nistagmus, ataksija, somnolenca, koma in odpoved dihanja. Pri zastrupitvah se lahko pojavijo tudi hipotenzija, tahikardija, podaljšana doba QT in paradoksni epileptični krči, podobno kot pri zastrupitvah z drugimi antiepileptiki. Valprojska kislina lahko povzroči tudi hiperamoniemijo in možganski edem ob normalnih jetrni funkciji. Vzrok hiperamoniemije ob normalnem delovanju jeter je vpletenost valprojske kisline v presnovni cikel sečnine. Valprojska kislina se v jetrnih celicah presnavlja z glukuronidacijo in oksidacijo beta ter v manjši meri z oksidacijo omega. Ob zastrupitvi

se zaradi povečane presnove valprojske kisline postopno zmanjšajo zaloge celičnega karnitina, ki je udeležen v oksidaciji beta valprojske kisline, kar preusmeri presnovo valprojske kisline v oksidacijo omega. Nastali presnovki oksidacije omega valprojske kisline zavirajo ključni encim presnovnega cikla sečnine, karbamoil-fosfat-sintetazo I, kar vodi v hiperamoniemijo. Zdravljenje zastrupitev z valprojsko kislino je simptomatsko, specifičnega antidota ni. V primeru pojava hiperamoniemije ob zastrupitvi z valprojsko kislino bolnike zdravimo z L-karnitinom, s čimer omogočimo oksidacijo beta valprojske kisline in zmanjšanje nastajanja amonijevega iona (19, 20, 22).

2.5 NESTEROIDNI ANTIREVMATIKI

Nesteroidni antirevmatiki (NSAR) so med najpogosteje uporabljanimi zdravili. Običajno jih predpisujemo zaradi bolečine, protivnetnega učinka in za znižanje telesne temperature. Znaki zastrupitve z NSAR so posledica inhibicije encima ciklooksigenaze (COX) in posledičnega zmanjšanega nastajanja prostaglandinov. Zastrupitve z NSAR so večinoma asimptomatske ali pa potekajo z blagimi prebavnimi težavami, kot so slabost, bruhanje in bolečina v trebuhu. Redkeje se pri zastrupitvi z NSAR pojavijo zaspanost, zmedenost, tinitus, nistagmus in ataksija. Zastrupitve z velikimi količinami nekaterih nesteroidnih antirevmatikov, npr. 100 gramiv ibuprofena ali naproksena, pa lahko povzročijo tudi epileptične krče, komo, ledvično in jetrno odpoved, presnovno acidozo, zastoj dihanja in srca. Zdravljenje zastrupitev z NSAR je le simptomatsko (npr. z zaviralci protonske črpalke), specifičnega antidota ni (19, 20).

2.6 ACETILSALICILNA KISLINA

Acetilsalicilna kislina je analgetik, antipiretik in deluje protivnetno. Acetilsalicilna kislina pri zastrupitvi stimulira dihalni center in povzroči hiperventilacijo s posledično respiratorno alkalozo. Pri zastrupljencu se ob hiperventilaciji razvijeta dehidracija in kompenzatorna presnovna acidoza. Presnovna acidoza se pri zastrupitvi z acetilsalicilno kislino dodatno poslabša zaradi odklopa oksidativne fosforilacije ter prekinitve presnove glukoze in maščobnih kislin. Zastrupitev z acetilsalicilno kislino lahko povzroči še možganski in pljučni edem zaradi povečanja prepustnosti kapilar. Toksični odmerek je 150 do200 mg/kg telesne mase. Zastrupitev z acetilsalicilno kislino povzroči bruhanje, zvonjenje v ušesih (tinitus), znojenje in upočasnjenost ter hitro in globoko dihanje. V laboratorijskih izvidih izstopa respiratorna alkaloza, ki je delno kompenzirana s presnovno acidozo. Pri hudi zastrupitvi se pojavijo nezavest, epileptični krči, hipoglikemija, hipertemija, pljučni edem in odpoved dihanja. Pri teh bolnikih pri analizi acidobaznega stanja najdemo respiratorno in presnovno acidozo. Zdravljenje je simptomatsko (npr. z zaviralci protonske črpalke), specifičnega antidota ni. Z natrijevim hidrogenkarbonatom lahko popravimo acidozo in hkrati alkaliziramo seč, s čimer pospešimo izločanje acetilsalicilne kisline. Pri hudih zastrupitvah lahko s hemodializo odstranimo acetilsalicilno kislino iz krvi in uredimo acidobazno ravnotežje (19, 20).

2.7 PARACETAMOL

Paracetamol je analgetik in antipiretik. Po zaužitju se 90 % paracetamola v jetrih konjugira z glukuronsko kislino in izloči preko ledvic. Preostalih 3 do8 % paracetamola se v jetrih presnovi v toksični presnovek N-acetil-1,4-benzokinonimin, ki se s pomočjo glutationa pretvori v netoksično merkapturno kislino in izloči v urinu. Pri zastrupitvi s paracetamolom nastane prevelika količina toksičnega N-acetil-1,4-benzokinonimina, ki preseže zalogo in detoksifikacijsko sposobnost glutationa. Nakopičeni N-acetil-1,4-benzokinonimin nato poškoduje jetrne in ledvične celice. Toksična količina paracetamola za odrasle je 6 do 7 g in za otroke 150 do 200 mg/kg telesne mase. Zastrupitev s paracetamolom najprej povzroči slabost in bruhanje, nato pa se v enem do treh dneh razvijeta akutna jetrna odpoved in v treh do petih dneh akutna ledvična odpoved. Znaki akutne jetrne odpovedi nastanejo bolečina pod desnim rebrnim lokom, zlatenica, krvavitve in motnja zavesti, vse do nezavesti. Akutna jetrna odpoved povzroči možganski edem, ki je glavni vzrok smrti. Zastrupitev s paracetamolom zdravimo z antidotom N-acetilcisteinom, ki je prekurzor za sintezo glutationa. Pri akutni jetrni odpovedi, ki se ne popravi ob zdravljenju z N-acetilcisteinom, se moramo pravočasno odločiti za presaditev jeter (19, 20).

2.8 OPIOIDNI ANALGETIKI

Opioidni analgetiki (npr. tramadol, fentanil, metadon) v možganih spodbujajo številne opioidne receptorje in s tem povzročijo sedacijo in zavrtje dihalnega centra. Smrt zaradi zastrupitve z opioidi je običajno posledica zastoja dihanja. Toksični odmerki različnih opioidov so različni, npr. fentanil ima lahko tudi 1000-krat večji učinek od morfina. Toksični odmerek opioida je odvisen tudi od razvite tolerance posameznika na opioide zaradi kroničnega uživanja analgetikov. Klinična slika blage zastrupitve z opioidi vključuje zaspanost in upočasnjenost, ozki zenici, slabost, bruhanje, znižan krvni tlak in upočasnjen pulz ter ohlapno mišičevje.

Pri hudi zastrupitvi z opioidi nastopita nezavest in dihalna odpoved, ki se lahko konča z zastojem dihanja in smrtjo. Zastrupitve z opioidnimi analgetiki lahko povzročijo tudi epileptične napade (npr. tramadol) in podaljšano dobo QT z motnjami srčnega ritma (npr. metadon) ter moteno krčljivost srčne mišice. Pri zdravljenju zastrupitev z opioidi moramo čim hitreje poskrbeti za predihavanje in oksigenacijo zastrupljencev. Uporabimo lahko specifičen antidot naloksON, ki je kompetitivni antagonist opioidnih receptorjev. Nezavestni zastrupljenci z dihalno odpovedjo se po intravenskem odmerku naloksona prebudijo in pričnejo dihati že v prvi minuti. Zastrupitev z opioidi lahko potrdimo s hitrimi imunskimi testi urina, vendar njihova raven v urinu ne sovpada s težo zastrupitve (19, 20).

2.9 ZAVIRALCI KALCIJEVIH KANALOV

Zaviralci kalcijevih kanalov zavirajo kalcijeve kanale tipa L v srčnomišičnih in žilnih gladkomišičnih celicah. Delujejo negativno inotropno s slabenjem krčenja srčnomišičnih celic, negativno kronotropno z upočasnjevanjem srčnega spodbujevalca v sinusno-preddvornem vozlu in negativno dromotropno z zaviranjem prevajanja preko preddvorno-prekatnega vozla. Zavrtje kalcijevih kanalov tipa L v gladkomišičnih celicah perifernih žil zmanjša njihov tonus, periferni žilni upor in povzroči padec krvnega tlaka. Klinična slika zastrupitve z zaviralci kalcijevih kanalov odseva želene terapevtske učinke zdravila, ki pa so bolj poudarjeni. Negativno inotropno, kronotropno in dromotropno delovanje zaviralcev kalcijevih kanalov vodi v zmanjševanje minutnega volumna srca, bradikardijo, atrioventrikularni blok, hipotenzijo in šok. K hipotenziji prispeva tudi periferna vazodilatacija, zlasti pri učinkovinah z bolj izraženim učinkom na žile. Zastrupljenci z zaviralci kalcijevih kanalov so pogosto tudi zmedeni in nemirni ter imajo moteno zavest in epileptične krče. V laboratorijskih izvidih izstopata presnovna acidoza in hiperglikemija. Na zastrupitev moramo pomisliti pri vseh bolnikih, ki so hipotenzivni in hkrati bradikardni, posebno če je na EKG viden sinusni zastoj ali blok AV in normalno širok kompleks QRS. Zdravljenje vključuje takojšnjo dekontaminacijo prebavil z izpiranjem želodca in v primeru zaužitja zdravil s počasnim sproščanjem tudi izpiranje črevesja. Vsi bolniki morajo prejeti aktivno oglje. Specifično zdravljenje vključuje kalcij, glukagon in inzulin, ki se je pokazal za posebno učinkovit antidot pri šokiranih bolnikih (23, 24). Običajno je potrebno tudi podporno zdravljenje s simpatomimetiki, ki pa ni vedno učinkovito. Če se bolnikovo stanje ne izboljša ob zdravljenju z zdravili, lahko uporabimo srčni spodbujevalnik, balonsko aortno črpalko in srčnožilni obvod (19, 20).

2.10 ZAVIRALCI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV BETA

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta delujejo na adrenergične receptorje $beta_1$ in/ali $beta_2$. Selektivnost za receptorje $beta_1$ in $beta_2$, predvsem za receptorje $beta_1$ pri atenololu, bisoprololu in metoprololu, pri zastrupitvah ni več izražena. Lipofilni zaviralci adrenergičnih receptorjev beta prehajajo krvnomožgansko pregrado in povzročajo motnje zavesti in krče (npr. propranolol). Zastrupitev lahko povzroči že 2- do 3-kratni terapevtski odmerek, posebna previdnost pa je potrebna pri zastrupitvah s pripravki s počasnim sproščanjem, kjer se klinična slika zastrupitve lahko pojavi šele po 6 do 12 urah. Zastrupitev z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta vodi v zmanjševanje minutnega volumna srca, bradikardijo, intraventrikularne in atrioventrikularne motnje prevajanja, hipotenzijo in šok. Zastrupitve lahko spremljajo tudi bronhospazem, hipoglikemija in hiperkaliemija. Bolnikom, ki so se zastrupili ali pa le sumimo, da so se zastrupili, izperemo želodec, damo aktivno oglje in, jim speremo črevesje z raztopino polietilenglikola, če so zaužili učinkovine s počasnim sproščanjem. Zastrupitev zdravimo z atropinom, glukagonom in simpatomimetiki. Glukagon ima pri zastrupitvah z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta inotropen in kronotropen učinek. Pri zdravljenju lahko izbiramo med različnimi simpatomimetiki, vendar je glede na farmakološke lastnosti najprimernejši začetni simpatomimetik dobutamin. Pri intraventrikularnih prevodnih motnjah in razširjenem kompleksu QRS na posnetku EKG damo bolniku natrijev hidrogenkarbonat. Če se bolnikovo stanje ne izboljša ob zdravljenju z zdravili, lahko uporabimo srčni spodbujevalnik, balonsko aortno črpalko in srčnožilni obvod (25, 19, 20).

2.11 ZAVIRALCI ANGIOTENZIN-KONVERTAZE IN ANTAGONISTI ANGIOTENZINSKEGA RECEPTORJA-II

Zaviralci angiotenzin-konvertaze zmanjšajo vazokonstrikcijo in delovanje aldosterona z zaviranjem encima, ki presnovi antiotenzin I v angiotenzin II. Antagonisti angiotenzinskih receptorjev II pa neposredno zavrejo delovanje angiotenzina II. Znak zastrupitve z zaviralci angiotenzin-konvertaze in antagonisti angiotenzinskega receptorja II je običajno le blaga in prehodna hipotenzija, ki jo odpravimo z infuzijo natrijevega klorida (19, 20).

2.12 ANTIDIABETIKI

2.12.1 Inzulin in inzulinski sekretagogi

Zastrupitev z inzulinom in peroralnimi inzulinskimi sekretagogi (sulfonilsečnine in glitinidi) povzroči hipoglikemijo. Mehanizem delovanja eksogenega inzulina je enak endogenemu inzulinu, le da je njegovo delovanje pri zastrupitvi podaljšano (26, 27). Hipoglikemijo lahko povzročijo tudi sulfonilsečnine (npr. gliklazid, glikvidon in glipizid), ker spodbujajo izločanje endogenega inzulina, izboljšajo občutljivost perifernih inzulinskih receptorjev in zmanjšajo glikogenolizo. Poleg tega lahko hipoglikemijo povzročijo še glitinidi (npr. repaglinid), ki prav tako sprožijo sproščanje endogenega inzulina. Ostali antidiabetiki (zaviralci glukozidaze alfa, tiazolindioni, inhibitorji dipeptidil peptidaze, analogi humanemu glukagonu podobnega peptida-1) ne spodbujajo sproščanja inzulina in ne povzročajo hipoglikemije ob zastrupitvi. Hipoglikemija se pri zastrupitvi pokaže najprej z adrenergičnimi znaki (znojenje, tremor in tahikardija) in nato z nevroglikopeničnimi znaki (lakota, zmedenost, meglen vid, nemir, agresivnost, nevrološki izpadi, epileptični krči in koma). Pri zastrupitvi z inzulinom, sulfonilsečninami ali glitinidi moramo pričeti zastrupljence čim hitreje zdraviti z infuzijo 50- ali 20-odstotne glukoze. Zastrupitve z inzulinom potrdimo z določitvijo povišane ravni inzulina ob normalni koncentraciji peptida C (19, 20).

2.12.2 Bigvanidi

Pri zastrupitvi z bigvanidi (npr. metforminom) nastane laktatna presnovna acidoza. Klinična slika zastrupitve z bigvanidi vključuje bruhanje, bolečino v trebuhu, drisko, Kussmaulovo dihanje, hipotermijo, hipotenzijo, somnolenco in komo. Zastrupitve z bigvanidi zdravimo z bikarbonatno hemodializo (19, 20).

2.13 ANTIHISTAMINIKI

Antihistaminiki so antagonisti receptorjev H_1 in jih uporabljamo predvsem za zdravljenje alergij. Zastrupitev z antihistaminiki povzroči antiholinergični sindrom: nemir, miozo, suhe sluznice, pordelo, toplo in suho kožo, zadrževanje urina in blata, tahikardije, tremor, halucinacije in delirij. Nekateri antihistaminiki lahko povzročijo motnjo zavesti, npr. komo. Zdravljenje je simptomatsko, specifičnega antidota ni. Antagonisti receptorjev H_2, ki zavirajo izločanje želodčne kisline, ne povzročajo znakov zastrupitve (19, 20).

3 SKLEP

V Sloveniji med zastrupitvami z zdravili prevladujejo zastrupitve z zdravili, ki delujejo na osrednje živčevje. Najpogostejše so zastrupitve z benzodiazepini. Zastrupitve z zdravili povzročijo največkrat motnjo zavesti. Za uspešno zdravljenje je pomembno, da poznamo njihovo toksikokinetiko in toksikodinamiko. Če si bolnikovega stanja ne znamo pojasniti, moramo pomisliti tudi na možnost zastrupitve z zdravili. Vse zastrupitve z zdravili moramo prijaviti v Register zastrupitev Republike Slovenije preko spletne strani http://kt.kclj.si (28).

4 LITERATURA

1. *Brvar M, Možina M. Zastrupitve z zdravili v Sloveniji. Zdrav Vestn 2008, 77: 39–45.*
2. *Kranjec P. Pregled zastrupitev z zdravili in drugimi snovmi, obravnavanih v urgentnih ambulantah Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana v letu 2012: diplomska naloga. Ljubljana, 2014.*
3. *Hovda KE, Bjornaas MA. Oslo 2003: a one year prospective study of 898 poisoned adults hospitalized in Oslo. XXV International Congress European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists 2005: 95–96.*
4. *Jamšek M, Možina M. Zastrupitve. In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, Černelč P, Koželj M. Interna medicina. Littera picta: Slovensko medicinsko društvo, 2011: 1529–1530.*
5. *Jamšek M, Pance I, Krejči F, Možina M. Prikaz samomorilnih zastrupitev, zdravljenih na Univerzitetnih internih klinikah Zaloška od leta 1980 do 1987. Med Razgl 1990; 29 Suppl 6: 143–147.*
6. *Hubin V, Feye F, Morelle J, Verschuren F, Hantson P, Thys P. Epidemiological characteristics of acute drug intoxications in suicidal attempts managed in an emergency-appended temporary hospitalization department. Clin Toxicol 2004; 42: 506.*
7. *Lawer JM, Thomas SHL. Patterns of intentional self-poisoning in adults. Clin Toxicol 2005; 43: 488–489.*
8. *Ilham SI, Sanae BS, Rhizlane ER, Mohammed BM, Rachida SR. Epidemiology profile of poisoning in Marocco. Clin Toxicol 2004; 42: 492–493.*
9. *Hatzitolios AI, Sion ML, Eleftheriadis NP, Toulis E, Efstratiadis G, Vartzopoulos D, et al. Parasuicidal poisoning treated in a Greek medical ward: epidemiology and clinical experience. Hum Exp Toxicol 2001; 20: 611–617.*
10. *Karlovešek ZM. Samomor in samomorilni poskus z zastrupitvijo. Med Razgl 1990; 29 Suppl 6: 111–125.*
11. *Mauri MC, Cerveri G, Volonteri LS, Fiorentini A, Colasanti A, Manfre S, et al. Parasuicide and drug self-poisoning: analysis of the epidemiological and clinical variables of the patients admitted to the Poisoning Treatment Centre (CAV), Niguarda General Hospital, Milan. Clin Pract Epidemol Ment Health 2005; 1: 5.*

12. Chmbers D, Day G. A Review and analysis of suicide prevention efforts in Ireland. Pogled 2004; 1: 48–59.
13. Marquet RL, Bartelds AI, Kerkhof AJ, Schellevis FG, van der Zee J. The epidemiology of suicide and attempted suicide in Dutch General Practice 1983-2003. BMC Fam Pract 2005; 4: 45.
14. Schwarz UI, Ruder S, Krappweis J, Israel M, Kirch W. Epidemiology of attempted suicide using drugs. An inquiry from the Dresden University Clinic. Dtsch Med Wochenschr 2004; 129: 1669–1673.
15. Zorko M, Roškar S, Marušič A. Novosti na področju raziskovanja samomora. Pogled 2003; 1: 9–11.
16. Beautrais AL. Suicides and serious suicide attempts: two populations or one? Psychological Medicine 2001; 31: 837–845.
17. Alsen M, Ekedahl A, Lowenhielm P, Nimeus A, Regnell G, Traskman-Bendz L. Medicine self-poisoning and the sources of the drugs in Lund, Sweden. Acta Psychiatr Scand 1994; 89: 255–261.
18. Caganova B, Plackova S, Kresanek J, Tumova I, Kuzelova M, Klobusicka Z. Epidemiology of psychotropic drug poisoning in Slovakia. Clin Toxicol. 2007; 45: 378–379.
19. Jamšek M, Možina M, Šarc L, Grenc D. Brvar M. Snovi, ki pogosteje povzročajo zastrupitve. In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, Černelč P, Koželj M. Interna medicina. Littera picta: Slovensko medicinsko društvo, 2011: 1564–1627.
20. Olson KR. Poisoning and drug overdose. McGraw-Hill, 2012.
21. Brvar M, Štajer D, Koželj G, Osredkar J, Možina M, Bunc M. Urinary serotonin level is associated with serotonin syndrome after moclobemide, sertraline and citalopram overdose. Clin toxicol 2007; 45: 458–460.
22. Ambrožič J, Brvar M, Bunc M. Unconsciousness due to hyperammonemia on association with valproic acid - two cases reports. Case Rep. Clin Pract Review 2007; 8: 32–35.
23. Bunc M, Možina H, Brvar M. Insulin as adjunctive therapy for calcium channel blocker toxicity. Slov kardiol 2005; 2: 130–135.
24. Brvar M, Možina H, Možina M, Bunc M. Zastrupitve z zaviralci kalcijevih. Zdrav Vestn 2005; 74: 239–243.
25. Kržišnik-Zorman S, Brvar M. Zdravljenje kardiogenega šoka pri zastrupitvah z zaviralci kalcijevih kanalčkov in adrenergičnih receptorjev beta. In: Voga G, Pernat A. 15. mednarodni simpozij intenzivne medicine, zbornik predavanj. Slovensko združenje za intenzivno medicino, 2006: 9–16.
26. Brvar M, Možina M, Bunc M. Prolonged hypoglycaemia after insulin lispro overdose. Eur J Emerg Med 2005; 12: 234–235.
27. Brvar M, Možina M, Bunc M. Poisoning with insulin glargine. J toxicol Clin toxicol 2005; 43: 219–220.
28. Pravilnik o sporočanju, zbiranju in urejanju podatkov o zastrupitvah na območju Republike Slovenije. Url RS 38/00, 02/01.

NEŽELENI UČINKI STATINOV

ADVERSE EFFECTS OF STATINS

AVTOR / AUTHOR:
Jurij Hanžel, dr. med.
prof. dr. Mišo Šabovič, dr. med.

Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: miso.sabovic@kclj.si

POVZETEK
Statini so ena izmed najbolj predpisovanih skupin učinkovin v preventivi srčno-žilnih bolezni. Koristi zdravljenja s statini dobro poznamo in nobenega dvoma ni, da zdravljenje zmanjša število srčno-žilnih dogodkov pri ogroženih posameznikih. Kot vse učinkovine imajo tudi statini neželene učinke, ki pa so razmeroma redki. Najpogostejše so mišične težave, povezane z jemanjem statinov. Redkejši so povišanje jetrnih encimov, pojav sladkorne bolezni tipa 2 pri ogroženih bolnikov in prehodne kognitivne motnje. Vloga farmacevta pri seznanjanju bolnika s koristmi in tveganji jemanja statinov je izredno pomembna. Farmacevt bolnika seznani z dejstvom, da je korist zdravljenja mnogo večja kot možnost pojava neželenih učinkov. Če bolnik navaja težave, ki bi bile lahko posledica neželenih učinkov, farmacevt bolnika napoti k izbranemu družinskemu zdravniku.

KLJUČNE BESEDE:
statini, neželeni učinki, zdravljenje

POVZETEK
Statins are the most commonly prescribed drugs for cardiovascular prevention. Benefits of statins are well known and there is no doubt that they reduce the incidence of cardiovascular events in individuals at risk. As all drugs, statins have adverse effects, which are relatively rare. Statin-associated muscle symptoms occur most frequently. Elevated liver enzymes, type 2 diabetes in at-risk individuals, and transient cognitive disorders occur rarely. The role of a pharmacist in presenting benefits and risks of statin treatment to patients is very important. A pharmacist should explain that benefits outweigh the risk of possible adverse effects. If the patient complains of symptoms, which could be the result of an adverse effect of statins, the pharmacist should refer them to their general practician.

KEY WORDS:
statins, adverse effects, treatment

1 UVOD

Statini oziroma zaviralci hidroksimetilglutaril-koencim A (HMG CoA)-reduktaze so temeljne učinkovine v primarni in sekundarni preventivi srčno-žilnih bolezni (1). Metaanaliza raziskav, v katere je bilo vključenih več kot 174.000 preiskovancev, je pokazala, da se je ob zmanjšanju koncentracije lipoproteina majhne gostote (LDL) za 1 mmol/l relativno tveganje za srčno-žilni dogodek zmanjšalo za 20 %, relativno tveganje za smrt pa za 10 % (2). Izsledki zadnjih raziskav potrjujejo osrednjo vlogo zniževanja vrednosti LDL v preprečevanju srčno-žilnih dogodkov (3).

Statini so varna zdravila. Ker jih prejema veliko število bolnikov, zdravljenje pa je dolgotrajno, lahko tudi neželeni učinki, ki se pojavijo v majhnem odstotku, prizadenejo veliko absolutno število bolnikov. Neželeni učinki so praviloma blagi, vzročno povezavo s statini pa je pogosto težko dokazati (4). Njihovi mehanizmi so večinoma nejasni, četudi domnevajo, da so posledica pomanjkanja stranskih produktov sintezne poti holesterola, ki zaradi inhibicije HMG-CoA-reduktaze ne nastajajo.

Možne neželene učinke moramo dobro poznati, saj so nemalokrat vzrok opustitve jemanja statinov, kar ima lahko ob visoki ravni srčno-žilne ogroženosti usodne posledice. Obenem moramo biti pozorni na razhajanja med podatki, pridobljenimi v randomiziranih kontroliranih raziskavah, in tistimi iz populacijskih registrov. Pogostost neželenih učinkov je v prvi skupini praviloma manjša. V teh raziskavah je težko predvideti in učinkovito beležiti vse neželene učinke, iz njih pa velikokrat izločijo nekatere podskupine, pri katerih je tveganje za pojav neželenih učinkov večje. Kljub naštetim pomanjkljivostim kontrolna skupina v teh raziskavah omogoča kritično presojo pogostosti posameznih neželenih učinkov. To je hkrati pomanjkljivost podatkov iz registrov, ki so boljši za spremljanje redkejših neželenih učinkov v celotni populaciji (5).

V prispevku predstavljamo trenutno vedenje o neželenih učinkih statinov, s poudarkom na mišicah, jetrih, sladkorni bolezni tipa 2 in kognitivnih motnjah. Predstavljamo posamezne neželene učinke, njihovo pogostost in ukrepe ob njihovem pojavu.

2 STATINI IN MIŠICE

Najpogosteje opisovani neželeni učinki statinov so simptomi, povezani z mišicami (4). Ocene o pogostosti se razlikujejo med randomiziranimi in opazovalnimi raziskavami: v prvih se ti simptomi pojavljajo pri 1 % bolnikov, v drugih pa pri približno 10 % (6). Iz randomiziranih raziskav so namreč izključeni bolniki z največjim tveganjem za pojav neželenih učinkov in tisti, ki so že imeli s statini povezane mišične težave. Bolniki čutijo bolečine v proksimalnih mišicah rok (ramenski obroč in nadlahti) in nog (stegna), lahko tožijo tudi o mišični šibkosti ali okorelosti. Natančne definicije se med posameznimi raziskavami sicer nekoliko razlikujejo, vendar v splošnem ločimo štiri oblike.

Miopatija je splošen pojem, ki obsega mišične težave, ki so ali niso povezane z jemanjem statinov in se klinično kažejo z mišično šibkostjo in ne z bolečinami. Pri s statini povzročenih mišičnih težavah z izrazom miopatija mislimo na vse pojavne oblike oz. katero koli od naštetih (mialgija, miozitis, rabdomioliza). Omenjene izraze pogosto uporabljajo neustrezno, kar včasih otežuje ustrezno vrednotenje, razlage in ukrepanje. Pri mialgiji bolniki navajajo bolečine, mišično slabost ali mišično okorelost, stopnja serumske aktivnosti kreatin-kinaze pa je v normalnem območju ali blago povišana. Pri miozitisu bolečine spremlja povišana stopnja aktivnosti kreatin-kinaze, ki vsaj za desetkrat presega zgornjo mejno vrednost. Miozitis lahko zanesljivo potrdimo le z biopsijo mišice, saj gre za patohistološko in ne klinično diagnozo. Najresnejši neželeni učinek je rabdomioliza, pri kateri je stopnja aktivnosti kreatin-kinaze povišana za vsaj 40-krat, pridružena je tudi okvara ledvic, lahko pa tudi drugih organov (4). Na srečo gre za izjemno redek zaplet. Ugotavljajo, da so s statini povezane mišične težave pogostejše pri bolnikih, ki so seznanjeni s tem možnim zapletom. Te informacije bolniki običajno preberejo v navodilu za uporabo.

V metaanalizah randomiziranih kontroliranih raziskav je bilo tveganje za rabdomiolizo pri bolnikih, zdravljenih s statini, za 0,01 % večje kot v kontrolni skupini (4). Več primerov rabdomiolize so ugotovili pri večjih odmerkih statinov in pri bolnikih, ki so poleg statinov jemali zdravila, ki prek interakcij povečujejo tveganje za rabdomiolizo. Izmed posameznih statinov je bilo tveganje nesorazmerno večje pri cerivastatinu, zaradi česar je bil leta 2001 zelo odmevno umaknjen s tržišča. Tveganje za biokemijsko potrjen miozitis je bilo v metaanalizah v primerjavi s kontrolno skupino večje za 0,05 %, medtem ko statistično pomembnih razlik v pojavnosti mialgije med skupinama ni bilo. V edini raziskavi doslej, ki je proučevala vpliv statinov na mišično moč, negativnega učinka niso opazili (7). Vnovič poudarjamo, da so zapleti v klinični praksi pogostejši, kot bi lahko sklepali iz randomiziranih raziskav, saj populacija ni tako izbrana kot v slednjih.

Klinično diagnozo otežujeta subjektivno doživljanje mišičnih simptomov in odsotnost validiranih vprašalnikov za njihovo ocenjevanje, vzročno povezanost s statini pa je v praksi težko zanesljivo dokazati (8, 9). Velik delež mišičnih simptomov po uvedbi statinov z njimi najverjetneje ni vzročno povezan. V nedavno objavljeno dvojno slepo randomizirano raziskavo so vključili 120 bolnikov, ki so po uvedbi statinov navajali težave z mišicami. V uvodnem delu so bolniki osem tednov prejemali bodisi 20 mg simvastatina bodisi placebo, po štiritedenskem premoru pa so jim terapijo zamenjali za nadaljnjih osem tednov. Težave po simvastatinu, ne pa po placebu, je imelo 36 % bolnikov, medtem ko je 29 % navajalo bolečine po placebu, ne pa po simvastatinu, 17,5 % jih je imelo težave ves čas, 17,5 % pa sploh ne (10). To ugotovitev podpirajo tudi spoznanja drugih raziskav, po katerih velik del bolnikov ponovno uvedbo istega statina po krajšem premoru prenese brez težav (4).

Enotnega protokola za obravnavo bolnika z mišičnimi simptomi ob jemanju statinov, ki bi temeljil na dokazih, sicer ni, so pa leta 2015 izšla priporočila Evropskega združenja za kardiologijo (ESC, *European Society of Cardiology*) (9). Ob pojavu neželenih mišičnih simptomov naj bi zdravnik izključil druge vzroke za simptome, preveril indikacijo za predpis statinov in preveril dejavnike tveganja za pojav mišičnih težav. Mednje med drugim prištevajo ženski spol, višjo starost, majhen indeks telesne mase, akutno okužbo, kronično ledvično bolezen, hipotiroidizem, intenzivno telesno dejavnost in jemanje zdravil, ki preko interakcij zvečujejo koncentracijo statinov.

Nato je treba določiti stopnjo aktivnosti kreatin-kinaze, ki je v večini primerov normalna. Če je nižja od štirikratnika zgornje mejne vrednosti, se lahko ob upoštevanju srčno-žilnega tveganja in pogovora z bolnikom odločimo za dvo- do štiritedensko prekinitev zdravljenja. Če so po prekinitvi težave še vedno prisotne, domnevamo, da niso povezane s statinom in lahko zdravljenje nadaljujemo z isto učinkovino v nespremenjenem odmerku. Če težave izzvenijo, jih lahko pripišemo jemanju statina, zato zdravljenje nadaljujemo z drugim statinom v običajnem odmerku. Ob ponovitvi težav z novim statinom predpišemo še tretjo učinkovino, najpogosteje atorvastatin ali rosuvastatin, v majhnem odmerku. Možni rešitvi sta tudi »vikend pavze« ali odmerjanje vsak drugi dan. Če se težave ponovijo tudi po tretjem statinu in ob prenehanju izzvenijo, govorimo o statinski intoleranci. Takšen bolnik potrebuje zdravljenje z drugimi, nestatinskimi hipolipemiki.

Če stopnja aktivnosti kreatin-kinaze presega štirikratnik zgornje mejne vrednosti in ima bolnik mišične težave, zdravljenje prekinemo za šest tednov in medtem spremljamo aktivnost kreatin-kinaze in mišične simptome. V večini primerov težave izzvenijo, bolniku uvedemo drug statin v manjšem odmerku in razmislimo o intermitentnem odmerjanju. Pri porastu nad desetkratnik zgornje mejne vrednosti moramo zaradi tveganja za nastanek rabdomiolize zdravljenje takoj prekiniti. Bolnika natančno spremljamo več tednov in nato poskusimo z uvedbo drugega statina v manjšem odmerku.

Za lajšanje blagih ali zmernih mišičnih simptomov nekateri priporočajo dodajanje koencima Q10. Kljub posameznim obetavnim raziskavam trenutno ni dokazov, da bi bilo to koristno za preprečevanje in zdravljenje katerih koli mišičnih simptomov (11).

3 STATINI IN JETRA

Neželeni učinki statinov na jetra se najpogosteje kažejo s povišanjem aminotransferaz. V metaanalizi raziskav, v katere so vključili 49.000 bolnikov, so se med zdravljenjem aminotransferaze povišale nad trikratnik zgornje mejne vrednosti pri 1,14 % bolnikov, povišanje v kontrolni skupini so opazili pri 1,05 % (12). Verjetnost za pojav patoloških izvidov jetrnih testov narašča z odmerkom statina, ni pa odvisna od stopnje znižanja LDL (13). V randomiziranih raziskavah nikoli niso zabeležili akutne jetrne odpovedi, med letoma 1987 in 2000 pa so opisali 30 primerov jetrne odpovedi, ki bi lahko bila povezana z jemanjem statinov (4, 14, 15). Tveganje za jetrno odpoved je tako praktično enako kot v splošni populaciji.

Pri povišanju aminotransferaz do trikratnika zgornje mejne vrednosti ob normalni koncentraciji celokupnega bilirubina ni razloga, da bi prekinili zdravljenje (16). Zvišanje po uvedbi je največkrat prehodno in izzveni brez dodatnih ukrepov. Ob hkratnem povišanju ravni bilirubina ali če aminotransferaze presegajo trikratnik zgornje mejne vrednosti, je treba zdravljenje prekiniti in pričeti s poglobljeno diagnostiko, ob upoštevanju, da patoloških jetrnih testov ne smemo avtomatično pripisati uvedbi statinov. Po ameriških priporočilih je smiselno določiti vrednosti jetrnih encimov ob uvedbi statina, medtem ko redno spremljanje v odsotnosti težav ni upravičeno (15). V Evropi jasnih priporočil ni. Bolniki s steatozo jeter imajo pogosto nekoliko zvišane jetrne teste, vendar praviloma za manj kot trikrat nad zgornjo mejo. Zvišane vrednosti niso kontraindikacija za uvedbo statinov, saj so ti bolniki običajno še bolj ogroženi za srčno-žilne dogodke (16). Tudi bolnike, ki imajo stabilno jetrno bolezen (npr. kronični hepatitis B v stabilni fazi) in so zelo ogroženi za srčno-žilne dogodke, lahko varno zdravimo, vendar moramo večkrat kontrolirati vrednosti jetrnih encimov in upoštevati možne interakcije s protivirusnimi učinkovinami, kot so pegiliran interferon, nukleotidni/nukleozidni analogi in zaviralci proteaze.

4 STATINI IN SLADKORNA BOLEZEN TIPA 2

Povezavo med jemanjem statinov in pojavom sladkorne bolezni tipa 2 so dokazali v več randomiziranih raziskavah. V metaanalizi raziskav z 91.000 bolniki se je sladkorna bolezen pojavila pri 4,9 % bolnikov, zdravljenih s statini, in pri 4,5 % tistih, ki so prejemali placebo (17). To pomeni, da na vsakih 250 bolnikov, ki prejemajo statin, diagnosticiramo en dodaten primer sladkorne bolezni tipa 2. Tveganje za pojav sladkorne bolezni narašča s predpisanim odmerkom in trajanjem zdravljenja (18).

Treba se je zavedati in s tem po potrebi tudi seznaniti bolnike, da je bila v raziskavah korist preprečevanja srčno-žilnih dogodkov večja od škode zaradi dodatnih primerov sladkorne bolezni. V raziskavi JUPITER so imeli vsi bolniki, ki so zboleli za sladkorno boleznijo, vsaj en dejavnik tveganja (debelost, metabolni sindrom, mejno bazalno glikemijo, glikiran hemoglobin nad 6 %), z naraščajočim številom dejavnikov tveganja je rasla tudi verjetnost za pojav sladkorne bolezni (19). Raziskav, ki bi ciljano proučevale vpliv statinov na urejenost že diagnosticirane sladkorne bolezni, je sicer malo, vendar kažejo, da je vpliv izjemno majhen (20).

Kljub večjemu tveganju posebni ukrepi ob predpisu statina niso potrebni. Odločitev za kontrole koncentracije glukoze naj temelji na dejavnikih tveganja za razvoj sladkorne bolezni pri posameznem bolniku.

5 STATINI IN KOGNITIVNE FUNKCIJE

Na osnovi posameznih poročil o primerih in serijah primerov je ameriška Agencija za hrano in zdravila (FDA, *Food and Drug Administration*) izdala opozorilo, da se ob jemanju statinov lahko pojavita izguba spomina in zmedenost. Opisane težave naj bi bile blage in so z opustitvijo statinov izzvenele (4).

Dve randomizirani raziskavi, v katerih so kot izid ocenjevali kognitivno funkcijo med zdravljenjem s statini pri starejših bolnikih, negativnega vpliva nista dokazali (4). Kasnejša metaanaliza ni dokazala vpliva statinov na pojavnost Alzheimerjeve bolezni, drugih vrst demence ali blage kognitivne motnje, statini tudi niso vplivali na pozornost, delovni in vidni spomin ter izvršilne funkcije (21). Na podlagi prijav neželenih učinkov pri FDA so avtorji izračunali pogostost tovrstnih neželenih učinkov še za dve učinkovini, ki ju pogosto uporabljamo pri srčno-žilnih boleznih, in sicer losartan ter klopidogrel. Pogostost neželenih učinkov, povezanih s kognitivno funkcijo, je bila podobno majhna kot pri statinih, vendar zanju FDA posebnega opozorila ni nikoli izdala. Zaradi majhnega števila randomiziranih raziskav je moč dokazov, zbranih s to metaanalizo, zmerna, njene izsledke moramo zato vrednotiti pazljivo. Nekatere raziskave kažejo celo na možnost ugodnega učinka statinov na kognitivne funkcije, vendar je o zaključkih še preuranjeno sklepati (22).

Najnovejša objavljena raziskava s tega področja je retrospektivna kohortna raziskava, ki temelji na podatkih iz ambulant britanskih družinskih zdravnikov, zbranih v obdobju 26 let (23). V njej so primerjali bolnike, zdravljene s statini, bolnike, zdravljene z drugimi zdravili za dislipidemijo, ter bolnike, ki teh zdravil niso prejemali. V primerjavi z bolniki, ki niso prejemali nobenih zdravil za dislipidemijo, je bila pogostost akutne izgube spomina v prvih 30 dneh po uvedbi statina štirikrat večja. Zanimivo je, da so podobno ugotovili tudi ob primerjavi s skupino bolnikov, ki je prejemala druge vrste hipolipemikov. Za to sta možni dve razlagi: da imajo vsi hipolipemiki, ne glede na molekulsko strukturo, negativen vpliv na kognitivno funkcijo ali da je na rezultate vplivala neke vrste pristranost. Tri skupine pacientov so se med seboj razlikovale že v izhodišču, kar pa bi kljub primernim korekcijam lahko vplivalo na veljavnost rezultatov. Po uvedbi novega zdravila bolniki tudi pogosteje obiskujejo svojega zdravnika, s čimer se poveča verjetnost postavitve diagnoze izgube spomina, četudi je nepovezana z uvedbo statina.

Izsledki te raziskave opozarjajo, da o učinkih statinov na kognitivne funkcije še ni vse znano in bodo za dokončne odgovore potrebne še številne raziskave. Kljub temu se zdi, da so statini tudi na tem področju varni.

6 SKLEP

Število bolnikov, ki jemljejo statine, je veliko in še vedno narašča. Bolniki se z vprašanji o neželenih učinkih in učinkovitosti statinov pogosto obrnejo na farmacevte. Želimo

poudariti, da je v takih primerih najbolj smiselno in pravilno, da farmacevt bolniku razloži, da so koristi zdravljenja mnogo večje od morebitnih neželenih učinkov, ki so opisani v navodilu za uporabo. Če bolnik navaja težave, ki jih farmacevt prepozna kot možen neželeni učinek, naj ga slednji usmeri k lečečemu zdravniku družinske medicine.

7 LITERATURA

1. *Manigault KR, Lewis KA. Pharmacist's role in cholesterol management: addressing challenges and barriers. J Pharm Pract 2015; 28: 35–43.*
2. *Fulcher J, O'Connell R, Voysey M et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. Lancet 2015; 385 (9976): 1397–1405.*
3. *Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. New Engl J Med 2015; 372: 2387–2397.*
4. *Desai CS, Martin SS, Blumenthal RS. Non-cardiovascular effects associated with statins. BMJ 2014; 349: g3743.*
5. *Macedo AF, Taylor FC, Casas JP et al. Unintended effects of statins from observational studies in the general population: systematic review and meta-analysis. BMC Medicine 2014; 12: 51.*
6. *Ahmad Z. Statin intolerance. Am J Cardiol 2014; 113: 1765–1771.*
7. *Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS et al. Effect of statins on skeletal muscle function. Circulation 2013; 127: 96–103.*
8. *Taylor BA, Thompson PD. Muscle-related side-effects of statins. Curr Opin Lipidol 2015; 26: 221–227.*
9. *Stroes ES, Thompson PD, Corsini A 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: 1012–1022.*
10. *Taylor BA, Lorson L, White CM et al. A randomized trial of coenzyme Q10 in patients with confirmed statin myopathy. Atherosclerosis 2015; 238: 329–335.*
11. *Banach M, Serban C, Sahebkar A et al. Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. Mayo Clin Proced 2015; 90: 24–34.*
12. *de Denus S, Spinler SA, Miller K et al. Statins and liver toxicity: a meta-analysis. Pharmacotherapy 2004; 24: 584–591.*
13. *Alsheikh-Ali AA, Maddukuri PV, Han H et al. Effect of the magnitude of lipid lowering on risk of elevated liver enzymes, rhabdomyolysis, and cancer: insights from large randomized statin trials. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 409–418.*
14. *Cohen DE, Anania FA, Chalasani N. An assessment of statin safety by hepatologists. Am J Cardiol 2006; 97: 77C–81C.*
15. *Herrick C, Bahrainy S, Gill EA. Statins and the Liver. Cardiol Clin. 2015; 33: 257–265.*
16. *Bays H, Cohen DE, Chalasani N et al. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. J Clin Lipidol 2014; 8: S47–57.*
17. *Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet. 2010; 375: 735–742.*
18. *Preiss D, Seshasai SRK, Welsh P et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. JAMA 2011; 305: 2556–2664.*
19. *Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. Lancet 2012; 380: 565–571.*
20. *Maki KC, Dicklin MR, Baum SJ. Statins and Diabetes. Cardiol Clin. 2015; 33: 233–243.*
21. *Richardson K, Schoen M, French B et al. Statins and cognitive function: a systematic review. Ann Intern Med 2013; 159: 688–697.*
22. *Power MC, Weuve J, Sharrett AR et al. Statins, cognition, and dementia—systematic review and methodological commentary. Nat Rev Neurol 2015; 11: 220–229.*
23. *Strom BL, Schinnar R, Karlawish J et al. Statin Therapy and Risk of Acute Memory Impairment. JAMA Internal Medicine 2015; 175 (8): 1399–1405.*

HIALURONSKA KISLINA – NARAVNA UČINKOVINA ZA VLAŽENJE IN ZAVIRANJE ZNAKOV STARANJA KOŽE

HYALURONIC ACID – NATURAL MOISTURIZING AND ANTI-AGEING INGREDIENT

AVTOR / AUTHOR:
Klara Kravos
prof. dr. Mirjana Gašperlin, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za Farmacijo, UN Kozmetologija, Aškerčeva 7, Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: kravos.klara@gmail.com

POVZETEK

Hialuronska kislina, ki jo zasledimo tudi pod imenom hialuronan, je naravna molekula, ki je fiziološko prisotna po celotnem telesu, tudi v koži. Gre za polimerno molekulo, ki jo čedalje več uporabljamo v negovalnih kozmetičnih in farmacevtskih izdelkih kot kozmetično aktivno sestavino. Ima najrazličnejše vloge, v članku se bomo osredotočili na vlažilni učinek in posledično upočasnjevanje oziroma prikrivanje znakov staranja.

KLJUČNE BESEDE:
hialuronska kislina, vlaženje, izdelki za zaviranje staranja

ABSTRACT

Hyaluronic acid, also known as hyaluronan, is a naturally occurring molecule, that is physiologically present in the entire body, including the skin. It is a polymeric molecule, which is increasingly used in skin-care cosmetic products and pharmaceutical care products as an active ingredient. Hyaluronic acid has many different roles in skin care products, the article is focused on its moisturizing effect and slowing down or camouflaging the signs of aging.

KLJUČNE BESEDE:
hyaluronic acid, hydratation, anti-ageing products

1 UVOD

Koža je največji človeški organ, ki preko različnih funkcij komunicira z okoljem. Koža je celotno življenje izpostavljena različnim zunanjim dejavnikom (ekstrinzično staranje), kot so ultravijolično sevanje, izpušni plini, spremembe temperature okolja, in notranjim dejavnikom (intrinzično staranje), kot so hormonske spremembe, obrazna mimika, izguba vode in zmanjšana sinteza različnih bioloških molekul. Zaradi omenjenih dejavnikov se njen videz in funkcionalnost s časom spreminjata, koža se postopno stara (1). V koži se odvija mnogo procesov, ki skrbijo, da kljub naštetim dejavnikom vsi fiziološki procesi normalno potekajo, izpostavili bi predvsem vezavo vode in s tem ustrezno navlaženost kože, ki je pomembna za to, da je koža napeta in gladka. Ena izmed pomembnejših molekul, ki je vpletena v te procese, je hialuronska kislina (HA), ki je fiziološko prisotna molekula po celotnem telesu. Na znake staranja lahko vplivamo tudi s kozmetičnimi ali dermatološkimi izdelki, ki vsebujejo hialuronsko kislino, pridobljeno iz različnih virov (2).

2 KEMIJSKA STRUKTURA HIALURONSKE KISLINE

Odkritje hialuronske kisline sega v leto 1934, ko sta Karl Mayer in njegov sodelavec John Palmer iz steklovine očesa izolirala do takrat nepoznano snov in jo poimenovala hialuronska kislina. Ime izvira iz uronske kisline in besede *hyalos*, ki je grškega izvora in pomeni steklo. Kemijsko zgradbo hialuronske kisline so razvozlali 20 let po izolaciji. Gre za polimerno anionsko glikozaminoglikansko molekulo, sestavljeno iz ponavljajočih se disaharidnih enot, sestavljenih iz D-glukuronske kisline in *N*-acetilglukozamina, ki so med seboj povezane z alternirajočimi glikozidnimi vezmi β-1,4 in β-1,3 (3). Sekundarno in terciarno strukturo HA stabilizirajo vodikove vezi in hidrofobne interakcije, supramolekularno strukturo pa sestavljajo posamezne vzporedno urejene molekule HA, ki tvorijo tubularne ali ploščate strukture. Prostorska urejenost sladkorjev, ki sestavljajo HA, je podobna glukozi. Manjše skupine, na primer vodikovi ioni, so na sterično manj ugodnih aksialnih položajih. Večje skupine, na primer hidroksilne in ostanki karboksilnih skupin, pa so na sterično ugodnejših ekvatorialnih položajih, molekuli HA pa s tem dajejo polaren značaj. Tako organizirana struktura omogoča HA tudi dobro sterično in energijsksko stabilnost. Polarna supramolekularna struktura HA torej predstavlja kompleksno organizirano mrežo, ki omogoča, da se v molekulo HA vključijo tudi do 1000-krat večje količine vode, kot je masa molekule HA. Zaradi tega HA pripisujemo dobre hidratacijske lastnosti, tako v kozmetičnih izdelkih kot v telesu samem (2).

Normalno se HA v telesu pojavlja v obliki linearne molekule, katere molekulska masa lahko znaša tudi več miljonov Daltonov (Da) – ena disaharidna enota predstavlja približno 400 Da, disaharidnih enot pa lahko molekula HA vsebuje več kot 10.000 (2).

3 HIALURONSKA KISLINA V KOŽI

Hialuronska kislina ima v telesu mnogo pomembnih bioloških funkcij, ki so odvisne predvsem od molekulske mase HA. V živih organizmih poteka sinteza z encimi hialuronansintazami. Ti encimi katalizirajo sintezo z izmeničnim dodajanjem D-glukuronske kisline in *N*-acetilglukozamina na nastajajočo verigo. Od količine disaharidnih enot, ki jih vsebuje končna molekula HA, je odvisna njena končna molekulska masa (2). HA z veliko molekulsko maso, ki znaša več kot 5×10^5 Da deluje antiangiogeno in imunosupresivno ter zapolnjuje prostor med celicami. HA z molekulsko maso med 2×10^4 in 10^5 Da je vpletena v ovulacijo, embriogenezo in je pomembna pri celjenju ran. HA z majhno molekulsko maso (6×10^3 do 2×10^4 Da) pa deluje vnetno, imunostimulatorno in angiogeno.

V telesu imamo tudi različne mehanizme, ki HA odstranjujejo, lahko gre za encimsko razgradnjo, predvsem s hialuronidazami, ali pa neencimsko razgradnjo z radikali (4). Ocenili so, da ima hialuronska kislina razpolovni čas v koži približno 24 ur, v drugih delih telesa pa lahko tudi do 70 dni (10). Če želimo razumeti, kaj se dogaja s HA pri procesu staranja, je pomembno, da vemo, kje v koži se nahaja, kakšna je njena vloga in kako komunicira z okoljem (3).

Hialuronsko kislino najdemo v koži v zgornjih dveh plasteh, ki jih imenujemo usnjica in povrhnjica (5). Omenjeni plasti sta sestavljeni iz različnih celic in zunajceličnega ogrodja. Slednjega sestavljajo pretežno strukturni proteini, kot sta kolagen in elastin, vsebuje pa tudi glikoproteine, proteoglikane in glikozaminoglikane (hialuronsko kislino) (2). Koža vsebuje več kot 50 % celotne količine hialuronske kisline v telesu. Glavna vloga hialuronske kisline v zunajceličnem ogrodju kože je, da veže vodo in s tem ohranja kožo navlaženo ter posledično bolj napeto (1).

4 EPIDERMALNA HIALURONSKA KISLINA

Dolgo časa so znanstveniki menili, da se hialuronska kislina nahaja le v usnjici kože (v dermisu), pred nedavnim pa so s pomočjo naprednih analiznih tehnik ugotovili, da je tudi v povrhnjici (epidermisu) (2). Epidermis je sestavljen iz več plasti, delimo ga na živi del in metabolno neaktivno (»mrtvo«) plast, ki jo imenujemo rožena plast (*stratum corneum*). Glavne celice v živem delu povrhnjice so keratinociti, v njej pa so prisotni tudi melanociti in Langerhansove celice. Prva plast povrhnjice, ki jo od usnjice loči bazalna membrana, je bazalna plast (5).

V tej plasti najdemo hialuronsko kislino znotrajcelično, znanstveniki predvidevajo, da je vpletena v celični cikel keratinocitov. Keratinociti iz bazalne plasti dozorevajo in po-

tujejo proti vrhnjim plastem kože, pri čemer se določena količina hialuronske kisline izloči v prostore med celice. Zunajcelična hialuronska kislina v teh plasteh je domnevno vpletena v proces luščenja celic na površini kože. V procesu diferenciacije keratinocitov celice dozorevajo, za kar so pomembni mnogi dejavniki, med drugim tudi lamelarna telesca, ki vsebujejo različne snovi. Lamelarna telesca so v granulozni plasti v keratinocitih in izločajo lipide v višje plasti kože. Zadnja plast kože je rožena plast, ki je sestavljena iz dozorelih celic, korneocitov in lipidov, takšna struktura predstavlja bariero za snovi, da bi prehajale iz kože ali vanjo. Izločanje lipidov v granulozni plasti je zelo pomemben dejavnik, ki preprečuje izgube vode vezane na hialuronsko kislino iz globljih plasti kože in jo s tem ohranja ustrezno navlaženo in vitalno (2).

3.2 DERMALNA HIALURONSKA KISLINA

Večje količine hialuronske kisline so v dermisu, kjer jo sintetizirajo fibroblasti. Usnjico sestavlja zgornja papilarna plast, ki vsebuje več hialuronske kisline kot spodnja retikularna plast. Hialuronska kislina v povrhnjici je v stiku samo s celicami, med katerimi se nahaja, v usnjici pa so poleg celic še žilni in živčni pleteži ter limfni sistem, kar pomeni, da lahko iz usnjice vstopa v krvni in limfni obtok in se tako raznese po celotnem telesu oziroma obratno (2). V usnjici opravlja hialuronska kislina različne vloge: uravnava količino vode in posledično osmozni tlak, vpliva na tok ionov in z elektrostatskimi interakcijami stabilizira različne kožne strukture (1). Iz kozmetičnega vidika je pomembno predvsem uravnavanje količine vode. Omenili smo že, da hialuronska kislina v svojo strukturo veže velike količine vode, posledica tega je povečanje voluminoznosti usnjice, kar se navzven kaže kot bolj napeta in gladka koža (2).

4 STARANJE KOŽE IN HIALURONSKA KISLINA

Staranje je kompleksen proces, ki je odvisen od dveh biološko neodvisnih procesov. Prvi proces je prirojeno kronološko staranje, ki ga imenujemo tudi notranje oziroma intrinzično staranje. Povzročajo ga notranji dejavniki, je genetsko pogojeno in ga ne moremo preprečiti; samo vplivamo lahko na izražene simptome in ga s tem upočasnimo. Drugi proces je staranje pod vplivom zunanjih dejavnikov, ki ga imenujemo ekstrinzično oziroma zunanje staranje, najpogosteje zaradi vpliva ultravijoličnega sevanja, zato velikokrat takšno staranje imenujemo tudi fotostaranje (1).

4.1 KRONOLOŠKO STARANJE

Kronološko staranje je povezano predvsem s hormonskimi spremembami, ki se pojavijo s staranjem telesa. Pomanjkanje estrogenih in androgenih hormonov privede do povečane razgradnje kolagena in elastina, atrofije povrhnjice, izgube vode in nastanka gub (1). Poleg tega celice niso več zmožne proizvajati tolikšnih količin hialuronske kisline, s čimer se zmanjša vsebnost le-te v usnjici in povrhnjici (2). Dejavnik, ki je skupen notranjemu in zunanjemu staranju, so reaktivne kisikove spojine in oksidativni stres, ki ga ti povzročajo, če so prisotni v prevelikih količinah (1). Reaktivne kisikove spojine v telesu stalno nastajajo v manjših količinah pri normalni celični presnovi in sintezni nekaterih hormonov. Problem se pojavi pri nekaterih boleznih, na primer pri sladkorni bolezni ali raku, in pri intenzivni telesni obremenitvi, kar poveča celično presnovo in posledično nastajanje reaktivnih kisikovih spojin, ki pospešujejo proces staranja (6).

Klinični znaki, povezani z zgoraj naštetimi dejavniki, ki povzročajo kronološko staranje, so: atrofija povrhnjice, spremembe, povezane s pigmentacijo kože, in pojav plitkih gub in linij. Pogosto se pojavi tudi suha koža (*xerosis cutis*), ki je na dotik groba in suha, lahko je prisotno luščenje, srbečica in posledično tudi rdečina. Glavni vzroki za suho kožo so: zmanjšanje epidermalne kapacitete vezave in zadrževanja vode v koži, povečanje transepidermalne izgube vode, zmanjšana proizvodnja naravnih vlažilcev v koži in tanjšanje epidermalne lipidne bariere (7).

4.2 STARANJE, POVZROČENO Z ZUNANJIMI DEJAVNIKI

Če kronološkega staranja ne moremo preprečiti, pa na staranje, ki ga povzročijo zunanji dejavniki, lahko vplivamo, saj gre za vplive, ki se jim lahko izognemo. Med dejavnike okolja uvrščamo ultravijolično sevanje, onesnaženo okolje in cigaretni dim, mimiko oziroma ponavljajoče se mišične gibe, položaj spanja, prehrano in splošno zdravstveno stanje (8). Kar 80 % sprememb, povezanih s staranjem na obrazu, je posledica prekomernega izpostavljanja ultravijoličnemu sevanju, pod vplivom katerega v koži nastajajo radikali, ki jih uvrščamo med reaktivne kisikove spojine. Radikali povzročajo oksidacijo, peroksidacijo, premreževanje in prelom verig različnih molekul, tudi DNA, vplivajo na proteine in lipide (6) ter na komponente zunajceličnega ogrodja, tudi na hialuronsko kislino. Prekomerno izpostavljanje ultravijolični svetlobi povzroči spremembe v strukturi

Preglednica 1: Vpliv kronološkega staranja in fotostaranja na videz, biološke funkcije in plasti kože – povzeto po (8)
Table 1: Intrinsic and extrinsic factors affecting appearance, properties and biological functions of skin – adapted from (8)

	Notranje staranje	Fotostaranje
Splošno		
metabolni procesi	upočasnjeni	znatno pospešeni
klinična slika	gladka, nepoškodovana koža s prisotnimi finimi gubami	globoke gube in brazde, usnjata na dotik, marogasta
barva kože	zmanjšana količina pigmenta, bledica	neenakomerna pigmentacija
začetek	navadno po 50. do 60. letu	najstniška leta
Epidermis		
debelina	se zmanjšuje s staranjem	zadebelitev kože
proliferacija celic	upočasnjena	pospešena
vsebnost vitamina A	povečane količine	minimalna
Dermis		
elastin	elastoza	elastogeneza in degeneracija
elastniski matriks	minimalno povečanje elastičnih vlaken in njihove debeline	povečana količina elastičnih vlaken, ki nadomešča kolagenski dermalni matriks
kolagen	normalne količine	zmanjšane količine
vnetni procesi	ni vnetnih procesov	mnogi vnetni procesi z vnetnimi infiltrati
mikrocirkulacija	zmanjšano številno manjših žil	razširjene žile, mikroteleangiektazije

HA in nastanek HA majhne molekulske mase, za katero vemo, da je angiogena in povzroča vnetne reakcije (1).

Telo je v času evolucije razvilo obrambne mehanizme, ki organizem ščitijo pred škodljivim delovanjem radikalov in pred oksidativnim stresom. Poznamo tri vrste obrambnih mehanizmov: primarni, sekundarni in terciarni. Primarni mehanizmi preprečujejo nastajanje radikalov, sekundarni jih nevtralizirajo, terciarni pa poskrbijo za popravilo poškodb, ki nastanejo kot posledica delovanja radikalov. Najpomembnejši obrambni sistem predstavljajo antioksidanti, ki jih glede na kemijsko strukturo razdelimo na encimske in neencimske. Med neencimske uvrščamo: glutation, sečno kislino, bilirubin, melanin, vitamine B, C in E, ubikinon in glutation. Med encimske antioksidante pa spadajo: superoksid-dismutaza (SOD), glutation-peroksidaza, glutation-S-transferaza, glutation-reduktaza in katalaza. Antioksidanti upočasnijo ali preprečijo oksidacijo celičnih sestavin, tako da reagirajo z radikali in zaustavijo reakcije, ki jih povzročajo (6). Antioksidanti preprečujejo negativne učinke radikalov, ki v telesu nastajajo pod vplivom primarnega staranja, niso pa zmožni preprečiti učinkov radikalov, ki nastajajo v telesu pod vplivom prekomernega ultravijoličnega sevanja, saj je njihova količina navadno prevelika oziroma so kapacitete endogenega antioksidativnega obrambnega sistema izčrpane (7). Pod vplivom prekomernega izpostavljanja soncu se spreminjajo tudi količine spojin v koži, zmanjšajo se količine vitaminov C in E, ubikinona in glutationa (2). Zaradi tega pride do okrnjene obrambe telesa pred radikali in s tem do poškodb struktur povrhnjice in usnjice, tudi HA. Ker je HA v koži odgovorna za ustrezno navlaženost in posledično napeto ter gladko kožo, lahko poškodbe HA, zaradi učinka radikalov ali zaradi zmanjšane količine antioksidantov, vodijo v pojav različnih kliničnih znakov. Ker je zmanjšana količina HA oziroma le-ta ni sposobna več vezave tolikšnih količin vode, se pojavi suha koža in posledično gube (1). Druge klinične spremembe na koži, ki so posledica fotostaranja, so: pojav hiperpigmentacij in hipopigmentacij, nastanek *in situ* melanomov (*lentigo solaris*), ki se lahko razvijejo v invazivne melanome (*lentigo melanom*), če jih ne zdravimo, zadebeljena koža in pojav aktiničnih keratoz. Ker ultravijolično sevanje poškoduje tudi celice, lahko pride do njihove nepravilne proliferacije in nastanka benignih in malignih kožnih tumorjev, ki so lahko zelo nevarni (7). Zaradi omenjenih dejavnikov okolja in njihovih posledic je zelo pomembno, da kožo ustrezno zaščitimo, predvsem pred ultravijolično svetlobo, in s tem upočasnimo nekatere procese, ki pospešujejo kronološko

staranje in dodatno povzročijo fotostaranje kože (8). Natančnejše spremembe, povezane z notranjim in zunanjim staranjem, so povzete v preglednici 1.

5 PRIDOBIVANJE HIALURONSKE KISLINE

Možnosti za pridobivanje HA so različne, najstarejša metoda je ekstrakcija iz živalskih tkiv, ki jo uporabljamo še danes. Druga možnost je pridobivanje s pomočjo mikroorganizmov, predvsem bakterij, najnovejša metoda pa je *in vitro* proizvodnja z encimi (4).

• EKSTRAKCIJA IZ ŽIVALSKIH TKIV

Prva metoda, ki se je uveljavila za pridobivanje HA, je ekstrakcija iz različnih tkiv. Metoda je uporabna tudi v industrijskem merilu. V preteklosti so HA izolirali iz najrazličnejših virov, kot so steklovina očesa, popkovina, prašičja koža, perikardna tekočina zajcev in hrustančno tkivo morskih psov. Glavni viri danes so človeška popkovina, petelinji grebeni, živalska steklovina očesa in goveja sinovialna tekočina. Tako pridobljena HA je navadno polidisperzna, ima veliko molekulsko maso (> 7,7 × 10^6 Da) in je zato primerna za uporabo v kozmetičnih in nekaterih farmacevtskih izdelkih (4).

Sam postopek pridobivanja otežuje dejstvo, da je HA v tkivih velikokrat vezana na druge biopolimere. Danes to ne predstavlja več prevelikega izziva, saj v procesu izolacije uporabljamo proteolitične encime (na primer papain, pepsin, tripsin ...), obarjanje z organskimi topili, detergente in nekatere druge postopke, ki omogočajo sprostitev hialuronske kisline iz kompleksov. Kljub temu so v ekstraktu prisotne nekatere nečistote in razgradni produkti, ki se jih znebimo z ultrafiltracijo, kromatografskimi metodami in membransko filtracijo (slednja omogoča tudi odstranitev mikroorganizmov). Prednost metode je, da ima tako pridobljena HA veliko molekulsko maso, kajti HA majhne molekulske mase lahko deluje vnetno, imunostimulativno in angiogeno. Prav tako imamo na voljo dovolj izhodiščnega materiala. Ker je metoda stara, je tudi tehnologija pridobivanja dobro vzpostavljena. Slabosti metode so: variabilnost produkta, kontaminacija s proteini, nukleinskimi kislinami in virusi, čas in kompleksnost postopka (4).

• PROIZVODNJA Z BAKTERIJAMI

Danes je vodilna metoda za pridobivanje HA velike molekulske mase proizvodnja z bakterijsko fermentacijo, ki se je prvič pojavila okoli leta 1960. Bakterije uporabljajo HA za enkapsuliranje svojih celic, s čimer se izognejo imunskemu odzivu gostitelja. Imunski sistem človeka se na takšen mikroorganizem ne odziva, ker je bakterijska HA identična človeški. Tako pridobljena HA je biokompatibilna in uporabna na področju kozmetologije ter kot dermalno polnilo (4).

Za proizvodnjo največ uporabljamo gram-pozitivne bakterije rodu *Streptococcus* razredov A in C in gram-negativne bakterije *Pasturella multocida*. Ti dve vrsti bakterij sta patogeni, kar predstavlja določeno stopnjo tveganja pri uporabi. Zato so danes bolj uveljavljene metode, pri katerih uporabljamo genetsko modificirane in posledično za človeka nepatogeni mikroorganizme. Med slednje uvrščamo na primer bakterije *Escherichia coli*, rod *Lactococcus lactis*, *Bacillus subtilis* ter bakterije iz rodu *Agrobacterium*, (9). Največ uporabljamo gram-pozitivne bakterije *Streptococcus zooepidemics*, saj pod nadzorovanimi pogoji omogočajo pridobivanje HA v velih koncentracijah, tudi do 7 g/L medija, v katerem bakterije gojimo. Sinteza HA je zahteven proces, ki ga pri vretenčarjih še niso popolnoma razjasnili, nedavno pa so raziskovalci uspeli pojasniti sintezno pot v omenjeni bakteriji. Količina proizvedene HA je v primerjavi z metodami ekstrakcije večja. Prednost predstavlja tudi dobro uveljavljen in nezahteven postopek pridobivanja (4).

• *IN VITRO* ENCIMSKA PROIZVODNJA

Nova metoda, ki se je pojavila v zadnjem desetletju, je encimska proizvodnja HA z izoliranimi encimi hialuronan-sintazami, ki katalizirajo polimerizacijo prekurzorjev HA *in vitro*, pri strogo nadzorovanih pogojih. Encimi so izolirani iz bakterij *Streptococcus pyogenes* in *Pasturella multocida*, kot ekspresijski organizem pa največkrat uporabljamo *E. coli*. Omenjena metoda je relativno nova in še v fazi razvoja, zato zaenkrat še ni uporabna na industrijski ravni (5).

6 VLOGA HIALURONSKE KISLINE V KOZMETIČNIH IN DERMALNIH IZDELKIH

Glavno delovanje, ki ga pripisujemo HA v kozmetičnih izdelkih, je vlaženje kože in zapolnitev manjših gub, na področju dermatologije pa jo uporabljamo kot dermalno

polnilo, ki kožo napne in ji povrne gladkost, uporabna pa je tudi na področju kirurgije (3).

6.1 VLAŽILNE LASTNOSTI V KOZMETIČNIH IZDELKIH

Na ustrezno navlaženost kože vpliva mnogo dejavnikov, tako zunanji (ultravijolično sevanje, klimatske spremembe, vsebnost vlage v okolju, kajenje, stres ...) kot notranji (hormonske spremembe, intrinzično staranje, bolezni ...) (8). Zaradi tega niha raven vode v koži, posledično pa se lahko ta tudi izgublja, kar se izrazi kot suha koža. Takšna koža je izsušena, pordela, luskasta, lahko srbeča in na otip groba. Največ vode vsebuje usnjica, približno 70 %, najmanj pa rožena plast povrhnjice, ki vsebuje manj kot 13 % vode (10).

HA zaradi dobrih viskoelastičnih lastnosti in biokompatibilnosti že dolgo uporabljamo kot kozmetično aktivno sestavino v mnogih negovalnih kozmetičnih izdelkih. Njen glavni namen je vlaženje kože in posledični *anti-ageing* učinek (2). V komercialno dostopnih izdelkih (za kozmetično, dermatološko in kirurško uporabo) najdemo različne oblike HA: linearno, premreženo in njene derivate. Največ uporabljamo naravno prisotno oblika HA, ki je linearna, saj lahko v takšni obliki zaradi svoje hidrofilne narave veže velike količine vode. Pogosto uporabljamo tudi različne kemijske modifikacije linearne oblike molekule, derivate HA in premreženo obliko. Modifikacije linearne oblike niso tako dovzetne za encimsko in kemijsko razgradnjo, s tem se podaljša razpolovni čas HA in posledično je učinek vlaženja dolgotrajnejši. Največkrat uporabljamo derivate, pridobljene z esterifikacijo in sulfatiranjem. Čeprav se s tem zmanjša hidrofilna narava molekule HA, je ta bolj stabilna v fiziološkem okolju, torej manj dovzetna za razgradnjo. Premreževanje je proces, kjer z različnimi premreževalnimi sredstvi, na primer disulfidno in bis-karbodiimidno premreženje, vzpostavimo kovalentne vezi med posameznimi deli molekule HA, da nastane kompleksna tridimenzionalna mreža. Premreženo obliko HA uporabljamo v estetski medicini pri zdravljenju osteoartritisa, v tkivnem inženirstvu ter v estetski kirurgiji kot dermalno polnilo. Derivate HA pa največ uporabljamo v tkivnem inženirstvu (10).

Omejitev pri uporabi v kozmetičnih izdelkih predstavlja predvsem velikost molekule HA. V raziskavah prehajanja HA skozi kožo so ugotovili, da molekule, večje od 300 kDa, težko ali pa sploh ne prehajajo v kožo (11) in ne morejo nadomeščati telesu lastne HA. Poudariti pa moramo, da je HA v negovalnih izdelkih koristna tudi, če zaradi svoje velikosti ne prehaja v kožo; dermalno nanesena namreč na površini kože tvori tanko plast, ki veže nase vodo iz okolice in s tem kožo vlaži, poleg tega pa preprečuje tudi izgubo vode skozi kožo (10). Molekule HA, manjše od 300 kDa (na primer 50 kDa), lahko penetrirajo v kožo, s čimer je omogočeno vlažilno delovanje v globljih plasteh (11).

Velikost molekule HA ni edina omejitev pri prehajanju le-te skozi kožo. Vemo, da rožena plast povrhnjice predstavlja bariero, ki molekulam iz okolice preprečuje vstop v kožo. Kljub hidrofilni naravi HA in njeni molekulski masi so dokazali, da prehaja v globlje plasti kože preko različnih mehanizmov. Ker je zelo higroskopna molekula, iz okolice veže vodo in s tem vlaži roženo plast. Posledično se tesno naložene celice rožene plasti razrahljajo, kar poveča permeabilnost bariere, zato HA lažje vstopi v globlje plasti povrhnjice. HA ima v svoji strukturi tudi hidrofobne dele, ki ji omogočajo lažje premikanje skozi lipofilno okolje, torej skozi lipidni del rožene plasti in preko membran celic. Tretji dejavnik so receptorji HA, ki so na celicah v bazalni plasti povrhnjice in na celicah usnjice. Ti so zmožni usmerjati naneseno HA, da potuje v globlje plasti kože. Vsi omenjeni dejavniki omogočijo HA lažje prehajanje skozi kožo v globlje plasti, s čimer se poveča učinek vlaženja (13).

HA z vezavo vode zapolni tudi prostore med celicami in s tem poveča voluminoznost kože, posledično jo napne in zmanjša hrapavost ter zapolni manjše gubice, ki so posledica kronološkega ali fotostaranja. Največji izziv pri izdelavi kozmetičnih izdelkov predstavlja molekulska masa in z njo povezana vlažilni in *anti-ageing* učinek (12). Zaenkrat še niso odkrili optimalne molekulske mase, ki bi omogočila dobro prehajanje skozi kožo in dober vlažilni učinek, kar je eden izmed pomembnih ciljev raziskav v prihodnosti (2).

6.2 DERMALNO POLNILO

Poleg vlažilnih lastnosti, ki jih izkazuje HA v kozmetičnih izdelkih, je v zadnjih desetletjih postala ena glavnih učinkovin, ki jih uporabljamo na področju dermatologije in estetske kirurgije za polnjenje linij in gub, ki so posledica staranja. Pojav linij in gub na starani koži je tesno povezan z zmanjševanjem volumna kože, predvsem usnjice, kar je posledica notranjega in zunanjega staranja. S staranjem pride do atrofije usnjice, zmanjšanega števila elastičnih in kolagenskih vlaken in zmanjšane navlaženosti kože, vsi ti pojavi so povezani z nastankom vse globljih in s staranjem vedno bolj opaznih gub na površini kože. Z odkritjem HA in spo-

znanjem, da je to neimunogena in biokomatibilna snov, jo je raziskovalec Balazs leta 1989 prvič uporabil kot dermalno polnilo (14). Danes je na trgu mnogo različnih dermalnih polnil, ki namesto standardnega kolagena ali botoksa vsebujejo ravno HA. Dermalna polnila so navadno transparentni oziroma brezbarvni viskozni geli, polnjeni v brizgo, s katero nato pripravek injiciramo v gubo (9).
Polnila vbrizgamo v papilarni del mehkih tkiv, kjer HA nase veže vodo in s tem poveča volumen kože. Če se volumen kože poveča, se le-ta napne in gube posledično izginejo. Polnila se med seboj razlikujejo v koncentraciji hialuronske kisline, ki se giblje med 4,5 do 30 mg/mL formulacije, in obliki molekule, največkrat uporabljamo premreženo obliko, lahko pa tudi derivate ali redkeje linearno obliko molekule. Velikokrat polnilom dodajamo tudi anestetik, ki omili bolečino pri vbodu z injekcijo. V prvih izdelkih so uporabljali HA živalskega izvora, danes pa zaradi manjšega alergenega potenciala večinoma uporabljamo bakterijsko pridobljeno. Ker polnila vsebujejo različne koncentracije HA, se njihovi učinki razlikujejo. Polnila s koncentacijami do 20 mg/mL imajo kratkoročen učinek (od 2 do 6 mesecev), med tem ko polnila, ki vsebujejo koncentracije nad 20 mg/mL, lahko učinkujejo tudi do dve leti. Čeprav je kot dermalno polnilo bolj znan kolagen, se uporaba le-tega zmanjšuje, saj ima HA pred kolagenom nekaj prednosti, najpomembnejše so biokompatibilnost in neimunogenost ter dobre viskoelastične lastnosti (14).

6.3 UPORABA NA RAZLIČNIH PODROČJIH MEDICINE IN KIRURGIJE

Hialuronska kislina ima poleg kozmetičnih vlog tudi pomembno mesto v farmaciji in medicini. Pomembno vlogo ima v regenerativni medicini, kjer jo v obliki hidrogela uporabljamo kot nosilec, v katerega se vgradijo celice (na primer stromalne mezenhimske celice, hrustančne celice) ali rastni dejavniki. Takšni nosilci so uporabni za regeneracijo tkiv in v tkivnem inženirstvu, predvsem na ortopedskem področju. Raztopine, osnovane na hialuronski kislini z dodanimi proteini (na primer kolagenom) ali ogljikovimi hidrati (na primer derivati celuloze), uporabljamo za zmanjševanje celične adhezije tkiv po operativnih posegih, ki nastane med sosednjimi tkivi, ki so bila prizadeta v kirurškem posegu (15). Ta učinek pripisujemo hidrofilni naravi raztopin ali gelov, ki jih tvori HA. Ker zmanjša adhezijo, jo lahko uporabljamo tudi za preprečevanje adhezije bakterij na biomateriale, ki jih uporabljamo v kirurgiji ,s čimer zmanjšamo možnost nastanka biofilma in posledično tveganja za okužbe pri pacientu. Njene antiadhezivne lastnosti izkoriščamo tudi za povečevanje kompatibilnosti kardiovaskularnih implantatov (3). V kirurgiji jo uporabljamo še za spodbujanje angiogeneze in posledično boljše celjenje ran, v tem primeru jo v obliki gela z dodanimi rastnimi dejavniki vbrizgamo v določeno tkivo, kjer je regeneracija potrebna. Takšni geli zmanjšajo infiltrate vnetnih celic na apliciranem mestu (15).

7 SKLEP

Hialuronska kislina in njena pogosta uporaba v kozmetičnih in dermalnih izdelkih je posledica zelo dobrega vlažilnega učinka, zaradi česar je pogosta sestavina tako imenovanih *angi-aging* izdelkov za zrelo kožo in vlažilnih kozmetičnih izdelkov. Zaradi razvoja tehnologij danes ni problematična za pridobivanje, poleg tega je biokompatibilna, varna in naravna, saj je normalno prisotna v človeškem telesu. Omejitev pri uporabi v kozmetičnih in drugih izdelkih predstavlja njena molekulska masa in s tem povezano prehajanje skozi kožo, od česar je odvisen učinek vlaženja. Večja kot bo molekula, večji bo učinek vlaženja, vendar pa bo HA težje prehajala skozi kožo. Najti ravnovesje med molekulsko maso HA in učinkom vlaženja v izdelkih je zaenkrat še izziv za prihodnost. Zaključimo lahko, da je HA vsestransko uporabna sestavina mnogih izdelkov in da je razvoj na tem področju zelo koristen za kozmetologijo, medicino in kirurgijo.

8 LITERATURA

1. *Eleni P, Michael R, Gorge K. Hyaluronic acid A key molecule in sking aging. Dermatoendocrinol 2012; 4(3): 253–258.*
2. *Robert S, Howard IM. Hyaluronan in skin: aspects of aging and its pharmacologic modulation. Clinics in Dermatology 2008; 26(2): 106–122.*
3. *Necas J, Bartosikova L, Brauner P et al. Hyaluronic acid (hyaluronan): a review. Veterinari Medicina, 2008; 53(8): 397–411.*
4. *Carmen GB, Jan S, Floor KK et al. Production Methods for Hyaluronan. Int J Carbohydr Chem 2013.*
5. *Miranda AF, Kenneth WM, Peter E et al. Structural Characteristics of the Aging Skin: A Review. Cutan Ocul Toxicol 2007; 26: 343–357.*
6. *Joško O. Oksidativni stres. Zdr Vestn 2012; 81: 393–406.*

7. B. Žgavec. Vpliv ultravijoličnega sevanja na kožo: morfološko-klinično-praktični vidiki. V: Kočevar Glavač N, Zvonar A. Koža in sonce: kozmetično aktivne sestavine, izdelki za zaščito in aktivno nego kože. Fakulteta za farmacijo 2012; 8–15.
8. Farange MA, Miller KW, Elsner P et al. Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: a review. Int J Cosmet Sci 2008; 30(2): 87–95.
9. David JG. Dermatology: An Illustrated Colour Text. Churchil Livingstone, 2002; 80–110.
10. Chiara S, Annalisa La G, Mario De R. Biotechnological Production and Application of Hyaluronan. V: Magdy Elnashar. Biopolymers, Sciyo, Rijeka, 2010: 387–412.
11. Farwick M, Lersch P, Strutz G. Low Molecular Weight Hyaluronic Acid: Its Effects on Epidermal Gene Expression and Skin Aging. SÖFW-Journal 2008; 134(11): 17–22.
12. Lenaers C, Barruche V, Bon G et al. A New Approach of Dry Skins: Use of a Regulator of the Epidermal Circulating Hydration Process. SÖFW-Journal 2006; 132(11): 30–37.
13. Brown MB, Jones SA. Hyaluronic acid: a unique topical vehicle for localized delivery of drugs to the skin. JEADV 2005; 19(3): 308–318.
14. Michael HG.Use of hyaluronic acid fillers for the treatment of the aging face. Clin Interv Aging 2007; 2(3): 369–376.
15. Stephan R, Günter L. Hyaluronan, a Ready Choice to Fuel Regeneration: A Mini-Review. Gerontology 2013; 59(1):71–76.

ZAVIRALCI DNA TOPOIZOMERAZE IIα - POMEMBNE TARČE PROTIRAKAVIH UČINKOVIN

INHIBITORS OF DNA TOPOISOMERASE IIα – AN IMPORTANT TARGET OF ANTICANCER THERAPY

AVTOR / AUTHOR:
dr. Barbara Pogorelčnik, uni. dipl. inž. kem. tehnol.
Matej Janežič
doc. dr. Andrej Perdih, mag. farm.

Kemijski inštitut, Hajdrihova 19, 1001 Ljubljana, Slovenija

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: andrej.perdih@ki.si

POVZETEK

DNA-topoizomeraze sodijo v družino encimov, ki katalizirajo topološke spremembe v molekuli DNA. Med njimi je tudi DNA topoizomeraza IIα, znana in dobro validirana tarča več protirakavih učinkovin, ki jih uporabljamo za zdravljenje raka dojk, pljuč in prostate, sarkoma ter hematoloških oblik raka. Učinkovine, ki zavirajo aktivnost topoizomeraze IIα, razdelimo glede na mehanizem delovanja v skupini topoizomeraznih strupov in katalitičnih zaviralcev. Topoizomerazni strupi stabilizirajo kovalentni kompleks med DNA in topoizomerazo IIα in tako spremenijo encim v močan celični toksin, ki onemogoča normalno delitev celic. Kar nekaj učinkovin iz te skupine pogosto uporabljamo v klinični praksi, a je zaradi neželenih učinkov, predvsem kardiotoksičnosti, nujen nadaljnji razvoj zaviralcev tega encima. V novejšo skupino sodijo inhibitorji posameznih korakov katalitičnega cikla DNA topoizomeraze IIα. V prispevku predstavljamo to pomembno tarčo protirakavih učinkovin in nekatere novosti na področju razvoja zaviralcev v obeh razredih.

KLJUČNE BESEDE:
topoizomeraza IIα, katalitični zaviralci, topoizomerazni strupi

ABSTRACT

DNA topoisomerases are a group of enzymes that catalyze topological changes in DNA molecules. Human DNA topoisomerase IIα is a well known and validated target of several anticancer drugs used in therapy of breast cancer, lung cancer, prostate cancer, sarcoma, and haematological malignancies. Topoisomerase IIα inhibitors are, depending on their mechanism of action, classified into two groups; topoisomerase poisons and catalytic inhibitors. Topoisomerase poisons stabilize the covalent complex between DNA and topoisomerase, and in doing so transform the enzyme into a potent cellular toxin. Many poisons are currently in clinical use, but their adverse effects, especially cardiotoxicity, necessitate the search for improved compounds. Catalytic inhibitors belong to a new group of compounds that can inhibit several steps of the topoisomerase IIα catalytic cycle. In this review, we present a brief overview of the human DNA topoisomerase IIα as

1 UVOD

1.1 RAZDELITEV IN FUNKCIJA DRUŽINE ENCIMOV TOPOIZOMERAZ

DNA topoizomeraze (topoizomeraze) sodijo v veliko skupino encimov, ki spreminjajo topološko obliko DNA. V grobem jih razdelimo v dve skupini: tip I in tip II. Prve cepijo eno verigo v dvoverižni DNA, druge pa cepijo obe verigi (1, 2). Glede na organizem, mehanizem cepitve in aminokislinsko zaporedje obstaja še podrobnejša delitev na posamezne družine (preglednica 1).

an important anticancer target and highlight some of the advances made in the development of topoisomerase IIα inhibitors.

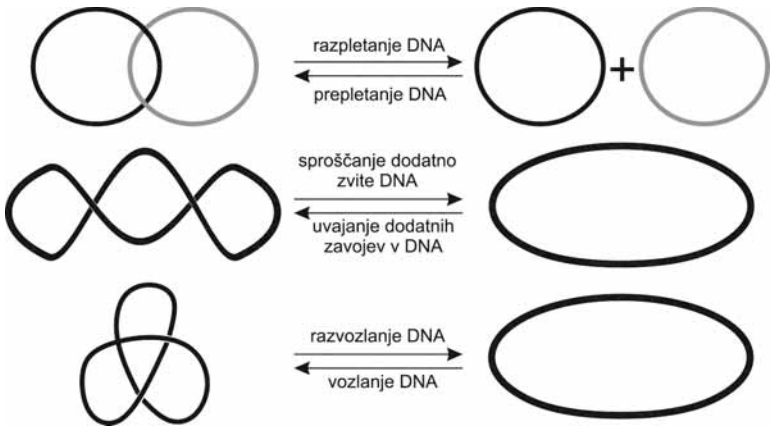
KEY WORDS:
topoisomerase IIα, catalytic inhibitors, topoisomerase poisons

Človeška topoizomeraza IIA se nahaja v dveh izooblikah: α in β. Encima imata ločen genski zapis (70-odstotno ujemanje aminokislinskega zaporedja) in se razlikujeta v velikosti, afiniteti do različnih topoloških oblik DNA in izražanju v celicah. Alfa oblika je najbolj izražena v hitro delečih se tkivih, beta oblika pa je izražena bolj sistemsko. Njuna koncentracija se spreminja tudi med potekom celičnega cikla; največja je v delečih se celicah, beta izooblika topoizomeraze II prevladuje v nedelečih in pomitotičnih celicah (4, 5). Na sliki 1 so shematsko predstavljene topološke spremembe, ki jih v DNA uvajajo topoizomeraze tipa II, ki so osrednja tema tega prispevka.

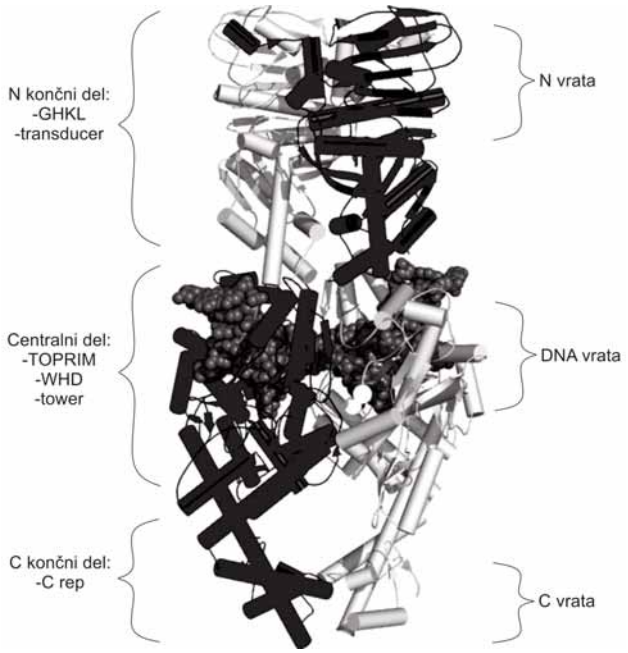
Topoizomeraze tipa II so preko tvorbe kovalentnega kompleksa z DNA sposobne sproščati dodatne zavoje, razple-

Preglednica 1: Razdelitev znanih topoizomeraz (3)
Table 1: Classification of known topoisomerases (3)

Družina	Ime topoizomeraze	Izolirano iz:
IA	Bakterijska DNA topoizomeraza I	*Escherichia coli*
	Bakterijska DNA topoizomeraza III	*Escherichia coli*
	Kvasovkina DNA topoizomeraza III	*Saccharomyces cerevisiae*
	Človeška DNA topoizomeraza IIIα	*Homo sapiens*
	Človeška DNA topoizomeraza IIIβ	*Homo sapiens*
	Bakterijska in arhejska reverzna DNA giraza	*Sulfolobus acidocaldarius*
	Bakterijska reverzna DNA giraza	*Methanopyrus kandleri*
IB	Evkariontska DNA topoizomeraza I	*Homo sapiens*
	Poksivirusna topoizomeraza	Vaccinia
	Bakterijska DNA topoizomeraza V	*Methanopyrus kandleri*
IC	Arhejska DNA topoizomeraza V	*Methanopyrus kandleri*
IIA	Bakterijska DNA giraza	*Escherichia coli*
	Bakterijska DNA topoizomeraza IV	*Escherichia coli*
	Kvasovkina DNA topoizomeraza II	*Saccharomyces cerevisiae*
	Človeška DNA topoizomeraza IIα	*Homo sapiens*
	Človeška DNA topoizomeraza IIβ	*Homo sapiens*
IIB	Arhejska DNA topoizomeraza VI	*Sulfolobus shibatae*
	Rastlinska DNA topoizomeraza VI	*Arabidopsis thaliana*



Slika 1: Shematski prikaz topoloških sprememb, ki jih v DNA uvajajo topoizomeraze tipa II (6).
Figure 1: Schematical representantion of the DNA topological changes catalyzed by topoisomerases type II (6).



Slika 2: Kristalna struktura kvasovkine topoizomeraze tipa II, ki je strukturno podobna človeški topoizomerazi IIα, v kompleksu z dvoverižno DNA (koda strukture, deponirane v bazi Protein Data Bank (PDB): 4GFH) (7). DNA (kroglični model) je obarvana sivo, en protomer črno in drugi protomer belo. Na sliki so označene tudi posamezne proteinske enote in njihovi deli ter dimerizacijske podenote (glejte mehanizem delovanja).
Figure 2: Crystal structure of the whole yeast topoisomerase II, which is structurally similar to the human topoisomerase IIα, in complex with DNA (PDB structure: 4GFH) (7). DNA (spheres) is depicted in grey, one protomer is shown in black and the other one in white. Individual protein subunits and their parts, as well as dimerization units (see mechanism of action) are also marked.

tanja in razvozlanja, kar je nujno za nemoten potek celične delitve in prepisovanja. Na tem mestu naj omenimo, da je bakterijska topoizomeraza, DNA-giraza, edinstvena v svoji sposobnosti glede na ostale predstavnike družine, da v DNA lahko uvaja tudi negativne zavoje (6).

1.2 STRUKTURA TOPOIZOMERAZE IIA

Tridimenzionalna struktura celotne človeške topoizomeraze IIα še ni znana, lahko pa na podlagi posameznih izkristaliziranih delov in homologije z drugimi topoizomerazami tipa II sklepamo o prostorski urejenosti proteina. V ta namen je posebej uporabna kvasovkina topoizomeraza II, za katero so uspeli določiti celotno strukturo v kompleksu z DNA (slika 2) (7). Protein je homodimer in vsak protomer je razdeljen na tri enote: N-končno, centralno in C-končno. N-končni del, ki ga imenujemo tudi ATPazna domena, je sestavljen iz ATP-vezavnega mesta iz družine encimov GHKL (**g**iraza, **H**sp90, histidin-**k**inaza in Mut**L** protein), in t. i. *transducer* domene. Centralna enota vsebuje tri domene: TOPRIM (**Top**oisomerase/**Prim**ase), WHD (***w**inged **h**elix **d**omain*) in *tower* domeno. C-končni del pa vsebuje C-rep (8, 9).

2 MEHANIZEM DELOVANJA TOPOIZOMERAZE IIA

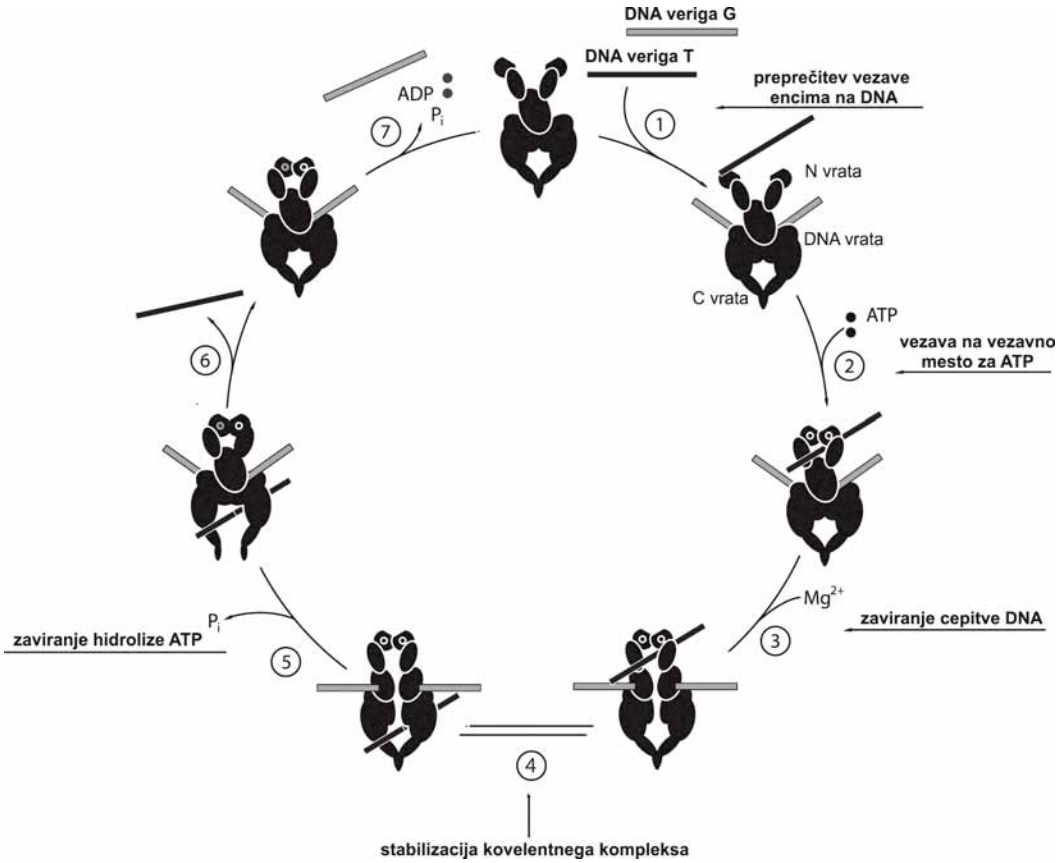
Topoizomeraze IIA delujejo preko zapletenega večstopenjskega mehanizma, pri katerem encim preko nadzorovane asociacije in disociacije dimerizacijskih podenot (t. i. vrat) cepi in usmerja premikanje molekul DNA, tako da pride do prehoda ene verige skozi drugo. Topoizomeraza IIA ima v ta namen tri take podenote. N-vrata vključujejo GHKL- in ATP-vezavno mesto, pod DNA vrata sodita domeni TOPRIM ter WHD, C-vrata pa tvori konec C-repa (10).

Slika 3 prikazuje shemo celotnega katalitičnega cikla. V prvem koraku se DNA (veriga G, *gate*) veže na DNA vrata (N-vrata morajo biti odprta). V drugem koraku se na vsako ATPazno domeno veže po ena molekula ATP, kar povzroči njuno dimerizacijo (zaprtje N-vrat) in s tem ujetje verige T (*transport*). V tretjem koraku topoizomeraza cepi verigo G, pri čemer Mg^{2+} ion sodeluje kot potrebni kofaktor. V četrtem koraku se veriga T prenese skozi novo nastalo cepitev v verigi G. V petem koraku na verigi G poteče religacija in ena molekula ATP hidrolizira do ADP, kar povzroči odprtje C-vrat. V šestem koraku se veriga T sprosti z encima in C-vrata se zaprejo. V sedmem in zadnjem koraku pride do hidrolize druge molekule ATP in odprejo se N-vrata, veriga G in dve molekuli ADP se sprostijo z encima in encim je pripravljen na nov cikel (11, 12).

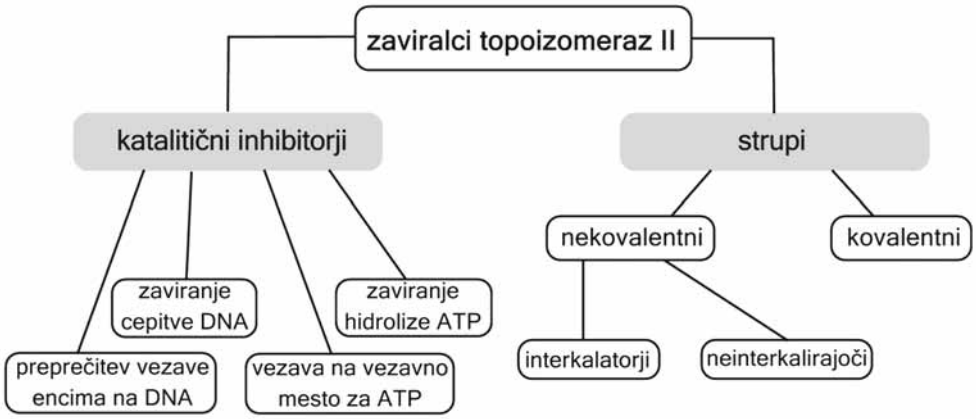
3 ZAVIRALCI TOPOIZOMERAZE IIα

Človeška DNA topoizomeraza IIα je dobro uveljavljena tarča za zdravljenje številnih oblik raka: raka pljuč, prostate, dojk, krvotvornih tkiv in sarkoma. Učinkovine lahko glede na mehanizem delovanja razdelimo v dve skupini: kataliti-

čne inhibitorje, ki zavirajo številne korake katalitičnega cikla, in t. i. strupe, ki po vezavi encim spremenijo v močan celični toksin (od tod tudi ime strupi) (slika 4). Prvi so starejši in že dobro uveljavljeni, drugi pa so novejši in šele na začetku svoje farmakoterapijske poti (1, 2).



Slika 3: Shema mehanizma delovanja topoizomeraze IIA z označenimi mesti, kjer delujejo znani inhibitorji (11)
Figure 3: Schematic representation of the topoisomerase IIA catalytic cycle. The known possible inhibition steps are also noted (11).



Slike 4: Ena izmed razdelitev učinkovin, ki delujejo na človeško DNA topoizomerazo II
Figure 4: One possible classification of human DNA topoisomerase II inhibitors

3.1 TOPOIZOMERAZNI STRUPI

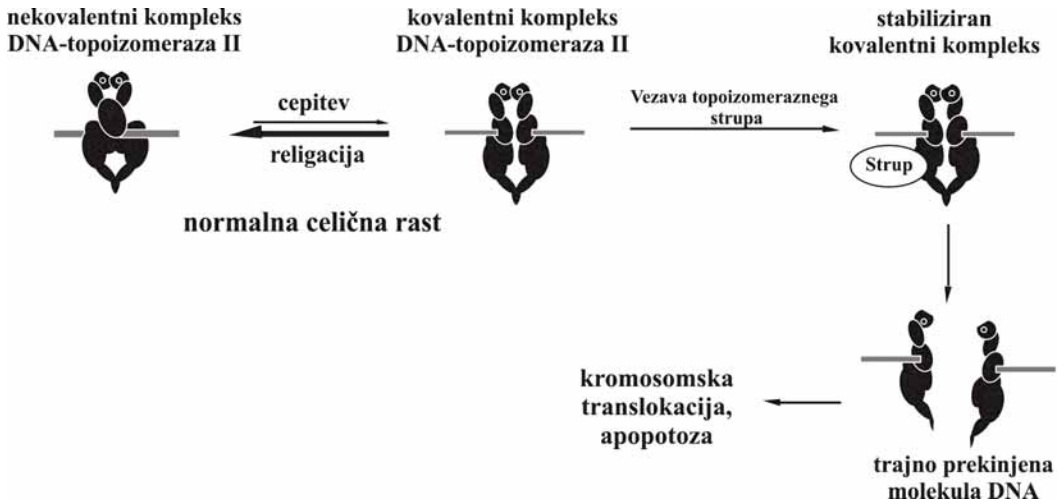
Pri normalni rasti celic je kovalentni kompleks, ki se tvori med DNA in encimom pri cepitvi verige DNA (slika 3, korak 3), kratkoživ in njegova prisotnost skorajda nezaznavna. V ravnotežju je namreč religacija DNA bolj favorizirana kot pa njena cepitev. Topoizomerazni strupi stabilizirajo ta kovalentni kompleks (slika 3, korak 4) in encim spremenijo v celični toksin. Posledično pride do trajnih prekinitev DNA, kar povzroči kromosomske premestitve in celično smrt. Slika **5** shematsko predstavlja delovanje strupov.

Topoizomerazne strupe delimo na kovalentne in nekovalentne, slednje pa nadalje na interkalatorje in neinterkalirajoče spojine (1, 2). V preglednici **2** so zbrane učinkovine, ki jih uporabljamo v Sloveniji (13), in na sliki 6 so prikazane strukture izbranih topoizomeraznih strupov.

3.1.1 Nekovalentni topoizomerazni strupi

Neinterkalirajoče učinkovine iz skupine nekovalentnih topoizomeraznih strupov se vežejo na sam encim in s tem ovirajo njegovo delovanje, interkalatorji pa se vrivajo med bazne pare molekul DNA in na ta način otežujejo religacijo (2).

Eden najbolj znanih neinterkalirajočih učinkovin je etopozid (**1**), polsintezni derivat podofilotoksina, nealkaloidnega lignana iz različnih vrst podofilov (*Podophyllum* sp.) (14). Indikacije za njegovo uporabo so drobno-in nedrobnocelični



Slika 5: Mehanizem delovanja topoizomeraznih strupov. Vezava strupa stabilizira kovalentni kompleks DNA topoizomeraza, kar vodi do trajnih prekinitev v molekuli DNA in posledično poškodb v celici (2).
Figure 5: Mechanism of action of topoisomerase II poisons. Binding of a DNA poison stabilizes the DNA topoisomerase covalent complex, which leads to permanent double-strand breaks and, consequently, cell damage (2).

Preglednica 2: Topoizomerazni strupi, ki jih uporabljamo v Sloveniji
Table 2: Topoisomerase poisons in use in Slovenia

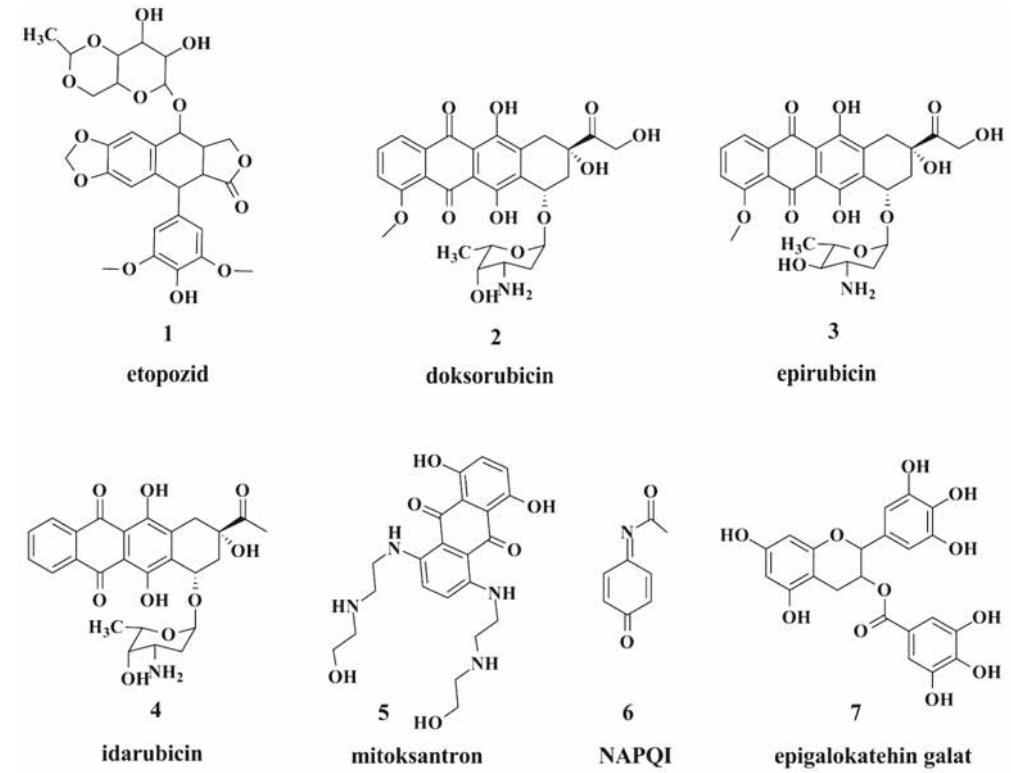
Učinkovina	Indikacije	Mehanizem
etopozid (**1**)	rak testisov, rak pljuč, limfom, akutna mielotična levkemija (otroci in odrasli), horiokarcinom	neinterkalirajoči strup
doksorubicin (**2**)	levkemija, limfom, sarkom	interkalator
epirubicin (**3**)	sarkom mehkih tkiv, levkemija, hormonsko neodvisni rak prostate	interkalator
idarubicin (**4**)	akutna nelimfoblastna levkemija (odrasli), akutna limfoblastna levkemija	interkalator
mitoksantron (**5**)	multipla skleroza, rak dojke, levkemija	interkalator

pljučni rak, neseminomatozni rak testisov, akutna mielocitna levkemija (pri otrocih in odraslih), Hodgkinov in ne-Hodgkinov limfom ter horiokarcinom. Njegovo delovanje je fazno specifično: deleče se celice zaustavi v fazi S in zgodnji fazi G2 celičnega cikla. V želji po izboljšanju farmakoloških lastnosti (predvsem slabe vodotopnosti), so pripravili predzdravilo etopozid fosfat; prosto OH skupino so zaestrili s fosforjevo(V) kislino (15).

Najbolj znani interkalatorji so antraciklini doksorubicin (**2**) in davnorubicin ter njuni analogi, epirubicin (**3**) (stereoizomer doksorubicina), idarubicin (**4**) in pirarubicin. Antraciklini vsebujejo tetraciklični sistem s kinonskim jedrom in pripetim sladkorjem, davnozaminom. Planarna struktura jim omogoča vrivanje med bazne pare, hkrati pa pride še do dodatnih poškodb DNA, ker je osrednji obroč reaktiven in se tvorijo radikali (16). Doksorubicin (**2**) uporabljamo pri zdravljenju raka bezgavk, endometrija, pljuč, mehurja, želodca, ščitnice, prostate, trebušne slinavke, levkemijah, sarkomomu, pri Hodgkinovem in ne-Hodgkinovem limfomu, Wilmsonovem tumorju ter rakavih boleznih neznanega izvora. Indikacije za epirubicin (**3**) so limfomi, sarkomi mehkih tkiv, raki želodca, pljuč, jajčnikov in hormonsko neodvisni raki prostate. Idarubicin (**4**) je namenjen zdravljenju akutne nelimfoblastne levkemije pri odraslih in je zdravilo drugega izbora za akutne limfoblastne levkemije pri odraslih ter otrocih. Zaradi odstranitve metoksi skupine s tetraciklinskega obroča je bolj lipofilen in bolje prodira v celice (16, 17). Z mitoksantronom (**5**), antraciklinskim analogom z antrakinonskim skeletom, zdravimo akutno nelimfocitno levkemijo, napredovan rak dojke, hepatocelularni rak in ne-Hodgkinov limfom. To učinkovino uporabljamo tudi za zdravljenje multiple skleroze (17, 18).

3.1.2 Kovalentni topoizomerazni strupi

Te spojine se preko redoks reakcij kovalentno vežejo na encim in poškodujejo celice. Njihovo delovanje je v prisotnosti reducentov zmanjšano. Sem sodijo tako kinonski metaboliti kot bioflavonoidi, na tržišču pa še ni protirakavih zdravil, ki bi delovale po tem mehanizmu (2). Znan predstavnik kinonov je spojina **6**, NAPQI (N-acetil-*p*-benzokinon imin), metabolit paracetamola, ki nastaja v velikih količinah pri prekomernem odmerkih le-tega in močno poškoduje jetra (19). Med bioflavonoide sodijo številne polifenolne spojine, ki so del vsakodnevne prehrane in delujejo kemoprotektivno. Eden izmed predstavnikov je spojina **7**, epi-



Slika 6: Kemijske strukture izbranih strupov topoizomeraze IIα
Figure 6: Chemical structures of select topoisomerase IIα poisons

galokatehingalat, ki je najpogostejši polifenol v zelenem čaju. Opozoriti velja, da nosečnicam odsvetujemo uživanje z bioflavonoidi bogate hrane, ker se s tem lahko poveča tveganje za razvoj levkemije pri otroku (20).

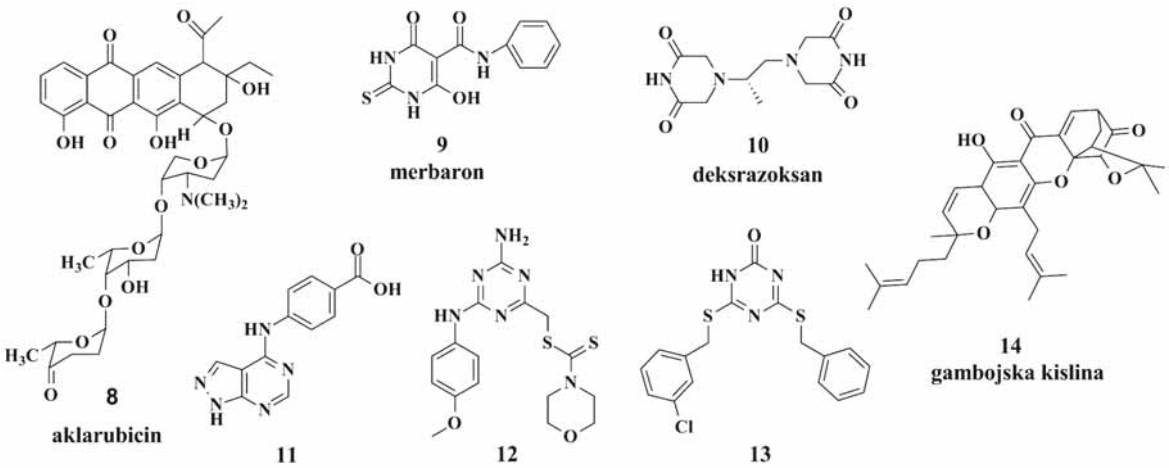
3.2 KATALITIČNI INHIBITORJI – NOVA IN OBETAVNA SKUPINA ZAVIRALCEV DNA TOPOIZOMERAZE IIα

Zaradi neželenih učinkov strupov, predvsem karditoksičnosti pri molekulah iz skupine interkalatorjev ter pojava akutne mielogene anemije pri neinterkalirajočih strupih (21), se raziskave na tem področju usmerjajo v nadaljnji razvoj in optimizacijo učinkovin, ki bi zavirale topoizomerazo IIα. Katalitični inhibitorji so obetavna in raznovrstna skupina spojin, ki lahko zavirajo številne korake prej opisanega katalitičnega cikla (slika 3); preprečijo lahko vezavo encima na DNA, tekmujejo za vezavo z ATP ter zavirajo cepitev DNA ali pa hidrolizo ATP. Na sliki 7 so prikazane strukture izbranih topoizomeraznih katalitičnih inhibitorjev.

Aklarubicin (**8**) je antraciklin, ki indirektno zavira topoizomerazo IIα; veže se na DNA in s tem onemogoči dostop encimu do substrata (slika 3, katalitični korak 1). Dokazali so tudi, da stabilizira kovalentni kompleks pri topoizomerazi I, torej je tudi topoizomerazni I strup (22, 23). Indiciran je pri zdravljenju levkemije (24) in limfoma (25). Merbaron (**9**), tiobarbituratni analog, prepreči cepitev verige DNA (slika 3, katalitični korak 3), ne da bi vplival na vezavo encima na DNA. Začetni *in vitro* rezultati so bili obetavni, a druge faze kliničnih testiranj ni prestal zaradi premajhne antitumorne aktivnosti in težav z nefrotoksičnostjo (11). Deksrazoksan (**10**) je edini katalitični inhibitor v klinični uporabi v Sloveniji (13). Deluje tako, da zavira hidrolizo ATP (slika 3, katalitični korak 5) in s tem prepreči začetek novega katalitičnega cikla. Uporabljamo ga kot kardioprotektiv pri zdravljenju z antraciklini (26). Učinkovin, ki bi se vezale na ATP-vezavno mesto topoizomeraze IIα, še ni na tržišču, toda na tem prijemališču v zadnjih letih intenzivno potekajo raziskave (1). Predstavniki tega razreda so derivati pirazolopirimidina (**11**) (27), triazina (**12**) (28) in triazinona (**13**) (29) ter spojina naravnega izvora, gambojska kislina **14**, ki so jo izolirali iz drevesa *Garcinia hurburyi* (30). Te učinkovine preprečijo vezavo molekule ATP (slika 3, katalitični korak 2) in tako zaustavijo kaskado konformacijskih sprememb, ki vodijo do cepitve molekule DNA (1).

4 SKLEP

Rakave bolezni, ki predstavljajo enega izmed najpogostejših vzrokov smrti, so težka ter obremenjujoča bolezenska stanja s kompleksnim mehanizmom nastanka. Topoizomeraza IIα je znana in validirana tarča mnogih zdravil v terapijah številnih karcinomov. Kljub številnim v terapijo uvedenim spojinam so pogosti neželeni učinki, predvsem kardiotoksičnost, in parenteralna aplikacija še vedno problematični.



Slika 7: Izbrane strukture katalitičnih inhibitorjev človeške DNA topoizomeraze IIα
Figure 7: Selected structures of human DNA topoisomerase IIα catalytic inhibitors

Mnoga mesta v katalitičnem ciklu topoizomeraz še niso dobro izkoriščena kot prijemališča učinkovin, tako da ostaja še veliko potenciala za razvoj novih, do pacienta prijaznejših zdravil. Nedavno objavljene kristalne strukture in mehanistične raziskave bodo gotovo v veliko pomoč pri optimizaciji obstoječih učinkovin ter pri načrtovanju in odkrivanju novih molekul, predvsem iz skupine katalitičnih inhibitorjev, ki so šele na začetku svoje farmakoterapijske poti.

5 LITERATURA

1. *Pogorelčnik B, Perdih A, Solmajer T. Recent Advances in the Development of Catalytic Inhibitors of Human DNA Topoisomerase II alpha As Novel Anticancer Agents. Curr Med Chem 2013; 20: 694–709.*
2. *Pogorelčnik B, Perdih A and Solmajer T. Recent Developments of DNA Poisons - Human DNA Topoisomerase II alpha Inhibitors - as Anticancer Agents. Curr Pharm Des 2013; 19: 2474–2488.*
3. *Champoux JJ. DNA topoisomerases: Structure, function, and mechanism. Annu Rev Biochem 2001; 70: 369–413.*
4. *Fortune JM, Osheroff N. Topoisomerase II as a target for anticancer drugs: When enzymes stop being nice. Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology, Vol 64 2000; 64: 221–253.*
5. *McClendon AK, Rodriguez AC, Osheroff N. Human topoisomerase II alpha rapidly relaxes positively supercoiled DNA - Implications for enzyme action ahead of replication forks. J Biol Chem 2005; 280: 39337–39345.*
6. *Pommier Y, Leo E, Zhang HL, Marchand C. DNA Topoisomerases and Their Poisoning by Anticancer and Antibacterial Drugs. Chem Biol 2010; 17: 421–433.*
7. *Schmidt BH, Osheroff N, Berger JM. Structure of a topoisomerase II-DNA-nucleotide complex reveals a new control mechanism for ATPase activity. Nat Struct Mol Biol 2012; 19: 1147–1154.*
8. *Berger JM. Type II DNA topoisomerases. Curr Opin Struct Biol 1998; 8: 26-32.*
9. *Berger JM, Gamblin SJ, Harrison SC et al. Structure and mechanism of DNA topoisomerase II. Nature 1996; 379: 225–232.*
10. *Wendorff TJ, Schmidt BH, Heslop P et al. The Structure of DNA-Bound Human Topoisomerase II Alpha: Conformational Mechanisms for Coordinating Inter-Subunit Interactions with DNA Cleavage. J Mol Biol 2012.*
11. *Larsen AK, Eseargueil AE, Skladanowski A. Catalytic topoisomerase II inhibitors in cancer therapy. Pharmacol Ther 2003; 99: 167–181.*
12. *Bates AD, Berger JM, Maxwell A. The ancestral role of ATP hydrolysis in type II topoisomerases: prevention of DNA double-strand breaks. Nucleic Acids Res 2011; 39: 6327–6339.*
13. *Centralna baza zdravil. http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search?SearchView&Query=%28%5BJENALISTI%5D=1%29&SearchOrder=4. Dostop: 16-02-2015.*
14. *Lin HW, Kwok KH, Doran PM. Production of podophyllotoxin using cross-species coculture of Linum flavum hairy roots and Podophyllum hexandrum cell suspensions. Biotechnol Progr 2003; 19: 1417–1426.*
15. *Hande KR. Etoposide: four decades of development of a topoisomerase II inhibitor. Eur J Cancer 1998; 34: 1514–1521.*
16. *Minotti G, Menna P, Salvatorelli E et al. Anthracyclines: Molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. Pharmacol Rev 2004; 56: 185–229.*
17. *Dal Ben D, Palumbo M, Zagotto G et al. DNA topoisomerase II structures and anthracycline activity: Insights into ternary complex formation. Curr Pharm Des 2007; 13: 2766–2780.*
18. *Faulds D, Balfour JA, Chrisp P et al. Mitoxantrone - a Review of Its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Potential in the Chemotherapy of Cancer. Drugs 1991; 41: 400–449.*
19. *Bender RP, Lindsey RH, Jr., Burden DA et al. N-acetyl-p-benzoquinone imine, the toxic metabolite of acetaminophen, is a topoisomerase II poison. Biochemistry (Mosc) 2004; 43: 3731–3739.*
20. *Bandele OJ, Osheroff N. (-)-Epigallocatechin gallate, a major constituent of green tea, poisons human type II topoisomerases. Chem Res Toxicol 2008; 21: 936–943.*
21. *American Cancer Society. Different types of chemotherapy drugs. http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/treatmenttypes/chemotherapy/chemotherapyprinciplesanin-depthdiscussionofthetechniquesanditsroleintreatment/chemotherapy-principles-types-of-chemo-drugs. Dostop: 16-02-2015.*
22. *Nitiss JL, Pourquier P, Pommier Y. Aclacinomycin A stabilizes topoisomerase I covalent complexes. Cancer Res 1997; 57: 4564–4569.*
23. *Sorensen BS, Sinding J, Andersen AH et al. Mode of Action of Topoisomerase-Ii-Targeting Agents at a Specific DNA-Sequence - Uncoupling the DNA-Binding, Cleavage and Religation Events. J Mol Biol 1992; 228: 778–786.*
24. *Case DC, Ervin TJ, Boyd MA et al. Phase-Ii Study of Aclarubicin in Acute Myeloblastic-Leukemia. Am J Clin Oncol 1987; 10: 523–526.*
25. *Case DC, Gams R, Ervin TJ et al. Phase I-Ii Trial of High-Dose Epirubicin in Patients with Lymphoma. Cancer Res 1987; 47: 6393–6396.*
26. *Andoh T. Bis(2,6-dioxopiperazines), catalytic inhibitors of DNA topoisomerase II, as molecular probes, cardioprotectors and antitumor drugs. Biochimie 1998; 80: 235–246.*
27. *Pogorelčnik B, Brvar M, Žegura B et al. Discovery of Mono- and Disubstituted 1H-Pyrazolo[3,4]pyrimidines and 9H-Purines as Catalytic Inhibitors of Human DNA Topoisomerase IIα. Chemmedchem 2015; 10: 345–359.*
28. *Pogorelčnik B, Brvar M, Zajc I et al. Monocyclic 4-amino-6-(phenylamino)-1,3,5-triazines as inhibitors of human DNA topoisomerase IIα. Bioorg Med Chem Lett.*
29. *Pogorelčnik B, Janežič M, Sosič I et al. 4,6-Substituted-1,3,5-triazin-2(1H)-ones as monocyclic catalytic inhibitors of human DNA topoisomerase IIalpha targeting the ATP binding site. Bioorg Med Chem 2015; 23: 4218–4229.*
30. *Qin Y, Meng L, Hu C et al. Gambogic acid inhibits the catalytic activity of human topoisomerase IIalpha by binding to its ATPase domain. Mol Cancer Ther 2007; 6: 2429–2440.*

NEŽELENI UČINKI ZDRAVIL – VLOGA LEKARNIŠKEGA FARMACEVTA NA PRIMERU NOVEJŠIH PERORALNIH ANTIKOAGULACIJSKIH ZDRAVIL

ADVERSE DRUG REACTIONS – THE ROLE OF COMMUNITY PHARMACIST IN THE CASE OF NOVEL ORAL ANTICOAGULANT DRUGS

AVTOR / AUTHOR:
mag. Nina Pisk, mag. farm.[1]
Helena Pavšar, mag. farm., spec.[2]
Alenka Helena Jagodic Vilfan, mag. farm. [1]
Milan Balaban, mag. farm.[3]

[1] *JZ Gorenjske lekarne*
[2] *JZ Mariborske lekarne*
[3] *JZ Lekarna Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: pisknina@gmail.com

POVZETEK

Namen raziskave je bil pridobiti informacije o vlogi lekarniškega farmacevta pri informiranju bolnikov o neželenih učinkih zdravil (NUZ), tako na splošno pri vseh zdravilih kot pri novejših peroralnih antikoagulacijskih zdravilih (NOAK). Anonimno raziskavo smo izvedli v javnih lekarnah s pomočjo pisnega anketnega vprašalnika, podatke pa obdelali z metodo deskriptivne statistike. V raziskavo smo vključili 106 bolnikov (74,5 % starejših od 65 let), ki so jim predpisali NOAK: apiksaban (9,4 %), dabigatran (26,4 %) ali rivaroksaban (64,1 %). NOAK smo najpogosteje izdali pri atrijski fibrilaciji (55,8 %) in v 43,4 % na obnovljivi recept. V večji meri so bili bolniki seznanjeni z morebitnimi NUZ NOAK (69,5 %), med njimi največ o tveganjih, povezanih s krvavitvijo. Največ informacij o NUZ NOAK dobijo bolniki pri zdravnikih v bolnišnici (52,5 %). O morebitnih NUZ na splošno dobijo ti bolniki informacije v približno enakih deležih pri zdravniku v bolnišnici, osebnem zdravniku, farmacevtu v lekarni oziroma preberejo v priloženem navodilu za uporabo (PIL). Ti bolniki PIL-a pogosteje nikoli ne preberejo pri zdravilih z režimom izdaje brez recepta (15,8 %) v primerjavi z zdravili z režimom izdaje na recept (1,9 %). Anketirani se popolnoma (55,8 %) ali deloma (24,0 %) strinjajo, da bi jih farmacevt po dogovoru z njimi kontaktiral v prvem mesecu po izdaji novega zdravila ter se z njimi pogovoril o morebitnih NUZ in jim predlagal ukrepe glede nadaljevanja zdravljenja.

KLJUČNE BESEDE:
novejša peroralna antikoagulacijska zdravila, lekarniški farmacevt, informiranje bolnikov, neželeni učinki zdravil

AIM

The aim of the present study was to obtain information about the role of a community pharmacist in informing patients about adverse drug reactions (ADR) for drugs in general and particularly concerning novel oral anticoagulant drugs (NOAD). The survey was undertaken in the public community pharmacies using specific written questionnaire. The data were analysed using descriptive statistics. 106 patients with prescribed NOAD were included in the study (74.5% were older than 65): 9.4% were

taking apixaban, 26.4% dabigatran, and 64.1% rivaroxaban. NOAD were the most frequently dispensed for the treatment of atrial fibrillation (55.8%) and refill prescriptions were obtained in 43.4%. More than half of the patients (52.5%) were informed about ADR of NOAD by doctors in a hospital. The majority of the patients were informed about the potential ADR of NOAD (69.5%), mostly about the risk associated with bleeding. The information about ADR for other drugs were approximately equally delivered to the patients by hospital doctors, general practitioners, community pharmacists, or the patients read about them in the patient information leaflet (PIL). The patients did not read PIL for over the counter medications in 15.8%, which is more often than for prescription medications (1.9%). Patients totally agree (55.8%) or partly agree (24.0%) that community pharmacist should contact them in the first month after they received a new medication to talk about the potential ADR and to propose actions regarding the further treatment.

KEY WORDS:
novel oral anticoagulant drugs, community pharmacist, adverse drug reactions, informing the patients, adverse drug reactions

1 UVOD

V zadnjih letih so se po več kot pol stoletja peroralnega antikoagulacijskega zdravljenja bolnikov s kumarini uveljavila novejša peroralna antikoagulacijska zdravila NOAK (1). Na slovenskem trgu so registrirane tri učinkovine: apiksaban in rivaroksaban, ki zavirata koagulacijski faktor Xa in tako preprečita aktivacijo protrombina v trombin (2, 3), ter dabigatran, ki je direktni zaviralec trombina (4). Evropska agencija je dala pozitivno mnenje tudi za edoksaban, ki je direktni, selektivni, reverzibilni zaviralec koagulacijskega faktorja Xa (5). Antikoagulacijsko zdravljenje z NOAK je v različnih odmerkih odobreno za več indikacij, kar prikazuje preglednica 1 (1–8).

V velikih raziskavah in klinični praksi so se NOAK izkazala kot enako ali bolj učinkovita pri preprečevanju možganske kapi pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo (AF) in globoko vensko trombozo (VTE) v primerjavi z varfarinom (6, 8, 9). V primerjavi z varfarinom uporabljamo NOAK v stalnih odmerkih, te učinkovine imajo krajši razpolovni čas in širše terapevtsko okno, zato bolniki ne potrebujejo stalnih laboratorijskih kontrol krvi, imajo malo klinično pomembnih interakcij s hrano in drugimi zdravili, kar so prednosti v primerjavi z zdravljenjem z varfarinom (1, 6–11).

Preglednica 1: Indikacije za uporabo apiksabana, rivaroksabana in dabigatrana ter odmerjanja za posamezne indikacije.
Table 1: Indications for the use of apixaban, rivaroxaban, dabigatran, and the corresponding doses.

INDIKACIJE	apiksaban	rivaroksaban	dabigatran
Preprečevanje VTE pri kirurški zamenjavi kolka ali kolena	2 × 2,5 mg	1 × 10 mg	2 × 110 mg
Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno AF	2 × 5 mg	1 × 20 mg	2 × 150 mg
Zdravljenje GVT in PE	prvih 7 dni: 2 × 10 mg nato: 2 × 5 mg	21 dni: 2 × 15 mg nato: 1 × 20 mg	2 × 150 mg
Preprečevanje ponovne GVT in PE pri odraslih	2 × 2,5 mg		
Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov po AKS (v kombinaciji z acetilsalicilno kislino in klopidogrelom ali tiklopidinom)	/	2 × 2,5 mg	/

Legenda: VTE: venska trombembolija; AF: atrijska fibrilacija; GVT: globoka venska tromboza; PE: pljučna embolija; AKS: akutni koronarni sindrom; /: nima indikacije v Evropski uniji

1.1 NEŽELENI UČINKI NOAK

1.1.1 Krvavitve

Najpogostejši NUZ NOAK so krvavitve, in sicer: epistaksa, hemoptiza ter krvavitve iz prebavil, urogenitalnega trakta, dlesni in v očesni veznici (2 - 4, 12, 14). Pogostost pojavljanja posameznih krvavitev se med NOAK razlikuje v odvisnosti od indikacije (2–4). Primer apiksabana kaže, da je pogostost pojavljanja krvavitev večja pri bolnikih z nevalvularno AF, ki zdravilo jemljejo za preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije, in pri bolnikih, ki zdravilo uporabljajo za zdravljenje in/ali preprečevanje GVT in PE, kot pri bolnikih, ki zdravilo jemljejo za preprečevanje VTE po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena (3). V raziskavah z dabigatranom in apiksabanom se je kakršna koli krvavitev (velika ali majhna) pojavila v povprečju pri 11 do 13 % bolnikov, ki so jemali NOAK za preprečevanje možganske kapi zaradi nevalvularne AF (dabigatran) in/oz. pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom (apiksaban) (13, 14).

Tveganje za krvavitev se lahko poveča tudi zaradi medsebojnega delovanja zdravil (2–4, 10, 11). Zaradi povečanega tveganja za krvavitve je kontraindicirano sočasno zdravljenje s katerim koli drugim antikoagulantom. Previdnost je potrebna, kadar bolniki sočasno jemljejo zdravila, ki vplivajo na hemostazo, npr. nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR), acetilsalicilno kislino, zaviralce agregacije trombocitov, tudi selektivne zaviralce ponovnega privzema serotonina (SSRI) ali selektivne zaviralce ponovnega privzema serotonina in noradrenalina. Kratkotrajna uporaba NSAR za analgezijo ne poveča tveganja za krvavitve, pri kronični uporabi pa se tveganje poveča. Induktorji P-glikoproteina lahko zmanjšajo serumsko koncentracijo dabigatrana. Inhibitorji P-glikoproteina lahko povečajo serumsko koncentracijo dabigatrana, zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi. Induktorji CYP 3A4 (karbamazepin, fenobarbital, primidon idr.) lahko zmanjšajo serumsko koncentracijo rivaroksabana in apiksabana, med tem ko jo zaviralci CYP3A4 (klaritromicin, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol idr.) lahko povečajo. Zaviralci P-glikoproteina (amiodaron, atorvastatin, azitromicin, ciklosporin, karvedilol, klaritromicin, itrakonazol, nikardipin, propranolol, ranolazin, tamoksifen, verapamil idr.) lahko povečajo serumsko koncentracijo rivaroksabana. Sočasna uporaba s progestini in estrogeni lahko učinek antikoagulantov izniči.

Pri zdravilih z režimom izdajanja brez recepta in drugih izdelkih moramo biti pozorni na izdelke, ki vsebujejo šentjanževko, saj lahko ta zmanjša serumske koncentracije NOAK, medtem ko lahko izdelki, ki vsebujejo česen, ginseng in ginko, njihov učinek povečajo. Antacidi lahko zmanjšajo serumsko koncentracijo dabigatrana (10).

1.1.2 Drugi neželeni učinki

Dabigatran je pogosteje kot varfarin povzročal dispepsijo pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi AF, in sicer se je, neodvisno od odmerka, ta pojavila pri okoli 11 % bolnikov (15), medtem ko so v klinični praksi zaznali manjši odstotek pojavnosti dispepsije (okoli 3 %), okoli 7 % bolnikom pa so zaradi tega zamenjali zdravilo (16). Rivaroksaban in apiksaban se pretežno presnavljata preko jeter, zato se lahko pojavijo nenormalni izvidi preiskave delovanja jeter (2, 3). Neželeni učinki rivaroksabana, ki jih navajajo pogosteje, so še zaprtje, povišana telesna temperatura, slabost in bruhanje (17, 18), pri dabigatranu pa glavobol in diareja (18, 19). Podatki o neželenih učinkih apiksabana so omejeni, klinične izkušnje kažejo, da se pojavljajo v podobnem obsegu kot pri rivaroksabanu, medtem ko naj bi bile velike krvavitve iz prebavil in dispepsija manj pogoste kot pri dabigatranu in rivaroksabanu (19).

Dabigatran eteksilat je predzdravilo, ki za absorpcijo potrebuje kislo okolje in je zato vgrajen v kapsule z dodano vinsko kislino. Zaradi kislega okolja se v primerjavi z varfarinom pogosteje pojavijo NUZ v gastrointestinalnem traktu (dispesija, krvavitve). Bolnike je potrebno podučiti, da je potrebno kapsulo z dabigatranom pogoltniti celo, saj odpiranje kapsul lahko poveča biološko uporabnost in s tem tudi nevarnost krvavitve. Tveganje zanje lahko zmanjšamo z uporabo zaviralca protonske črpalke (4).

Prva analiza uporabe NOAK v klinični praksi v Sloveniji kaže na sprejemljivo varnost in učinkovitost (9). Vsa NOAK v Sloveniji izdajamo v javnih lekarnah na zdravniški recept, kar je predstavljajo izhodišče za ugotavljanje informiranosti bolnikov o NUZ NOAK.

2 NAMEN

Z raziskavo smo želeli pridobiti informacije o vlogi lekarniškega farmacevta pri informiranju bolnikov o NUZ, tako na splošno pri vseh zdravilih kot še posebej pri uporabi NOAK. Ugotovitve raziskave nam bodo omogočile vpogled v informiranost bolnikov ter možnosti izboljšanja kakovosti svetovanja lekarniškega farmacevta o NUZ.

3 MATERIALI IN METODE

3.1 ANKETNI VPRAŠALNIK

Anonimno raziskavo smo izvedli s pomočjo pisnega anketnega vprašalnika, ki smo ga pripravili sami. Razumljivost vprašalnika smo predhodno testirali na manjšem številu bolnikov. Na osnovi povratnih informacij smo dopolnili navodila za magistre farmacije za izvedbo raziskave z navodilom, naj pri odprtih vprašanjih bolniku ne namigujejo odgovorov (na primer, da ga spomnijo na katerega od NUZ).

Vprašalnik je vključeval vprašanja zaprtega in polodprtega tipa. S pomočjo prvega dela vprašalnika smo pridobili podatke o vrsti NOAK in indikaciji, času trajanja terapije, načinu predpisa zdravila (neobnovljivi/obnovljivi recept) ter ostalih zdravilih z režimom izdajanja na recept (Rp) in brez recepta (BRp) ter drugih izdelkih, ki jih bolnik uporablja. Drugi del vprašalnika se je nanašal na NUZ NOAK in na NUZ na splošno. Vprašanja smo predstavili v poglavju rezultati. Stopnjo strinjanja z navedenimi trditvami so anketiranci ovrednotili s pomočjo petstopenjske Likertove lestvice (sploh se ne strinjam, deloma se strinjam, niti se strinjam niti se ne strinjam, deloma se strinjam, popolnoma se strinjam).

3.2 IZVEDBA RAZISKAVE

Raziskavo smo izvajali v naključno sodelujočih zunanjih lekarnah po Sloveniji ob izdaji zdravil z NOAK (Eliquis, Pradaxa, Xarelto). V raziskavo smo povabili bolnike, ki so sami dvignili zdravilo, so dopolnili 18 let ter so komunicirali v slovenskem jeziku. Prvi del vprašalnika je izpolnil farmacevt v sodelovanju z bolnikom ob izdaji zdravil, drugi del pa bolnik sam. Raziskava je trajala v času od 8. 4. do 21. 4. 2015 in v času od 8. 5. do 21. 5. 2015. Magistri farmacije so prejeli navodila za izvedbo raziskave. Izpolnjene anketne vprašalnike so iz lekarn poslali na sedež Slovenskega farmacevtskega društva.

3.3 METODE ANALIZE PODATKOV

Pridobljene podatke smo analizirali z metodami deskriptivne statistike s pomočjo programa SPSS verzija 20.0 (SPSS Inc., Chicago, Il, USA). Vpliv spremenljivk smo ugotavljali s hi-kvadrat testom. Pri analizi smo upoštevali za statistično značilno vrednost $p < 0,05$.

4 REZULTATI

V raziskavo smo vključili 106 bolnikov, v približno enakih deležih po spolu (53,8 % moških). 74,5 % anketiranih je bilo starih več kot 65 let.

4.1 NOAK

V tem delu prikazujemo rezultate o vrsti NOAK (slika 1) in indikaciji, zaradi katere so NOAK po mnenju bolnika uvedli (slika 2). V nadaljevanju prikazujemo tudi podatke o času trajanje terapije z NOAK, načinu predpisa NOAK ter sočasni uporabi drugih zdravil Rp, BRp in drugih izdelkov, kar smo prav tako ugotavljali v prvem delu vprašalnika.

Podatki o zdravilu NOAK in indikaciji, na osnovi katere smo bolnika vključili v raziskavo

Farmacevt je izbral med navedenimi zdravili (Xarelto 20 mg, Xarelto 15 mg, Xarelto 10 mg, Pradaxa 150 mg, Pradaxa 110 mg, Eliquis 2,5 mg, Eliquis 5,0 mg) in ponujenimi indikacijami (kirurška zamenjava kolka ali kolena, globoka venska tromboza ali pljučna embolija, nevalvularna atrijska fibrilacija ter možnostim, da bolnik ne pozna indikacije oz. ne ve, zakaj so mu predpisali zdravilo NOAK, ali ne želi odgovoriti) ter na osnovi odgovora bolnika to označil na vprašalniku.

Čas trajanja terapije

Farmacevt je izbral eno od ponujenih možnosti.

Večji del bolnikov (77,9 %) je zdravilo uporabljalo več kot 2 meseca, od tega: 47,1 % od 2 meseca do 1 leta in 30,8 % 1 leto ali več. 10,6 % je zdravilo NOAK uporabljajo manj kot dva meseca, 11,5 % pa so jim ta zdravila izdali prvič.

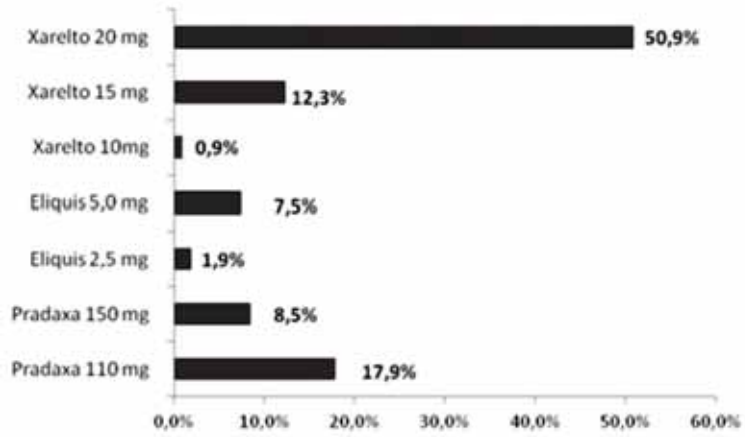
Način predpisa NOAK zdravila

Farmacevt je izbral med možnostima »neobnovljivi recept« in »obnovljivi recept« ter pri tem označil število od predvidenih izdaj.

NOAK so v 43,4 % predpisali na obnovljivi recept.

Sočasna uporaba drugih zdravil z režimom izdaje na recept

Farmacevt je preko on-line dostopa v kartico zdravstvenega zavarovanja (KZZ) in po pogovoru z bolnikom označil, ali sočasno jemlje zdravila, in tudi navedel katera (z izjemo dermalnih oblik). Vključili smo obdobje zadnjih šestih mesecev. Če je bolnik sočasno uporabljal druga zdravila, je bilo potrebno navesti tudi njihova imena.



Slika 1: Deleži predpisanih NOAK: Xarelto, Eliquis, Pradaxa
Figure 1: Shares of novel oral anticoagulant drugs prescribed to patients included in the survey

Slika 2: Odgovori bolnikov na vprašanje, na osnovi katere indikacije so jim zdravilo predpisali
Figure 2: Patients' answers to the question, what was the indication for the prescribed medicine

Bolniki so imeli zelo pogosto (87,7 %) sočasno predpisana tudi druga zdravila Rp. Pri petini teh bolnikov smo ocenili, da sočasna uporaba drugih zdravil Rp lahko dodatno v večji ali manjši meri poveča tveganje za krvavitve (NSAR, acetilsalicilna kislina, SSRI).

Sočasna uporaba drugih zdravil z režimom izdaje brez recepta in drugih izdelkov

Farmacevt je o tem vprašal bolnika in navedel tudi imena izdelkov oziroma navedel, da imen ne pozna.

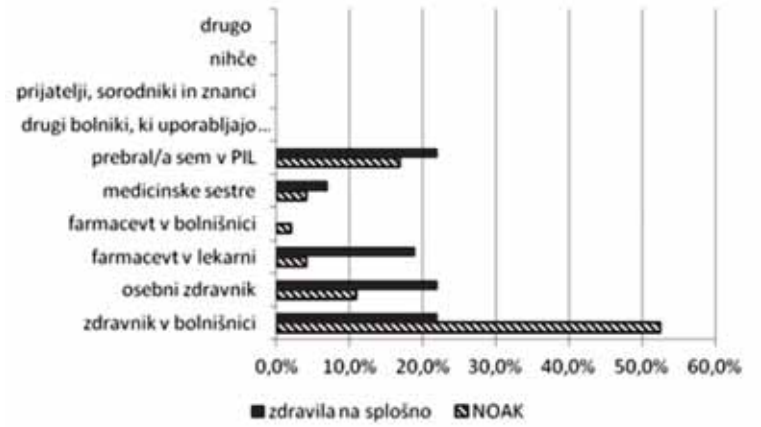
Bolniki so pogosto (42,3 %) uporabljali tudi zdravila BRp ali druge izdelke, ki pa v večini primerov (95,3 %) niso imeli potenciala pomembnega neželenega medsebojnega delovanja z zdravili proti strjevanju krvi.

4.2 NEŽELENI UČINKI NOAK

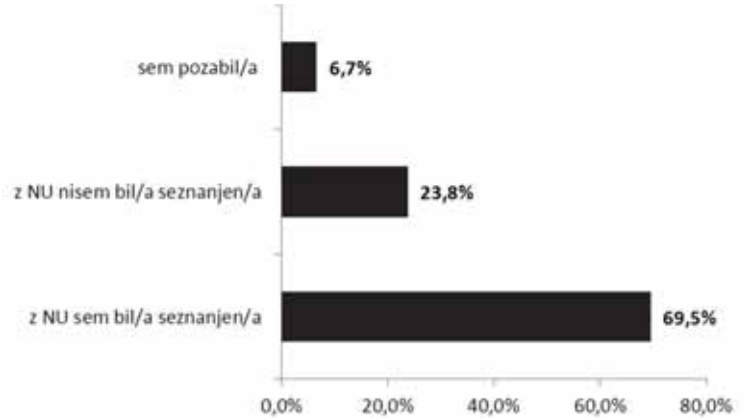
V tem delu prikazujemo rezultate, pridobljene v drugem delu vprašalnika, ki so povezani z jemanjem zdravil proti strjevanju krvi: vir informiranja o neželenih učinkih zdravil (NUZ) NOAK (slika 3), seznanjenost bolnikov z NUZ NOAK (slika 4), morebiten nastop NUZ NOAK ter NUZ NOAK kot razlog za sprejem v bolnišnico ali odločitev bolnika za spremembo režima odmerjanja.

1. Kdo vas je do sedaj v največji meri seznanil z morebitnimi neželenimi učinki vaših zdravil proti strjevanju krvi?

Anketiranec je imel možnost izbirati med: zdravnik v bolnišnici, osebni zdravnik, farmacevt v lekarni, farmacevt v bolnišnici, medicinske sestre, prebral/a sem v priloženem navodilu za uporabo zdravila, drugi bolniki, ki uporabljajo podobno/a zdravilo/a, prijatelji, sorodniki in znanci, nihče ali navesti drugo možnost.



Slika 3: Odgovori anketirancev na vprašanje, kdo jih je v največji meri seznanil z NUZ NOAK in NUZ zdravil na splošno
Figure 3: Patients' answers to the question, who gave them the most information about adverse drug reactions of NOAD and medicine in general



Slika 4: Odgovori anketirancev na vprašanje, ali so bili seznanjeni z NUZ NOAK
Figure 4: Patients' answers to the question, if they have been warned about adverse drug reactions of NOAD

2. Na katere neželene učinke so vas opozorili, da morate biti pozorni pri jemanju vaših zdravil proti strjevanju krvi?

Anketiranec je imel možnost izbirati med tremi odgovori: seznanjen/a sem bil z naslednjimi morebitnimi neželenimi učinki (prosim navedite); z neželenimi učinki nisem bil/a seznanjen/a; sem pozabil/a navodila glede spremljanja neželenih učinkov teh zdravil.

3. Ste bili zaradi neželenih učinkov zdravil proti strjevanju krvi že kdaj sprejeti v bolnišnico?

Anketiranec je imel možnost izbrati med odgovoroma ne in da ter v primeru da navesti tudi vzrok.

2,9 % anketiranih so zaradi zdravil proti strjevanju že hospitalizirali.

4. Ali ste že opazili katerega od neželenih učinkov pri jemanju zdravil proti strjevanju krvi?

Anketiranec je imel možnost izbrati med odgovoroma ne in da ter v tem primeru navedel tudi katerega.

31 (30,7 %) anketiranih je že kdaj opazilo NUZ NOAK, med njimi 15 bolnikov (48,3 %) povezane s krvavitvijo, manj pogosto z izpuščaji na koži (6 bolnikov; 19,4 %) ter težavami v prebavilih (4 bolniki, 12,9 %).

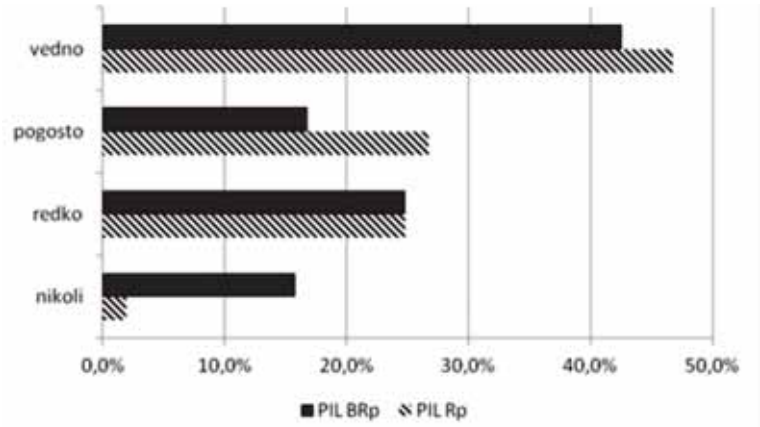
5. Ali ste kdaj zaradi slabega počutja po jemanju zdravil proti strjevanju krvi sami zmanjšali odmerek ali sami prekinili z jemanjem zdravil, ne da bi to povedali svojemu zdravniku?

Anketiranec je imel možnost izbrati med odgovoroma ne in da.

Le en bolnik se je že odločil za zmanjšanje odmerka ali prekinitev jemanja NOAK zaradi slabega počutja.

4.3 NEŽELENI UČINKI ZDRAVIL NA SPLOŠNO

Tu prikazujemo rezultate, pridobljene v drugem delu vprašalnika, ki so povezani s seznanjenostjo bolnikov o NUZ zdravil na splošno: vir informiranja o NUZ (slika 3 v poglavju 4.2), PIL kot vir informacij o NUZ zdravil Rp in BRp (slika



Slika 5: Odgovori bolnikov na vprašanje, kako pogosto preberejo PIL pri zdravilih z režimom izdaje Rp in BRp
Figure 5: Patients' answers to the question, how often they read PIL of the prescription only medicine and over the counter medicine

5), vloga farmacevta pri odpravi NUZ in poročanju bolnikov o NUZ. Preglednica 2 prikazuje mnenje glede razumljivost opisa NUZ v PIL in vlogi farmacevta pri informiranju bolnikih o NUZ po predpisu novega zdravila.

1. Kdo vas je do sedaj v največji meri seznanil z morebitnimi neželenimi učinki vaših zdravil?

Anketiranec je imel možnost izbirati med enakimi odgovori kot pri NOAK.

Odgovori so prikazani na sliki 3.

2. Kako pogosto v priloženem navodilu za uporabo zdravila preberete poglavje o neželenih učinkih pri zdravilih, ki vam jih predpiše zdravnik in jih izdamo v lekarni na recept?

3. Kako pogosto v priloženem navodilu za uporabo zdravila preberete poglavje o neželenih učinkih pri zdravilih, ki so dosegljiva brez recepta?

Anketiranec je imel pri obeh vprašanjih možnost izbrati med: nikoli, redko, pogosto in vedno.

4. Ali ste kdaj že prekinili z uporabo zdravil/a zaradi nastopa neželenega učinka vaših zdravil, ki vam jih je predpisal zdravnik in smo jih izdali v lekarni na recept?

Anketiranec je imel možnosti izbrati med: da, ne, se ne spomnim. Če je označil da, je navedel, pri katerih zdravilih in kakšne težave so nastopile.

22,1 % anketiranih je že kdaj prekinilo z uporabo zdravil Rp zaradi nastopa neželenih učinkov.

5. Ali so vam v lekarni kdaj svetovali, kako odpraviti neželene učinke zdravil?

Anketiranec je imel možnosti izbrati med: da, ne, se ne spomnim. Če je označil da, je navedel, ali so ti nasveti pomagal in pri tem izbral med možnostmi da, ne, se ne spomnim.

31,1 % anketirancem smo v lekarni že svetovali, kako odpraviti neželene učinke zdravil, pri čemer so ti nasveti pomagali v 84,3 %.

6. Ali veste, da lahko tudi bolniki sami poročate o neželenih učinkih zdravil, ki jih opazite v času zdravljenja z zdravili?

Anketiranec je imel možnosti izbrati med: da, ne, ter vem, a nisem še nikoli poročal. Če je označil z da, je navedel tudi na kakšen način.

45,3 % anketiranih ne ve, da lahko tudi sami poročajo o NUZ; 32,1 % ji je označilo, da vedo, in 22,6 % da vedo, a še niso poročali. Večina jih poroča zdravniku.

7. Spodaj so navedene trditve o neželenih učinkih zdravil.
a) Neželeni učinki zdravil so v priloženem navodilu za uporabo zdravila predstavljeni na bolniku razumljiv način.
b) Neželeni učinki zdravil v priloženem navodilu za uporabo zdravila bolnika odvrnejo od uporabe zdravila.
c) Farmacevt iz lekarne bi vas v dogovoru z vami po predpisu novega zdravila v prvem mesecu po dvigu zdravila v lekarni kontaktiral glede poteka zdravljenja in se z vami pogovoril tudi o morebitnih neželenih učinkih zdravil in vam predlagal ukrepe glede nadaljevanja zdravljenja. Za to možnost bi se odločil.

Anketiranec je opredelil strinjanje z izbiro stopnje: sploh se NE strinjam, deloma se NE strinjam, niti SE strinjam niti se NE strinjam, deloma SE strinjam, popolnoma SE strinjam

Preglednica 2: Odgovori na navedena vprašanja glede NUZ
Table 2: Answers to the questions about adverse drug effects

Trditev	Sploh se NE strinjam	Deloma se NE strinjam	Niti SE strinjam niti se NE strinjam	Deloma SE strinjam	Popolnoma SE strinjam	N
NUZ so v PIL-u predstavljeni na bolniku razumljiv način*	6,7 %	8,7 %	4,8 %	**34,6 %**	**45,2 %**	104
NUZ v PIL-u bolnika odvrnejo od uporabe zdravil**	**36,5 %**	13,5 %	8,7 %	**34,6 %**	6,7 %	104
Farmacevt bi vas v dogovoru z vami kontaktiral v prvem mesecu po predpisu novega zdravila ***	5,8 %	3,8 %	10,6 %	**24,0 %**	**55,8 %**	104

Celoten zapis trditve iz vprašalnika:
** Neželeni učinki zdravil so v priloženem navodilu za uporabo zdravila predstavljeni na bolniku razumljiv način.*
*** Neželeni učinki zdravil v priloženem navodilu za uporabo zdravila bolnika odvrnejo od uporabe zdravila.*
**** Farmacevt iz lekarne bi vas v dogovoru z vami po predpisu novega zdravila v prvem mesecu po dvigu zdravila v lekarni kontaktiral glede poteka zdravljenja in se z vami pogovoril tudi o morebitnih neželenih učinkih zdravil in vam predlagal ukrepe glede nadaljevanja zdravljenja.*

5 RAZPRAVA

Za NOAK smo se odločili, ker gre za relativno nova zdravila, za katera še pridobivamo dodatne klinične izkušnje o varnosti in učinkovitosti. Ker bo v prihodnosti vedno več bolnikov prejemalo NOAK, je zelo pomembno tudi ustrezno svetovanje farmacevta ob izdaji teh zdravil v lekarni.

Farmacevt je indikacijo za posamezno zdravilo na vprašalniku označil glede na bolnikov opis, zakaj so mu zdravilo predpisali. NOAK najpogosteje uporabljamo pri bolnikih z nevalvularno AF z namenom preprečevanja možganske kapi in nastajanja krvnih strdkov v drugih krvnih žilah, kar potrjujejo tudi podatki naše raziskave. Pojavnost nevalvularne AF zaradi staranja prebivalstva, vse večjega števila bolnikov s srčno-žilnimi boleznimi, ki so v veliki (ali določeni) meri posledica neprimernega življenjskega sloga, skokovito narašča (1, 19). Druga pogosta indikacija je bilo zdravljenje krvnih strdkov pri GVT in v krvnih žilah pljuč pri pljučni emboliji ali za preprečevanje ponovnega nastanka krvnih strdkov v krvnih žilah nog in/ali pljučih. Manjšemu deležu v raziskavo vključenih bolnikov so NOAK uvedli za preprečevanje nastajanja krvnih strdkov v venah po kirurški zamenjavi kolka ali kolena. Zanimivo je, da kar nekaj anketirancev (5,8 %) ni vedelo, zakaj so jim predpisali NOAK. Najpogosteje (50,9 %) smo v raziskavo vključili bolnike ob izdaji rivaroksabana 20 mg (zdravilo Xarelto 20 mg).

Zadostna edukacija bolnika in svojcev je zelo pomembna za varnost in učinkovitost zdravljenja (9). Ugotovili smo, da dobijo bolniki največ informacij o NUZ NOAK pri zdravnikih v bolnišnici (52,5 %), kjer jim običajno tudi uvedejo ta zdravila. V večji meri so bili bolniki seznanjeni z morebitnimi NUZ (69,5 %), med njimi največ o tveganjih, povezanih s krvavitvijo. Avtorji raziskave o prvih kliničnih izkušnjah z NOAK v Sloveniji navajajo, da za bolnike in svojce, če so prisotni, pripravijo ustno edukacijo v obliki predavanja. Seznanijo jih z delovanjem in lastnostmi NOAK, pomenom rednega jemanja ter z ukrepi ob krvavitvah in pred predvidenimi posegi. Vsi prejmejo tudi pisno navodilo v obliki knjižice. Tolikšen poudarek namenijo edukaciji zato, ker se je že pri bolnikih, ki so jemali kumarine, izkazalo, da je ustrezna edukacija pomembna za varnost in učinkovitost zdravljenja (9). Kljub temu, da bolnike v večini primerov z NUZ seznanijo že v antikoagulantni ambulanti, je pomembno, da jih na najpogostejše NUZ opozori tudi farmacevt ob izdaji zdravil. Bolnika je potrebno opozoriti predvsem na možnost pojava krvavitev, ki so najpogostejši, velike krvavitve pa tudi najresnejši zaplet zdravljenja. Bolnik mora biti seznanjen z najznačilnejšimi znaki velikih krvavitev, ki so: krvav in temnorjav urin, krvavo ali črno blato, bruhanje ali izkašljevanje krvave ali rjave vsebine, hud glavobol, ohromelost udov ali motnje zavesti, huda krvavitev iz rodil. Ob pojavu teh znakov mora bolnik nemudoma obiskati osebnega ali dežurnega zdravnika. Ob pojavu krvavitev v očesno veznico, krvavitev iz nosu, dlesni, podkožnih krvavitev, krvavitev iz ran ali močnejših menstrualnih krvavitev naj se

bolnik odpravi na kontrolni pregled k osebnemu zdravniku ali v antikoagulantno ambulanto (21). Bolnik mora poiskati nujno medicinsko pomoč tudi v primeru poškodbe, zlasti če si poškoduje tudi glavo, zaradi povečanega tveganja znotrajlobanjskih krvavitev (22).

Najpogostejši zaplet zdravljenja z NOAK so krvavitve, ki jih je opazilo 15 v raziskavo vključenih bolnikov (14,1 %). Anketirani so med opaženimi NUZ navajali tudi težave v prebavilih (4 bolniki, 3,8 %), ki so kot pogosti NUZ navedeni v povzetku temeljnih značilnosti zdravila vseh treh NOAK, in izpuščaje na koži (6 bolnikov, 5,7 %), ki jih kot pogoste navaja le povzetek temeljnih značilnosti zdravila Xarelta. Ugotovitev lahko povežemo z velikim številom vključenih zdravil z rivaroksabanom (kar 64 %) in najpogostejšo indikacijo AF, ki zahteva dolgotrajno jemanje NOAK. Najbolj nevaren zaplet zdravljenja z NOAK so velike krvavitve, ki zahtevajo obravnavo v bolnišnici in se pojavljajo pri 3,6 % bolnikov, zdravljenih z rivaroksabanom, in 3,3 % bolnikov, zdravljenih z dabigatranom (17). Med bolniki, vključenimi v raziskavo, so le trije (2,9 %) navedli, da so bili zaradi NUZ zdravil proti strjevanju že hospitalizirani. En bolnik je kot vzrok navajal krvavitev, drugi pljučno embolijo in GVT, tretji pa ni vedel, kaj je bil vzrok hospitalizacije.

Pomembno je, da bolniki jemljejo NOAK natančno po predpisanih navodilih, ne jemljejo dodatnih odmerkov zdravila in so vedno pozorni, da jim zdravila ne zmanjka. Študije z NOAK namreč kažejo, da moramo glavno skrb pri svetovanju ob izdaji teh zdravil posvečati rednemu jemanju zdravil. Študija RE-NOVATE, ki primerja končni izid (pojav GVT, pljučne embolije in smrt zaradi vseh vzrokov) in varnost (pojav velike krvavitve) zdravljenja po menjavi kolka med dabigatranom in enoksaparinom kaže, da se trombemboličnі dogodki pojavljajo v približno 6 %, krvavitve pa pri približno 2 % preiskovancev. Podobno tudi izsledki drugih raziskav z rivaroksabanom (RECORD 1; trombemboličnі dogodki v 1 %; krvavitve v 0,3 %) in apiksabanom (ADVANCE-I; trombemboličnі dogodki v 9 %; krvavitve v 5 %) kažejo, da je pogostost pojavljanja krvavitev manjša kot pojav zapletov zaradi neuspešnega zdravljenja. NOAK imajo tudi krajši razpolovni čas kot varfarin, zato je pomembno, da bolniki vedo, v kakšnem časovnem razmiku od običajnega je zdravilo še smiselno vzeti, kdaj pa odmerek izpustiti (v primeru jemanja dvakrat dnevno je to v šestih urah od pozabljenega odmerka, v primeru enkrat dnevnega jemanja pa v dvanajstih urah). Naloga lekarniškega farmacevta je, zlasti ob izdaji na ORp, preveriti, ali bolnik zdravila jemlje redno, in ga seznaniti s posledicami v primeru nerednega jemanja (23, 24). Tudi avtorji raziskave o prvih kliničnih izkušnjah v Sloveniji so izrazili skrb, da so v opazovanem obdobju zabeležili kar 6 trombemboličnih dogodkov ob krajših prekinitvah zdravljenja z NOAK zaradi zapletov in posegov. To kaže na možnost povratnega učinka s hiperkoagulabilnostjo. Ob prekinitvi antikoagulacijskega zdravljenja lahko namreč pride do prehodnega povečanja koncentracije kazalcev koagulacije in generacije trombina, kar povezujejo s povečanim tveganjem za trombembolijo (9). Le en bolnik, vključen v našo raziskavo, je poročal, da je sam zmanjšal ali ukinil NOAK zaradi slabega počutja.

Raziskava je pokazala, da so bili skoraj v polovici (43,4 %) primerov NOAK izdani na ORp, kar še poveča pomembnost vloge lekarniškega farmacevta glede prepoznave nastopa neželenih učinkov teh zdravil. Ta je pomembna tudi zaradi preverjanja sočasne uporabe zdravil, saj smo ugotovili, da bolniki, ki prejemajo NOAK, zelo pogosto (87,7 %) sočasno jemljejo tudi druga zdravila Rp. Pri petini teh bolnikov smo ocenili, da sočasna uporaba drugih zdravil lahko dodatno v večji ali manjši meri poveča tveganje za krvavitve; to so NSAR, acetilsalicilna kislina in SSRI. Za natančnejšo oceno tveganja za krvavitve bi potrebovali tudi podatke, ali gre za kratkotrajno ali dolgotrajno uporabo NSAR, kar predstavlja pomanjkljivost pri raziskavi. Ugotovili smo, da bolniki pogosto (42,3 %) uporabljajo tudi zdravila BRp ali druge izdelke, ki pa v večini primerov (95,3 %) niso imeli potenciala pomembnega neželenega medsebojnega delovanja z zdravili proti strjevanju krvi. Bolnika je potrebno opozoriti tudi na sočasno uporabo zdravil BRp, ki lahko podaljšajo čas krvavitve, kot so na primer izdelki z acetilsalicilno kislino, NSAR, ginkom in česnom (21). Rezultati raziskave o navadah slovenskih starostnikov (25) kažejo, da starostniki pri svojih zdravilih relativno dobro poznajo namen uporabe, odmerek zdravila, način uporabe ter čas zdravljenja. Manj poznajo neželene učinke in medsebojna delovanja, o čemer pa si želijo več svetovanja v lekarni.

Lekarniški farmacevti smo bili v večji meri prepoznani kot vir informacij o NUZ na splošno. Razveseljivo je, da so podani nasveti v lekarni v veliki meri pomagali pri odpravi NUZ.

Raziskava kaže, da se večina bolnikov strinja (preglednica 2), da bi jih farmacevt v dogovoru z njimi po predpisu novega zdravila v prvem mesecu po dvigu zdravila v lekarni kontaktiral glede poteka zdravljenja in se z njimi pogovoril

tudi o morebitnih neželenih učinkih zdravil in jim predlagal ukrepe glede nadaljevanja zdravljenja. S tem se sploh ne strinja le manjši delež anketiranih. Ker smo v raziskavo vključili le bolnike, ki smo jim izdali tudi NOAK, bi bilo smiselno ugotoviti, kakšno je mnenje bolnikov na splošno in ali to predstavlja možnost razvoja novih kognitivnih lekarniških storitev.

Navodila za uporabo zdravila (PIL) pogosteje (15,8 %) nikoli ne preberejo pri zdravilih BRp kot pri zdravilih Rp (1,9 %). Bolniki se deloma (34,6 %) ali popolnoma (45,2 %) strinjajo, da so NUZ v PIL predstavljeni na bolniku razumljiv način; le redki (6,7 %) se s tem sploh ne strinjajo. Anketirani se v enaki meri sploh ne strinjajo (36,5 %) ali se deloma strinjajo (34,6 %), da navedeni NUZ v PIL odvrnejo bolnika od uporabe zdravil; le redki (6,7 %) se s tem popolnoma strinjajo.

Poročanje o NUZ pomembno prispeva k varnejši uporabi zdravil, zlasti novejših, saj nekatere NUZ odkrijemo šele pri uporabi v klinični praksi na večjem številu bolnikov, ob sočasni uporabi drugih zdravil ali pri specifičnih stanjih. Protokol raziskave ni zahteval poročanja o opaženih neželenih učinkih glede na zakonodajo o farmakovigilanci. Pomemben vir podatkov, tako za spremljanje že znanih kot tudi odkrivanje morebitnih novih varnostnih tveganj, so bolniki. Raziskava kaže, da skoraj polovica (45,3 %) anketiranih ne ve, da lahko tudi sami poročajo o NUZ. Tudi tisti, ki vedo, da lahko poročajo, najverjetneje poročajo zdravstvenim delavcem in ne na Nacionalni center. Ker večinoma poročajo zdravnikom, bo potrebno aktivno osveščanje bolnikov, da lahko o NUZ poročajo tudi pri lekarniškem farmacevtu. V letu 2014 je Nacionalni center za farmakovigilanco prejel 1181 poročil o domnevnih neželenih učinkih zdravil. Največ poročil so posredovali zdravniki 925 (78,3 %), bolniki 94 (7,9 %), farmacevti pa le 69 (5,8 %) (27).

Evropska unija je jeseni 2013 uvedla nov postopek označevanja zdravil, ki jih regulatorni organi posebej pozorno spremljajo. Ta zdravila imajo v navodilu za uporabo in v informacijah za zdravstvene delavce črn navzdol obrnjen trikotnik z opisom pomena trikotnika: Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Namen je spodbujanje k poročanju NUZ, ker je zdravilo novo na trgu ali ker je podatkov o njegovi uporabi malo. Zdravila dodatno spremljajo 5 let ali dokler ga odbor pri evropski agenciji za zdravila ne odstrani s seznama (26). Trenutno izvajajo dodatno spremljanje varnosti za zdravila, ki vsebujejo apiksaban in rivaroksaban (2, 3), ne pa tudi za zdravila, ki vsebujejo dabigatran (4).

Zaradi premajhnega vzorca izvedba testov, s katerimi bi pokazali potencialni vpliv spremenljivk: vrsta NOAK, čas terapije, indikacija, način predpisa NOAK, vir informacij, sočasna uporaba drugih zdravil na informiranje bolnikov o NUZ zdravil na splošno in o NOAK, ni bila mogoča. Eden od razlogov je dejstvo, da NOAK pogosteje predpisujejo starejšim, ki zdravil ne dvigujejo sami in zato teh dvigov zdravil po protokolu raziskave nismo vključili v raziskavo.

6 SKLEP

Večji poudarek pri svetovanju farmacevta ob izdaji NOAK bo potrebno nameniti informiranju o morebitnih NUZ NOAK, tudi tistih, ki lahko izvirajo iz sočasne uporabe drugih zdravil, ter preverjanju nastopa le-teh ob izdaji zdravil na obnovljivi recept. Razvoj protokola za svetovanje v lekarni pri izdaji NOAK, s pomočjo katerega bi izboljšali kakovost svetovanja pri izdaji tovrstnih zdravil, bi predstavljal doprinos k strokovnemu delu v lekarni. Spodbujati je potrebno tudi poročanje o NUZ, zlasti pri novejših zdravilih, saj bodo tako hitreje na voljo nove informacije o njihovi varnosti. Večina anketiranih se strinja, da bi jih farmacevt v dogovoru z njimi po predpisu novega zdravila v prvem mesecu po dvigu zdravila v lekarni kontaktiral glede poteka zdravljenja, se z njimi pogovoril tudi o morebitnih neželenih učinkih zdravil in jim predlagal ukrepe glede nadaljevanja zdravljenja. To bi lahko uvedli kot novo lekarniško storitev, zlasti pri novejših zdravilih, kot so na primer NOAK.

7 ZAHVALA

Sekcija farmacevtov javnih lekarn pri Slovenskem farmacevtskem društvu in avtorji raziskave se najlepše zahvaljujemo vsem sodelujočim v raziskavi, še zlasti pa farmacevtom iz JZ: Zasavske lekarne, Celjske lekarne, Koroška lekarna, Lekarna Ljubljana, Gorenjske lekarne, Lekarna Brežice, Mestne lekarne, Lekarne Maribor, Pomurske lekarne, Dolenjske lekarne, Lekarne Ptuj, Lekarna Velenje, Lekarna Kočevje, Lekarna Sevnica in Lekarne Ig.

8 LITERATURA

1. *Mavri A. Priročnik za uporabo novih antikoagulacijskih zdravil v klinični praksi. Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za antikoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje trombemboličnih bolezni pri Združenju za žilne bolezni, 2012.*
2. *EMA. Xarelto. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. http://ema.europa.eu. Dostop: 01-07-2015.*
3. *EMA. Eliquis. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. http://ema.europa.eu. Dostop: 01-07-2015.*
4. *EMA. Pradaxa. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. http://ema.europa.eu. Dostop: 01-07-2015.*
5. *EMA. Lixiana. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. http://ema.europa.eu. Dostop: 01-08-2015.*
6. *Petre M. Klinično pomembne razlike med antikoagulacijskimi zdravili. Farm Vestn 2014; 65: 85–202.*
7. *Frol S. Novejša antikoagulantna zdravila in znotraj možganske krvavitve. Farm Vvestn 2015; 66: 1–124.*
8. *Štalc M. Zdravljenje z novimi antikoagulacijskimi zdravili. Farm Vestn 2014; 65: 85–202.*
9. *Mavri A. Dabigatran in rivaroksaban v zdravljenju bolnikov z atrijsko fibrilacijo in vensko trombembolijo: naše prve klinične izkušnje. Zdrav Vestn 2014; 83: 849–856.*
10. *Jagodic Vilfan A. Interakcije novih peroralnih antikoagulacijskih zdravil s hrano in z drugimi zdravili. Farm Vestn 2014; 65: 85–202.*
11. *Lexicomp on line. https://online.lexi.com. Dostop: junij–julij 2015.*
12. *Brvar M. Prepoznavanje neželenih učinkov zdravljenja z antikoagulacijskimi zdravili in ukrepanje. Farm Vestn 2014; 65: 85–202.*
13. *Álvarez-Otero J, de la Fuente Aguado J, Arias-Castaño JC et al. Dabigatran: Experience in standard clinical practice. Rev Clin Esp 2015; pii: S0014-2565(15)00175-7.*
14. *Khan R, Lopes RD, Neely ML et al. Characterising and predicting bleeding in high-risk patients with an acute coronary syndrome. Heart 2015; 01(18): 1475–1484.*
15. *Connolly Sj, Ezekowitz MD et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrilation. N Engl J Med 2009; 361(12): 1139–1151.*
16. *Labaf A, Carlwe M, Svensson PJ. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants in clinical practice: a report from three centres in Sweden. Thrombosis Journal 2014; 12: 29.*
17. *Duggan ST. Rivaroxaban: a review of its use for the prophylaxis of venous thrombembolism after total hip or knee replacement surgery. Am J Cardiovasc Drugs 2012; 12(1): 57–72.*
18. *Bhandal S, Pattinson J. How to support patients taking new oral anticoagulant medicines. Clinical Pharmacist 2013.*
19. *Stangier J, Rathgen K et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. Br J Clin Pharmacol 2007; 64(3): 292-–303.*
20. *Sumeet S. Chugh. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation A Global Burden of Disease 2010 Study. Circulation 2014; 129: 837–847.*
21. *www.trombo.net. Dostop: 02-07-2015.*
22. *EMA. European Medicines Agency updates patient and prescriber information for Pradaxa. EMA/337406/2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/05/WC500127771.pdf. Dostop: 25-06-2015.*
23. *Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al. European Heart Rythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace 2013; 15: 625–651.*
24. *Ufer M. Comparative efficacy and safety of the novel oral antiocoagulants dabigatran, rivaroxaban and apixaban in preclinical and clinical development. Thromb Haemost 2010; 103: 572–585.*
25. *Pisk N. Navade slovenskih starostnikov pri uporabi zdravil. Farm Vestn 2010; 61: 213–219.*
26. *JAZMP - Sporočilo za javnost (1382-13/2013; 26.4.2013). EMA objavila seznam zdravil, za katera se zahteva dodatno spremljanje varnosti. http://www.jazmp.si. Dostop: 10-07-2015.*
27. *Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravil za uporabo v humani medicini v letu 2013. http://www.jazmp.si/fileadmin/datoteke/dokumenti/SRZH/Sporocila_za_javnost/Porocanje_o_nezelenih_ucinkih_zdravil_v_letu_2014.pdf. Dostop: 05-08-2015.*

KRATKI ZNANSTVENI ČLANKI

SHORT SCIENTIFIC ARTICLES

Klinični primeri neželenih učinkov zdravil in primeri zastrupitev z zdravli

UKREPANJE MAGISTRA FARMACIJE OB POJAVU MIŠIČNIH BOLEČIN PRI PACIENTU, KI SE ZDRAVI S STATINOM

Bojan Madjar, mag. farm.

JZ Pomurske lekarne Murska Sobota

bojan.madjar@pomurske-lekarne.si

1 IZOBRAŽEVALNI POMEN

Statini so pogosto predpisana zdravila, ki jih bolniki načeloma dobro prenašajo, resni neželeni učinki so redki. Med take prištevamo mialgijo, ki lahko napreduje vse do rabdomiolize, kar lahko privede do ledvične odpovedi in smrti. Magister farmacije mora zato ob pojavu nerazložljivih mišičnih bolečin bolnika napotiti k zdravniku. Na podlagi primera želimo opozoriti na prepoznavanje izraženih neželenih učinkov statinov na mišice ter prikazati ustrezen način komunikacije in priporočila pacientu in zdravniku.

2 OPIS PACIENTA OZIROMA PROBLEMA

Pacientka (letnik 1948) je v lekarni povpraševala po naravnih izdelkih za zniževanje ravni holesterola. Med pogovorom smo ugotovili, da uporabo statinov zaradi mišičnih bolečin zavrača. Opozorili smo jo, da mišična bolečina ni nujno povezana z uporabo statina, in ji odsvetovali samovoljno prekinitev zdravljenja s statinom ter priporočili obisk osebnega zdravnika. Kasneje smo se o tem pogovorili tudi z njeno osebno zdravnico, ki je pojasnila, da se pacientka zaradi hiperholesterolemije s statini zdravi že od decembra 1996. Najprej se je zdravila s simvastatinom, vmes pa je zaradi bolečin v mišicah in kitah uporabljala tudi druge statine (atorvastatin, rosuvastatin, pravastatin). Od neželenih učinkov je opisovala tudi mišične krče, oslabelost mišic ter občutek nategovanja mišic. Kreatin-kinaza (CK) je bila vedno v mejah normale (2,01 µkat/L; referenčne vrednosti S-CK pri ženskah znašajo do 2,41 µkat/L) Statine z daljšim razpolovnim časom (atorvastatin, rosuvastatin) je poskusila jemati vsak drugi dan, a težave z mišicami niso izginile. Bila so obdobja, ko je statine (pravastastin) jemala več let, saj težave z mišicami niso bile tako izrazite. V obdobjih, ko statinov ni uporabljala, so težave z mišicami izzvenele, a so narasle vrednosti holesterola. Zdravnica ji je namesto statinov dvakrat poskusila uvesti ezetimib, a tudi tega zdravila ni prenašala (opisovala je vrtoglavico, slabost, mišice je »ne nosijo«). Kadar je jemala statine/ezetimib, so bile vrednost holesterola manjše (LDL-holesterol ≈ 2,5 do 4 mmol/L, celokupni holesterol ≈ 4 do 5,5 mmol/L), v obdobjih brez statina/ezetimiba pa povečane (LDL-holesterol ≈ 5 do 6 mmol/L, celokupni holesterol ≈ 7 do 9 mmol/L). Aprila 2014, po obdobju samovoljne ukinitve statina, so bile vrednosti holesterola sledeče: LDL-holesterol = 5,9 mmol/L, celokupni holesterol = 8,1 mmol/L.

Ciljne vrednosti krvnih maščob so odvisne od ogroženosti, kot prvenstveni cilj ukrepanja nadzorujemo vrednosti LDL-holesterola. Pri osebah z zelo velikim tveganjem za srčnožilne zaplete je priporočljiv cilj bodisi koncentracija LDL-holesterola < 1,8 mmol/L bodisi manj kot 50 % izhodiščne koncentracije. Za posameznike z velikim tveganjem je priporočljiva koncentracija LDL-holesterola < 2,5 mmol/L. Za posameznike z zmernim tveganjem je priporočljiva koncentracija LDL-holesterola < 3,0 mmol/L (1).

3 PREGLED LITERATURE

3.1 Definicija s statini povzročenih neželenih učinkov na mišice

Neželeni učinki uporabe statinov na mišice se lahko kažejo kot:

- Mialgija, kar zaznamo kot mišično neugodje, bolečine v mišicah, okorelost, občutljivost ob normalnih ali rahlo povišani vrednosti CK.
- Miozitis, kjer gre za vnetje mišice in ga zaznamo kot bolečine, ki jih spremlja povečana vrednost CK (vsaj za 10-krat).
- Rabdomioliza je najresnejši neželeni učinek, saj gre za odmrtje mišičnine, ki ga spremlja občutno (več kot 40-kratno) povečanje vrednosti mišičnih encimov v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi CK (pred zdravljenjem s statini) ali zgornjo mejo normalnih vrednosti, prilagojenih starosti, rasi in spolu posameznika ter mionekroza z mioglobinurijo ali akutno ledvično odpovedjo (povečanje koncentracije kreatinina v serumu za vsaj 44 µmol/L).
- Katerega koli od naštetih pojavov na mišice, povzročenih s statini, pogosto opisujemo tudi z izrazom miopatija, ki sicer opisuje mišične težave, ki so ali niso povezane z jemanjem statinov in se klinično kažejo z mišično šibkostjo in ne z bolečinami (2, 3).

3.2 Vzrok s statini povzročenih neželenih učinkov na mišice

Mehanizem nastanka poškodb mišičnih celic s statini ni povsem pojasnjen. Ena izmed hipotez predvideva, da je pojav mišičnih bolečin povezan z znižanjem ravni ubikinona v mišičnih celicah kot posledico uporabe statinov (4). Druge hipoteze predvidevajo druge mehanizme, kot je povišanje ravni sterolov v mišičnih celicah ali povečano nastajanje atrogina-1 (5, 6).

ALI STE VEDELI?

- Klinični znaki se lahko izrazijo kadar koli med zdravljenjem s statini, najpogosteje nekaj tednov do nekaj mesecev po začetku zdravljenja. Na podlagi raziskave primerov pojava mialgije so težave opazili v povprečju 6,3 mesece po uvedbi zdravljenja s statinom, z razponom v obdobju 0,25 do 48 mesecev (8).

3.3 Klinični znaki in simptomi s statini povzročenih neželenih učinkov na mišice

Izražene neželene učinke statinov na mišicah pacienti običajno opisujejo kot proksimalno, simetrično mišično slabost in bolečino. Opisujejo lahko tudi mišično občutljivost ter oteženo funkcioniranje, npr. težave pri dvigovanju rok na glavo, ob vstajanju s stola ali ob vzpenjanju po stopnicah. Ob teh težavah pacienti pogosto navajajo izčrpanost in utrujenost. Pacienti lahko navajajo tudi krče v mišicah ter bolečine v kitah (7).

3.4 Dejavniki tveganja s statini povzročenih neželenih učinkov na mišice

Poznamo več dejavnikov tveganja, ki vplivajo na izraženost neželenih učinkov statinov na mišičje. Pogosteje se pojavljajo pri osebah s kompleksnimi zdravstvenimi stanji in/ali tistih, ki jemljejo več zdravil hkrati, pri starejših, zlasti pri ženskah (1). Večja verjetnost pojava miopatij, neodvisno od jemanja statinov, obstaja pri pacientih s hipotiroidizmom, akutno ali kronično ledvično odpovedjo, obstruktivno jetrno boleznijo, pomanjkanjem vitamina D, pri uživanju večjih količin alkohola ter večji fizični aktivnosti. Ob spremenjeni ledvični funkciji pričakujemo večjo izpostavljenost nekaterih statinov, zato sta pri takih bolnikih primernejša atorvastatin in fluvastatin, katerih odmerkov tudi pri hudi ledvični odpovedi ni potrebno prilagajati. Izmed ostalih je primernejša izbira pravastatin (9, 10).

Pogostost pojava neželenih učinkov na mišice narašča z večanjem odmerka statina. Ugotovili so tudi, da se možnost škodljivega delovanja na mišice med statini razlikuje, najmanjša je pri pravastatinu in fluvastatinu (11). Vzroka ne poznamo, možno je, da gre za posledico manjšega preha-

Preglednica 1: *Primerjava transportnih in presnovnih poti statinov (12)*

	atorvastatin	fluvastatin	lovastatin	pravastatin	rosuvastatin	simvastatin
Substrat transportnih beljakovin	OATP1B1				OATP1B1, BCRP	
Substrat presnovnih encimov	Cyp 450 3A4	Cyp 450 2C9	Cyp 450 3A4		Cyp 450 2C9 (v omejeni meri)	Cyp 450 3A4, 3A5

Preglednica 2: Nekateri pomembnejši inhibitorji transportnih in presnovnih poti (12). Poudarjeno so označeni močni inhibitorji.

Transportna beljakovina / presnovni encim	Inhibitor
OATP1B1	atazanavir, ciklosporin, eltrombopag, gemfibrozil, lopinavir, rifampicin, ritonavir, tipranavir
Cyp 450 3A4	**ciklosporin**, nekateri makrolidni antibiotiki (**eritromicin, klaritromicin**), azolni antimikotiki (flukonazol, **itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol**), HIV/HCV proteazni inhibitorji (atazanavir, darunavir, **indinavir**, **lopinavir, ritonavir, ritonavir, telaprevir**), nedihidropiridinski antagonisti kalcijevih kanalov (diltiazem, verapamil), amiodaron
Cyp 450 2C9	amiodaron, flukonazol, mikonazol

janja bolj hidrofilnih statinov v mišične celice, manj interakcij z drugimi zdravili ali česa drugega. Na možnost pojava neželenih učinkov na mišice kot posledico farmakokinetičnih interakcij bodimo pozorni predvsem ob kombinaciji simvastatina, lovastatina in v manjši meri atorvastatina z močnimi ter zmernimi inhibitorji CYP 450 3A4, saj lahko pride do večjih serumskih koncentracij statinov od pričakovanih. Čeprav sta fluvastatin in rosuvastatin substrata encima CYP 450 2C9, pa je zaradi biotransformacije na različne načine (fluvastatin) oziroma dejstva, da gre za slab substrat (rosuvastatin) manjša verjetnost klinične izraženosti farmakokinetične interakcije ob sočasni uporabi z inhibitorji tega encima (preglednici 1 in 2) (9, 12).

ALI STE VEDELI?

- Med zmerne inhibitorje CYP 450 3A4 spada tudi grenivka. Ob zmernem uživanju grenivke (manj kot polovica sadeža ali največ 2 dL grenivkinega soka dnevno) navadno ne pričakujemo klinične izraženosti interakcije (13).

Pogostost neželenih učinkov na mišice lahko poveča tudi sočasna uporaba nekaterih drugih učinkovin, npr. fibratov (predvsem gemfibrozila) (14, 15).

3.5 Obravnava bolnika

Ob pojavu nenadnih, nerazložljivih mišičnih bolečin in slabosti pri pacientu, ki ga zdravimo s statini, je smiselno pomisliti na možnost miopatije, zato pacienta napotimo k zdravniku. Najpomembnejši označevalec odmiranja in razpadanja mišičnih celic je zvišanje stopnje aktivnosti CK. Mioglobin, ki se sprošča iz mišičnih celic, lahko neposredno poškoduje ledvice (9).

ALI STE VEDELI?

- Slovenske smernice za obravnavo dislipidemij priporočajo pacientom z izraženimi neželenimi učinki statinov na mišicah, ki nimajo povečanih vrednosti CK nad mejo sprejemljivega in simptome lahko prenašajo, nadaljevanje z zdravljenjem (1).

Ob pojavu mišičnih bolečin ob jemanju statinov običajno zdravnik izključi druge vzroke za simptome, preveri indikacijo za predpis statinov in preveri dejavnike tveganja za pojav mišičnih težav. Zdravnik se lahko odloči za začasno prekinitev terapije s statini (2 do 4 tedne). Simptomi običajno hitro izzvenijo, lahko pa so prisotni do enega meseca po ukinitvi statina. Po začasni ukinitvi lahko pacient nadaljuje z uporabo istega statina v najmanjšem odmerku in se mu odmerek titrira ali uporabi drug statin v manjšem odmerku in se mu odmerek nato prav tako titrira. Pri zamenjavi statina moramo upoštevati primerljive odmerke različnih statinov. Manj neželenih učinkov na mišice pričakujemo pri pravastatinu in fluvastatinu v farmacevtski obliki s podaljšanim sproščanjem (18, 19).

4 UKREPANJE S SVETOVANJEM PACIENTU

Pri pacientki se težave niso pojavile prvič, saj jo spremljajo že vrsto let. Mišične bolečine pogosto niso posledica neželenega učinka statinov. Pri pacientki tega ne moremo trditi, saj so po vsakokratni ukinitvi statinov težave izzvenele in se po uporabi spet pojavile. Dobivala je različne statine, poskusili bi lahko še s fluvastatinom, a pacientka odločno zavrača uporabo katerega koli statina. Pacientka ne uporablja nobenega izmed močnih ali srednje močnih zaviralcev CYP 450 3A4 ali 2C9, torej lahko izključimo možnost

ALI STE VEDELI?

- Obstaja hipoteza, ki domneva, da je s statini povzročena miopatija posledica zmanjševanja vrednosti ubikinona, ki igra pomembno vlogo pri proizvodnji energije v mišičnih celicah. Na podlagi raziskav trenutno še ne moremo priporočati dodajanja koencima Q_{10} z namenom odpravljanja kot tudi ne z namenom preprečevanja pojavljanja bolečin v mišicah, ki nastopijo kot neželeni učinek uporabe statinov (4).

medsebojnega delovanja zdravil, ki bi povečala verjetnost pojava neželenih učinkov. V preteklosti so ji svetovali dodatek koencima Q_{10}, ki pa težav ni omilil.

Vrednosti holesterola (celotnega, LDL-holesterola) v obdobjih, ko pacientka ni uporabljala statina/ezetimiba so bile kljub priporočilu o nefarmakoloških metodah prevelike. Tokrat sta se z zdravnico odločili, da bo striktno upoštevala prehranske spremembe ter tudi s funkcionalno prehrano poskusila znižati povišano raven lipoproteinov.

Po pogovoru s pacientko v lekarni smo ugotovili, da uporablja prehranska dopolnila z večkrat nenasičenimi maščobnimi kislinami omega-3 in da raven trigliceridov ni problematična (vedno je bila v mejah normale ali rahlo povišana). V prehrani posega po namazih z dodanimi rastlinskimi steroli (fitosteroli). Obstajajo določeni dokazi, ki povezujejo rdeči kvasni riž z zmanjšano koncentracijo celotnega holesterola in LDL-holesterola kot tudi zmanjšano pojavnostjo vnovičnih koronarnih dogodkov (16, 17). Biološko učinkovitost rdečega kvasnega riža povezujejo z zaviranjem hidroksimetil-koencim A-reduktaze, podobno kot pri statinih, zato lahko o smiselnosti uporabe dvomimo, saj pričakujemo pojav neželenih učinkov na mišice.

5 NADALJNJE VODENJE PACIENTA

Pacientka po večmesečni uporabi prehranskega dopolnila z rdečim kvasnim rižem nima izraženih neželenih učinkov, še vedno pa zavrača zdravljenje s statinom ali ezetimibom. Ob sočasnem upoštevanju prehranskih priporočil so njene vrednosti lipoproteinov sledeče: celokupni holesterol: 5,8 mmol/L, trigliceridi: 2,3 mmol/L, HDL-holesterol: 1,0 mmol/L, LDL-holesterol: 3,7 mmol/L. Zdravnica ji namerava uvesti fibrat, priporočamo fenofibrat, saj ob morebitnem sočasnem zdravljenju s statini v prihodnosti gemfibrozil ni priporočljiv (20).

6 POMEMBNO

S statini povzročeni neželeni učinki na mišice niso tako redek pojav, a se rabdomioliza izrazi zelo redko. Čeprav bolečine v mišicah običajno niso posledica uporabe statina, moramo takega pacienta napotiti k zdravniku. Ob potrjeni vzročni povezavi med uporabo statina in pojavom miopatije je smiselno preveriti, ali ne gre za posledico interakcije med zdravili. Obstoječe raziskave ne potrjujejo koristi dodajanja koencima Q_{10} z namenom preprečevanja ali zmanjševanja pojavnosti neželenih učinkov statinov na mišice. Kadar vrednosti CK niso nad mejo sprejemljivega, lahko svetujemo zmanjšanje odmerka statina, uporabo statinov z daljšim razpolovnim časom vsak drugi dan ali zamenjavo statina.

7 LITERATURA

1. *Fras Z et al. Smernice za obravnavo dislipidemij – slovenski prevod in prilagoditev evropskih smernic. Slov Kardiol 2012; 9: 4–52.*
2. *Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA et al.. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. J Clin Lipidol 2014; 8(3 Suppl): S58–71.*
3. *Desai CS, Martin SS, Blumenthal RS. Non-cardiovascular effects associated with statins. BMJ. 2014; 349: g3743.*
4. *Marcoff L, Thompson PD. The Role of Coenzyme Q10 in Statin-Associated Myopathy A Systematic Review. J Am Coll Cardiol 2007; 49(23): 2232–2237.*
5. *Hanai J et al. The muscle-specific ubiquitin ligase atrogin–1/MAFbx mediates statin–induced muscle toxicity. J Clin Invest 2007; 117(12): 3940.*
6. *Thelen KM et al. High–dose statins and skeletal muscle metabolism in humans: a randomized, controlled trial. Clin Pharmacol Ther 2005; 78(1): 60.*
7. *Sathasivam S, Lecky B. Statin induced myopathy. BMJ 2008; 337: a2286.*
8. *Hansen KE, Hildebrand JP, Ferguson EE et al. Outcomes in 45 patients with statin–associated myopathy. Arch Intern Med 2005; 165(22): 2671.*
9. *The primary care management of myalgia in patients who are taking statins. http://www.guidelines.co.uk/cardiovascular_wpg_statin_2013#.VYRFWypXsvY. Dostop: 19-06-2015.*
10. *Gupta A, Thompson PD. The relationship of vitamin D deficiency to statin myopathy. Atherosclerosis 2011; 215(1): 23.*
11. *Graham DJ et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid–lowering drugs. JAMA 2004; 292(21): 2585.*
12. *Lexicomp. https://online.lexi.com/crlsql/servlet/crlonline. Dostop: 19-06-2015.*
13. *Reddy P et al. Serum concentrations and clinical effects of atorvastatin in patients taking grapefruit juice daily. Br J Clin Pharmacol 2011; 72(3): 434–441.*
14. *Duell PB, Connor WE, Illingworth DR. Rhabdomyolysis after taking atorvastatin with gemfibrozil. Am J Cardiol 1998; 81(3): 368.*
15. *Rosenson RS. Current overview of statin-induced myopathy. Am J Med 2004; 116(6): 408.*

16. Becker DJ, Gordon RY, Halbert SC et al. Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial. Ann Intern Med 2009; 150: 830–839.
17. Lu Z, Kou W, Du B et al. Chinese Coronary Secondary Prevention Study Group. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. Am J Cardiol 2008; 101: 1689–1693.
18. NICE clinical guideline 181. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease.. National Institute for Health and Care Excellence, 2014.
19. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A 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: 1012–1022.
20. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. Am J Cardiol 2005; 95: 120–122.

PREPOZNAVANJE POJAVA LAKTACIDOZE PRI JEMANJU METFORMINA IN USTREZNO UKREPANJE MAGISTRA FARMACIJE

dr. Boštjan Martinc, mag. farm., spec. klin. farm.

JZ Lekarna Ljubljana

bostjan.martinc@lekarna-lj.si

1 IZOBRAŽEVALNI POMEN

Metformin uvrščamo v skupino bigvanidnih antidiabetikov. V klinični praksi ga za simptomatsko zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 uporabljamo že šest desetletij (1). Danes je najpogosteje predpisana zdravilna učinkovina iz skupine peroralnih antidiabetikov (2). Večina smernic, tako Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2 pri odraslih osebah (3) kot tudi evropske (4, 5), ameriške (6, 7) in avstralske (8) smernice, kot zdravilo izbora, zlasti pri čezmerno težkih bolnikih (ITM > 25), priporočajo uporabo metformina. Med zdravljenjem z metforminom se najpogosteje pojavljajo prebavni neželeni učinki, ki so večinoma blage in prehodne narave, zato zaradi njih običajno ni potrebno prekiniti zdravljenja (1). Redko se kot neželen učinek pojavi hipoglikemija, ki je pogostejša v primeru sočasne uporabe inzulina, sulfonilsečnin ali glinidov (9). Kot zelo redek, vendar življenjsko nevaren zaplet pri zdravljenju z metforminom se v literaturnih virih pojavlja prisotnost laktacidoze (9). V nadaljevanju predstavljamo klinični primer bolnice, kjer je prišlo do pojava laktacidoze s kliničnimi znaki, ki so v začetku spominjali na znake hipoglikemije. Pomembno je, da magister farmacije prepozna morebitne znake laktacidoze in bolnika nemudoma napoti do zdravnika.

2 OPIS PACIENTA OZIROMA PROBLEMA

V lekarni se je po predpisana zdravila na recept oglasila pacientka (letnik 1940). Iz pogovora smo ugotovili, da se zdravi za arterijsko hipertenzijo, sladkorno boleznijo tipa 2 in cerebrovaskularno boleznijo.

Pacientka je imela na receptih predpisana naslednja zdravila:

- Perindopril 8 mg 1 × 1 tabl., 3 × 30 tabl.;
- Simvastatin 20 mg 1 × 1 tabl., 3 × 28 tabl.;
- Gliklazid 60 mg 1 × 1 tabl., 1 × 90 tabl.;
- Acetilsalicilna kislina 100 mg 1 × 1 tabl., 1 × 100 tabl.;
- Metformin 850 mg 3 × 1 tabl., 3 × 100 tabl.

Pacientka se je pritoževala nad splošno utrujenostjo, šibkostjo, zaspanostjo, letargijo in vrtoglavico, poleg tega pa je opisovala tudi občutek slabosti ter nekakšnega nelagodja oziroma bolečin v prebavilih. Iz pogovora smo izvedeli, da je imela pred mesecem dni možgansko kap, po kateri je že povsem okrevala. Ob izpustu iz bolnišnice so ji ponovno uvedli vsa zgoraj predpisana zdravila.

Znaki, ki jih je pacientka opisovala, bi bili lahko posledica ponovnega uvajanja metformina po možganski kapi ter blage hipoglikemije. Gospe smo izmerili krvni sladkor, pri čemer smo zabeležili vrednost 4,3 mmol/L, krvni tlak 116/85 mm Hg, pulz 75/min. Zaradi kliničnih znakov, ki jih je pacientka navajala, smo ji svetovali, naj obišče svojega zdravnika in se z njim podrobneje posvetuje, hkrati pa smo ji svetovali tudi, da naj bo pozorna na znake hipoglikemije in naj redno spremlja plazemske koncentracije glukoze.
Pacientka je ponovno prišla v lekarno čez teden dni. Pojasnila nam je, da prejšnjič ni obiskala svojega zdravnika. Njene težave so se začele stopnjevati, poleg prej omenjenih težav, je sedaj navajala močnejše slabosti, bruhanje, mišične krče v prebavilih in težko dihanje.

Ob navedbi omenjenih znakov smo posumili na morebitno prisotnost laktacidoze, zato smo o tem neudoma obvestili

njenega osebnega zdravnika, ki je bolnico takoj napotil na urgenco. Ob sprejemu na oddelek nujne medicinske pomoči, je imela koncentracijo glukoze 12,0 mmol/L, krvni tlak 133/85 mm Hg, utrip 96/min, frekvenco dihanja 20/min in telesno temperaturo 36,5 °C. pH krvi je 6,9 (referenčna vrednost 7,36 do 7,42) (10), plazemska koncentracija laktata 14,7 mmol/L (referenčna vrednost 0,6 do 2,4 mmol/L) (10), plazemska koncentracija kreatinina 840 µmol/L (refernčna vrednost 44 do 97 µmol/L) (10), pCO_2 2,3 kPa (referenča vrednost 4,9 do 5,9 kPa) (10), pO_2 28,2 kPa (referenčna vrednost 10,6 do 13,3 kPa) (10), koncentracija hidrogenkarbonatnih ionov 4,3 mmol/L (referenčna vrednost 22 do 30 mmol/L) (10), primankljaj baz 24,3 mmol/L (referenčna vrednost ±2,3 mmol/L) (10).

3 DISKUSIJA

3.1 Farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti metformina

Metformin (N',N'-dimetilbigvanid hidroklorid) je zelo polarna učinkovina z majhno molekulsko maso. Zaradi bazične narave je pozitivno nabit tako v tankem črevesu kot tudi v vseh telesnih tekočinah. Kljub veliki polarnosti in pozitivnem naboju se dobro absorbira iz gastrointestinalnega trakta. Njegova biološka uporabnost znaša 40 do 60 % (1).

V veliki meri se izloča nespremenjen z urinom. Pot izločanja metformina je poglavitni razlog za kontraindikacijo v primeru okvarjene ledvične funkcije, saj prihaja do kopičenja metformina, kar lahko vodi v pojav neželenih učinkov, vključno z laktacidozo (1).

Metformin je antihiperglikemik, ki znižuje tako bazalno kot postprandialno raven glukoze v plazmi. Ne spodbuja izločanja inzulina, zato praktično ne povzroča hipoglikemije. Antihiperglikemično delovanje doseže preko zmanjšanja nastajanja glukoze v jetrih z zaviranjem glukoneogeneze in glikogenolize, izboljšanja periferne porabe in koriščenja glukoze v mišicah in maščevju s povečanjem občutljivosti na inzulin ter zmanjšanja absorpcije glukoze iz gastrointestinalnega trakta (1).

3.2 Kontraindikacije za uporabo metformina

Ključne kontraindikacije za uporabo metformina vključujejo ledvično odpoved (ocenjena glomerulna filtracija (oGF) < 30 mL/min/1,73 m^2) (5, 11, 12); akutna stanja, ki lahko vplivajo na delovanje ledvic (dehidracija, huda okužba, šok, intravaskularna uporaba jodiranih rentgenskih kontrastnih sredstev …); akutna ali kronična obolenja, ki lahko povzročijo tkivno ishemijo (srčno popuščanje, respiratorna odpoved, nedavni miokardni infarkt, šok …); jetrno insuficienco; akutno zastrupitev z alkoholom ter alkoholizem (13, 14). V primeru stabilne kronične ledvične odpovedi z GF > 30 mL/min/1,73 m^2 velja uporaba metformina za varno in učinkovito, ob upoštevanju ustrezne prilagoditve odmerkov metformina in izvajanju pogoste kontrole ledvične funkcije (5, 11, 12). Kljub dobro poznanim kontraindikacijam populacijske raziskave kažejo, da ima približno četrtina bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, ki jih zdravimo z metforminom, prisotno vsaj eno kontraindikacijo za uporabo te učinkovine (15).

3.3 Neželeni učinki metformina

Med zdravljenjem z metforminom so najpogostejši neželeni učinki slabost, bruhanje, zaprtje ali driska, tiščanje v žlički, napenjanje, bolečine v trebuhu in izguba teka, ki v večini primerov spontano izzvenijo. Za njihovo preprečevanje je priporočljivo metformin jemati v 2 ali 3 dnevnih odmerkih, med jedjo ali po njej (1).

Neželeni učinki so večinoma blagi in prehodni, zato zaradi njih običajno ni potrebno prekiniti zdravljenja (1, 2). Hipoglikemija kot zaplet zdravljenja se pojavlja zelo redko (9).

ALI STE VEDELI?

- Za preprečevanje prebavnih neželenih učinkov je potrebno ob uvajanju metformina počasi povečevati odmerke. Zdravljenje se prične z 500 mg metformina enkrat ali dvakrat dnevno (ob zajtrku in/ali večerji) oziroma 850 mg enkrat dnevno. Če se prebavni neželeni učinki ne izrazijo, lahko odmerek metformina po 5 do 7 dneh povečamo na 850 do 1000 mg dvakrat na dan. V primeru pojava prebavnih težav odmerek zmanjšamo na prejšnjo količino, dokler simptomi ne izginejo. Največji dnevni odmerek metformina je 2550 mg (16).

3.4 Hipoglikemija in spremljajoča simptomatika

V klinični praksi obravnave sladkornih bolnikov predstavlja hipoglikemija, kot pogost neželen učinek oziroma zaplet pri zdravljenju, velik klinični problem. Stanje hipoglikemije se pojavlja tako pri sladkornih bolnikih, ki jih zdravimo z inzulinom, kot tudi pri bolnikih, ki so na peroralnih antidiabetikih, še zlasti tistih, ki jih zdravimo s sulfonilsečninami oziroma glinidi, precej redkeje pa v primeru ostalih peroralnih antidiabetikov, vključno z metforminom (17).

S kliničnega vidika govorimo o hipoglikemiji, kadar zaradi padca krvne koncentracije glukoze nastopijo značilni avtonomni in nevroglikopenični klinični znaki, ki izginejo po zaužitju ogljikovih hidratov. Avtonomni znaki, kot so tahikardija, znojenje, tresenje rok in bledica, so posledica aktivacije obrambnih mehanizmov (glukagona in adrenalina), ki se navadno sprožijo, ko koncentracija glukoze pade pod 3,5 mmol/L (17, 18). Nevroglikopenični znaki, glavobol, motnje vida, zmedenost, težave s koncentracijo, lakota, nemir, šibkost, zaspanost, vrtoglavica in omotica, nastopijo zaradi fizioloških odzivov na majhno koncentracijo glukoze v osrednjem živčnem sistemu, ki je posledica neuspešne oziroma nezadostne aktivacije obrambnih mehanizmov ter odsotnosti ustreznih preventivnih ukrepov (17, 18).

3.5 Laktacidoza kot posledica uporabe metformina in spremljajoča simptomatika

Laktacidoza je najpogostejša oblika metabolne acidoze, ki nastopi zaradi zvečane koncentracije laktata v krvi (19). Po definiciji govorimo o laktacidozi , kadar koncentracija laktata v krvi preseže 5,0 mmol/L s sočasno vrednostjo pH krvi, manjšo od 7,35 (20). Ocenjena pogostost z metforminom povzročene laktacidoze znaša 2 do 10 primerov na 100.000 bolnikovih let, pri čemer je stopnja umrljivosti 50-odstotna (19).

ALI STE VEDELI?

- Laktacidozo kot posledico uporabe bigvanidov so prvič omenili v ZDA v zgodnjih osemdesetih letih prejšnjega stoletja, in sicer pri uporabi fenformina. Pogostost laktacidoze pri uporabi fenformina je bila 1 primer na 4.000 bolnikov, pri čemer je bila stopnja umrljivosti 50-odstotna. Zaradi velike pogostosti laktacidoze so fenformin leta 1977 umaknili s tržišča (21).

Laktacidozo spremlja značilna simptomatika, ki vključuje anoreksijo, zaspanost, letargijo, slabost, bruhanje, epigastrično bolečino in mišične krče s prebavnimi motnjami. Ko se stanje slabša, simptomatika vključuje hipotenzijo, hipotermijo, aritmijo in odpoved dihanja. Diagnostični laboratorijski izvidi so zmanjšan pH krvi, raven laktata v plazmi > 5,0 mmol/L, povečana anionska vrzel in povečano razmerje med laktatom in piruvatom (19).

ALI STE VEDELI?

- Nedavno objavljena pregledna raziskava je pokazala, da ni bilo razlik v pogostosti laktacidoze pri bolnikih, ki so se zdravili z metforminom (4,3 primerov na 100.000 bolnikovih let) ali drugimi peroralnimi antidiabetiki (5,4 primerov na 100.000 bolnikovih let) (23), kar lahko kaže na dejstvo, da je tveganje za pojav laktacidoze ob jemanju metformina rahlo precenjeno. Kljub temu pa nekatere raziskave kažejo, da je tveganje za pojav laktacidoze pri uporabi metformina v zadnjem desetletju nekoliko v porastu, kar je razumljivo, saj je v porastu tudi uporaba metformina (24). Po podatkih literaturnih virov poraba metformina v ZDA narašča za 10 do 15 % letno. V letu 2009 so za metformin predpisali več kot 50 milijonov receptov (25).

3.6 Mehanizem nastanka laktacidoze

Mitohondrijska dihalna veriga je serija membranskih proteinov prenašalcev elektronov (mitohondrijski kompleksi), ki so posredniki pri adenozintrifosfat (ATP) sintetizirajočih biokemijskih reakcijah. Za metformin vemo, da deluje kot inhibitor kompleksa I (NADH-ubikinon-oksidoreduktaza) in tako zmanjša učinkovitost dihalne verige ter posledično tvorbo energije. Zaradi inhibicije kompleksa I se zmanjša vstop piruvata v mitohondrije, kar vodi v povečano citosolno pretvorbo piruvata v laktat. Zaradi zmanjšane tvorbe energije se hkrati poveča hidroliza energijsko bogatih molekul ATP, kar vodi v povečanje koncentracije H^+ ionov. Povečana koncentracija laktata in H^+ ionov vodita v pojav laktacidoze (22).

3.7 Dejavniki tveganja za pojav laktacidoze

Tveganje za pojav laktacidoze se poveča v primeru sočasno prisotnih obolenj, ki povečajo nastajanje laktata v telesu ali zmanjšajo hitrost razgradnje oziroma izločanja laktata iz telesa. Tako med dejavnike tveganja za pojav laktacidoze uvrščamo motnje v delovanju ledvic, jeter, pljuč ter srca in ožilja. Med dejavnike tveganja prištevamo tudi samo sladkorno bolezen, rakava obolenja ter sindrom pridobljene imunske pomanjkljivosti ter nekatere genetske motnje. Na pojav laktacidoze lahko vplivajo tudi srčno popuščanje, sepsa, šok, akutna zastrupitev z alkoholom ter alkoholizem. Dodatna pazljivost je potrebna ob sočasni terapiji z antihipertenzivi, diuretiki ali nesteroidnimi protivnetnimi učinkovinami, ki lahko vplivajo na ledvično funkcijo (23).

4 OBRAVNAVA BOLNIKA Z LAKTACIDOZO

Na podlagi izmerjenih laboratorijskih vrednosti vidimo, da je bila pri bolnici prisotna huda oblika laktacidoze (pH krvi 6,9 in koncentracija laktata 14,7 mmol/L). Poleg tega je bila pri bolnici prisotna tudi akutna ledvična odpoved (koncentracija kreatinina 840 µmol/L).

Za preživetje bolnikov z laktacidozo je ključnega pomena čim hitrejši pričetek zdravljenja. Ključno pri zdravljenju laktacidoze kot posledice uporabe metformina je njegovo povečanje izločanja iz telesa, preprečevanje acidoze in simptomatsko zdravljenje sočasnih obolenj.

Pri bolnici so na oddelku nujne medicinske pomoči nemudoma uvedli kontinuirano hemodializo in umetno ventilacijo. Po štirih urah je prišlo do občutnega izboljšanja acido-bazičnega ravnotežja, plazemska koncentracija laktata se je prepolovila. Po 48 urah kontinuirane hemofiltracije so izmerili sledeče laboratorijske vrednosti: pH krvi 7,39, pCO_2 4,9 kPa, pO_2 12,8 kPa, koncentracija hidrogenkarbonatnih ionov 20,1 mmol/L, primanjkljaj baz 3,9 mmol/L, plazemska koncentracija laktata 4,4 mmol/L ter plazemska koncentracija kreatinina 135 µmol/L.

30 dni po sprejemu je bila bolnica odpuščena iz bolnišnice. V tem času je popolnoma okrevala. Ob odpustu iz bolnišnice so v terapijo namesto metformina uvedli inzulin.

5 POMEMBNO

Pojav laktacidoze ob zdravljenju z metforminom je redek, a življenjsko ogrožujoč neželeni učinek, ki zahteva urgentno obravnavo bolnika v enoti za nujno medicinsko pomoč. Zato je zelo pomembno, da magister farmacije bolnika, ki se zdravi z metforminom in navaja znake, kot so na primer letargija, slabost, bruhanje, epigastrična bolečina, mišični krči s prebavnimi motnjami, bolečine v trebuhu ter astenija, nemudoma napoti do zdravnika. Zavedati se je potrebno, da je laktacidoza zelo redek pojav, do katerega najpogosteje ne vodi zgolj uporaba metformina, temveč prisotnost sočasnih obolenj, ki bodisi zmanjšajo izločanje metformina iz telesa ali povzročajo hipoksijo.

6 LITERATURA

1. *Papanas N, Maltezos E. Metformin: A Review of Its Use in the Treatment of Type 2 Diabetes. Clin Med Insights Ther 2009; 1: 1367–1381.*
2. *Rojas LB, Gomes MB. Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes. Diabetology & metabolic syndrome 2013; 5(1): 6.*
3. *Mrevlje F. Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2 pri odraslih osebah: Zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 z zdravili. http://wwwendodiabsi/dotAsset/7114pdf. Dostop: 14-08-2015.*
4. *Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes care 2015; 38(1): 140–149.*
5. *Sibal L, Home PD. Management of type 2 diabetes: NICE guidelines. Clinical medicine 2009; 9(4): 353–357.*
6. *Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology - Clinical Practice Guidelines for Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan - 2015. Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists 2015; 21(1): 1–87.*
7. *American Diabetes A. Standards of medical care in diabetes-2015 abridged for primary care providers. Clinical diabetes : a publication of the American Diabetes Association 2015; 33(2): 97–111.*
8. *Diabetes Australia. General practice management of type 2 diabetes 2014-2015. http://static.diabetesaustralia.com.au/s/fileassets/diabetes-australia/5ed214a6-4cff-490f-a283-bc8279fe3b2f.pdf. Dostop: 14-08-2015.*
9. *Bodmer M, Meier C, Krahenbuhl S et al. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. Diabetes care 2008; 31(11): 2086–2091.*
10. *Skitek M. Najpogostejše laboratorijske preiskave in njihove orientacijske referenčne vrednosti v klinični praksi. http://www.mf.uni-lj.si/dokumenti/0a3bd1df2e66c9c75385ab17ed124de8.pdf. Dostop: 14-08-2015.*
11. *Handelsman Y, Mechanick JI, Blonde L et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists 2011; 17(2): 1–53.*
12. *Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H et al. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. Jama 2014; 312(24): 2668–2675.*
13. *Emslie-Smith AM, Boyle DI, Evans JM et al. Contraindications to metformin therapy in patients with Type 2 diabetes—a population-based study of adherence to prescribing guidelines. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association 2001; 18(6): 483–488.*
14. *Sweileh WM. Contraindications to metformin therapy among patients with type 2 diabetes mellitus. Pharmacy world & science : PWS 2007; 29(6): 587–592.*
15. *Scheen AJ, Paquot N. Metformin revisited: a critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes. Diabetes & metabolism 2013; 39(3): 179–190.*
16. *Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes care 2006; 29(8): 1963–1972.*
17. *Amiel SA, Dixon T, Mann R et al. Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association 2008; 25(3): 245–254.*

18. Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes. Diabetes care 2003; 26(6): 1902–1912.
19. Lalau JD. Lactic acidosis induced by metformin: incidence, management and prevention. Drug safety 2010; 33(9): 727–740.
20. Luft D, Deichsel G, Schmulling RM et al. Definition of clinically relevant lactic acidosis in patients with internal diseases. American journal of clinical pathology 1983; 80(4): 484–489.
21. Kopec KT, Kowalski MJ. Metformin-associated lactic acidosis (MALA): case files of the Einstein Medical Center medical toxicology fellowship. Journal of medical toxicology : official journal of the American College of Medical Toxicology 2013; 9(1): 61–66.
22. Timbrell S, Wilbourn G, Harper J et al. Lactic acidosis secondary to metformin overdose: a case report. Journal of medical case reports 2012; 6: 230.
23. Falco VD, Milano A, Battilana M et al. Metformin-associated lactic acidosis: risk factors and prognostic factors. Critical care 2013; 17(2): 453.

ZAPLETI OB TROMBOPROFILAKSI Z NOVIMI ANTIKOAGULACIJSKIMI ZDRAVILI- KLINIČNI PRIMER

Maja Petre, mag. farm., spec. klinične farmacije

Univerzitetni klinični center Maribor, Centralna lekarna

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

majapetre5@gmail.com

Povzetek: Nova peroralna antikoagulacijska zdravila (apiksaban, dabigatran, rivaroksaban) široko uporabljamo za preprečevanje in zdravljenje venskih tromboembolizmov ter za preprečevanje možganske kapi pri atrijski fibrilaciji. Prispevek prikazuje primer starejše bolnice, kjer je po artroplastiki kolka prišlo do blage krvavitve iz operativne rane, verjetno zaradi rivaroksabana ob sočasni blagi kronični ledvični okvari, potencialni interakciji z rivaroksabanom in uporabi nesteroidnih antirevmatikov. Ukrepi so bili sprememba antikoagulacijskega zdravila, prilagoditev odmerka, zakasnitev prvega odmerka do zaustavitve krvavitve ter lokalna kompresija.
Ključne besede: *rivaroksaban, dabigatran, apiksaban, neželeni učinki*

Abstract: New oral anticoagulants (apixaban, dabigatran, rivaroxaban) are extensively used for prevention and treatment of venous thromboembolic disease and for stroke prevention in atrial fibrillation. The article presents a case of an elderly patient, where postoperative minor wound bleeding after hip artroplasty occured, probably due to rivaroxaban with concomitant minor chronic kidney disease, potential drug interaction with rivaroxaban of non-steroidal anti-inflammatory drugs. The management of bleeding complication was the change of anticoagulant, dose adjustement, delay in next dose untill the bleeding stopped, and local mechanical compression.
Keywords: *rivaroxaban, dabigatran, apixaban, adverse reactions*

1 UVOD

Bolniki po opravljenih velikih ortopedskih operacijah, kot so totalna kolenska in kolčna artroplastika, operacija zloma kolka, imajo visoko stopnjo tveganja za razvoj postoperativne globoke venske tromboze ali pljučne embolije (1). Incidenca simptomatske venske tromboembolije (VTE) prvih 35 dni po artroplastiki kolka in kolena brez tromboprofilakse je 4,3-odstotna (2). V klinični praksi zato uporabljamo različna antikoagulacijska (AK) zdravila. Do leta 2008 smo uporabljali pretežno nizkomolekularne heparine (NMH), katerih slabost je predvsem parenteralna aplikacija. V letu 2008 sta na tržišče prišli dve peroralni zdravili, rivaroksaban (direktni inhibitor faktorja Xa) in dabigatran (direktni inhibitor trombina), v letu 2011 pa še apiksaban, ki je prav tako selektivni direktni inhibitor faktorja Xa (3). Tipični bolnik, ki potrebuje tovrstno operacijo, je starostnik s povečano stopnjo tveganjs tako za arterijsko in vensko tromboembolično obolenje kot za krvavitve (3). Glavni varnostni izid zdravljenja z AK zdravili so krvavitve. Najpogostejše so manjše krvavitve (incidenca je okoli 5-odstotna), zelo pomembne pa so tudi pooperativne krvavitve iz kirurške rane, katerih incidenca je 1- do 2-odstotna (1).

2 PRIKAZ PRIMERA

78-letna ženska (160 cm, 89 kg) je bila sprejeta v bolnišnico zaradi načrtovane operacije zamenjave kolka. Zdravila se je zaradi sladkorne bolezni in arterijske hipertenzije. Od redne terapije je prejemala metformin 2 × 500 mg, gliklazid 30 mg, verapamil 240 mg, perindopril 4 mg ter indapamid 12,5 mg. Ob sprejemu je imela normalno krvno sliko, normalno funkcijo jeter, blago ledvično okvaro (ocena glumerulne filtracije: 50 mL/min; po Cockcroft&Gault-ovi formuli) ter normalen koagulogram.

Pooperativno je prejela nizkomolekularni heparin dalteparin 5000 ie/24 ur, redno je prejemala analgetično terapijo glede na stopnjo bolečine, merjeno po VAS. Od analgetikov je

prejemala paracetamol, metamizol, diklofenak in piritramid intravensko do tretjega pooperativnega dne, nato je prejemala diklofenak 75 mg dvakrat dnevno ter oksikodon 10 mg dvakrat dnevno. Četrti pooperativni dan je začela zavračati injiciranje nizkomolekularnega heparina zaradi podkožnega hematoma na mestu injiciranja. Namesto dalteparina so uvedli rivaroksaban v odmerku 10 mg. Šesti pooperativni dan se je pojavila blaga krvavitev iz operativne rane v obliki rosenja. Koagulacijski testi, odvzeti 14 ur po odmerku rivaroksabana, so pokazali rahko dodaljšan PČ = 1,5 E in rahlo podaljšan aPTČ = 42 s. Bolnica je zavračala ponoven prehod na nizkomolekularni heparin. Prvi odmerek dabigatrana je prejela, ko se je krvavitev popolnoma ustavila, in sicer 39 ur po zadnjem odmerku rivaroksabana. Bolnica je nato brez dodatnih zapletov jemala dabigatran 75 mg do 35. dne po operaciji.

3 RAZPRAVA

Ukrepi ob krvavitvah

AK učinkov apiksabana, dabigatrana ali rivaroksabana ne moremo zavreti, saj s specifičnimi antidoti v tem trenutku še ne razpolagamo. Zaradi njunega kratkega razpolovnega časa pa lahko pričakujemo, da bo AK učinek po prekinitvi zdravljenja dokaj hitro izzvenel. Ukrepi ob krvavitvah so odvisni od vrste krvavitve. V primeru aktivne krvavitve zdravljenje vedno prekinemo. Ob veliki krvavitvi bolniku nudimo hemodinamsko podporo – nadomeščanje tekočin (pospešimo izplavljanje učinkovine iz telesa) ali krvnih preparatov (sveže zamrznjena plazma, koncentrirani eritrociti). Če to ne zadošča, priporočamo uporabo koncentrata protrombinskega kompleksa (PCC) – aktivirani ali neaktivirani, izjemoma rekombinantni aktivirani faktor VII (4).

V primeru majhne aktivne krvavitve, kot je bil primer pri bolnici, priporočamo zakasniti naslednji odmerek AK zdravila do popolne zaustavitve krvavitve ter izvajati lokalno kompresijo. Ob zdravljenju z novimi AK zdravili je smiselno v primeru aktivne krvavitve določiti hemogram, hepatogram in ledvično funkcijo. Če koagulacijski testi ob krvavitvi niso podaljšani, lahko sklepamo, da vzrok krvavitve ni v AK zdravilu (4, 5).

Prehodi med različnimi antikoagulacijskimi zdravili

Ko želimo eno AK zdravilo zamenjati z drugim, moramo ukrepati tako, da bolnika izpostavimo najmanjšemu možnemu tveganju za trombembolijo (čas, ko ni AK učinka) ali krvavitev (čas, v katerem se AK učinka zdravil prekrivata) (4). Kadar uvajamo nova peroralna AK zdravila bolniku, ki prejema NMH, le-te najprej ukinemo, prvi odmerek novega AK zdravila pa bolnik prejme tedaj, ko bi moral prejeti naslednji odmerek NMH (4).

Po istem postopku izpeljemo tudi obratno zamenjavo, torej ko želimo zamenjati novo AK zdravilo z NMH, kar je običajna praksa ob ortopedski tromboprofilaksi ob zapletih zdravljenja z novimi AK zdravili. Če bi bolnica pristala na ponovno uvedbo NMH, bi rivaroksaban ukinili in v normalnih pogojih NMH uvedli tedaj, ko bi morala prejeti naslednji odmerek rivaroksabana (4). Zaradi aktivne krvavitve bi to pomenilo takrat, ko bi se krvavitev ustavila.

Parenteralna tromboprofilaksa lahko za bolnike predstavlja številne probleme. Poleg podkožnih hematomov, ki veljajo za pogost neželeni učinek NMH, so tu še ostali problemi, ki jih bolniki izkusijo v procesu samostojne aplikacije zdravila. Nizozemska raziskava, ki je zajela 687 bolnikov po artroplastiki kolka ali kolena, je pokazala, da je imelo kar 48,8 % bolnikov, ki so NMH uporabljali tudi doma, težave pri uporabi zdravila. V 9,9 % primerih so potrebovali dodatno pomoč na domu. Približno 60 % bolnikov se je opredelilo, da bi raje uporabljali peroralno kot pa parenteralno tromboprofilakso(3).

Zamenjave med novimi AK zdravili v sklopu ortopedske tromboprofilakse niso običajne. Način prehoda v kliničnih raziskavah ni raziskan in v smernicah ni opisan, zato se ga v rutinski klinični praksi ne poslužujemo (6, 7).

Ker pa je bolnica zavračala uvedbo NMH, je bila zadnja možnost uvedba drugega novega AK zdravila, torej dabigatrana, pri čemer apiksabana še ni bilo na tržišču.

Ledvično delovanje in nova AK zdravila

Pri odmerjanju novih AK zdravil moramo upoštevati tudi ledvično funkcijo bolnika (preglednica 1). Dabigatran, rivaroksaban in apiksaban se delno izločajo preko ledvic. Dabigatran se izloči v 80 %, rivaroksaban v 33 % in apiksaban v 27 %. (1,5). Po operaciji se pogosto zaradi dehidracije in hipovolemije ledvična funkcija prehodno še poslabša (1).

Interakcije novih AK zdravil z drugimi zdravili

Bolniki, ki potrebujejo elektivno operacijo kolka ali kolena, so običajno starostniki, ki jemljejo številna zdravila. Tudi bolnica je prejemala zdravila, ki se lahko vpletajo v delovanje AK zdravil, zato je pregled klinično pomembnih interakcij pomembna stopnja pred predpisom AK zdravila.

Preglednica 1: Odmerjanje novih AK zdravil pri ortopedski tromboprofilaksi (8–10).
Table 1: Dosing of new oral anticoagulants in orthopedic thromboprophylaxis (8–10).

AK zdravilo	Običajno odmerjanje	Bolniki z okvaro ledvic
apiksaban	Prvi odmerek 12–24 ur po operaciji, nato 2,5 mg dvakrat dan.	Pri očistku kreatinina pod 15 mL/min uporabo odsvetujemo.
dabigatran	Prvi odmerek (110 mg) 2 do 4 ure po operaciji, nato po 24 urah 220 mg enkrat na dan.	Pri očistku kreatinina med 30 in 50 mL/min se svetuje 150 mg enkrat na dan; če sočasno prejema še verapamil, pa 75 mg enkrat na dan. Pri očistku kreatinina pod 30 mL/min uporabo odsvetujemo.
rivaroksaban	Prvi odmerek 6 do 10 ur po operaciji, nato čez 24 ur 10 mg enkrat na dan.	Pri očistku kreatinina pod 15 mL/min uporabo odsvetujemo.

Verapamil je blag do zmeren inhibitor CYP 3A4 in inhibitor P-gp, zato lahko v določeni meri poveča plazemske koncentracije rivaroksabana in apiksabana, ki se pretežno metabolizirata preko CYP 3A4 in sta substrata za P-gp. Glede na navodila proizvajalca kombinacija ni odsvetovana, prav tako ni znano, v kolikšni meri se poveča izpostavljenost te učinkovine (8, 10). Kombinacija dabigatrana z verapamilom je klinično pomembna in lahko poveča plazemske koncentracije dabigatrana, ki je substrat za P-gp. Vpliv na površino pod plazemsko krivuljo (AUC) in maksimalno koncentracijo (C_{max}) je odvisen od farmacevtske oblike. Oblika s takojšnjim sproščanjem (↑ AUC za 150 %, ↑c_{max} za 180 %) ima večji vpliv kot oblika s podaljšanim sproščanjem (↑ AUC za 50 %, ↑c_{max} za 60 %) (5,7).

Bolnica je sočasno prejemala nesteroidne_antirevmatike (NSAR), ki jih bolniki z osteoartrozo pogosto prejemajo. Tudi po artroplastiki kolka in/ali kolena za kontrolo bolečine poleg paracetamola in opioidnih analgetikov predpisujemo še NSAR, nekateri prejemajo tudi acetilsalicilno kislino (ASK) ali inhibitorje agregacije trombocitov $P2Y_{12}$ (npr. klopidogrel) za primarno ali sekundarno profilakso kardiovaskularnih bolezni. Vsa ta zdravila v kombinaciji z AK zdravili povečujejo tveganje za krvavitve (11).

Prav zaradi tega so raziskovalci kliničnih raziskav novih AK zdravil dodatno proučili vpliv sočasno predpisanih NSAR in inhibitorjev agregacije trombocitov. V raziskavah z dabigatranom (RE-MODEL, RE-NOVATE) in rivaroksabanom (RECORD 1-4) je približno 60 % bolnikov sočasno prejemalo NSAR ali ASK. Tako so bolniki, ki so ob dabigatranu 220 mg prejemali še NSAR, imeli 1,5-odstotno tveganje za velike krvavitve, tisti, ki NSAR niso prejemali, pa 1,4-odstotno tveganje. Bolniki, ki so sočasno prejemali ASK, so imeli 1,6-odstotno tveganje za velike krvavitve. Raziskava je torej pokazala, da sočasna uporaba NSAR in ASK ne predstavlja statistično pomembnega tveganja za velike krvavitve, tveganja za manjše krvavitve pa ni raziskala (11).

V raziskavi z rivaroksabanom so ob primerjavi pojavnosti vseh krvavitev ugotovili, da sočasna uporaba NSAR statistično neznačilno poveča tveganje za celokupne krvavitve: 1,22 (95% IZ: 0,99–1,50), prav tako sočasna uporaba ASK ali drugih inhibitorjev agregacije trombocitov: 1,32 (0,85–2,05). Zanimiv je še podatek, da je bilo tveganje za krvavitve ob souporabi rivaroksabana in NSAR največje prve tri dni po operaciji, nato pa se je postopno zmanjševalo (dan 1 do 3 po operaciji: 1,43 (95% IZ: 1,03–1,98), dan 4 do 7: 1,09 (95% IZ: 0,76–1,54), po 7 dnevu: 1,07 (95% IZ: 0,70–1,65) (12).

4 SKLEP

Za manjšo aktivno krvavitev iz rane, ki jo je utrpela bolnica, so bili poleg uporabe AK zdravila najverjetneje odgovorni tudi številni sočasni dejavniki tveganja. V razpravi smo se dotaknili sočasne uporabe verapamila in NSAR ter vpliva ledvične funkcije. Pregled interakcij med predpisanimi zdravili, ocena ledvične funkcije in uporaba analgetikov, ki ne povečujejo tveganja za krvavitve, kot prvi izbor zdravljenja bolečine bi lahko pomembno prispevali k preprečitvi zapleta zdravljenja.

Prehodi med novimi AK zdravili v okviru ortopedske tromboprofilakse v smernicah zdravljenja niso opisani, saj njihove varnosti v kliničnih raziskavah še niso raziskali. Ob zapletu zdravljenja z novimi AK zdravili je zato najvarnejši

prehod na NMH, ki pa v opisanem primeru za bolnico ni bil sprejemljiv.

5 LITERATURA

1. *Quinlan DJ, Eriksson BI. Novel oral anticoagulants for thromboprophylaxis after orthopaedic surgery. Best Pract Res Clin Haematol 2013; 26(2): 171–182.*
2. *Agnelli G. Prevention of venous thromboembolism in surgical patients. Circulation 2004; 110(24 Suppl 1): IV4–12.*
3. *Klauser W, Dütsch M. Practical management of new oral anticoagulants after total hip or total knee arthroplasty. Musculoskelet Surg 2013; 97(3): 189–197.*
4. *Mavri A, Štalc M, Vene N et al. Priročnik za uporabo novih peroralnih antikoagulacijskih zdravil v klinični praksi. Slovensko zdravniško društvo, 2012.*
5. *Tran H, Joseph J, Young , et al. New oral anticoagulants: a practical guide on prescription, laboratory testing and peri-procedural/bleeding management. Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. Intern Med J 2014; 44(6): 525–536.*
6. *Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141(2 Suppl): e278S–325S.*
7. *Venous thromboembolism, Reducing the risk. NICE Clinical Guideline 92. 2010.*
8. *Povzetek temeljnih značilnosti zdravila, Eliquis. http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf. Dostop: 15-07-2015.*
9. *Povzetek temeljnih značilnosti zdravila, Pradaxa. http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf. Dostop: 14-07-2015.*
10. *Povzetek temeljnih značilnosti zdravila, Xarelto. http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf. Dostop: 14-07-2015.*
11. *Friedman RJ, Kurth A, Clemens A et al. Dabigatran etexilate and concomitant use of non-steroidal anti-inflammatory drugs or acetylsalicylic acid in patients undergoing total hip and total knee arthroplasty: no increased risk of bleeding. Thromb Haemost 2012; 108(1): 183–190.*
12. *Eriksson BI, Rosencher N, Friedman RJ et al. Concomitant use of medication with antiplatelet effects in patients receiving either rivaroxaban or enoxaparin after total hip or knee arthroplasty. Thromb Res 2012; 130(2): 147–151.*

KLINIČNI PRIMER BOLNIKA Z ZASTRUPITVIJO Z VARFARINOM

Vid Leban, dr. med., Mojca Škafar, dr. med., doc. dr. Miran Brvar, dr. med.

miran.brvar@kclj.si

IZOBRAŽEVALNI POMEN

Varfarin je sintezni kumarinski antikoagulant, ki ga v medicini pogosto uporabljamo pri preprečevanju in zdravljenju globoke venske tromboze, pljučne embolije, preprečevanju miokardnega infarkta in trombemboličnih zapletov po miokardnem infarktu ter pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo, boleznijo srčnih zaklopk ali umetnimi srčnimi zaklopkami (1, 2). Kot antagonist vitamina K se vpleta v aktivacijo nekaterih faktorjev koagulacije. Varfarin ima ozek terapevtski indeks, zato je zdravljenje z njim zahtevno, potrebne so redne kontrole testov hemostaze in prilagajanje odmerka (2, 3). Posledično so primeri prekomernega antikoagulacijskega učinka pogosti, predvsem zaradi spremembe odmerka (v sicer terapevtskem območju) in interakcij z drugimi zdravili, a pretežno pri bolnikih, ki varfarin jemljejo redno (2, 4, 5). Akutna predoziranja varfarina se pojavljajo relativno redko (5–12) in so v veliki večini posledica zaužitja v samomorilne namene (2). Predstavljamo klinični primer bolnika, ki je v samomorilne namene zaužil velik odmerek varfarina.

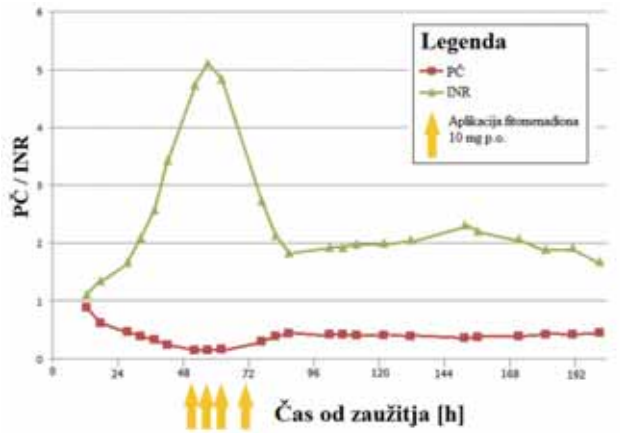
OBRAVNAVA BOLNIKA V BOLNIŠNICI

54-letni moški z arterijsko hipertenzijo, atrijsko fibrilacijo in sindromom odvisnosti od alkohola, je med 8. in 9. uro zjutraj v samomorilne namene zaužil 2 dL žganja in 150 tablet varfarina (skupni odmerek je znašal 450 mg), ki ga je redno jemal do lanskega leta, ko so mu ga zamenjali z acetilsalicilno kislino zaradi krvavitve iz nosu. Pred tem je napisal poslovilno pismo in poklical sina, ki je prihitel v stanovanje in poklical zdravniško pomoč. Ob prihodu reševalcev uro kasneje je bil zastrupljenec zaspan in imel normalen krvni

ALI STE VEDELI?

- Varfarin in nekatere sorodne snovi (npr. brodifakum, bromadiolon, difenakum) zaradi antikoagulacijskih lastnosti, ki se izrazijo z določenim časovnim zamikom, uporabljamo tudi kot rodenticidna sredstva. Klinična slika in zdravljenje zastrupitev z drugimi kumarinskimi rodenticidi sta v osnovi enaka kot pri zastrupitvah z varfarinom.

tlak in pulz. Bruhal ni, blata ni odvajal, zanikal je tudi krvavitev, padec ali poškodbo. Ob prihodu v urgentno internistično ambulanto je bil hipertenziven in še vedno zaspan, drugih odstopanj v kliničnem statusu ni bilo. Opravili so izpiranje želodca in mu dali 30 g aktivnega oglja ter odvajalo magnezijev sulfat. Za nadaljnje zdravljenje je bil sprejet v Center za zastrupitve v Univerzitetnem kliničnem centru v Ljubljani. V laboratorijskih izvidih so izstopale blago povečane vrednosti jetrnih encimov (aspartat-aminotransferaza 0,61 µkat/L, gama-glutamil-transferaza 1,70 µkat/L), makrocitna anemija in trombocitopenija 111 × 10^9/L, kar je bila najverjetneje posledica kroničnega uživanja alkohola. Mednarodno normirano razmerje med protrombinskim časom bolnikove plazme in normalne kontrolne plazme (INR) je pri bolniku počasi naraščalo, zato smo bolnika pričeli zdraviti z 10-miligramskimi odmerki fitomenadiona (vitamina K_1) v obliki peroralne raztopine, odmerek smo ponovili štirikrat (52, 56, 60 in 72 ur po zaužitju varfarina). INR je največjo vrednost dosegel tretji dan po zastrupitvi (5,2), nato je začel upadati in se postopno normaliziral (slika 1). Trombocitopenija je bila najbolj izrazita drugi dan po zaužitju (število trombocitov v krvi je znašalo 76 × 10^9/L), nato pa je postopno izzvenela (število trombocitov v krvi ob odpustu je znašalo 123 × 10^9/L). Tretji dan je navajal tudi črno blato, najverjetneje zaradi zdravljenja z aktivnim ogljem, saj je bil hematest blata ob rektalnem pregledu negativen. Zaradi nemira ob odtegnitvenem sindromu od alkohola je prehodno prejemal tudi diazepam. Bolnika so deseti dan po zaužitju varfarina zaradi povečane samomorilne ogroženosti in depresivne simptomatike premestili na psihiatrični oddelek.



Slika 1: Časovna dinamika spreminjanja protrombinskega časa (PČ) in INR v obravnavanem primeru zastrupitve z varfarinom

DISKUSIJA

Mehanizem delovanja varfarina

Varfarin se po zaužitju hitro absorbira iz prebavil v kri, kjer se v 98 do 99 % veže na albumine. Vrh koncentracije v krvi doseže v eni uri po zaužitju, farmakološki učinek pa je najizrazitejši 48 ur kasneje. Učinek na protrombinski čas (PČ) po enem odmerku se pojavi po približno 12 do 16 urah in traja 4 do 5 dni. Varfarin je mešanica enantiomerov; farmakološko 2- do 5-krat močnejši S-varfarin se presnavlja predvsem s CYP 2C9, R-varfarin pa s CYP 1A2, CYP 3A4 in karbonil-reduktazo. Polimorfizem CYP 2C9 povzroča precejšnje razlike med posamezniki v zmožnosti presnove S-varfarina. Razpolovni čas R-varfarina je 37 do 89 ur, S-varfarina pa 21 do43 ur (1,3). Varfarin deluje na posttranslacijsko γ-karboksilacijo glutamilnih ostankov v koagulacijskih faktorjih II, VII, IX, X ter proteinov C in S. Profaktorji II, VII, IX in X (ki so serinske proteinaze) ter proteina C in S v proces koagulacije lahko vstopajo le v karboksilirani obliki. Karboksilacija je potrebna, da lahko pozitivno nabiti kalcijevi ioni učvrstijo povezavo med omenjenimi faktorji koagulacije in negativno nabitimi fosfolipidi, na katerih se odvijajo procesi koagulacijske kaskade. Za karboksilacijo je nujno potreben vitamin K, ki se ob tem iz reducirane oblike pretvarja v oksidirano. Za njegovo regeneracijo je odgovoren encim vitamin K-reduktaza, ki ga varfarin blokira kot kompetitivni antagonist (strukturna podobnost varfarina in vitamina K) in tako povzroči primanjkljaj delujočih faktorjev II, VII, IX, X ter proteina C in S. Učinek varfarina se razvije šele po nekaj dneh, ko razpadejo predhodno nastali faktorji koagulacije (razpolovni časi faktorjev koagulacije II, VII, IX in X so 6 do 60 ur) (3).

Zdravljenje zastrupitve z varfarinom zahteva skrbno spremljanje PČ/INR in prilagajanje odmerka vitamina K. Učinek varfarina potencirajo ali zmanjšujejo številna druga zdravila in klinična stanja, kar moramo upoštevati pri prilagajanju odmerka (1, 3). V obravnavanem primeru je bolnik za zdravljenje atrijske fibrilacije prejemal acetilsalicilno kislino, ki potencira antikoagulacijske učinke varfarina in v redkih primerih povzroča tudi trombocitopenijo, vendar je bila le-ta pri predstavljenem bolniku zelo verjetno posledica prekomernega uživanja etanola (3, 13).

Klinična slika zastrupitve z varfarinom

Klinična slika zastrupitve in dvig INR se pojavi z zakasnitvijo 24 do 72 ur, kar se je pokazalo tudi pri predstavljenem bolniku (slika 1). Učinek varfarina pa traja 5 do 7 dni. Enkratno zaužitje varfarina je manj nevarno kot večdnevno uživanje,

ko se zaradi akumulacije v telesu potencira njegov učinek. Potencialno toksičen odmerek za otroke je 0,5 mg/kg, najmanjši smrtni odmerek za odrasle, o katerem so poročali, pa je znašal 6 do 15 mg/kg. Zastrupitev se kaže kot povečano tveganje za krvavitve zaradi antagonističnega učinka na vitamin K, zlasti pri ponavljajočih se odmerkih pa varfarin poveča tudi kapilarno fragilnost (14). Pri zastrupljencih se lahko pojavijo ekhimoze, petehije, hematomi pod očesno veznico in v podkožju, krvavitve iz prebavil (hematemeza, melena), sečil (hematurija), dihal (hemoptiza), metroragija, možganska krvavitev, hematotoraks ali celo hematoperikard s posledično tamponado osrčnika. Pri obilnih krvavitvah se lahko razvije tudi hemoragični šok, kar lahko vodi v smrt. Zastrupitev potrdimo z določanjem PČ in INR (2, 14), koncentracije varfarina v krvi pa običajno ne moremo izmeriti. Pri obravnavanem bolniku zaradi pravočasnega zdravljenja s fitomenadionom ni prišlo do krvavitve, ki je bila tudi v ameriški študiji 23 primerov akutnega predoziranja z varfarinom razmeroma redek zaplet (2).

Obravnava bolnika z zastrupitvijo z varfarinom

Pri zastrupljencu prekinemo jemanje varfarina in redno spremljamo vrednosti PČ ter INR. Opravimo lahko dekontaminacijo prebavil (izpiranje želodca, aktivno oglje, odvajala). Zaradi dolgega razpolovnega časa varfarina je pri predoziranju potrebno večdnevno opazovanje. Če ni znakov krvavitve in če je vrednost INR ≤ 4, zdravljenje ni potrebno. Ob znižanju PČ pod 50 % normalnih vrednosti je indicirano peroralno dajanje fitomenadiona. V nujnih primerih se poslužujemo tudi intravenske aplikacije, zaradi povečanega tveganja za nastanek hematoma pa se izogibamo intramuskularnim injekcijam (14). Pri intravenskem apliciranju fitomenadiona se v zelo redkih primerih lahko pojavi anafilaktična reakcija ali flebitis, kar se pri obravnavanem bolniku ni zgodilo (15).

Ob velikih aktivnih krvavitvah prekinemo jemanje varfarina, bolniku intravensko apliciramo fitomenadion, nadomeščamo znotrajžilni volumen, damo transfuzijo eritrocitov ter opravimo postopke za lokalno hemostazo. Ker fitomenadion deluje z zakasnitvijo (učinkovati začne približno 1 do 3 ure po intravenskem in 4 do 6 ur po peroralnem dajanju (15)), v primeru ogrožajoče krvavitve bolnika zdravimo s svežo zmrznjeno plazmo v odmerku 20 mL/kg ali s protrombinskim kompleksom (15 E/kg). V skrajnih primerih poskusimo z rekombinantnim faktorjem VII a (90 mg/kg) (16).

Peroralni odmerek fitomenadiona je 10 do 50 mg dva- do štirikrat dnevno. Intravensko pa dajemo 10 do 25 mg fitomenadiona, razredčenega z 0,9-odstotnim NaCl ali 5-odstotno glukozo z največjo hitrostjo 1 mg/minuto (14). Nemogoče je tudi predvideti, koliko fitomenadiona bo potreboval posamezen zastrupljenec za preprečevanje koagulopatije po akutnem predoziranju, saj je anamneza o zaužitem odmerku pogosto nezanesljiva, farmakodinamika varfarina med posamezniki različna, farmakokinetika pa se pri predoziranju lahko spreminja. V obravnavanem primeru je bolnik prejel skupno 40 mg fitomenadiona, po podatkih omenjene ameriške raziskave pa je bil razpon uporabljenih odmerkov fitomenadiona med 10 in 110 mg (2). Upoštevati je potrebno tudi bolnikovo osnovno bolezen, zaradi katere prejema varfarin, saj se pri intenzivnem zdravljenju s fitomenadionom tveganje za trombemboličnе zaplete poveča (2, 5).

Objavljenih je razmeroma malo raziskav in kliničnih poročil o akutnih zastrupitvah z varfarinom (5–12). Razpoložljive raziskave so retrospektivne, kar je njihova glavna omejitev, saj temeljijo na bolj ali manj popolnih podatkih iz medicinske dokumentacije različne kakovosti.

ALI STE VEDELI?

- Akutne zastrupitve z varfarinom v Sloveniji so redke, saj beležimo le posamične primere. V letu 2012 so v urgentnih internističnih ambulantah Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani, ki so namenjene približno 600.000 prebivalcem osrednje Slovenije, obravnavali 430 primerov zastrupitev z zdravili, med katerimi je bilo le 8 primerov (1,9 %) zastrupitev z varfarinom (17).

LITERATURA

1. *SPC Marevan 3 mg tablete (datum zadnje revizije besedila 26. 11. 2012).*
2. *Levine M, Pizon AF, Padilla-Jones A et al. Warfarin Overdose: A 25-Year Experience. J Med Toxicol 2014; 10: 156–164.*
3. *Rang HP, Dale MM, Ritter JM et al. Rang and Dale's Pharmacology, 6th ed. London: Elsevier; 2007.*
4. *Levine M, Ruha AM, Goldstein JN. Can asymptomatic patients with a supratherapeutic INR be safely treated as outpatients? Ann Emerg Med 2012; 59: 318–320.*
5. *Isbister GK, Hackett LP, Whyte IM. Intentional warfarin overdose. Ther Drug Monit 2003; 25: 715–722.*
6. *Hackett LP, Ilett KF, Chester A. Plasma warfarin concentration after a massive overdose. Med J Aust 1985; 142: 642–643.*
7. *Bjornsson TD, Blaschke TF. Vitamin K disposition and therapy of warfarin overdose. Lancet 1978; 14: 846–847.*

8. Renowden S, Westmoreland D, White JP et al. Oral cholestyramine increases elimination of warfarin after overdose. Br Med J 1985; 291: 513–514.
9. Toolis F, Robson RH, Critchley JA. Warfarin poisoning in patients with prostethic heart valves. Br J Med (Clin Res Ed) 1981; 283: 581–582.
10. Matthews SS, Ringeisen AL, Wedro B. Intentional overdose of warfarin in an adult: anticoagulant reversal in the ED. Am J Emerg Med 2014; 32 (9): 1150.
11. Matsuda K, Okamoto M, Higaki A et al. Patient with warfarin poisoning caused by coumarin rodenticide. Chudoku Kenkyu 2008; 21 (2): 169–175.
12. Ramanan A, Gissen P, Bose-Haider B. Intentional overdose of warfarin in an adolescent: need for follow up. Emerg Med J 2002; 19 (1): 90.
13. Erkurt MA, Kaya E, Berber I et al. Thrombocytopenia in adults: Review Article. J Hematol 2012; 1 (2-3): 44–53.
14. Možina M, Jamšek M. Zastrupitve. In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D et al. Interna medicina. Ljubljana: Littera picta; 2011: 1600.
15. SPC Konakion 10 mg/1 ml raztopina za injiciranje ali peroralna raztopina (datum zadnje revizije besedila 11. 12. 2009).
16. Kolnik M, Brvar M. Prepoznavanje neželenih učinkov zdravljenja z antikoagulacijskimi zdravili in ukrepanje. Farm Vestn. 2014; 65(2): 171–175.
17. Kranjec P. Pregled zastrupitev z zdravili in drugimi snovmi, obravnavanih v urgentnih ambulantah Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana v letu 2012. Diplomska naloga. Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo; 2014.

KLINIČNI PRIMER BOLNIKA Z ZASTRUPITVIJO S PARACETAMOLOM

Vid Leban, dr. med., doc. dr. Miran Brvar

miran.brvar@kclj.si

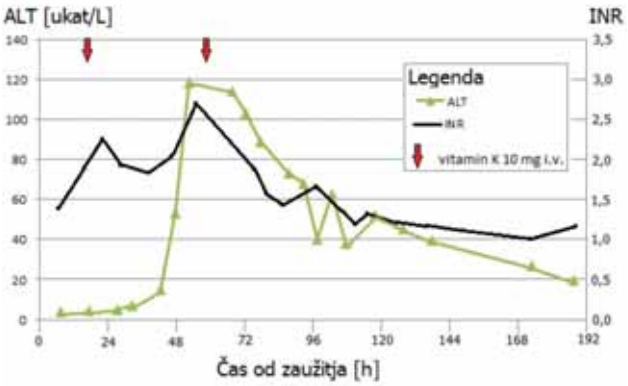
IZOBRAŽEVALNI POMEN

Paracetamol (acetaminofen) je ena izmed najbolj pogosto uporabljanih zdravilnih učinkovin. Ob upoštevanju pravilnega odmerjanja je relativno varna učinkovina z analgetičnim in antipiretičnim delovanjem. Preveliko odmerjanje zdravila s paracetamolom lahko zaradi tvorbe toksičnega presnovka povzroči akutno jetrno odpoved, kar lahko vodi tudi do smrti. Začetni znaki zastrupitve s paracetamolom so blagi in nespecifični, zato jih lahko spregledamo, v kasnejših fazah kliničnega poteka zastrupitve pa prevladujejo klinični in laboratorijski znaki, značilni za jetrno okvaro. Pri sumu na zastrupitev s paracetamolom so zelo pomembni anamneza in prepoznava zastrupitve, ocena tveganja za hepatotoksičnost in čim prejšnji začetek zdravljenja (1). Pri preprečevanju zastrupitev s paracetamolom imajo pomembno vlogo tako zdravstveni delavci (zdravniki, farmacevti, medicinske sestre) kot tudi farmacevtska industrija ter regulatorni in zakonodajni organi (2). Predstavljamo klinični primer bolnice z akutno jetrno okvaro po zaužitju velikega odmerka paracetamola v samomorilne namene.

OBRAVNAVA BOLNIKA V BOLNIŠNICI

16-letna bolnica je v samomorilne namene okrog 10. ure zaužila 45 tablet paracetamola po 500 mg (skupni odmerek je znašal 22,5 g). Proti večeru ji je postalo slabo, pričela je bruhati. Starši so doma opazili, da manjka paracetamol in jo ob 21. uri odpeljali v območno splošno bolnišnico. Ob sprejemu, približno 11 ur po zaužitju paracetamola, je še vedno bruhala, ugotovili pa so tudi laboratorijske znake akutne jetrne okvare s povišanimi serumskimi ravnmi aspartat-aminotransferaze (3,54 µkat/L; AST), alanin-aminotransferaze (4,08 µkat/L; ALT) in mednarodnim normiranim razmerjem med protrombinskim časom bolnikove plazme in normalne kontrolne plazme (1,37; INR) (slika 1). Opravili so dekontaminacijo z izpiranjem želodca in aktivnim ogljem ter jo pričeli zdraviti z N-acetilcisteinom (NAC) per os. Ker je bolnica ob tem kljub apliciranju ondansetrona še vedno bruhala, so zdravljenje nadaljevali z infuzijo NAC. Prejela je tudi vitamin K zaradi porasta INR (2,25) (slika 1). Izmerjena serumska koncentracija paracetamola ob sprejemu (12 ur po zastrupitvi) je bila glede na Rumack-Matthewov nomogram v toksičnem območju (377 µmol/L). Drugi dan po zastrupitvi se je kljub zdravljenju z NAC jetrna okvara slabšala in bolnica je postala somnolentna (2. stopnja jetrne encefalopatije), zato so jo premestili v Center za zastrupitve v Univerzitetnem kliničnem centru v Ljubljani. Ob sprejemu je imela zlatenico in bila somnolentna, ostali klinični znaki niso odstopali od normale. Laboratorijski izvidi jetrne okvare (aminotransferaze, INR in amonijev ion) so se po premestitvi še slabšali, pojavila pa se je tudi metabolna acidoza (slika 1). Zdravljenje akutne jetrne odpovedi smo nadaljevali z infuzijo 5-odstotne glukoze in NAC, omeprazolom, laktulozo, natrijevim hidrogenkarbonatom, vitaminom K in antibiotično zaščito (ciprofloksacin, metronidazol, flukonazol) zaradi nevarnosti okužbe, vendar se je akutna jetrna odpoved še slabšala (AST 100 µkat/L, ALT 118 µkat/L, LDH 133 µkat/L, celokupni bilirubin 76 µmol/L, direktni bilirubin 14 µmol/L, INR 2,65, amonijev ion 41 µmol/L), zato smo sprožili postopek za morebitno presaditev jeter (slika 1). Z ultrazvočno preiskavo trebuha nismo odkrili posebnosti, ugotovili smo le prazen žolčnik, s čimer smo posredno potrdili slabšo jetrno funkcijo. Opravili smo tudi serološke preiskave na viruse hepatitisov, virus prid-

obljene imunske pomanjkljivosti, citomegalovirus, virus Epstein-Barr, virus *varicella zoster* in virus herpes simpleks tipa 1, ki so izključile aktivno potekajočo okužbo. Četrti dan po zastrupitvi se je klinično stanje bolnice pričelo izboljševati in ravni jetrnih encimov so pričeli postopno upadati, bolnica pa se je pričela prebujati (slika 1). Laboratorijski znaki jetrne okvare so se do odpusta skoraj normalizirali, ledvična funkcija pa je bila ves čas v mejah normalnih vrednosti. Deveti dan po zastrupitvi je bila bolnica v spremstvu staršev odpuščena domov in nadaljevala zdravljenje z ambulantno psihoterapevtsko obravnavo.



Slika 1: Serumska raven ALT in vrednosti INR med zdravljenjem zastrupitve s paracetamolom v obravnavanem primeru

DISKUSIJA

Paracetamol je najpogosteje uporabljana učinkovina z analgetičnim in antipiretičnim učinkom. Na voljo je tudi v kombinacijah z drugimi učinkovinami. V Sloveniji je dostopen z receptom in brez recepta v lekarnah, ne pa tudi v specializiranih prodajalnah z zdravili in v samopostrežnih trgovinah. Samozdravljenje z zdravili brez recepta, vključno z analgetiki, je pri nas vse pogostejše (3). Zaradi (pre)široke dostopnosti so (pričakovano) tudi zastrupitve s paracetamolom v Sloveniji relativno pogoste.

Mehanizem zastrupitve s paracetamolom

Paracetamol se po zaužitju hitro absorbira v kri. Po 4 urah je absorpcija, ne glede na farmacevtsko obliko, večinoma končana (4). V primeru zaužitja na poln želodec ali sočasno z opioidi in antiholinergiki je čas absorpcije lahko precej daljši. 10 do 30 % zaužitega paracetamola se veže na beljakovine. Večina prostega paracetamola se v jetrih konjugira z glukuronsko in žveplovo kislino v neaktivne presnovke in izloči z urinom, 5 do 15 % se ga prek mešanega oksidaznega sistema CYP 450 presnovi v hepatoksičen N-acetil-p-benzokinonimin (NAPKI); preostanek paracetamola pa se izloči nepresnovljen. Glutation konjugira NAPKI v netoksične cistinske in merkaptatne konjugate, ki se nato izločijo z urinom (4, 5). Pri predoziranju paracetamola se zmogljivost presnovne poti konjugacije z glutationom izčrpa, kar omogoča prostemu NAPKI kovalentno vezavo na proteine hepatocitov in vodi v njihovo nekrozo. Po istem mehanizmu v približno četrtini primerov povzroči tudi okvaro ledvic. Predhodna jetrna bolezen, hujšanje in kronično uživanje snovi, ki inducirajo oksidazni sistem CYP 450 (alkohol, karbamazepin, rifampicin in nekatera druga zdravila) so dejavniki, ki lahko potencirajo hepatotoksičnost paracetamola (1, 5, 6, 7).

ALI STE VEDELI?

- Priporočen enkratni odmerek paracetamola pri odraslih in otrocih nad 12. letom starosti je 500 do 1000 mg, med posameznimi odmerki mora miniti vsaj 4 ure, največji dnevni odmerek pa znaša 4 g. Pri otrocih med 6. in 12. letom starosti je priporočen odmerek 250 do 500 mg, med posameznimi odmerki mora miniti vsaj 4 do 6 ur, največji dnevni odmerek pa znaša 2 g. Pri bolnikih z jetrno ali ledvično okvaro odmerke zmanjšamo ali pa podaljšamo časovne presledke med njimi (8).

Toksična količina za odraslega je 6 do 7 g, za otroke 150 do 200 mg/kg telesne mase, letalna količina pa 13 do 25 g brez zdravljenja (6).

Klinična slika zastrupitve s paracetamolom

Zastrupitev s paracetamolom poteka v štirih fazah. Prva faza poteka z nespecifičnimi znaki, kot so slabost, bruhanje, bledica in znojenje, lahko pa je povsem brez simptomov in znakov. Laboratorijski kazalci jetrne okvare so v mejah normale. Pri hudi zastrupitvi (enkratni odmerek 75 do 100 g paracetamola) sta lahko prisotni tudi metabolna acidoza in motnja zavesti (9). Med drugo fazo, ki nastopi 24 do 36 ur po zaužitju, je bolnik večinoma brez subjektivnih težav, zviša pa se serumska raven aminotransferaz, ki jim sledi podaljšanje protrombinskega časa in zvečanje koncentracije bilirubina v krvi. Možen je tudi pojav hipoglikemije in metabolne acidoze. Bolnik postane zlateničen, zaradi hepatomegalije se pojavi občutljivost pod desnim rebrnim lokom. Predstavljena bolnica je časovno gledano prišla v bolnišnico med prvo fazo (po 11 urah od zaužitja paracetamola), saj je ob sprejemu še bruhala, imela pa je

že laboratorijske znake akutne jetrne okvare. Velike vrednosti aminotransferaz so značilnost druge faze, a porastejo že znotraj 24 ur po zaužitju, vrh pa dosežejo po 48 do 72 urah po zaužitju (10). Tretjo fazo, ki nastopi 72 do 96 ur po zaužitju, spremljajo znaki jetrne okvare: hemoragična diateza, hepatična encefalopatija s somnolenco in komo. V tem času lahko nastopi smrt zaradi fulminantne jetrne odpovedi. Pri bolnikih, ki preživijo akutno jetrno okvaro zaradi zastrupitev s paracetamolom, se jetrni encimi običajno pričnejo izboljševati tretji ali četrti dan po zastrupitvi, kar se je zgodilo tudi pri predstavljeni bolnici. Redkeje so okvarjene tudi ledvice (tubulna nekroza z razvojem ledvične odpovedi). Najpogostejši neposredni vzroki smrti so večorganska odpoved, krvavitev, sepsa, pljučni edem, akutni respiratorni distresni sindrom in možganski edem. Med četrto fazo kliničnega poteka zastrupitve se jetra postopno obnavljajo. Obnova se pri blagih zastrupitvah zaključi v nekaj dneh, obnova obsežne tkivne okvare jeter pri hujših zastrupitvah pa lahko traja tudi tri mesece (1, 6).

Obravnava bolnika z zastrupitvijo s paracetamolom

V bolnišnico napotimo bolnike, ki so zaužili enkratni potencialno hepatotoksični odmerek (otroci ≥ 150 mg/kg, odrasli > 6 g) ali so večkrat zaužili prevelik odmerek (v 2 ali več dneh otroci ≥ 100 mg/kg/dan, odrasli ≥ 4g ali 150 mg/kg), ki so paracetamol zaužili v samomorilne namene ali je namen zaužitja neznan ali pri sumu na zlorabo/zanemarjanje otrok oz. pri zaužitju enkratnega čezmernega odmerka, če imajo prisotne znake jetrne okvare (bruhanje, zlatenica, bolečine v epigastriju). Bolnike, ki so zaužili paracetamol v samomorilne namene v zanesljivo nehepatotoksičnih odmerkih, napotimo na pogovor k psihiatru (1). Oceno tveganja hepatotoksičnosti in prognostično stanje lahko orientacijsko določimo iz koncentracije paracetamola v krvi in točnega časa zaužitja paracetamola s pomočjo Rumack-Matthewovega nomograma (11). Nomogram pri kroničnem jemanju ni napovedni dejavnik (1). Koncentracijo

ALI STE VEDELI?

- Antidot NAC je prekurzor za sintezo glutationa in donor sulfhidrilne skupine, ki je potrebna za regeneriranje glutationa. S tem poveča zmogljivost presnovne poti konjugacije hepatotoksičnega presnovka paracetamola NAPKI in njegovo izločanje z urinom iz telesa. N-acetilcistein ima tudi mukolitične in antioksidativne lastnosti, zaradi česar ga v bistveno manjših odmerkih vsebujejo različna zdravila za izkašljevanje.

določamo najmanj 4 ure po zaužitju; vrednosti, dobljene prej kot 4 ure po zaužitju, imajo le kvalitativni pomen, ker do takrat absorpcija še ni končana. Visoka raven kaže na slabo prognozo (1). Navzočnost večjih količin salicilatov lahko povzroči lažno velike vrednosti paracetamola v krvi, kar moramo upoštevati pri kombiniranih zastrupitvah. Pri bolnikih z izrazito jetrno okvaro je podaljšan tudi razpolovni čas zdravila (6). Ob zaužitju potencialno hepatotoksičnega odmerka opravimo dekontaminacijo z izpiranjem želodca (v prvi uri po zaužitju), aktivnim ogljem in odvajalom. Zdravljenje z NAC začnemo pri bolnikih po akutnem zaužitju potencialno toksičnega odmerka, če kvalitativna določitev serumske ravni paracetamola v 8 urah po zaužitju ni mogoča oz. če je raven paracetamola v krvi na liniji potencialne hepatotoksičnosti ali nad njo (nomogram) ter pri bolnikih, ki so paracetamol predozirali več dni (odrasli 4 g/dan, otroci 100 mg/kg/dan) in imajo prisotne znake jetrne okvare oz. paracetamol v krvi (1).

NAC lahko dajemo peroralno ali intravensko, dokazano učinkovita pa sta oba načina (preglednica 1). Peroralni način dajanja je varen, v primeru bruhanja si pomagamo z antiemetikom ali dajanjem NAC po nazogastrični sondi. Aktivno oglje in NAC dajemo v dvournem presledku. Če bolnik kljub antiemetiku bruha ali ima motnjo zavesti, poži-

Preglednica 1: Odmerjanje NAC pri različnih načinih dajanja (1)

Način dajanja NAC-a	Začetni odmerek	Vzdrževalni odmerek
20 ur intravensko	150 mg/kg v 250 ml 5 % glukoze (60 min)	50 mg/kg v 500 ml 5-odstotne glukoze ali 0,9-odstotnega NaCl (4 ure), nato 100 mg/kg v 1000 ml 5-odstotne glukoze ali 0,9-odstotnega NaCl (16 ur)
72 ur peroralno (NAC razredčen z vodo ali sokom na 5 %)	140 mg/kg	17 odmerkov po 70 mg/kg na 4 ure

ranja ali akutni abdomen, NAC apliciramo intravensko. Intravenski NAC lahko povzroči preobčutljivostno reakcijo. Zdravljenje z antidotom mora biti prilagojeno posameznemu zastrupljencu, po potrebi ga lahko tudi podaljšamo (1, 6).

Hemodializa pri zdravljenju zastrupitev s paracetamolom ni potrebna, smiselna bi bila le pri zelo visokih serumskih ravneh paracetamola (> 1000 mg/L oz. 6,615 mmol/L). Pri zastrupljencih zdravimo tudi hemostazne motnje, encefalopatijo in ledvično odpoved. Pri grozeči jetrni odpovedi pravočasno sprožimo postopke za morebitno presaditev jeter (1,6).

ZAKLJUČEK

Paracetamol je v Sloveniji že leta najpogosteje predpisana zdravilna učinkovina iz skupine analgetikov (12). Dinamiko predpisovanja paracetamola v Sloveniji prikazuje preglednica 2. Ker je paracetamol dostopen brez recepta, je ocenjena poraba še precej večja, pogosti pa so tudi primeri namernih ali nenamernih zastrupitev, k čemur prispeva tudi dojemanje paracetamola kot varnega zdravila. Med zdravili, uporabljenimi v samomorilne namene, so zdravila s paracetamolom v Sloveniji na 12. mestu (13).

Preglednica 2: *Število ambulantno predpisanih receptov s paracetamolom in delež med vsemi recepti v Sloveniji med 2004 in 2013 (14–23).*

Leto	Št. receptov	Delež med vsemi recepti
2004	549.967	4,2 %
2005	602.311	3,9 %
2006	548.938	3,7 %
2007	619.436	4,0 %
2008	616.261	3,9 %
2009	641.219	4,0 %
2010	594.991	3,7 %
2011	630.645	3,8 %
2012	602.630	3,6 %
2013	626.674	3,7 %

V nekaterih državah, npr. v Veliki Britaniji, kjer je paracetamol dostopen tudi v prosti prodaji v trgovinah, supermarketih in na bencinskih črpalkah, je problematika zaradi prevelikega odmerjanja paracetamola še očitnejša, saj je paracetamol vzrok približno polovici akutnih bolnišničnih zastrupitev in polovici vseh primerov akutnih jetrnih odpovedi (12). V primerjalni študiji med Veliki Britaniji in Francijo, kjer je paracetamol dostopen le v lekarnah, so ugotovili korelacijo med prodajo in prekomernim odmerjanjem (24). Kasneje so v Veliki Britaniji količino paracetamola, ki se ga lahko kupi naenkrat, omejili, kar po nekaterih raziskavah ne pripomore bistveno k zmanjšanju incidence zastrupitev in akutnih jetrnih odpovedi zaradi paracetamola (12). To lahko dosežemo le z omejeno dostopnostjo in količino paracetamola ter nadzorom zdravnikov in farmacevtov pri izdaji tega zdravila, česar pa z omogočanjem proste prodaje v samopostrežnih trgovinah in na bencinskih črpalkah ni mogoče doseči (12, 25, 26). Režim izdaje zdravil s paracetamolom v Sloveniji bi moral zato ostati enak kot do sedaj (izdaja na recept ali brez recepta samo v lekarnah), saj je pri zdravilih, ki jih lahko izdajamo brez recepta, svetovalna vloga farmacevta še toliko pomembnejša.

LITERATURA

1. *Šarc L, Jamšek M, Grenc D et al. Smernice za zdravljenje zastrupitev s paracetamolom. Zdrav Vestn 2014; 83: 201–208.*
2. *Brvar M. Paracetamol. In: Brvar M et al. Varna uporaba zdravil, zbornik prispevkov 2. slovenskega srečanja o klinični farmakologiji. Slovensko zdravniško društvo, 2014: 12–17.*
3. *Mlinarič A. Perspektive samozdravljenja in preklopljena zdravila. Farm Vestn 2011; 62: 112–113.*
4. *Goldfrank LR et al. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. McGraw-Hill, 2011.*
5. *Olson KR et al. Poisoning and drug overdose. McGraw-Hill, 2012.*
6. *Možina M, Jamšek M. Zastrupitve. In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D et al. Interna medicina. Littera picta, 2011: 1610–1611.*
7. *Rang HP, Dale MM, Ritter JM et al. Rang and Dale's Pharmacology. Elsevier, 2007.*
8. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lekadol 500 mg filmsko obložene tablete (datum zadnje revizije besedila 4. 4. 2012).*
9. *Shah AD, Wood DM, Dargan PI. Understanding lactic acidosis in paracetamol (acetaminophen) poisoning. Br J Clin Pharmacol 2010; 71: 20–28.*
10. *Singer AJ, Carracio TR, Mofenson HC. The temporal profile of increased transaminase levels in patients with acetaminophen-induced liver dysfunction. Ann Emerg Med 1995; 26(1): 49–53.*
11. *Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. Pediatrics 1975; 55: 871–876.*
12. *Dolinar T, Mrhar A. Paracetamol - učinkovito in varno zdravilo? Farm Vestn 2005; 56(4): 229–240.*
13. *Brvar M, Možina M. Zastrupitve z zdravili v Sloveniji. Zdrav Vestn 2008; 77: 39–45.*
14. *Pečar-Čad S, Kasesnik K, Hribovšek T. Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2004. Inštitut za varovanje zdravja RS, 2005.*
15. *Pečar-Čad S, Kasesnik K, Hribovšek T et al. Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2005. Inštitut za varovanje zdravja RS, 2006.*
16. *Pečar-Čad S, Kasesnik K, Hribovšek T et al. Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2006. Inštitut za varovanje zdravja RS, 2007.*
17. *Kasesnik K. Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2007. Inštitut za varovanje zdravja RS, 2008.*

18. Pečar-Čad S, Hribovšek T, Košir P. Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2008. Inštitut za varovanje zdravja RS, 2009.
19. Pečar-Čad S, Hribovšek T. Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2009. Inštitut za varovanje zdravja RS, 2010.
20. Pečar-Čad S, Hribovšek T. Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2010. Inštitut za varovanje zdravja RS, 2011.
21. Pečar-Čad S, Hribovšek T. Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2011. Inštitut za varovanje zdravja RS, 2012.
22. Hribovšek T, Jerman A, Pleša B et al. Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2012. Inštitut za varovanje zdravja RS, 2013.
23. Kostnapfel Rihtar T, Albreht T. Poraba ambulantno predpisanih zdravil v Sloveniji 2013. Nacionalni inštitut za javno zdravje, 2014.
24. Sheen CL, Dillon JF, Bateman DN et al. Paracetamol toxicity: epidemiology, prevention and costs to the health-care system. Q J Med 2002; 95: 609–619.
25. Mlinarič A. Nekaj uporabnih zanimivosti o paracetamolu ali zakaj naj bi zdravila s paracetamolom ostala v lekarnah. Farmakon 2007; 26: 1–2.
26. Peterlin Mašič L, Sollner Dolenc M, Mrhar A. Zastrupitve s paracetamolom: kako učinkovita je zakonodaja v Veliki Britaniji in kakšno je stanje v Sloveniji? Farmakon 2009; 31: 5–7.

KLINIČNI PRIMER BOLNIKA Z NAMERNO SAMOZASTRUPITVIJO Z ACETILSALICILNO KISLINO

Mojca Škafar, dr. med., Vid Leban, dr. med., doc. dr. Miran Brvar, dr. med.

Center za zastrupitve, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

miran.brvar@kclj.si

1 IZOBRAŽEVALNI POMEN

Akutna zastrupitev s salicilati, predvsem z acetilsalicilno kislino (ASA), je ena izmed najpogostejših zastrupitev z zdravili (1). Nenamerna zastrupitev je po navadi blaga in se pojavlja pri bolnikih, ki pri zdravljenju nahoda s kombiniranimi zdravili z ASA z namenom lajšanja simptomov dodatno vzamejo odmerek ASA. Hujše zastrupitve se pojavljajo pri adolescentih in odraslih, ki imajo pogosto v anamnezi predhodno psihiatrično zdravljenje in ASA zaužijejo z namenom samomora (2). Hude zastrupitve lahko povzroči tudi zaužitje dermalnih pripravkov salicilatov, kot so kreme z metilsalicilatom za lajšanje bolečin v mišicah in sklepih, s salicilno kislino kot keratolitikom ali eterično olje zelenke (lat. *Gaultheria procumbens*). Opisani so primeri zastrupitev zaradi lokalne uporabe preparatov salicilatov na veliki površini bolezensko spremenjene kože in pri majhnih otrocih (3). Predstavljamo klinični primer bolnika z namerno samozastrupitvijo z ASA, ki smo ga obravnavali na Centru za zastrupitve Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (UKC Ljubljana).

2 OPIS PRIMERA

2.1 Obravnava bolnika na terenu in v urgentni ambulanti

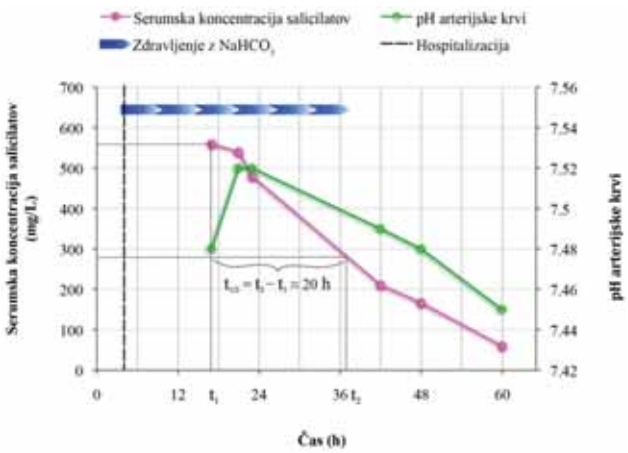
37-letnega bolnika so v urgentno internistično ambulanto UKC Ljubljana v spremstvu zdravnika pripeljali reševalci zaradi suma na akutno zastrupitev s salicilati. Zdravnik, ki je bolnika spremljal, je s seboj prinesel vrečko s petnajstimi izpraznjenimi tablicami po deset 500-miligramskih tablet ASA, ki jo je našel na bolnikovem domu. Na terenu je bolnik prejel aktivno oglje, po čemer je izbruhal želodčno vsebino s tabletami, ter 100 mL 1 M natrijevega hidrogenkarbonata, 40 mg pantoprazola in 500 mL fiziološke raztopine v intravenski infuziji. Bolnik, ki je bil ob pregledu pri zavesti, je povedal, da je zaradi bolečin v mišicah, ki so se pojavile po teku, pred štirimi urami zaužil 150 tablet ASA. Tožil je zaradi šumenja v ušesih in močnega znojenja ter zanikal bolečine v trebuhu. Od bolnikovih svojcev je dežurni zdravnik izvedel, da se bolnik več let zdravi zaradi shizofrenije, ima samomorilne težnje, v redni terapiji pa prejema haloperidol, amisulpirid in kvetiapin.

Pri pregledu v urgentni ambulanti je bil neprizadet, orientiran, nemiren, afebrilen, tahipnoičen s frekvenco dihanja 24/min in mejno tahikarden s srčno frekvenco 100/min. Arterijski tlak je znašal 130/80 mm Hg, nasičenost arterijske krvi s kisikom brez dodanega kisika 96-odstotna. Koža je bila izrazito znojna, preostali klinični pregled pa ni odstopal od normale. V elektrokardiogramu in na rentgenogramu prsnih organov ni bilo posebnosti. Prvi laboratorijski izvidi so pokazali blago hiperkaliemijo (5,6 mmol/L) in rahlo povišano stopnjo aktivnosti kreatin-kinaze (4,7 µkat/L) ter kombinirano acido-bazno motnjo z respiratorno alkalozo (pH 7,48; pCO2 4,1 kPa) in metabolno acidozo s povečano anionsko vrzeljo (23 mmol/L). Ostali laboratorijski izvidi (glukoza, krvna slika, jetrni encimi, dušični retenti) so bili znotraj normalnih vrednosti. V urgentni ambulanti je ponovno prejel aktivno oglje, 100 mL 1 M natrijevega hidrogenkarbonata in infuzijo fiziološke raztopine.

2.2 Obravnava bolnika na Centru za zastrupitve

Bolnika smo za nadaljnje zdravljenje sprejeli na Center za zastrupitve UKC Ljubljana. Med hospitalizacijo je razvil

hudo hipokaliemijo (2,2 mmol/L), rabdomiolizo (kreatin-kinaza 80 µkat/L in mioglobin 427 µg/L), akutno ledvično okvaro (kreatinin 131 mmol/L), in klinične znake akutnega gastritisa. Prejemal je intravenske infuzije 5-odstotne glukoze z dodatkom kalijevega klorida in natrijevega hidrogenkarbonata za alkalizacijo urina (graf 1) ter zaviralce protonske črpalke za zdravljenje akutnega gastritisa. Bolniku smo merili koncentracijo salicilatov v krvi, ki je ob prvem merjenju znašala 560 mg/L, nato pa je postopno upadala z razpolovnim časom približno 20 ur (graf 1). Hemodializa pri zdravljenju ni bila potrebna. Bolnikove težave (slabost, znojenje, šumenje v ušesih, hitro in globoko dihanje, bolečine v trebuhu in mišicah) so med zdravljenjem izzvenele. Štiri dni po dogodku smo bolnika v izboljšanem stanju premestili na Psihiatrično kliniko Ljubljana.



Graf 1: Serumska koncentracija salicilatov, pH arterijske krvi in zdravljenje z natrijevim hidrogenkarbonatom (NaHCO3) pri bolniku z akutno zastrupitvijo s salicilati od zastrupitve (čas 0 h) do upada koncentracije v območje terapevtskih vrednosti (čas 60 h). t1/2 = razpolovni čas salicilatov v krvi.

3 RAZPRAVA

3.1 Opredelitev in farmakokinetika

Salicilati (ASA in derivati salicilne kisline) so učinkoviti analgetiki, antipiretiki in antiflogistiki (4). Poleg tega že majhni odmerki ASA zavirajo agregacijo trombocitov, zaradi česar jo uporabljamo pri preprečevanju miokardnega infarkta (5). Večina želenih in neželenih učinkov salicilatov je posledica ireverzibilne inhibicije encima ciklooksigenaze (6). Salicilati se dobro in hitro absorbirajo iz želodca zaradi nizkega pH, pri katerem so v neionizirani obliki. Kljub temu se največji delež salicilatov absorbira v ileumu zaradi njegove velike površine (5). Pri zaužitju velikih odmerkov ASA je absorpcija podaljšana na več ur ali pri tvorbi konglomeratov celo več dni (7). Salicilati se v plazmi in tkivih hitro hidrolizirajo v salicilno kislino, ki se v plazmi veže na albumin. Stopnja vezave je odvisna od zaužitega odmerka in znaša 90 % pri terapevtskih odmerkih ter manj kot 75 % pri toksičnih odmerkih (8, 9). Razpolovni čas salicilatov je močno odvisen od velikosti odmerka in se pri toksičnih koncentracijah v primerjavi s terapevtskimi podaljša iz 2 do 4 ur na 20 ur, kar se je pokazalo tudi pri našem bolniku (graf 1). Salicilna kislina se konjugira in oksidira v jetrih ter se izloča z glomerulno filtracijo in sekrecijo skozi ledvice. Približno 10 % se je z urinom izloči nespremenjene (10). Izločanje nespremenjenih salicilatov je večje pri alkalnem urinu, saj se ionizirana molekula ne more pasivno reabsorbirati v proksimalnih tubulih. Poti konjugacije, ki sicer odražajo kinetiko prvega reda, se pri velikih koncentracijah salicilne kisline zasitijo, zato se izločanje po teh poteh nadaljuje po kinetiki ničelnega reda (11). Pri zelo velikih koncentracijah salicilatov ponovno začne prevladovati kinetika prvega reda, saj se večji delež nespremenjen izloča skozi ledvice (11).

3.2 Terapevtski in toksični odmerek

Terapevtski odmerek ASA za lajšanje bolečin in zniževanje zvišane telesne temperature pri odraslih znaša 650 mg na 4 ure ali 1 g na 6 ur do največjega dnevnega odmerka 4 g. Terapevtski odmerek za mladostnike, stare več kot 12 let, je 10 do 15 mg/kg telesne mase na 4 ure do največjega dnevnega odmerka 80 mg/kg telesne mase. Izjemoma so dovoljeni večji maksimalni dnevni odmerki (npr. pri zdravljenju Kawasakijeve bolezni ali revmatoidnega artritisa). Pri otrocih in mladostnikih zdravil z ASA ne smemo uporabljati za zdravljenje virusne okužbe, saj lahko povečajo tveganje za pojav Reyevega sindroma. Za sekundarno preprečevanje srčno žilnih bolezni priporočamo odmerke 100 do 300 mg dnevno. Toksični odmerek je odmerek, ki presega 150 mg/kg telesne mase. Pri kronični uporabi lahko toksičnost povzročijo že manjši odmerki (1).

3.3 Klinična slika akutne zastrupitve s salicilati

Najzgodnejši simptomi akutne zastrupitve s salicilati, ki smo jih opisali tudi pri našem bolniku, so slabost, bruhanje, znojenje in tinitus. Običajno se pojavijo 1 do 2 uri po izpostavljenosti (12). Kasneje nastopijo vrtoglavica, hiperventilacija, tahikardija, hiperaktivnost in agitiranost, ki so se z izjemo vrtoglavice prav tako izrazili pri obravnavanem zastrupljencu. Z naraščanjem koncentracije salicilne kisline v osrednjem živčnem sistemu se pojavijo reverzibilna izguba sluha, delirij, halucinacije, konvulzije, letargija in stupor, ki se pri predstavljenem bolniku niso izrazili, saj je bila zastru-

pitev lažja. Koma je prisotna le pri zelo hudi zastrupitvi (13). Hipertermija je posledica odklopa oksidativne fosforilacije in napoveduje slabo prognozo (14). Redkejša klinična znaka sta rabdomioliza in akutna ledvična okvara (1), ki sta se pri našem bolniku pojavili v blagi obliki.

Najznačilnejša laboratorijska najdba pri odraslem bolniku z zastrupitvijo s salicilati, pri kateri moramo vedno pomisliti na zastrupitev s salicilati, je kombinirana primarna respiratorna alkaloza s primarno metabolno acidozo s povečano anionsko vrzeljo (15), kar smo opazili tudi pri našem bolniku. Respiratorna alkaloza je posledica hiperventilacije, ki nastane zaradi neposredne stimulacije dihalnega centra v podaljšani hrbtenjači. Metabolna acidoza s povečano anionsko vrzeljo nastane zaradi manjšega izločanja anorganskih kislin skozi ledvice ob poslabšanju ledvičnega delovanja, kopičenja piruvata in laktata ob zaviranju Krebsovega cikla ter pospešenega nastajanja ketonskih teles zaradi zaviranja oksidacije maščobnih kislin (16).

Respiratorni odziv je lahko okrnjen pri zelo mladih ali zelo starih zastrupljencih, pri dolgo trajajoči hiperventilaciji zaradi utrujenosti dihalnih mišic, pri zelo hudi zastrupitvi zaradi depresije dihalnega centra, pri sočasni zastrupitvi z depresorji osrednjega živčnega sistema ali pri s salicilati povzročeni akutni poškodbi pljuč. V vseh naštetih primerih je namesto respiratorne alkaloze prisotna respiratorna acidoza, zato respiratorna acidoza ne izključuje zastrupitve z ASA (17).

3.4 Diagnostika zastrupitve

Pri vsakem bolniku s sumom na akutno zastrupitev z ASA moramo spremljati klinično stanje ter v rednih intervalih določati serumsko koncentracijo salicilatov, elektrolite, glukozo, sečnino, kreatinin in plinsko analizo arterijske krvi. Interpretacija serumske koncentracije salicilatov je mogoča le ob sočasnem poznavanju arterijskega ali venskega pH. Manjšanje serumske koncentracije salicilatov je namreč lahko posledica očistka salicilatov, ob acidozi pa tudi večanja porazdelitvenega volumna salicilatov zaradi večjega deleža neioniziranih molekul, ki prosto prehajajo iz krvi v tkiva. Zato je ocena učinkovitosti zdravljenja z merjenjem koncentracije salicilatov klinično uporabna le v območju normalnega ali bazičnega pH (18).

3.5 Zdravljenje bolnikov z akutno zastrupitvijo s salicilati

Glavni cilji zdravljenja bolnikov z akutno zastrupitvijo s salicilati so zagotavljanje vitalnih funkcij, dekontaminacija prebavil, podporno zdravljenje ter pospešitev izločanja salicilatov iz telesa (preglednica 1).

Izpiranje želodca je smiselno 1 do 2 uri po zaužitju ASA, pri sumu na upočasnjeno praznjenje želodca in pri zelo hudi klinični sliki zastrupitve (1). Aktivno oglje veže salicilate in preprečuje njihovo absorpcijo. Učinkovitost je večja, kadar ga bolnik prejme kmalu po zaužitju. Začetni priporočeni odmerek je 1 g/kg telesne mase, kasneje lahko ponavljamo odmerke 0,25 do 0,5 g/kg telesne mase, s čimer vzdržujemo optimalno razmerje med aktivnim ogljem in zaužitim salicilatom > 10 : 1 (19). Z odvajali odstranimo salicilate iz prebavil.

K podpornemu zdravljenju sodijo primerna hidracija, zaščita želodčne sluznice pred erozivno gastropatijo z antagonisti receptorjev H_2 ali zaviralci protonski črpalke ter popravljanje elektrolitskega neravnovesja in metabolne acidoze.

Pospeševanje izločanja salicilatov dosežemo z alkalizacijo urina (pH 7,5 do 8,0) z 1 do 2 mL 1 M natrijevega hidrogenkarbonata na kilogram telesne mase intravensko v bolusu, ki mu sledi infuzija 100 mL 1 M natrijevega hidrogenkarbonata v 5-odstotni glukozi s hitrostjo 150 do 200 mL na uro

Preglednica 1: Zdravljenje akutne zastrupitve s salicilati

Zagotavljanje vitalnih funkcij • A – *airway* (odprta dihalna pot) • B – *breathing* (dihanje) • C – *circulation* (krvni obtok)	Dekontaminacija prebavil • izpiranje želodca • aktivno oglje • odvajala
Podporno zdravljenje • hidracija • zaščita želodčne sluznice • poprava elektrolitskega neravnovesja • poprava metabolne acidoze	Pospešitev izločanja iz telesa • alkalizacija urina • hemodializa

(7). Alkalizacija urina je lahko otežena pri hipokaliemiji, zato je pomembno sočasno popravljanje elektrolitskega neravnovesja (18). Z alkalizacijo urina sočasno pospešimo tudi izločanje mioglobina, katerega koncentracija lahko ob zastrupitvi s salicilati naraste zaradi rabdomiolize.

Z natrijevim hidrogenkarbonatom zmanjšamo tudi delež neioniziranega salicilata v krvi in povečamo pH gradient preko krvno-možganske pregrade, kar preprečuje vstopanje salicilatov v osrednji živčni sistem in pospešuje vračanje salicilatov iz osrednjega živčnega sistema v kri ter tako zmanjša njegovo toksičnost (18).

Forsirana diureza je v primerjavi z alkalizacijo urina manj učinkovita metoda za pospeševanje izločanja salicilatov, ki lahko bolnika preobremeni s tekočino, zato je za zdravljenje zastrupitve s salicilati ne priporočamo (20, 21).

Za hemodializo se pri akutni zastrupitvi odločimo pri serumski koncentraciji salicilatov, večji od 1000 do 1200 mg/L, hudi ledvični okvari, respiratorni acidozi, vztrajajoči hipotenziji, motnji zavesti in krčih (1, 7). Hemoperfuzija je učinkovita metoda za odstranjevanje salicilatov, vendar z njo ni mogoče popraviti presnovne acidoze in elektrolitskega neravnovesja (7).

3.6 Preprečevanje zastrupitve s salicilati

V Sloveniji je ASA na voljo z izdajo na recept ali v prosti prodaji brez recepta v lekarnah. Preprečevanje namernih zastrupitev z ASA, ki bi bilo mogoče le z nadzorom izdaje zdravila, zato ni mogoče. Glavnina preventivnih ukrepov je usmerjenih v preprečevanje nenamernih zastrupitev, ki se kažejo z blažjo, toda podobno klinično sliko kot namerne zastrupitve. Ti vključujejo preverjanje indikacij za uporabo in svetovanje o pravilnem in varnem odmerjanju zdravila pred izdajo s strani usposobljenih strokovnjakov ter prodajo manjših pakiranj ASA. Pomembno je tudi seznanjanje uporabnikov kombiniranih zdravil z ASA za zdravljenje nahoda o vsebnosti salicilatov. Za preprečevanje zastrupitve z ASA pri otrocih je pomembno poudariti pomen shranjevanja zdravila na otrokom nedosegljivem mestu. Svetovalna vloga farmacevta pri preprečevanju nenamerne zastrupitve z ASA je ključna, zato bi morala izdaja ASA brez recepta tudi v prihodnje ostati omejena le na lekarne.

4 ZAKLJUČKI

Akutna zastrupitev s salicilati je ena najpogostejših zastrupitev z zdravili. Večina hudih zastrupitev je namernih. Simptomi akutne zastrupitve so slabost, bruhanje, znojenje, tinitus, hiperventilacija, tahikardija, pri večjih odmerkih pa tudi reverzibilna izguba sluha, ledvična okvara, rabdomioliza, konvulzije in motnje zavesti. Značilna laboratorijska najdba je kombinirana respiratorna alkaloza z metabolno acidozo s povečano anionsko vrzeljo. Pri diagnostiki zastrupitve nam je v pomoč določitev serumske koncentracije salicilatov, ki jo moramo vedno vrednotiti sočasno s pH vrednostjo krvi. Glavni cilji zdravljenja bolnikov z akutno zastrupitvijo s salicilati so zagotavljanje vitalnih funkcij, dekontaminacija prebavil, zadostna hidracija, popravljanje elektrolitskega neravnovesja in metabolne acidoze ter pospešitev izločanja salicilatov iz telesa z alkalizacijo seča ali hemodializo. Preprečevanje namernih zastrupitev s salicilati je težavno zaradi proste prodaje ASA v lekarnah. Nenamerne zastrupitve lahko učinkovito preprečujejo farmacevti s strokovnim svetovanjem o pravilni in varni uporabi zdravila pred izdajo.

5 LITERATURA

1. *Yip L. Salycilates. In: Dart RC, Caravati EM, McGuigan MA. Medical Toxicology. Lippincott Williams & Wilkins, 2003: 739–49.*
2. *Anderson RJ, Potts DE, Gabow PA et al. Unrecognized adult salycilate intoxication. Ann Intern Med 1976; 85: 745–748.*
3. *Williams GD, Kirk EP, Wilson CJ et al. Salicylate intoxication from teething gel in infancy. Med J Aust 2011; 194(3): 146–148.*
4. *Davison C. Salicylate metabolism in man. Ann N Y Acad Sci 1971; 179: 249–269.*
5. *Rang HP, Dale MM, Ritter JM et al. Anti-inflammatory and immunosuppressant drugs. In: Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Rang and Dale's Pharmacology. Elsevier Churchill Livingstone, 2007: 226–247.*
6. *Rao P, Knaus EE. Evolution of nonsteroidal antiinflamatory drugs (NSAIDs): cyclooxygensae (COX) inhibition and beyond. J Pharm Sci 2008; 11: 81–110.*
7. *Možina M, Jamšek M. Zastrupitve. In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D. Interna medicina. Littera picta: Slovensko medicinsko društvo, 2011: 1614–1617.*
8. *Alvan G, Bergman V, Gustafsson L. High unbound fraction of salycilate in plasma during intoxication. Br J Clin Pharmacol 1981; 11: 625–626.*
9. *Borga O, Odar-Cederlof I, Ringberger VA, et al. Protein binding of salicylate in uremic and normal plasma. Clin Pharmacol Ther 1976; 20: 464–475.*
10. *Burke A, Smyth E, FitzGerald GA. Analgesic-antipyretic agents; pharmacotherapy of gout. In: Burton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw-Hill, 2006: 671–715.*
11. *Levy G. Clinical pharmacokinetics of salicylates: a reassessment. Br J Clin Pharmacol 1980; 10: 285–290.*
12. *Brein J. Ototoxicity associated with salicilates. Drug Saf 1993; 9: 143–148.*
13. *Gabow PA. How to avoid overlooking salicylateintoxication. J Crit Illness 1986; 1: 77–85.*
14. *Miyahara JT, Karler R. Effect of salicylate on oxidative phosphorylation and respiration of mitochondrial fragments. Biochem J 1965; 97: 194–8.*

15. *Proudfoot AT, Brown SS. Acidaemia and salicylate poisoning in adults. Br Med J 1969; 2: 547–550.*
16. *Medscape. Salicylate toxicity. http://emedicine.medscape.com/article/1009987-overview. Dostop: 29-6-2015.*
17. *Gabow PA, Anderson RJ, Potts DE et al. Acid-base disturbances in the salicylate poisoning in adults. Arch Intern Med 1978; 138: 1481–1484.*
18. *Flomenbaum NE. Salicylates. In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA. Goldfrank's Toxicological Emergencies. McGraw-Hill, 2011: 508–519.*
19. *Levy G, Tsuchiya T. Effect of activated charcoal on aspitin absorption in man. Clin Pharmacol Ther 1972; 13: 317–322.*
20. *Morgan AG, Polak A. The excretion of salicylate in salicylate poisoning. Clin Sci 1971; 41: 475–484.*
21. *Prescott LF, Balali-Mood M, Critchley JA. Diuresis od urinary alkalinisation for salicylate poisoning? Br Med J 1982; 285: 1383–1386.*

Pot do zdravja

Naš cilj so zdravi in srečni ljudje. Smo veledrogerija za prodajo zdravil z najširšo ponudbo izdelkov za humano in veterinarsko medicino v Sloveniji. Odlikujejo nas hitrost, varnost in zanesljivost. Svoje delo opravljamo srčno in predano. Prav zaradi tega nam zaupajo številne lekarne in bolnišnice ter druge zdravstvene in veterinarske ustanove.

Zavedamo se, da nam prihodnost ponuja nešteto izzivov. Premagamo jih lahko z nenehnim izpopolnjevanjem. S kakovostnimi storitvami in s široko izbiro zdravil ter drugih izdelkov bomo zaupanje svojih kupcev opravičevali tudi v prihodnje!

01 470 98 00 | www.kemofarmacija.si

KEMOFARMACIJA

Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo

SAMO ELIQUIS® POVEZUJE OBOJE

SUPERIOREN V PREPREČEVANJU MOŽGANSKE KAPI IN SISTEMSKE EMBOLIJE v primerjavi z varfarinom[1]

Eliquis®▼ apiksaban

STATISTIČNO ZNAČILNO ZMANJŠA POJAVNOST VEČJIH KRVAVITEV v primerjavi z varfarinom[1]

IZBERITE ELIQUIS®,

edini zaviralec faktorja Xa, ki je pokazal:

- boljše preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije v primerjavi z varfarinom[1]
- zmanjšano pojavnost večjih krvavitev v primerjavi z varfarinom[1]
- večje zmanjšanje umrljivosti zaradi vseh vzrokov v primerjavi z varfarinom[1]
- konsistentne koristne učinke pri širokem spektru bolnikov[2-6]

BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA
Eliquis 2,5 mg in 5 mg filmsko obložene tablete
▼Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce napro...

Sestava in oblika zdravila: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2,5 mg ozioma 5 mg apiksabana. **Indikacije:** Preprečevanje venskih tromboembolitičnih dogodkov (VTE) pri odraslih po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena. Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri odraslih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo (NAF) in enim ali več dejavniki tveganja: prebrodna možganska kap ali prehodna možganska ishemija (TIA), starost ≥ 75 let, hipertenzija, sladkorna bolezen, simptomatsko srčno popuščanje (razred ≥ II po NYHA). Zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanje ponovne GVT in PE pri odraslih. **Odmerjanje in način uporabe:** Preprečevanje VTE po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena (VTE): Priporočeni odmerek je 2,5 mg peroralno dvakrat na dan, bolnik mora začeti odmerek vzeti od 12 do 24 ur po operaciji, zdravljenje naj traja od 32 do 38 dni (kolk) ali od 10 do 14 dni (koleno). Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z NAF: Priporočeni odmerek je 5 mg peroralno dvakrat na dan. Zmanjšanje odmerka: 2,5 mg dvakrat na dan pri bolnikih z NAF in najmanj dvema od naslednjih značilnostih: starost ≥ 80 let, teža ≤ 60 kg ali serumska koncentracija kreatinina ≥ 1,5 mg/dl (133 mikromol/l). Zdravljenje je treba nadaljevati dolgo časa. Zdravljenje GVT, zdravljenje PE ter preprečevanje ponovne GVT in PE (VTE): Priporočeni odmerek za zdravljenje akutne GVT in zdravljenje PE je 10 mg peroralno dvakrat na dan prvih 7 dni, čemur sledi 5 mg peroralno dvakrat na dan. Ko je bilo ugotovljeno, da je bolnik ...

Literatura: 1. Granger CB in sod.: Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 981-992. 2. Lopes RD in sod.: Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomized controlled trial. Lancet 2012; 380: 1749-1756. 3. Hohnloser SH in sod.: Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. Eur Heart J 2012; 33: 2821-2830. 4. Easton JD in sod.: Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. Lancet Neurol 2012; 11: 503-511. 5. Halvorsen S in sod.: Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. Eur Heart J 2014; 35: 1064-1072. 6. Diener HC in sod.: Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. Lancet Neurol 2012; 11: 225-231.

EU-03-15 "Samo za strokovno javnost"

Pfizer

Pfizer Luxembourg SARL, GRAND DUCHY OF LUXEMBOURG, 51, Avenue J.F. Kennedy, L – 1855,
Pfizer, podružnica Ljubljana, Letališka cesta 3c, 1000 Ljubljana