



ODMERKI
KLINIČNE FARMACIJE

2. ODMEREK KLINIČNE FARMACIJE

ZBORNİK PREDAVANJ
STROKOVNEGA SREČANJA

Maribor, 4. oktober 2024

UREDNICI

mag. Maja Petre, mag. farm., spec.

Nina Marovič, mag. farm.

ZALOŽNIK

Univerzitetni klinični center Maribor

TISK

Dravski tisk, Maribor

NAKLADA

200 izvodov

IZDAJA

oktober 2024

CIP - Kataložni zapis o publikaciji

Univerzitetna knjižnica Maribor

615.03(082)(0.034.2)

ODMEREK klinične farmacije (2 ; 2024 ; Maribor)

2. odmerek klinične farmacije [Elektronski vir] : zbornik predavanj strokovnega srečanja : Maribor, 4. oktober 2024 / [urednici Maja Petre, Nina Marovič]. - E-zbornik. - Maribor : Univerzitetni klinični center, 2024

Način dostopa (URL): <https://www.ukc-mb.si/strokovna-srecanja/zborniki>

ISBN 978-961-7196-57-3 (Pdf)

COBISS.SI-ID 209099523

STROKOVNI ODBOR

Maja Cvikl Knehtl, mag. farm., spec.
Polonca Drogenik, mag. farm., spec.
Jernej Gjerek, mag. farm., spec.
Suzana Gregorinčič, mag. farm., spec.
Barbara Tašker, mag. farm., spec.
Tanja Tomšič, mag. farm., spec.

ORGANIZACIJSKI ODBOR

mag. Maja Petre, mag. farm., spec.
Aleksandra Bračko, mag. farm., spec.
Zvezdana Cvišič, mag. farm., spec.
Andreja Kac Lubi, mag. farm., spec.
dr. Silvo Koder, mag. farm., spec.
Barbara Munda, mag. farm., spec.
Anja Soukup, mag. farm., spec.
Mateja Stopinšek Rajšp, mag. farm., spec.
Ana Maja Bernhard, mag. farm.
Nataša Breznik, mag. farm.
Luka Jurić, mag. farm.
Nina Marovič, mag. farm.
Astrid Marovič, mag. farm.

STROKOVNI RECENZENTI

Maja Cvikl Knehtl, mag. farm., spec.
Polonca Drogenik, mag. farm., spec.
Barbara Tašker, mag. farm., spec.
Tanja Tomšič, mag. farm., spec.

KAZALO

Pogosto predpisana zdravila na intenzivni enoti	6
<i>Jernej Gjerek, mag. farm., spec. klin. farm.</i>	
Klinično pomembne interakcije med zdravili na intenzivni enoti	23
<i>Maja Cvikel Knehtl, mag. farm., spec. klin. farm.</i>	
Zdravljenje okužb z bakterijo <i>Clostridioides difficile</i>	45
<i>Tanja Tomšič, mag. farm., spec. klin. farm.</i>	
Izzivi obvladovanja bolečine na Oddelku za ginekološko onkologijo – kdaj izbrati NSAR in kdaj ne?	60
<i>Suzana Gregorinčič, mag. farm., spec. klin. farm.</i>	
Vpliv zdravil na sindrom suhih oči	83
<i>Ana Maja Bernhard, mag. farm.</i>	
Posamezniku prilagojeno zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2	103
<i>Barbara Tašker, mag. farm., spec. klin. farm.</i>	

Življenje s kronično ledvično boleznijo – zakaj toliko zdravil? **130**

Polonca Drogenik, mag. farm., spec. klin. farm.

Imunomodulirajoča antirevmatična zdravila **141**

Anja Soukup, mag. farm., spec. klin. farm.

Kombiniranje antipsihotikov – kdaj prinaša koristi? **157**

mag. Maja Petre, mag. farm., spec. klin. farm.

Onkološki bolnik in antikoagulanti – izzivi obvladovanja interakcij z NOAKi **172**

Mateja Stopinšek Rajšp, mag. farm., spec. klin. farm.

Brezšivna skrb: Kako izdelati za bolnika uporabno osebno kartico zdravil? **192**

Barbara Munda, mag. farm., spec. klin. farm.

John G Gums, Pharm.D., FCCP, Professor of Pharmacy and Medicine **208**

POGOSTO PREDPISANA ZDRAVILA NA INTENZIVNI ENOTI

Commonly prescribed drugs on intensive care unit

Jernej Gjerek, mag. farm., spec. klin. farm.

POVZETEK

Enote intenzivne medicine (EIM) zdravijo bolnike, ki so neposredno ali posredno življenjsko ogroženi. Pomembni vidiki zdravljenja v EIM (hranjenje, analgezija, sedacija, tromboembolična profilaksa, višina vzglavja, profilaksa stresnih razjed, nadzor glukoze) so zajeti v kratici FASTHUG (ang. **F**eeding, **A**nalgesia, **S**edation, **T**hromboembolic prophylaxis, **H**ead of bed elevation, stress **U**lcer prophylaxis, **G**lucose control). Nadgradnja kratice v FASTHUG-MAIDENS opisuje vrsto zdravil, ki se pri kritično bolnih pogosto uporabljajo, njena uporaba je lahko pomoč tako kliničnim farmacevtom v EIM, kot tistim, ki se vsakodnevno ne srečujejo s kritično bolnimi. Obvladovanje bolečine in primerna sedacija sta ključni za bolnikovo udobje, okrevanje in izide zdravljenja v EIM. Prva izbira med analgetikov so opiodi, za zagotavljanje sedacije pogosto uporabljamo propofol, deksmedetomidin in sedativno-hipnotične benzodiazepine. Skoraj vsi kritično bolni prejemajo tromboprofilakso, najpogosteje z nizkomolekularni heparini. Nefarmakološki ukrepi so bistveni za preprečevanje delirija, za zdravljenje pa se uporabljajo antipsihotiki in deksmedetomidin. Bolniki v EIM imajo pogosto povečano tveganje za poškodbo sluznice

prebavi, zato običajno prejemajo inhibitor protonske črpalke. Pomemben vidik zdravljenja je tudi nadzor glukoze, pogosto z uporabo kontinuirane infuzije inzulina. Za zdravljenje hipotenzije ob vazodilatatornem šoku je vazokonstriktor izbire noradrenalin. Pri kritično bolnih se uporabljajo tudi številna druga zdravila. Zaradi sprememb v farmakokinetičnih parametrih je za doseganje optimalnih izidov zdravljenja potrebna individualizacija izbire zdravila in režima odmerjanja.

ABSTRACT

Intensive care units (ICUs) treat patients who are directly or indirectly life threatened. Important aspects of treatment in ICUs (feeding, analgesia, sedation, thromboembolic prophylaxis, head of bed elevation, stress ulcer prophylaxis, glucose control) are encompassed in the mnemonic FASTHUG (Feeding, Analgesia, Sedation, Thromboembolic prophylaxis, Head of bed elevation, stress Ulcer prophylaxis, Glucose control). The expanded mnemonic FASTHUG-MAIDENS describes a range of medications commonly used in critically ill patients, and its use can assist clinical pharmacists in ICUs and those who do not encounter critically ill patients daily. Pain management and appropriate sedation are crucial for patient comfort, recovery, and treatment outcomes in ICUs, with opioids being the first choice of analgesics. Current practice for providing sedation relies on propofol, dexmedetomidine, and sedative-hypnotic benzodiazepines. Almost all critically ill patients receive thromboprophylaxis, most commonly low molecular weight heparins (LMWH). Non-pharmacological measures are essential for preventing delirium, while antipsychotics and dexmedetomidine are used

for treatment. ICU patients have an increased risk of gastrointestinal mucosal injury, so they often receive proton pump inhibitors. Glucose control is also an important aspect of treatment, with continuous insulin infusion used to manage hyperglycemia in ICUs. Norepinephrine is the vasopressor of choice for treating hypotension in vasodilatory shock. Many other medications are also used in critically ill patients. Due to changes in pharmacokinetic parameters, individualizing drug selection and dosing regimens is necessary to achieve optimal treatment outcomes.

1. UVOD

Enote intenzivne medicine (EIM) zdravijo bolnike, ki jih neposredno ali posredno življenjsko ogroža prizadetost enega ali več vitalnih organov (1). Glavni cilj delovanja EIM je preprečevanje nadaljnjih fizioloških poslabšanj ob hkratnem zdravljenju osnovne bolezni (2). Priporočljivo je, da bolnike v EIM obravnava multidisciplinarni tim, v katerem klinični farmacevt z izvajanjem kliničnih aktivnosti, kot sta dnevni pregled terapije z zdravili in sprotna optimizacija zdravljenja z zdravili, pravočasno prepozna in preprečuje težave povezane z zdravili. Tako izboljša varnost in učinkovitost zdravljenja, kar se odraža tudi v pozitivnem vplivu na dolžino zdravljenja, stroške in umrljivost (3–8).

Bolniki v EIM običajno prejemajo veliko število zdravil, zato je tveganje za resne neželene dogodke ob zdravljenju z zdravili v EIM višje kot na drugih oddelkih (9–11).

Vincent in sodelavci so z namenom zagotavljanja obravnave pomembnih vidikov zdravljenja v EIM (hranjenje, analgezija, sedacija, tromboembolična profilaksa, višina vzglavja, profilaksa stresnih razjed, nadzor glukoze) oblikovali kratico FASTHUG (ang. **F**eeding, **A**nalgesia, **S**edation, **T**hromboembolic prophylaxis, **H**ead of bed elevation, stress **U**lcer prophylaxis, **G**lucose control) (12). Mabasa in sodelavci so pozneje to kratico nadgradili. Želeli so jo oblikovati tako, da bi bila v pomoč kliničnim farmacevtom pri spremljanju zdravljenja z zdravili v EIM. Nastala je kratica FASTHUG-MAIDENS, pri čemer so spremenili H v Hiperaktivni ali hipoaktivni delirij in dodali M za usklajevanje zdravljenja z zdravili (ang. **M**edication reconciliation); A za antibiotike ali druga protimikrobna zdravila (ang. **A**ntibiotics or **A**nti-infectives); I za indikacijo za zdravljenje z zdravilom (ang. **I**ndications); D za odmerjanje zdravila (ang. **D**osing); E za elektrolite, hematologijo, in druge laboratorijske teste (ang. **E**lectrolytes, **h**ematology, and other laboratory tests), N za odsotnost interakcij med zdravili, alergij, podvajanj ali neželenih učinkov (ang. **N**o drug interactions, allergies, duplication, or side effects); in S za prenehanje zdravljenja z zdravilom (ang. **S**top dates) (13). Masson in sodelavci so kasneje dokazali, da so z uporabo te kratice v primerjavi s standardno prakso identificirali večje število težav povezanih z zdravili (ang. Drug related problems – DRP) (14).

Farmakoterapija je pomemben del zdravljenja bolnikov v EIM. Pri kritično bolnih se uporablja določen nabor zdravil. V nadaljevanju bomo po skupinah opisali pogosto predpisana zdravila v EIM.

2. ANALGETIKI IN SEDATIVI

Učinkovito obvladovanje bolečine in sedacije pri kritično bolnih je ključno za bolnikovo udobje, okrevanje in izide zdravljenja v EIM. Bolečina je pri kritično bolnih prisotna med mirovanjem, med posegi ali nego, njeno obvladovanje in lajšanje pa je pravica vsakega bolnika (15). Občutenje hude bolečine negativno vpliva na klinične izide zdravljenja (16). Eden od prvih pristopov na EIM je t.i. princip analgosedacije, kjer želimo obvladati bolečino s hkratno uporabo čim nižjih odmerkov sedativnih zdravil (18). Kot analgosedativi se v prvi vrsti uporabljajo intravenozni opioidi, med njimi pogosto fentanil, sufentanil, remifentanil in morfij (15,18). Od ostalih opioidov se v EIM ob posebnih indikacijah uporablja še metadon (dolga $t_{1/2}$, pri bolnikih z znano dolgotrajno uporabo ali zlorabo opioidov ali pri bolnikih na nadomestnem metadonskem zdravljenju) in afentanil (hiter nastop učinka, kratek $t_{1/2}$, za kratkotrajno proceduralno analgosedacijo), predvsem pri kirurških bolnikih se pogosto uporablja tudi piritramid (19).

Veliko raziskav in priporočil opisuje t.i. multimodalni pristop pri obvladovanju bolečine. Gre za vključevanje neopiodnih analgetikov in regionalnih anestetikov (epiduralno, spinalno, periferno) z namenom zmanjševanja uporabe opioidnih zdravil (21). Bolniki v EIM imajo zato pogosto ob opioidu predpisan tudi paracetamol in metamizol, ki sta lahko poleg analgetičnega učinka predpisana tudi zaradi antipiretičnega delovanja. Ob nezadostnem obvladovanju bolečine se bolnikom občasno predpiše tudi analgetik iz skupine nesteroidnih antirevmatikov (NSAIR) (ketoprofen, ibuprofen, diklofenak

v kombinaciji z orfenadrinom, ketorolak), ketamin, zdravilo za obvladovanje nevropatske bolečine (pregabalin, gabapentin) ali intravenozni lidokain. Vsaka skupina teh zdravil ima določena tveganja za zaplete zdravljenja, zato je njihova uporaba v EIM omejena na posebne indikacije in zahteva dodatno pozornost ter spremljanje bolnika na pojav morebitnih neželenih učinkov (16,19–21). Pri uporabi tehnik regionalne anestezije se poleg lidokaina uporabljata še bupivakain in ropivakain ob dodatku opioidov in adrenalina (21,22).

Sedacija kritično bolnih je pomembna pri omogočanju izvajanja terapij ob hkratnem zmanjševanju stiske bolnikov (17). Prekomerna sedacija je povezana s slabšimi kliničnimi izidi, nezadostna sedacija pa močno poveča stres in nelagodje bolnika ter prav tako vodi k slabšim izidom. Za zmanjševanje uporabe sedativnih zdravil, zmanjševanje umrljivosti in spodbujanje hitrejše odvajanje bolnika od mehanskega predihavanja sedative uporabljamo po principu t.i. lahke sedacije (ang. light sedation), z dnevnimi kratkimi prekinitvami sedacije, razen v primeru, da je globoka sedacija klinično pomembna (npr. poškodbe glave). Ob že omenjenih opioidih (uporabljeni v smislu analgosedacije) se kot sedativi najpogosteje uporabljajo propofol in sedativno-hipnotični benzodiazepini, med katerimi se največkrat uporablja midazolam (18). Benzodiazepini zaradi neugodnega vpliva na izide zdravljenja niso prva izbira. Pogosta in s smernicami utemeljena je tudi uporaba deksmedetomidina, ki je v primerjavi z benzodiazepini povezan z manj neželenimi učinki, predvsem v smislu delirijev (16,20,23,24). V

določenih situacijah se za sedacijo v EIM lahko uporabljajo tudi barbiturati (tiopental), ketamin in klonidin (24,25).

Kritično bolni običajno niso sposobni verbalne komunikacije, zato se za optimizacijo obvladovanja bolečine in primernosti sedacije uporabljajo različna orodja in pristopi. Pri ocenjevanju bolečine so v pomoč različna validirana orodja, kot so npr. vizualno-analoga lestvica VAS (ang. Visual Analog Scale), numerična lestvica NRS (ang. Numeric Rating Scale) in lestvica CPOT (ang. Critical-Care Pain Observation Tool) (20). Za ocenjevanje in spremljanje sedacije sta nam v pomoč orodji t.i. RAAS lestvica (ang. Richmond Agitation Sedation Scale) in SAS lestvica (ang. Sedation–Agitation Scale) (23,24).

3. ANTITROMBOTIKI

Bolniki v EIM imajo zaradi nepokretnosti, mehanskega predihavanja, centralnih katetrov, kritične bolezni in pridruženih stanj veliko tveganje za tromboembolične dogodke. Diagnosticiranje in zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) pri kritično bolnem je zahtevno, tovrstni zapleti so povezani z visoko smrtnostjo (26,27). Skoraj vsi kritično bolni zato prejemajo tromboprofilakso. Izjema so tisti, pri katerih osnovna bolezen predstavlja veliko tveganje za krvavitve, to so npr. bolniki z intrakranialnimi ali gastrointestinalnimi (GIT) krvavitvami. Pri teh bolnikih se uvede t.i. mehanska tromboprofilaksa z uporabo npr. kompresijskih nogavic, povojev ali naprav, ki zmanjšujejo zastoj krvi v venah spodnjih okončin. V nekaterih primerih lahko pride v poštev

tudi uporaba filtra v spodnji votli veni (ang. inferior vena cava filter) (28). Za farmakološko tromboprofilakso se uporabljajo antikoagulanti, najpogosteje nizkomolekularni heparini (NMH) in nefrakcionirani heparin. Glede na raziskave in smernice je v splošnem priporočena uporaba NMH pred nefrakcioniranim heparinom. V posebnih primerih (npr. pri s heparinom povzročeni trombocitopeniji) je možna uporaba tudi drugih zdravil, kot so npr. argatroban, bivalirudin in fondaparinuks (28–30). Zaradi nepredvidljivosti kritične bolezni in naglih sprememb, ki vplivajo na farmakokinetiko zdravil pri kritično bolnih, neposrednih peroralnih antikoagulantov ali antagonistov vitamina K v EIM praviloma ne uporabljamo. Pri bolnikih, kjer je potrebna terapevtska antikoagulacija, se uporabljajo terapevtski odmerki prej naštetih zdravil. Za ocenjevanje primernosti odmerjanja NMH si v določenih primerih pomagamo s spremljanjem aktivnosti faktorja anti-Xa.

V EIM se uporabljajo tudi antiagregacijska zdravila, ki so temelj zdravljenja aterosklerotičnih kardiovaskularnih in cerebrovaskularnih bolezni. Tako aspirin kot inhibitorji P2Y₁₂ receptorja (klopidogrel, prasugrel, tikagrelor) so pri bolnikih pogosto na novo uvedeni zaradi indikacije, ki je lahko razlog sprejema v EIM (npr. akutni koronarni sindrom, perkutana koronarna intervencija, možganska kap, periferna arterijska bolezen, kardiokirurška operacija). Če je v EIM sprejet bolnik, ki ima v redni terapiji predpisano antiagregacijsko zdravilo, se slednje, če takratno klinično stanje bolnika dopušča, praviloma ne ukinja (31,32).

4. ZDRAVILA ZA DELIRIJ

Delirij je akutna možganska disfunkcija, ki jo spremlja sprememba stopnje zavesti, dezorientacija in kratkotrajna kognitivna disfunkcija. Poznamo tri podvrste delirija: hiperaktiven (bolnik je vznemirjen), hipoaktiven (bolnik je miren ali letargičen) in mešan. Ocenjujejo, da se delirij pojavi pri 20 % – 80 % kritično bolnih in je povezan z večjo umrljivostjo, daljšim trajanjem hospitalizacije, višjimi stroški zdravljenja in dolgotrajnejšo kognitivno disfunkcijo (demenco). Za pomoč pri prepoznavanju delirija uporabljamo validirana orodja, kot npr. CAM-ICU (ang. Confusion Assessment Method for the intensive care unit). Preventivna uporaba zdravil za preprečevanje delirija ni smiselna. Priporoča se izvajanje nefarmakoloških ukrepov, ki so osredotočeni na zmanjšanje dejavnikov tveganja za delirij, npr. orientacija bolnika, spodbujanje kognitivnih dejavnosti, optimizacija spanca z zmanjšanjem hrupa in svetlobe ponoči, lahka sedacija (namesto globoke), zgodnja mobilizacija bolnika, uporaba slušnih pripomočkov in očal. Če je potrebno poseči po farmakoloških ukrepih, se najpogosteje uporabljajo tipični antipsihotiki (haloperidol), atipični antipsihotiki (risperidon, olanzapin, kvetiapin) in deksmedetomidin. Uporaba benzodiazepinov je povezana z večjo verjetnostjo za delirij, njihova uporaba pa je vseeno smiselna pri bolnikih s t.i. sekundarnim delirijem zaradi odtegnitve od alkohola ali benzodiazepinov (16,23,24).

5. ZDRAVILA Z VPLIVOM NA GASTROINTESTINALNI SISTEM

Kritično bolni imajo večje tveganje za klinično pomembno krvavitev iz zgornjih prebavil (33). Veliki dejavniki tveganja za nastanek razjed so mehansko predihavanje za več kot 48 ur, koagulopatije, nedavne GIT razjede ali krvavitve, travmatološka poškodba glave ali hrbtenice, obsežne opekline (>35 %). Manjše dejavnike tveganja predstavljajo še septični šok, hospitalizacije v EIM več kot 1 teden, jetrna okvara, glukokortikoidi, antiagregacijska zdravila, NSAIR, ledvična okvara, nadomestno ledvično zdravljenje, uporaba zunajtelesne membranske oksigenacije, transplantacija organa (34,35). Ob prisotnosti vsaj enega velikega ali dveh ali več majhnih dejavnikov tveganja bolniki v EIM prejema preventivno zaščito nastanka stresnih ulkusnih razjed. Pri teh bolnikih je intravenozna ali enteralna uporaba zdravil za zmanjšanje količine želodčne kisline povezana z manjšo pojavnostjo GIT krvavitev in šibkimi dokazi o manjši umrljivosti (35). Med zdravili iz različnih skupin (antacidi, sukralfat, inhibitorji protonske črpalke (IPČ), H₂ antagonisti) imajo IPČ in H₂ antagonisti najboljše dokaze o dobrobiti. Primerjave med IPČ in H₂ antagonisti kažejo na večjo dobrobit IPČ, ki se v praksi tudi največkrat uporabljajo (33,35,36). Izbira IPČ je odvisna od značilnosti bolnik (jetrna okvara), morebitnih interakcij s hkrati predpisano terapijo z zdravili in načina aplikacije zdravila (po NGS - gastrozistentne oblike, po jejuno-katetru ali intravenozno). Bolniku, ki nima prisotnih dejavnikov tveganja, se najpozneje ob odpustu iz EIM IPČ ukine (33).

Pri kritično bolnih je pogosto prisotna tudi motnja v delovanju prebavil. Ta vpliva na večjo umrljivost, predstavlja večje tveganje za večorgansko odpoved in druge življenje ogrožajoče zaplete. Obvladovanje motnje prebavil temelji predvsem na zdravljenju osnovnih vzrokov. Uporabljajo se specifični terapevtski posegi, ki pa lahko imajo omejitve (37). Za zdravljenje zapoznelega praznjenja želodca uporabljamo t.i. prokinetike, najpogosteje metoklopramid, eritromicin in prostigmin. Za zdravljenje zaprtja se enteralno in/ali rektalno uporabljajo različna odvajala (laktuloza, senini glikozidi, bisakodil, glicerol, magnezijeve soli, polietilenglikol) (38). Uporaba antagonistov perifernih opioidnih receptorjev metilnaltreksona je ena od možnosti za zdravljenje z opiodi povzročene zaprtja (39). V primeru diareje je potrebno identificirati razlog. Ob odsotnosti kontraindikacij (npr. okužba) se lahko uporabi loperamid, ob okužbi s toksinom *C. difficile* je potrebno antibiotično zdravljenje (enteralno vankomicin, fidaksomicin). Slabost in bruhanje, še posebej pogosti pri pooperativnih bolnikih v EIT, se zdravita z uporabo različnih zdravil, tudi v kombinacijah. Ob upoštevanju omejitev pri posameznem bolniku so možne izbire uporaba antagonistov 5-HT₃ receptorjev (ondansetron, granisetron, palonosetron idr.), domperidon, deksametazon, haloperidol, metoklopramid idr. (40).

6. NADZOR GLUKOZE

Nadzor glukoze je pomemben vidik zdravljenja bolnikov v EIM. Hiperglikemija je pogosta pri kritično bolnih, lahko neposredno vpliva na izide in je lahko pokazatelj povečanega tveganja za umrljivost. Priporočljivo je da imajo EIM pripravljene protokole za nadzor glukoze, ki vključujejo zdravljenje vztrajajoče hiperglikemije, kadar glukoza pri bolniku presega vrednost 10 mmol/l. Protokoli morajo biti narejeni na način, da je tveganje za hipoglikemije majhno, v primeru hipoglikemije pa je potrebno takojšnje ukrepanje. Za nadzor koncentracije glukoze se v EIM običajno uporablja kontinuirana infuzija inzulina ob rednem merjenju vrednosti glukoze v krvi (41).

7. VAZOKONSTRIKTORJI

Vazokonstriktorji so ključna zdravila za zdravljenje hude hipotenzije zaradi vazodilatatornega šoka. Razlogi za vazodilatatorni šok so lahko septični šok, šok po kardiološki operaciji ali drugih operacijah, po miokardnem infarktu, pretiran sistemski vnetni odziva in anafilaksija. Vloga vazokonstriktorjev je preprečevanje slabše prekrvljenosti tkiv in organov ter vzdrževanje zadostne oksigenacije. Vazokonstriktorji lahko delujejo na adrenergične receptorje (α_1 , α_2 , β_1 , β_2), receptorje za angiotenzin II (AG1, AG2), receptorje za vazopresin (AVPR1a, AVPR1B, AVPR2) ali receptorje za dopamin: DA1, DA2 (42). Z uporabo vazokonstriktorjev želimo zagotoviti srednji arterijski tlak nad 65 mmHg. Vazokonstriktor izbire je noradrenalin, lahko pa uporabimo še dopamin, vazopresin, adrenalin in angiotenzin II (43).

8. OSTALA ZDRAVILA

V EIM se glede na klinične potrebe uporabljajo še številna druga zdravila. Med pogosto uporabljenimi so protimikrobna zdravila, ki so ključna pri zdravljenju okužb pri kritično bolnih. Pri njihovi uporabi je hiter pričetek zdravljenja in ustrezno odmerjanje zdravila velikega pomena za doseganje dobrih kliničnih izidov, hkrati pa je pretirana uporaba protimikrobnih zdravil povezana z večjim tveganjem za razvoj odpornosti mikroorganizmov (44).

Od zdravil z vplivom na kardiovaskularni sistem pogosto uporabljamo še antiaritmike za preprečevanje aritmij in stabilizacijo srčnega ritma (npr. i.v. beta blokatorji, amiodaron, digoksin, adenzin), inotrope za izboljšanje kontraktilnosti srčne mišice in obvladovanje kardiogenega šoka (npr. dobutamin in milrinon) ter atropin za zdravljenje bradikardij.

Uporaba živčno-mišičnih blokatorjev (mišičnih relaksantov) je v EIM omejena na izjemne situacije npr. za lažjo endotrahealno intubacijo, optimizacijo mehanskega predihavanja ali prekinitvev tresenja med terapevtsko hipotermijo po srčnem zastoju. Njihova pretirana uporaba zaradi neugodnih neželenih učinkov (npr. venska tromboembolija, miopatija kritično bolnega, rezidualna paraliza po ukinitvi zdravila) ni priporočljiva (45). Predstavniki mišičnih relaksantov so rokuronij, vekuronij, suksametnij, atrkurij idr.

9. ZAKLJUČEK

V prispevku so predstavljena najpogosteje predpisana zdravila pri bolnikih v EIM. Pojasnjen je namen uporabe analgetikov in sedativov, antitrombotikov, zdravil z vplivom na GIT, zdravil za nadzor glukoze, vazokonstriktorjev in nekaterih ostalih zdravil pri bolnikih v EIM. Kritična bolezen lahko močno vpliva na farmakokinetične parametre, zato je za doseganje optimalnih izidov zdravljenja zmeraj potrebna individualizacija izbire zdravila in režima odmerjanja.

LITERATURA

1. What is Intensive Care? [Internet]. ESICM. 2021 [citirano 11. november 2021]. Dostopno na: <https://www.esicm.org/patient-and-family/what-is-intensive-care/>
2. Marshall JC, Bosco L, Adhikari NK, Connolly B, Diaz JV, Dorman T, idr. What is an intensive care unit? A report of the task force of the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. *Journal of Critical Care*. februar 2017;37:270–6.
3. Leape LL. Pharmacist Participation on Physician Rounds and Adverse Drug Events in the Intensive Care Unit. *JAMA*. 21. julij 1999;282(3):267.
4. Calabrese AD, Erstad BL, Brandl K, Barletta JF, Kane SL, Sherman DS. Medication administration errors in adult patients in the ICU. *Intensive Care Med*. oktober 2001;27(10):1592–8.
5. Kane SL, Weber RJ, Dasta JF. The impact of critical care pharmacists on enhancing patient outcomes. *Intensive Care Med*. maj 2003;29(5):691–8.
6. Kim JM, Park SJ, Sohn YM, Lee YM, Yang CS, Gwak HS, idr. Development of clinical pharmacy services for intensive care units in Korea. *SpringerPlus*. december 2014;3(1):34.
7. Abdelaziz K, Abdelrahim ME. Identification and categorisation of drug-related problems on admission to an adult intensive care unit. *Eur J Hosp Pharm*. maj 2015;22(3):138–41.
8. Guignard B, Bonnabry P, Perrier A, Dayer P, Desmeules J, Samer CF. Drug-related problems identification in general internal medicine: The impact and role of the clinical pharmacist and pharmacologist. *European Journal of Internal Medicine*. julij 2015;26(6):399–406.

9. Ohta Y, Sakuma M, Koike K, Bates DW, Morimoto T. Influence of adverse drug events on morbidity and mortality in intensive care units: the JADE study. *International Journal for Quality in Health Care*. 1. december 2014;26(6):573–8.
10. Pichala PT, Kumar BM, Zachariah S, Thomas D, Saunchez L, Gerardo AU. An interventional study on intensive care unit drug therapy assessment in a rural district hospital in India. *J Basic Clin Pharm*. junij 2013;4(3):64–7.
11. Akbar J, Munir AB, Qamar-uz-Zaman M, Masood I, Jabbar Z, Amjad MA. Potential Drug-Drug Interactions; A Study Among Patients of Intensive Care Unit (ICU) of a Tertiary Care Hospital of South Punjab, Pakistan. *RADS Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 31. julij 2019;7(2):78–83.
12. Vincent JL. Give your patient a fast hug (at least) once a day*: *Critical Care Medicine*. junij 2005;33(6):1225–9.
13. Mabasa VH, Malyuk DL, Weatherby EM, Chan A. A Standardized, Structured Approach to Identifying Drug-Related Problems in the Intensive Care Unit: FASTHUG-MAIDENS. *CJHP [Internet]*. 28. oktober 2011 [citirano 6. julij 2024];64(5). Dostopno na: <http://www.cjhp-online.ca/index.php/cjhp/article/view/1073>
14. Masson SC, Mabasa VH, Malyuk DL, Perrott JL. Validity Evidence for FASTHUG-MAIDENS, a Mnemonic for Identifying Drug-Related Problems in the Intensive Care Unit. *CJHP [Internet]*. 28. junij 2013 [citirano 6. julij 2024];66(3). Dostopno na: <http://www.cjhp-online.ca/index.php/cjhp/article/view/1252>
15. Tsuruta R, Fujita M. Comparison of clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in critically ill adult patients. *Acute Medicine & Surgery*. julij 2018;5(3):207–12.
16. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, idr. Executive Summary: Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Critical Care Medicine*. september 2018;46(9):1532–48.
17. Whitehouse T, Snelson C, Grounds M, Willson J, Tulloch L, Linhartova L, idr. Intensive Care Society Review of Best Practice for Analgesia and Sedation in the Critical Care.
18. Wiatrowski R, Norton C, Giffen D. Analgosedation: Improving Patient Outcomes in ICU Sedation and Pain Management. *Pain Management Nursing*. junij 2016;17(3):204–17.
19. Bels D, Bousbiat I, Perriens E, Blackman S, Honoré P. Sedation for adult ICU patients: A narrative review including a retrospective study of our own data. *Saudi J Anaesth*. 2023;17(2):223.
20. Society of Critical Care Medicine (SCCM) [Internet]. [citirano 20. julij 2024]. SCCM | Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and. Dostopno na:

- <https://sccm.org/Clinical-Resources/Guidelines/Guidelines/Guidelines-for-the-Prevention-and-Management-of-Pain>
21. Pain management through multimodal.pdf.
 22. Pöpping DM, Elia N, Van Aken HK, Marret E, Schug SA, Kranke P, idr. Impact of Epidural Analgesia on Mortality and Morbidity After Surgery: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Annals of Surgery*. junij 2014;259(6):1056–67.
 23. Reade MC, Finfer S. Sedation and Delirium in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med*. 30. januar 2014;370(5):444–54.
 24. Seo Y, Lee HJ, Ha EJ, Ha TS. 2021 KSCCM clinical practice guidelines for pain, agitation, delirium, immobility, and sleep disturbance in the intensive care unit. *Acute Crit Care*. 28. februar 2022;37(1):1–25.
 25. Flower O, Hellings S. Sedation in Traumatic Brain Injury. *Emergency Medicine International*. 2012;2012:1–11.
 26. Nicholson M, Chan N, Bhagirath V, Ginsberg J. Prevention of Venous Thromboembolism in 2020 and Beyond. *JCM*. 1. avgust 2020;9(8):2467.
 27. Ejaz A, Ahmed MM, Tasleem A, Khan Niazi MR, Ahsraf MF, Ahmad I, idr. Thromboprophylaxis in Intensive Care Unit Patients: A Literature Review. *Cureus* [Internet]. 21. september 2018 [citirano 21. julij 2024]; Dostopno na: <https://www.cureus.com/articles/14691-thromboprophylaxis-in-intensive-care-unit-patients-a-literature-review>
 28. Duranteau J, Taccone FS, Verhamme P, Ageno W. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Intensive care. *European Journal of Anaesthesiology*. februar 2018;35(2):142–6.
 29. Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, Kahn SR, Beyer-Westendorf J, Spencer FA, idr. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Advances*. 27. november 2018;2(22):3198–225.
 30. Helms J, Middeldorp S, Spyropoulos AC. Thromboprophylaxis in critical care. *Intensive Care Med*. januar 2023;49(1):75–8.
 31. Drugs A-Z - UKCPA Handbook of Perioperative Medicines [Internet]. [citirano 21. julij 2024]. Dostopno na: <https://periop-handbook.ukclinicalpharmacy.org/drugs/>
 32. Passacquale G, Sharma P, Perera D, Ferro A. Antiplatelet therapy in cardiovascular disease: Current status and future directions. *Brit J Clinical Pharma*. junij 2022;88(6):2686–99.
 33. MacLaren R, Dionne JC, Granholm A, Alhazzani W, Szumita PM, Olsen K, idr. Society of Critical Care Medicine and American Society of Health-System Pharmacists Guideline for the Prevention of Stress-Related Gastrointestinal Bleeding in Critically Ill Adults. *Critical Care Medicine*. avgust 2024;52(8):e421–30.
 34. Saeed M, Bass S, Chaisson NF. Which ICU patients need stress ulcer prophylaxis? *CCJM*. julij 2022;89(7):363–7.
-

35. Mohebbi L, Hesch K. Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit. 22(4).
36. Rorb K, Maymann-Holler N, Møller MH. Guideline for Stress Ulcer Prophylaxis in the Intensive Care Unit.
37. on behalf of the Working Group on Gastrointestinal Function within the Section of Metabolism, Endocrinology and Nutrition (MEN Section) of ESICM, Reintam Blaser A, Preiser JC, Fruhwald S, Wilmer A, Wernerman J, idr. Gastrointestinal dysfunction in the critically ill: a systematic scoping review and research agenda proposed by the Section of Metabolism, Endocrinology and Nutrition of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care*. december 2020;24(1):224.
38. final_crbg_bowel_care_guidelines.pdf [Internet]. [citirano 21. julij 2024]. Dostopno na: https://www.wyccn.org/uploads/6/5/1/9/65199375/final_crbg_bowel_care_guidelines.pdf
39. Zhang YY, Zhou R, Gu WJ. Efficacy and Safety of Methylnaltrexone for the Treatment of Opioid-Induced Constipation: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Ther*. junij 2021;10(1):165–79.
40. Gan TJ, Belani KG, Bergese S, Chung F, Diemunsch P, Habib AS, idr. Fourth Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesthesia & Analgesia*. avgust 2020;131(2):411–48.
41. Honarmand K, Sirimaturros M, Hirshberg EL, Bircher NG, Agus MSD, Carpenter DL, idr. Society of Critical Care Medicine Guidelines on Glycemic Control for Critically Ill Children and Adults 2024. *Critical Care Medicine*. april 2024;52(4):e161–81.
42. Russell JA, Gordon AC, Williams MD, Boyd JH, Walley KR, Kissoon N. Vasopressor Therapy in the Intensive Care Unit. *Semin Respir Crit Care Med*. februar 2021;42(01):059–77.
43. Society of Critical Care Medicine (SCCM) [Internet]. [citirano 26. julij 2024]. SCCM | Adult Patients. Dostopno na: <https://sccm.org/SurvivingSepsisCampaign/Guidelines/Adult-Patients>
44. Ghasemiyeh P, Mohammadi-Samani S, Firouzabadi N, Vazin A, Zand F. A brief ICU residents' guide: Pharmacotherapy, pharmacokinetic aspects and dose adjustments in critically ill adult patients admitted to ICU. *Trends in Anaesthesia and Critical Care*. december 2021;41:11–31.
45. Renew JR, Ratzlaff R, Hernandez-Torres V, Brull SJ, Prielipp RC. Neuromuscular blockade management in the critically ill patient. *j intensive care*. december 2020;8(1):37.

KLINIČNO POMEMBNE INTERAKCIJE MED ZDRAVILI NA INTENZIVNI ENOTI

Clinically relevant drug-drug interactions in the intensive care unit

Maja Cvikl Knehtl, mag. farm., spec. klin. farm.

POVZETEK

Bolniki na intenzivni enoti imajo zaradi kritične bolezni in velikega števila predpisanih zdravil večje tveganje za pojav potencialnih interakcij med zdravili. Zaradi kontinuiranega spremljanja bolnika je pristop k obravnavi potencialnih interakcij na intenzivni enoti drugačen, zato večine potencialnih interakcij ne obravnavamo kot klinično pomembnih. Najpogostejše farmakodinamične interakcije se lahko odražajo v povečanjem tveganju za podaljšanje QT intervala (bolniki imajo kontinuirano spremljanje srčne funkcije), tveganju za krvavitve (dnevno se ocenjuje tveganje za krvavitve), tveganju za depresijo centralnega živčevja, tveganju za serotoninski sindrom. V farmakokinetične interakcije najpogosteje vstopajo zdravila, ki inducirajo ali inhibirajo CYP encime (predvsem CYP3A4). Na intenzivni enoti se odmerjanje številnih zdravil, ki se presnavljajo preko CYP encimov (opioidni analgetiki, sedativi, antipsihotiki), prilagaja glede na odziv, zato se ob izraženi interakciji odmerek zdravila običajno prilagodi ne glede na to, ali smo interakcije na nivoju CYP predvideli. Precej bolj pomembno je, da pravočasno predvidimo tiste interakcije, ki jih ne moremo zaznati zgolj

z intenzivnim opazovanjem bolnika (predvsem tiste z imunosupresivi in tikagrelorjem). Pomembna interakcija na intenzivni enoti je še interakcija med karbapenemi in valproatom.

ABSTRACT

Patients in the intensive care unit have an increased risk of potential drug interactions due to critical illness and the large number of prescribed medications. Because patients are continuously monitored, the approach to managing potential interactions in the intensive care unit is different, with most interactions not considered clinically significant. The most common pharmacodynamic interactions can result in an increased risk of QT interval prolongation (cardiac function is continuously monitored), risk of bleeding (the risk of bleeding is assessed daily), risk of central nervous system depression, and risk of serotonin syndrome. Pharmacokinetic interactions most commonly involve drugs that induce or inhibit CYP enzymes (particularly CYP3A4). The dosage of many CYP metabolized medications (opioid analgesics, sedatives, antipsychotics) is adjusted based on patient response, regardless of whether the CYP-level interaction was predicted. It is more important to be aware of interactions that cannot be detected through intensive patient monitoring (especially interactions involving immunosuppressants and ticagrelor). Another important interaction in the intensive care unit is the interaction between carbapenems and valproate.

1. UVOD

Bolniki, ki imajo predpisanih več zdravil hkrati, imajo tveganje za pojav interakcij med zdravili. Če klinično pomembne interakcije ne prepoznamo in ukrepamo pravočasno, lahko pride do neželenega učinka ali manjše učinkovitosti zdravila, kar pa lahko vodi do daljše hospitalizacije, večje smrtnosti in umrljivosti ter v večje stroške zdravljenja. Interakcije lahko predvidimo, na tak način pa se izognemo marsikateremu zapletu zdravljenja (1). Ocena klinične pomembnosti in resnosti potencialnih interakcij se razlikuje v odvisnosti od uporabljene podatkovne baze za interakcije, pa tudi od bolnišničnega oddelka, na katerem se bolnik zdravi. Posebna populacija so kritično bolni, za katere je ocenjeno, da je 16 % neželenih učinkov zdravil posledica interakcij med zdravili (2). Pri teh bolnikih lahko imamo sicer veliko potencialnih interakcij, vendar je pristop do obravnave interakcij na intenzivni enoti (IE) zaradi kontinuiranega spremljanja bolnika drugačen. To je razlog, da večino potencialnih interakcij na IE ne obravnavamo kot klinično pomembne. Zaenkrat nobena izmed podatkovnih baz o interakcijah med zdravili ni usmerjeno izdelana za bolnike na IE, zato tudi nobena nima ustreznih ocen stopnje resnosti za kritično bolne (3).

Vsaj eno potencialno interakcijo zaznamo pri 58 % kritično bolnih, najpogosteje med 1 – 5 potencialnih interakcij na bolnika. Ocenjeno je, da 53 % potencialnih interakcij ni klinično pomembnih (1, 3).

Glede najpogostejših zdravil, ki vstopajo v interakcije na IE, so raziskave prišle do podobnih zaključkov. Metaanaliza Fitzmauritza s sod. je za 10 najpogostejših zdravil na IE, ki

jih je zaznati v parih za potencialne interakcije, izpostavila aspirin, klopidogetrel, omeprazol, furosemid, heparin, inzulin, amiodaron, flukonazol, fenitoin in midazolam (1). V raziskavi Bakker s sod. so izpostavili digoksin, nesteroidne antirevmatike in zdravila, ki podaljšajo QTc interval. Za najpogostejše neželene učinke, ki se pojavijo zaradi interakcij, so v tej raziskavi navedli podaljšanje QT intervala (75,9 % vseh klinično pomembnih interakcij), krvavitve (18,7 %) in nevrološke motnje (4,5 %) (3). Raziskava Vanhama s sod. je kot najpogostejša zdravila, ki so bila vpletena v 75 % vseh interakcij, izpostavila sedative, antitrombotike, protiglivne učinkovine in protimikrobne učinkovine (od tega makrolidi, fluorokinoloni, trimetoprim/sulfametoksazol) (4). V raziskavi Baniasadi s sod. so se osredotočili na interakcije med zdravili na kardiotorakalni IE. Glavne skupine zdravil, ki so bile povezane z interakcijami, so bile protimikrobna zdravila, zdravila z vplivom na CŽS in kardiovaskularna zdravila. Od protimikrobnih zdravil so izstopali azolni antimikotiki (inhibitorji CYP3A4 – povečajo plazemsko koncentracijo in neželene učinke imunosupresivov), rifampicin (močan induktor CYP), kinoloni in makrolidi (tveganje za podaljšanje QTc). Izpostavili so še nekaj dodatnih interakcij na IE, predvsem pomembne interakcije z imunosupresivi (ciklosporin + mikofenolna kislina, ciklosporin + nekateri statini...) (5).

Pomembno se je zavedati, da imajo zdravniki pogosto manj znanja o pojavu interakcij. Klinični farmacevti smo tisti, ki najbolj prepoznamo potencialne interakcije in jih lahko predvidimo, s tem pa dokazano zmanjšamo pojavnost neželenih učinkov zdravil (4).

Interakcije med zdravili so lahko farmakodinamične ali farmakokinetične.

2. FARMAKODINAMIČNE INTERAKCIJE

2.1 Podaljšanje QT intervala

Veliko klinično pomembnih interakcij je povezanih s podaljšanjem QT intervala, kar je povezano predvsem z antiaritmiki, antibiotiki, antiemetiki in psihotropnimi učinkovinami za zdravljenje delirija (3).

Zdravila z vplivom na podaljšanje QT intervala delimo na tista z visokim, zmernim ali nizkim tveganjem. Zelo pogosto uporabljena učinkovina z visokim tveganjem za podaljšanje QT na IE je amiodaron. Ta sicer lahko podaljša QTc interval, vendar ima nizko tveganje za razvoj hude aritmije, in sicer polimorfne ventrikularne tahikardije oz. TdP (fr. *torsades de pointes*). Drugi pogosto uporabljeni učinkovini na IE z visokim tveganjem za podaljšanje QTc intervala sta še haloperidol (predvsem pri iv. vnosu) in metadon. Zmerno tveganje za podaljšanje QTc intervala imajo kinoloni (levofloksacin in moksifloksacin, manj ciprofloksacin), makrolidi (eritromicin, azitromicin), azolni antimikotiki (največje tveganje flukonazol, ostali manjše), psihotropne učinkovine (citalopram/escitalopram, kvetiapin, risperidon, olanzapin) in antiemetik ondansetron (6-8).

Pri sočasni uporabi več zdravil, ki podaljšajo QTc, smo dodatno pozorni na koncentracije elektrolitov (predvsem hipokaliemija, hipomagneziemija večata tveganje za zaplete) in upoštevamo še druge dejavnike tveganja, kot so srčno popuščanje, akutni miokardni infarkt, sepsa. (7).

Vsem zgoraj naštetim zdravilom se na IE le težko izognemo. Ker je pri kritično bolnih delovanje srca kontinuirano nadzorovano z EKG, imamo to klinično pomembno interakcij ves čas pod nadzorom (3). Če pride do podaljšanja QTc nad 500 ms, zdravilo ukinemo. Enako ukrepamo tudi, če se med zdravljenjem QTc podaljša za več kot 60 ms od izhodiščne vrednosti (9).

2.2 Tveganje za krvavitve

Velik del klinično pomembnih interakcij na IE je v določenih raziskavah zajelo zdravila iz skupine nesteroidnih antirevmatikov, ki povečujejo tveganje za krvavitve. Veliko IE se zaradi tega razloga v splošnem izogiba uporabe te skupine zdravil in jih omeji le na specifične indikacije (3).

Na IE se dnevno ocenjuje tveganje za krvavitve in tveganje za tromboembolije.

2.3 Depresija centralnega živčnega sistema

Veliko interakcij iz tega področja se nanaša na aditivni vpliv več zdravil na ČŽS, kjer najpogosteje ukrepamo z opazovanjem bolnika in prilagajanjem odmerka po potrebi, zato ta interakcija običajno ni klinično pomembna (5).

2.4 Serotoninski sindrom

Serotoninski sindrom (SS) je neželen učinek zdravila, povzročen zaradi pretirane vzdraženosti serotoninskih receptorjev. Pojavi se lahko ob namernem ali nenamernem predoziranju z učinkovinami, ki vplivajo na serotoninergični sistem, ali kot posledica sočasne uporabe več zdravil s serotoninergičnimi učinki. Najpogostejše učinkovine, ki

lahko izzovejo SS in so pogosteje predpisane na IE, so opioidi (pogosto predpisan fentanil, tudi metadon, tramadol), linezolid, metilensko modrilo, antiemetiki (metoklopramid, ondansetron) in antidepresivi (zaviralci ponovnega privzema serotonina, zaviralci prevzema serotonina in noradrenalina, triciklični antidepresivi, MAO inhibitorji, mirtazapin). SS primarno prizadene centralni živčni sistem in povzroča spremembe mentalnega stanja bolnika (zmedenost, agitiranost), znake avtonomne disfunkcije (potenje, tahikardija, slabost in bruhanje, midriaza, diareja) in znake živčno-mišične vzdraženosti (mioklonus, hiperrefleksija, hipertermija, hipertoničnost, rigidnost, spontani ali inducibilni krči, ocular klonus, tremor). Vsi znaki se ne pojavijo sočasno. SS se lahko pojavi že v roku ene ure po prvi aplikaciji serotoninergične učinkovine (28 % primerov), večinoma (61 % primerov) pa v roku 6 ur po aplikaciji. SS se zdravi z ukinitvijo vseh zdravil z vplivom na serotoninski sistem in s podporno terapijo. Najpomembneje je ukrepati ob pojavu hipertermije (antipiretiki tukaj niso učinkoviti, zato se poslužujemo mehanskega hlajenja) in rigidnosti (uporabljamo nedepolarizirajoče živčno-mišične blokatorje) (10).

Tveganju za pojav SS se na IE ne moremo popolnoma izogniti. Glavnina kritično bolnih ima prepisan opioidni analgetik, pogosto tudi linezolid in/ali prokinetično in antiemetično terapijo (metoklopramid, ondansetron in ostali) nekateri bolniki tudi antidepresiv. Večje kot je število učinkovin, ki vplivajo na serotoninski sistem, večje je tveganje za pojav SS. V raziskavi o pojavnosti SS na IE so opisali, da so bolniki z izraženim SS v povprečju prejeli 3 zdravila z vplivom na serotoninergični sistem (11). Tveganje

za pojav SS lahko zmanjšamo, npr. če presodimo, da katero izmed zdravil trenutno ni bistvenega pomena (npr. antidepresiv pri intubiranem bolniku) in ga začasno ukinemo.

Raziskava Van Ewijk in sod. je razkrila, da je pomemben del bolnikov z delirjem v IE ustrezal kriterijem za diagnozo SS in da je zavedanje o tovrstni možni diagnozi med zdravniki intenzivisti majhno (12). Zato je najpomembneje, da se ob kombinaciji več zdravil z vplivom na serotoninski sistem možne interakcije zavedamo in ob pojavu simptomov hitro ukrepamo z ukinitvijo učinkovin.

3. FARMAKOKINETIČNE INTERAKCIJE

Farmakokinetične interakcije se pojavijo na nivoju absorpcije, porazdelitve, metabolizma in izločanja, rezultat le-teh pa je povečana ali zmanjšana plazemska koncentracija učinkovin. Najpogosteje se pojavljajo interakcije na nivoju metabolizma.

3.1 Interakcije na nivoju CYP3A4

Veliko zdravil, ki se redno uporabljajo na IE, se metabolizira preko sistema CYP450 (najpomembnejši encimi so CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A4). Na aktivnost teh encimov vplivajo genetski polimorfizmi, na IE pa imajo dodaten inhibitorski vpliv tudi proinflammatory citokini (IL-6) in tumor nekrotizirajoči faktor (TNF- α) (13).

CYP450 sistem je lahko v prisotnosti določenih učinkovin inhibiran ali induciran. Pri **indukciji** pride do pospešene sinteze CYP encima, kar pomeni večji vpliv metabolizma na učinkovino, ki se preko tega encima presnavlja (t.i. substrat). Če se preko encima presnavlja aktivna oblika do neaktivne oblike, indukcija CYP povzroči nižjo koncentracijo učinkovine in s tem zmanjšan učinek zdravila. Hkrati velja obratno, če se preko encima presnavlja neaktivna oblika do aktivne oblike, se ob indukciji CYP encima koncentracija aktivne učinkovine poveča, zato se poveča učinek zdravila. Posebnost indukcije je tudi, da se vpliv na koncentracijo substrata pojavi počasneje, v polni meri se interakcija izrazi po nekaj dneh ali celo tednih po uvedbi induktorja, saj je potreben čas za sintezo novih encimov. Po ukinitvi induktorja interakcija izzveni počasi, v odvisnosti od razpolovnega časa induktorja in induciranega encima. Pri **inhibiciji** CYP encima se koncentracija substrata zniža in njegova učinkovitost zmanjša, razen v primeru substrata, ki je predzdravilo. Interakcija tukaj nastopi hitro, v polni meri se izrazi, ko inhibitor doseže stacionarno stanje. Interakcija po ukinitvi inhibitorja izzveni v odvisnosti od mehanizma inhibicije. V primeru reverzibilne inhibicije interakcija izzveni po preteku 5 razpolovnih dob inhibitorja, v primeru ireverzibilne inhibicije pa interakcija traja še dlje, saj se morajo sintetizirati novi encimi (13).

Na nivoju presnove so najpogostejše interakcije zaradi inhibicije ali indukcije encima CYP3A4, nekaj tudi na nivoju CYP2C19.

POGOSTEJE UPORABLJENI MOČNI INHIBITORJI CYP3A4

Najpomembnejša skupina zdravil, ki se pogosteje uporabljajo na IE in sodijo med močne inhibitorje CYP3A4, so:

- azolni antimikotiki. Najmočnejši inhibitor je ketokonazol (sicer redko v uporabi na IE), med močne inhibitorje sodijo še **vorikonazol**, **itrakonazol** in **posakonazol**. Flukonazol in isavukonazol sta zmerna inhibitorja CYP3A4. Vorikonazol in flukonazol zmerno inhibirata tudi encima CYP2C19 in CYP2C9;
- makrolidni antibiotiki, in sicer predvsem **klaritromicin**. Eritromicin se na IE pogosto uporablja kot prokinetik (sicer v nižjih odmerkih), sodi pa med zmerne inhibitorje CYP3A4. Med makrolidi se azitromicin zelo pogosto uporablja za zdravljenje atipičnih pljučnic, a na srečo nima vpliva na CYP encime (14).

POGOSTEJE UPORABLJENI MOČNI INDUKTORJI CYP3A4

Izmed pogosteje uporabljenih zdravil na IE med močne induktorje CYP3A4 sodijo **rifampicin**, **karbamazepin**, **fenitoin** in **fenobarbital**. Rifampicin močno inhibira tudi CYP2C19 (14).

POGOSTEJE UPORABLJENI SUBSTRATI CYP3A4

Kadar se učinkovina presnavlja preko CYP encima pravimo, da je učinkovina substrat za dotični CYP encim. T.i. *občutljiv substrat* je tista učinkovina, katere površina pod plazemsko krivuljo se poveča za več kot 5-krat v prisotnosti močnega inhibitorja tega encima. Med občutljive substrate za CYP3A4, ki se pogosto uporabljajo na IE, sodijo:

- benzodiazepini: midazolam, diazepam, alprazolam in klonazepam;
- večina opioidnih analgetikov: fentanil, sufentanil, alfentanil, morfin, piritramid; izjema je remifentanil, ki za pretvorbo do neaktivnega metabolita potrebuje le plazemske esteraze;
- antipsihotiki: predvsem haloperidol, kvetiapin;
- glukokortikoidi: predvsem metilprednizolon, budezonid;
- statini: predvsem simvastatin;
- imunosupresivi (sirolimus, everolimus, takrolimus, ciklosporin);
- tikagrelor;
- sildenafil;
- eplerenon (14).

Ob sočasni uporabi močnega inhibitorja CYP3A4 se koncentracija občutljivega substrata močno poviša, učinek substrata je izrazitejši. Obratno se zgodi ob sočasnem zdravljenju z induktorjem CYP3A4. Na intenzivni enoti se odmerjanje opioidnih analgetikov, sedativov in antipsihotikov prilagaja glede na odziv, zato se ob izraženi interakciji odmerek zdravila običajno prilagodi ne glede na to, ali smo interakcijo na nivoju CYP predvideli. Precej bolj pomembno je, da pravočasno predvidimo tiste interakcije, ki jih ne moremo zaznati zgolj z intenzivnim opazovanjem bolnika. Med njimi so izjemno pomembne interakcije z vplivom na koncentracijo imunosupresivnih učinkovin in na koncentracijo inhibitorjev receptorja P2Y₁₂ (npr. tikagrelor), ki so opisane v nadaljevanju.

Kadar ima bolnik sočasno predpisan tako induktor kot inhibitor CYP3A4 (npr. vorikonazol in rifampicin), pride do kompleksne interakcije, zato so takšne kombinacije odsvetovane. Najbolje je, da se poskusimo interakciji izogniti in poiščemo alternativno učinkovino. Če to ni izvedljivo, poskusimo prilagajati odmerjanje s pomočjo spremljanja plazemskih koncentracij posameznih učinkovin (14).

Tabeli 1 in 2 povzemata najpogostejše interakcije substratov CYP 3A4 z inhibitorji in induktorji CYP3A4 in možne ukrepe ob sočasnem predpisu na intenzivni enoti.

Tabela 1: Sočasna uporaba močnih inhibitorjev (vorikonazol, itraconazol, posakonazol, klaritromicin) in substratov CYP3A4 na IE.

SUBSTRAT	POSLEDICA	UKREP NA INTENZIVNI ENOTI
Midazolam	Počasnejša presnova midazolama do neaktivne oblike, povečan učinek midazolama.	Odmerjanje midazolama glede na odziv.
Fentanil, sufentanil	Počasnejša presnova opioida do neaktivne oblike, povečan učinek opioidnega analgetika	Odmerjanje opioidnega analgetika glede na odziv.
Metilprednizolon	Počasnejša presnova metilprednizolona do neaktivne oblike, povečana koncentracija metilprednizolona v plazmi – klinična posledica?	Ni specifičnih priporočil.
Tikagrelor	Počasnejši metabolizem tikagrelorja do neaktivne oblike, višja plazemska koncentracija tikagrelorja, večje tveganje za krvavitve.	Menjava zaviralca agregacije trombocitov na prasugrel.
Klopidogrel	Počasnejša pretvorba do aktivnega metabolita, nižja koncentracija aktivne učinkovine v plazmi, večje tveganje za nastanek strdkov.	Menjava zaviralca agregacije trombocitov na prasugrel.
Imunosupresivi (takrolimus, ciklosporin, everolimus, sirolimus)	Povečana koncentracija imunosupresiva, večje tveganje za neželene učinke.	Znižanje odmerka imunosupresiva, spremljanje koncentracije imunosupresiva. (Podrobnosti v besedilu in Tabeli 3.)

Tabela 2: Sočasna uporaba močnih induktorjev (rifampicin, fenitoin, fenobarbiton, karbamazepin) in substratov CYP3A4 na IE.

SUBSTRAT	POSLEDICA INTERAKCIJE	UKREP NA INTENZIVNI ENOTI
Midazolam	Hitrejša presnova midazolama do neaktivne oblike, zmanjšan učinek midazolama.	Odmerjanje midazolama glede na odziv.
Fentanil, sufentanil	Hitrejša presnova opioida do neaktivne oblike, zmanjšan učinek opioidnega analgetika.	Odmerjanje opioidnega analgetika glede na odziv.
Metilprednizolon	Hitrejša presnova metilprednizolona do neaktivne oblike, zmanjšana koncentracija metilprednizolona v plazmi – klinična posledica?	Ni specifičnih priporočil.
Tikagrelor	Hitrejši metabolizem tikagrelorja do neaktivne oblike, nižja plazemska koncentracija tikagrelorja, večje tveganje za neučinkovitost/nastanek strdkov.	Menjava zaviralca agregacije trombocitov na prasugrel.
Klopidogrel	Hitrejša pretvorba do aktivnega metabolita, višja koncentracija aktivne učinkovine v plazmi, večje tveganje za krvavitve.	Menjava zaviralca agregacije trombocitov na prasugrel.
Imunosupresivi (takrolimus, ciklosporin, everolimus, sirolimus)	Zmanjšana koncentracija imunosupresiva, večje tveganje za neučinkovitost imunosupresiva.	Povišanje odmerka imunosupresiva, spremljanje koncentracije imunosupresiva. (Natančneje v besedilu.)

Vpliv močnih inhibitorjev/induktorjev CYP3A4 na imunosupresive

Občasno so na IE hospitalizirani tudi bolniki, ki prejemajo imunosupresivne učinkovine. Pri imunosupresivih je pomembno, da je zaradi ozkega terapevtskega območja njihova plazemska koncentracija v ustreznih mejah. Ker se večina imunosupresivov presnavlja preko encima CYP3A4, se njihova plazemska koncentracija ob sočasni uporabi inhibitorjev/induktorjev CYP3A4 spremeni, kar lahko vodi do toksičnosti in neželenih učinkov ali do neučinkovitosti imunosupresiva (15).

Najbolj optimalen pristop obvladovanja interakcije med inhibitorji/induktorji CYP3A4 in imunosupresivi je, da ob predpisu inhibitorja/induktorja odmerik imunosupresiva prilagodimo glede na predviden obseg interakcije, v nadaljevanju pa odmerjanje prilagajamo glede na izmerjeno koncentracijo imunosupresiva v plazmi. Največ podatkov o ukrepanju v primeru kombinacije CYP3A4 inhibitorjev in imunosupresivov je za sočasno uporabo azolnih antimikotikov z imunosupresivom, ukrepi ob sočasni uporabi so navedeni v Tabeli 3 (16). Ob ukinitvi inhibitorja CYP3A4 interakcija vztraja še nekaj časa (dokler se azolni antimikotik ne izloči iz sistemskega obtoka, t.j. okoli pet razpolovnih dob inhibitorja). Po preteku tega obdobja pričakujemo potrebo po ponovnem zvišanju odmerka imunosupresiva, pri tem si znova pomagamo z izmerjenimi plazemskimi koncentracijami (15).

Pri sočasni uporabi močnega induktorja in imunosupresiva je interakcijo težko dobro nadzorovati, zato se interakciji izognemo, če je le mogoče. Če je nujno, da zdravili uporabimo sočasno, najprej upoštevamo čas nastopa interakcije, odmerek imunosupresiva povišamo (npr. podvojimo), odmerjanje pa prilagajamo glede na izmerjeno plazemsko koncentracijo imunosupresiva. Pri sočasni uporabi rifampicina in ciklosporina lahko pričakujemo, da bo potrebno odmerek ciklosporina povišati za 2 – 3-krat (17). Možno je, da moramo odmerek imunosupresiva povišati tudi do 10-krat. Posebno pozornost namenimo prilagajanju odmerjanja imunosupresiva tudi po ukinitvi zdravljenja z močnim induktorjem (interakcija izzveni počasi, saj se morajo sintetizirati novi encimi) (18).

Tabela 3: Ukrepi ob sočasni uporabi azolnega antimikotika z imunosupresivom (16).

AZOL	UKREP OB SOČASNI UPORABI AZOLNEGA ANTIMIKOTIKA
Flukonazol	<ul style="list-style-type: none"> - Pri odmerku do 200 mg flukonazola dnevno: učinek na ciklosporin minimalen, brez sprememb v odmerku. Učinek na takrolimus in druge imunosupresive je zmeren. - Pri odmerku nad 200 mg dnevno: inhibicijski učinek je večji, morda je potrebna prilagoditev odmerka.
Vorikonazol	<ul style="list-style-type: none"> - Ciklosporin: znižati odmerek za 50 %. - Takrolimus: znižati odmerek za 66 %. - Sirolimus: sočasna uporaba kontraindicirana (koncentracija sirolimusa povišana do 10 x). Nekaj poročil primerov o sočasni uporabi nizkih odmerkov sirolimusa (do 1 mg/dan). - Everolimus: odsvetovano.
Itrakonazol	<ul style="list-style-type: none"> - Sirolimus, everolimus, ciklosporin, takrolimus: znižati odmerek za 50 %.
Posakonazol	<ul style="list-style-type: none"> - Ciklosporin: znižati odmerek za 25 %. - Takrolimus: znižati odmerek za 50 %. - Sirolimus: kontraindicirano, nekaj poročil o sočasni uporabi ob skrbnem spremljanju koncentracij. - Everolimus: ni podatkov.
Isavukonazol	<ul style="list-style-type: none"> - Običajno brez začetnega znižanja odmerka, spremljati koncentracije imunosupresiva v krvi.

Vpliv močnih inhibitorjev/induktorjev CYP3A4 na zaviralce agregacije trombocitov (inhibitorje P2Y₁₂ - klopidogrel, tikagrelor, prasugrel)

Bolniki na IE imajo pogosto indikacijo za zdravljenje z zaviralci agregacije trombocitov. Med klopidogrelom, tikagrelorjem in prasugrelom obstajajo pomembne razlike v metabolizmu, s tem pa tudi razlike v vplivu induktorjev/inhibitorjev encimov na koncentracije aktivne učinkovine (19).

Klopidogrel je predzdravilo, ki se preko CYP2C19 in CYP3A4 pretvori do aktivne oblike. Tudi prasugrel je predzdravilo, a pretvorba do aktivne oblike poteka preko več encimov (CYP3A4/5, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 in CYP2B6). Zaradi več udeleženih encimov je nastajanje aktivnega metabolita pri prasugrelu v primerjavi s klopidogrelom bolj predvidljivo. Tikagrelor ni predzdravilo, v procesu metabolizma se preko CYP3A4 pretvori do neaktivnega metabolita (20). Ker je klopidogrel predzdravilo in tikagrelor ne, bo vpliv inhibitorjev/induktorjev na obe zdravili nasproten (zavedeno v tabeli 1). Sočasna uporaba tikagrelorja z močnimi inhibitorji ali močnimi induktorji encima CYP3A4 je kontraindicirana, sočasna uporaba s klopidogrelom pa se odsvetuje (19). Ob uvedbi močnega inhibitorja ali induktorja CYP3A4 se zato priporoča, da inhibitor receptorja P2Y₁₂ zamenjamo na prasugrel z namenom, da se izognemo povečanemu tveganju za krvavitve ali tveganju za nastanek strdkov (20).

3.2 Interakcije na nivoju CYP2C19

Omeprazol in esomeprazol inhibirata encim CYP2C19. Sočasna uporaba inhibitorjev CYP2C19 s klopidogetrom se odraža v nižanih koncentracijah aktivnega metabolita klopidogetra in s tem manjšo učinkovitost klopidogetra. Klinično pomen interakcije sicer ni dobro opredeljen, a iz previdnosti raje izberemo inhibitor protonske črpalke, ki najmanj vpliva na CYP2C19 – pantoprazol (20).

3.3 Interakcije med karbapenemi in valproatom

Sočasno uporaba valproata s karbapenemskimi antibiotiki se odraža v nižanih plazemskih koncentracijah valproata. Interakcija je opisana tudi v povzetku glavnih značilnosti zdravila, tako pri valproatu kot pri karbapenemih. Natančen mehanizem interakcije ni popolnoma pojasnjen, literatura pa opisuje več možnosti:

- karbapenemi inhibirajo intestinalni prenašalni protein za absorpcijo valproata;
- karbapenemi aktivirajo encim UGT in s tem povečajo obseg glukoronidacije valproata v jetrih;
- karbapenemi inhibirajo encim, ki pretvarja valproat-glukoronid nazaj v aktivni valproat;
- karbapenemi inhibirajo prenašalni protein na eritrocitih, ki valproat prenaša nazaj v plazmo (21).

Interakcija med karbapenemom in valproatom se izrazi zelo hitro, običajno že v roku 24 ur po sočasni uporabi, in vztraja vsaj še 7 – 14 dni po ukinitvi karbapenema. Koncentracije valproata ostanejo nizke kljub višanju odmerka valproata,

interakcija tudi ni odvisna od odmerka karbapenema. Interakciji se je najbolje izogniti z izbiro alternativnega antibiotika, kar pogosto ni mogoče. V primeru, da ima bolnik valproat predpisan za zdravljenje shizoafektivne motnje v redni terapiji, je treba presoditi, ali je interakcija ob uvedbi karbapenema pri individualnem bolniku lahko klinično pomembna. Pri intubiranem, sediranem in analgeziranem bolniku se interakcija verjetno ne bo izrazila, pri bolniku na neintenzivem bolnišničnem oddelku, pa lahko vodi v slab nadzor spremljajoče bolezni. Če je valproat predpisan kot antiepileptik je priporočljivo, da se ob uvedbi karbapenema sočasno uvede dodaten antiepileptik in se zdravljenje z njim nadaljuje še dva tedna po ukinitvi karbapenema (dokler se koncentracija valproata ne vrne na izhodiščno vrednost). Možna izbira je lahko levetiracetam zaradi nižjega tveganja za interakcije in možnosti hitre titracije odmerka (17, 22).

4. ZAKLJUČEK

Bolniki na IE so zaradi kompleksnega zdravljenja pogosto izpostavljeni interakcijam med zdravili. Z dobrim poznavanjem delovanja učinkovin, njihovih neželenih učinkov, presnovnih poti, prepoznavanjem induktorjev in inhibitorjev določenih encimov lahko interakcije predvidimo in pravočasno ukrepamo, s tem pa zmanjšamo pojavnost neželenih učinkov in preprečimo manjšo učinkovitost zdravil. Klinični farmacevti smo tisti, ki najbolje prepoznamo potencialne interakcije med zdravili, jih lahko predvidimo in ustrezno ukrepamo, s tem pa dokazano zmanjšamo pojavnost neželenih učinkov zdravil.

LITERATURA

1. Fitzmaurice MG, Wong A, Akerberg H, Avramovska S, Smithburger PL, Buckley MS, et al. Evaluation of Potential Drug–Drug Interactions in Adults in the Intensive Care Unit: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 42, Drug Safety. Springer International Publishing; 2019. p. 1035–44.
2. Bakker T, Klopotoska JE, Eslami S, De Lange DW, Van Marum R, Van Der Sijs H, et al. The effect of ICU-tailored drug-drug interaction alerts on medication prescribing and monitoring: Protocol for a cluster randomized stepped-wedge trial. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2019 Aug 13;19(1).
3. Bakker T, Abu-Hanna A, Dongelmans DA, Vermeijden WJ, Bosman RJ, de Lange DW, et al. Clinically relevant potential drug-drug interactions in intensive care patients: A large retrospective observational multicenter study. *J Crit Care.* 2021 Apr 1;62:124–30.
4. Vanham D, Spinewine A, Hantson P, Wittebole X, Wouters D, Sneyers B. Drug-drug interactions in the intensive care unit: Do they really matter? *J Crit Care.* 2017 Apr 1;38:97–103.
5. Baniyadi S, Farzanegan B, Alehashem M. Important drug classes associated with potential drug–drug interactions in critically ill patients: highlights for cardiothoracic intensivists. *Ann Intensive Care.* 2015 Dec 1;5(1):1–8.
6. Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. Vol. 149, Canadian Pharmacists Journal. Canadian Pharmacists Association; 2016. p. 139–52.
7. Berul C. UpToDate. [cited 2024 Jul 17]. Acquired long QT syndrome: Definitions, causes, and pathophysiology. Available from: https://www.uptodate.com/contents/acquired-long-qt-syndrome-definitions-causes-and-pathophysiology?search=acquired%20qt%20prolongation&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
8. Credible meds. [cited 2024 Jul 17]. Available from: <https://crediblemeds.org/>
9. Khatib R, Sabir FRN, Omari C, Pepper C, Tayebjee MH. Managing drug-induced QT prolongation in clinical practice. Vol. 97, Postgraduate Medical Journal. BMJ Publishing Group; 2021. p. 452–8.
10. Wang RZ, Vashistha V, Kaur S, Houchens NW. Serotonin syndrome: Preventing, recognizing, and treating it. *Cleve Clin J Med.* 2016;83(11):810–7.
11. Pedavally S, Fugate JE, Rabinstein AA. Serotonin syndrome in the intensive care unit: Clinical presentations and precipitating medications. *Neurocrit Care.* 2014;21(1):108–13.
12. Van Ewijk CE, Jacobs GE, Girbes ARJ. Unsuspected serotonin toxicity in the ICU. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2016;6(1):85.

13. Spriet I, Meersseman W, de Hoon J, von Winckelmann S, Wilmer A, Willems L. Mini-series: II. clinical aspects. Clinically relevant CYP450-mediated drug interactions in the ICU. *Intensive Care Med.* 2009 Apr;35(4):603-12.
14. FDA - Drug Development and Drug Interactions - Table of Substrates, Inhibitors and Inducers. [cited 2024 Jul 18]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers>
15. Lempers VJC, Martial LC, Schreuder MF, Blijlevens NM, Burger DM, Aarnoutse RE, et al. Drug-interactions of azole antifungals with selected immunosuppressants in transplant patients: strategies for optimal management in clinical practice. Vol. 24, *Current Opinion in Pharmacology.* Elsevier Ltd; 2015. p. 38–44.
16. Sparkes T, Lemonovich TL. Interactions between anti-infective agents and immunosuppressants—Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019 Sep 1;33(9).
17. Koeck JA, Hilgarth H, Von Ameln-Mayerhofer A, Meyn D, Warlich R, Münstedt A, et al. Clinically relevant interactions with anti-infectives on intensive care units—a multicenter delphi study. *Antibiotics.* 2021 Nov 1;10(11).
18. Bhagat V, Pandit RA, Ambapurkar S, Sengar M, Kulkarni AP. Drug interactions between antimicrobial and immunosuppressive agents in solid organ transplant recipients. *Indian Journal of Critical Care Medicine.* 2021;25(1):67–76.
19. Dunn SP, Holmes DR, Moliterno DJ. Drug-drug interactions in cardiovascular catheterizations and interventions. Vol. 5, *JACC: Cardiovascular Interventions.* Elsevier Inc.; 2012. p. 1195–208.
20. Siller-Matula JM, Trenk D, Krähenbühl S, Michelson AD, Delle-Karth G. Clinical implications of drug-drug interactions with P2Y12 receptor inhibitors. Vol. 12, *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2014. p. 2–13.
21. Mori H, Takahashi K, Mizutani T. Interaction between valproic acid and carbapenem antibiotics. Vol. 39, *Drug Metabolism Reviews.* 2007. p. 647–57.
22. Al-Quteimat O, Laila A. Valproate Interaction With Carbapenems: Review and Recommendations. *Hosp Pharm.* 2020 Jun 1;55(3):181–7.

ZDRAVLJENJE OKUŽB Z BAKTERIJO CLOSTRIDIOIDES DIFFICILE

Treatment of Clostridioides difficile infections

Tanja Tomšič, mag. farm., spec. klin. farm.

POVZETEK

Okužba s *Clostridioides difficile* sodi med najbolj razširjene okužbe povezane z zdravstvom. V zadnjih letih narašča tudi pojavnost doma pridobljene okužbe. Klinična slika okužbe je lahko popolnoma asimptomatska, kjer je okuženi samo prenašalec, ali pa se kaže kot driska, ki lahko napreduje do resnih stanj, kot je pseudomembranozni kolitis in toksični megakolon s septičnim šokom. Najpomembnejši dejavnik tveganja za okužbo je uporaba antibiotikov, še posebno širokospektralnih. Glede na smernice sta zdravili prve izbire za zdravljenje okužbe s *Clostridioides difficile* peroralni vankomicin in fidaksomicin. Pri bolnikih z visokim tveganjem za ponovitev okužbe ali že prisotnih ponavljajočih okužbah se priporoča uporaba bezlotoksumaba. Druge možnosti zdravljenja v nekaterih primerih predstavljajo tudi metronidazol (peroralna in intravenska oblika), tigeciklin, fekalna transplantacija in kirurško zdravljenje.

ABSTRACT

Infection with Clostridioides difficile is one of the most common healthcare-associated infections. However, in recent years, the incidence of community-acquired infections has also been rising. Clinical presentation of the infection can be completely asymptomatic, where the infected person is merely a carrier, or it can present as diarrhea that may progress to serious conditions such as pseudomembranous colitis and toxic megacolon with septic shock. The most important risk factor for infection is the use of antibiotics, especially broad-spectrum ones. According to guidelines, the first-line treatments for Clostridioides difficile infection are oral vancomycin and fidaxomicin. In patients at high risk for recurrence of infection or those with already present recurrent infections, the use of bezlotoxumab is recommended. Other treatment options in some cases include metronidazole (oral and intravenous forms), tigecycline, fecal transplantation, and surgical treatment.

1. ETIOLOGIJA IN PATOGENEZA

Clostridioides difficile (CD), prej Clostridium difficile, je gram pozitiven sporogen, anaeroben bacil, ki izloča toksine in je vodilen vzrok z antibiotikom povzročene driske v svetu. Okužba s CD sodi med najbolj razširjene okužbe povezane z zdravstvom, ki se enostavno prenaša med bolniki. V preteklosti se je okužba povezovala z bolnišničnim okoljem, vendar narašča tudi pojavnost doma pridobljene okužbe (1).

Okužba je lahko popolnoma asimptomatska, kjer je okuženi samo prenašalec, ali pa se kaže kot driska, ki lahko napreduje do resnih stanj, kot je pseudomembranozni kolitis in toksični megakolon s septičnim šokom ter posledično visoko smrtnostjo. CD predstavlja velik izziv v obravnavi bolnikov zaradi izbruhov okužb povezanih z zdravstvom in pogosto ponavljajočih okužb (1).

Najpomembnejši dejavnik tveganja za okužbo je uporaba antibiotikov, še posebno širokospektralnih. Z okužbo se povezujejo tako penicilini, cefalosporini, fluorokinoloni in klindamicin. Bolnik je lahko prenašalec CD, ob terapiji z antibiotikom se podre ravnotežje v črevesnem mikrobiomu, kar omogoči razmnoževanje CD ter posledično razvoj okužbe. Drugi dejavniki tveganja za okužbo s CD so uporaba zaviralcev protonske črpalke, višja starost, imunska oslabeledost, pretekla okužba s CD, ledvična in jetrna odpoved, nedavna hospitalizacija in daljša hospitalizacija. Obvladovanje bolnišničnih okužb in smotrna raba antibiotikov v posamezni ustanovi imata lahko pomemben vpliv na širjenje okužbe med bolniki (1).

Prenos CD je fekalno-oralen in poteka predvsem v obliki spor, ki preidejo želodec in se začnejo v tankem črevesju razvijati pod vplivom žolčnih kislin. Aktivne vegetativne celice kolonizirajo in okužijo debelo črevo, kjer je prisotno črevesno neravnovesje (disbioza) kot posledica uporabe antibiotika. Čeprav uporaba antibiotikov, hospitalizacija, višja starost in oslABLJENA imunost zvišajo tveganje za okužbo, pa se okužba pojavlja tudi v zunajbolnišničnem okolju pri sicer zdravih posameznikih. H kolonizaciji s CD prispeva več virulentnih faktorjev, vendar simptomi okužbe

najbolj sovpadajo z izločanjem dveh eksotoksinov: toksin A (enterotoksin) in toksin B (citotoksin). Toksina neposredno prizadeneta črevesne celice, aktivirata nevtrofilne granulocite in sprožita izločanje tekočine ter elektrolitov v črevesno svetlino (1,2). Nekateri sevi izločajo tretji toksin CD transferazo (CDT oziroma binarni toksin), ki naj bi okreпил virulenco in resnost okužbe (3).

2. KLINIČNA SLIKA

Okužba s CD se lahko kaže z različnimi kliničnimi slikami, od asimptomatskega prenašalca do hudo potekajoče bolezni s toksičnim megakolonom. Vodilni bolezenski znak je driska (odvajanje blata več kot 3-krat v 24 urah). Drugi simptomi vključujejo bolečino v trebuhu, krče, slabost, anoreksijo. Melena ob driski je redka. Zvišana telesna temperatura se pojavi pri približno 15 % bolnikov (telesna temperatura nad 38,5°C je lahko prisotna tako pri blagi kot hudi obliki bolezni). Simptomi okužbe s CD se tipično pojavijo ob ali po zdravljenju z antibiotiki, večinoma znotraj dveh tednov po začetku zdravljenja. Kljub temu pa okužbe s CD ne moremo izključiti, tudi če naš bolnik ni bil izpostavljen zdravljenju z antibiotiki. Okužbo s CD potrdimo s preiskavo vzorca blata, in sicer z molekularno detekcijo gena za toksin. Vse bolnike, kjer sumimo na okužbo ali potrdimo okužbo s CD, moramo osamiti (2,4).

V redkih primerih okužba poteka z odsotnostjo driske, trebuh je boleč in napet, peristaltika pa neslišna. Bolnik lahko bruha, prisotni so radiološki znaki razširjenega črevesja. Huda okužba je povezana z izrazito levkocitozo

(nad $15 \times 10^9/L$) in pomikom diferencialne krvne slike v levo (nad 20 % nesegmentiranih nevtrofilnih levkocitov). Ob tem je prisotna hemodinamska nestabilnost, znaki septičnega šoka in znaki peritonitisa. Bolniki imajo zvišano vrednost serumskega kreatinina (več kot 50 % od zgornje normalne meje), zvišano vrednost serumskega laktata, ascites, zadebeljeno steno debelega črevesja in razširjene vijuge debelega črevesja. Pri težko potekajočih okužbah s psevdomembranskim kolitisom je najhujši zaplet toksični megakolon in predrtje črevesja. Smrtnost pri takih bolnikih je več kot 60 %. Bolniki s hudo potekajočo boleznijo potrebujejo slikovno diagnostiko. Pri toksičnem megakolonu je na radiološkem posnetku prisotna dilatacija debelega črevesja (nad 7 centimetrov za kolon ali nad 12 centimetrov za cekum). Poseben izziv pri zdravljenju predstavlja tudi ponavljajoča oblika bolezni. Ta je definirana kot okužba, ki se pojavi znotraj dveh do osmih tednov po zaključku uspešnega zdravljenja z odsotnostjo simptomov. Ko se okužba ponovi prvič, je tveganje za naslednjo ponovitev še višje (2, 4).

3. EPIDEMIOLOGIJA

CD lahko kolonizira od 3 do 5 % črevesja zdravih posameznikov in pri njih ne povzroča okužbe. Prenos okužbe je primarno fekalno-oralen, spore bakterije pa sicer lahko najdemo pri ljudeh, živalih, v različnih okoljih in hrani (5). Najpogostejši je še vedno prenos preko kontaminiranih površin in opreme v bolnišnicah, ki predstavljajo rezervoarje za spore CD. Spore so odporne na večino razkužil (tudi alkoholna) in so sposobne preživeti dlje časa

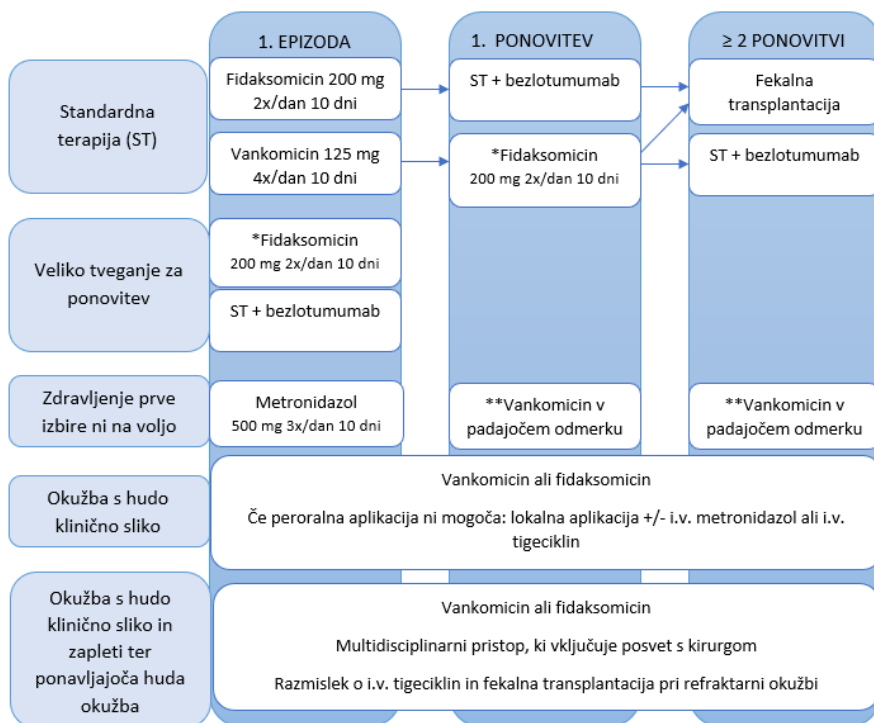
na površinah, zato je zelo pomembno, da se v bolnišnicah sprejme ustrezne protokole za preprečevanje širjenja okužbe in čiščenje (1, 2, 5). Čeprav se je CD okužba primarno povezovala le z bolnišničnim okoljem, se v zadnjih letih povečuje število okužb v domačem okolju, in sicer pri posameznikih, ki niso bili v stiku z zdravstvenim sistemom ali izpostavljeni zdravljenju z antibiotiki. V Sloveniji je bilo med letoma 2016-2020 13,8 % okužb s CD povezanih z domačim okoljem. Podoben je delež v Evropi (14 %) in nekoliko višji v Avstraliji (30 %)(5). Leta 2003 so v Kanadi odkrili sev CD NAP1/B1/027, ki izloča večje količine toksina in je odpornejši na antibiotike. Omenjen sev je zvišal število okužb s hudim potekom in posledično tudi zvišal smrtnost (1,2).

4. ZDRAVLJENJE

Povzetek priporočil za zdravljenje okužb je predstavljen na sliki 1. Ob uvedbi specifičnega zdravljenja upoštevamo tudi naslednje ukrepe:

- zaključimo zdravljenje z morebitno nepotrebno protimikrobno terapijo;
- ustrezno nadomeščamo tekočine in elektrolite;
- izogibamo se uporabi zdravil z antiperistaltičnim učinkom;
- preverimo potrebo po nadaljevanju terapije z inhibitorji protonske črpalke.

Slika 1: Povzetek priporočil za zdravljenje okužb s *Clostridioides difficile* (6).



*Razmislek o podaljšanju terapije s fidaksomicinom: 200 mg 2x na dan od 1.-5.dne, 200 mg na 48 ur od 7.-25.dne

** Vankomicin v padajočem odmerku: 2 tedna 125 mg 4x na dan, 1 teden 125 mg 2x na dan, 1 teden 125 mg na 48 ur in 1 teden 125 mg na 72 ur.

V primeru blage okužbe s CD, ki je jasno povezana z antibiotično terapijo, najprej slednjo ukinemo in bolnika opazujemo 48 ur. Terapijo za CD uvedemo le ob kliničnem poslabšanju. Priporočilo temelji na kliničnih izkušnjah in opazovalni raziskavi. Zdravilo izbire pri prvi okužbi s CD je fidaksomicin. Če je dostop do fidaksomicina omejen, uporabo omejimo na bolnike z najvišjim tveganjem za ponovitev okužbe, to so tisti s prisotnimi več dejavniki tveganja za okužbo (starost nad 65 let, okužba CD povezana z zdravstvom, hospitalizacija v zadnjih 3 mesecih, uporaba antibiotikov). Kadar fidaksomicin ni na voljo oziroma je uporaba omejena, uporabimo peroralni vankomicin. Uporaba metronidazola se priporoča le, ko ne fidaksomicin in peroralni vankomicin nista na voljo, saj se je zdravljenje z metronidazolom izkazalo za manj učinkovito. Hude oblike z zapleti lahko zahtevajo kirurško zdravljenje. Kolektomija je potrebna ob predrtju črevesne stene ali če ob zdravljenju z antibiotiki ni izboljšanja kliničnega stanja oziroma se ta še slabša (kar vključuje toksični megakolon in hudo obliko ileusa). V nadaljevanju so opisane farmakološke možnosti zdravljenja (6).

4.1 Vankomicin

Vankomicin je glikopeptidni antibiotik, ki zavira sintezo celične stene občutljivih bakterij. Po peroralni aplikaciji se običajno ne absorbira v sistemski krvni obtok. Izjema so lahko bolniki z vnetjem črevesne sluznice ali bolniki s pseudomembranskim kolitisom, ki je posledica okužbe s CD. Vankomicin uporabimo za zdravljenje hudih CD okužb in okužb z zapleti. Klinična učinkovitost je primerljiva s

fidaksomicinom, je pa pri vankomicinu višje število ponovitev okužbe. Priporoča se odmerek 125 mg na 6 ur peroralno, običajno za 10 dni. S tem odmerkom dosežemo dovolj visoke koncentracije v črevesju in trenutni dokazi ne podpirajo uporabe višjih odmerkov (kot je npr. 500 mg na 6 ur). Ob uporabi visokih odmerkov zvišamo tveganje za sistemsko absorpcijo in pojav neželenih učinkov ter hkrati zvišamo selekcijski pritisk (razvoj na vankomicin odpornih enterokokov). Zdravilo je v tujini na voljo v obliki peroralnih kapsul, pri nas je na voljo magistralen pripravek Vankomicinijev klorid 25 mg/ml peroralna raztopina. V literaturi se omenja tudi rektalna uporaba vankomicina v odmerkih od 250 – 1000 mg štirikrat na dan. Rektalna aplikacija se uporabi kot dopolnilno zdravljenje pri bolnikih s toksičnim megakolonom ali hudo potekajočo okužbo (6, 7, 8).

4.2 Fidaksomicin

Fidaksomicin je peroralno zdravilo iz skupine makrocikličnih antibiotikov, ki zavira sintezo RNA z bakterijsko RNA polimerazo. Deluje baktericidno na CD in ima zanemarljivo aktivnost proti bakterijam, ki so sestavni del črevesne mikrobiote. Poleg tega izkazuje tudi skromno aktivnost proti na vankomicin odpornim enterokokom (VRE). Ob terapiji s fidaksomicinom je bilo manj ponovitev bolezni v primerjavi s tistimi, ki so se zdravili z vankomicinom. Fidaksomicin ima za razliko od vankomicina in metronidazola dolg poantibiotski učinek, kar je pomembno pri hitrem prehodu zdravila skozi črevesje, ki je prisotno pri bolnikih z drisko. Po peroralni aplikaciji se fidaksomicin slabo absorbira in posledično doseže visoko

koncentracijo v kolonu, poleg tega se ne metabolizira preko citokroma CYP345. Oboje lahko povežemo z nizko pojavnostjo sistemskih neželenih učinkov in medsebojnega součinkovanja z drugimi zdravili. Glavni metabolit fidaksomicina je OP-1118, ki nastane s hidrolizo izobutilestra in ohranja protimikrobno aktivnost. Prednost fidaksomicina in njegovega glavnega metabolita (OP-1118) pred vankomicinom je, da zavira tudi nastajanje spor, kar je lahko pomembno pri preprečevanju ponovne okužbe. Fidaksomicinu pripisujejo tudi zaviralni učinek na nastajanje toksina A in B ter posledično vnetnega odziva. V in vitro raziskavah je imel vpliv tudi na zmanjšano nastajanje biofilma, kar je pomembno za zmanjšanje kolonizacije in ponovitve okužbe (10,11).

4.3 Bezlotoksumab

Bezlotoksumab je humano monoklonsko protitelo, ki se z veliko afiniteto veže na toksin B bakterije CD in nevtralizira njeno delovanje. Dodatek bezlotoksumaba k standardni terapiji ne zviša deleža ozdravitve ob okužbi s CD, ampak zmanjša število ponovitev za 10-25 %. Zdravilo zagotovi pasivno imunost proti toksinu, ki nastaja zaradi razrasta vztrajajočih ali novo pridobljenih spor bakterije CD. Zdravilo se aplicira v obliki intravenske infuzije v odmerku 10 mg na kilogram telesne mase. Večina raziskav z bezlotoksumabom je potekala ob dodatku k terapiji z vankomicinom, zato je korist zdravljenja skupaj s fidaksomicinom manj jasna. Večja korist uporabe bezlotoksumaba je pri bolnikih z dejavniki tveganja za ponovitev okužbe, kot je starost nad 65 let, okužbe s CD v zadnjih 6 mesecih, imunska oslabeledost, huda okužba s CD ali

okužba s sevi CD, ki jih povezujemo s slabšim izidom zdravljenja. Previdnost se svetuje pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem zaradi višjega števila poslabšanj in smrtnosti (6, 12).

4.4 Metronidazol

Metronidazol je protimikrobna učinkovina iz skupine nitroimidazolov, ki deluje predvsem proti obveznim anaerobnim mikroorganizmom (po Gramu negativnim in po Gramu pozitivnim bakterijam). Peroralni metronidazol predstavlja možnost zdravljenja blage CD okužbe, vendar je učinkovitost manjša v primerjavi s peroralnim vankomicinom in fidaksomicinom, zato ga uporabimo le, kadar ti dve možnosti nista na voljo. Uporabi se še posebej izogibamo pri krhkih bolnikih, starejših od 65 let in pri bolnikih s kronično črevesno boleznijo. Proučevala se je tudi uporaba intravenske oblike metronidazola, ki pa se ne priporoča v monoterapiji. Uporabi se lahko kot dodatna terapija v določenih primerih, predvsem kadar peroralno zdravljenje ni mogoče. Dodatek intravenske oblike metronidazola k zdravljenju je glede na raziskave lahko koristen pri bolnikih sprejetih na enoto intenzivne terapije (6, 9, 13).

4.5 Tigeciklin

Tigeciklin je glicilciklinski antibiotik, ki zavira sintezo beljakovin z vezavo na ribosomsko podenoto 30S in deluje bakteriostatično. In vitro podatki kažejo aktivnost proti CD, uporabo intravenskega tigeciklina so proučevali v opazovalnih raziskavah. Glede na te podatke tigeciklin predstavlja terapevtsko možnost pri hudih oblikah okužb s

CD. Uporabi se polnilni odmerek 100 mg in v nadaljevanju 50 mg na 12 ur (6, 14).

4.6 Fekalna transplantacija

Fekalna transplantacija mikrobiote (FMT) je postopek presaditve mikrobiote iz gostitelja v prejemnika. Črevesna mikrobiota je bistvenega pomena za funkcionalnost prebavnega trakta in človeškega telesa širše. Zaradi epidemije okužb s CD in naraščajočega izziva zdravljenja ponavljajočih okužb je FMT postala sprejemljiva možnost zdravljenja. FDA je že leta 2013 FMT sprejela kot možnost zdravljenja okužbe s CD, ko so druge možnosti izčrpane. S tehnološkim razvojem FMT je ta ponekod že postala uveljavljena klinična praksa. Pomembni koraki so bili standardizacija izbire darovalcev in ohranitev darovalčeve mikrobiote z zamrzovanjem. Pripravki FMT se lahko jemljejo peroralno v obliki liofiliziranih ali zmrznjenih pripravkov ali se aplicirajo neposredno z endoskopskim posegom (kolonoskopija). Uporaba se priporoča pri posameznikih z večkratno ponovitvijo okužbe ali zelo hudim kliničnim potekom. Uporaba FMT ima tudi nekaj zadržkov, zaskrbljujoča je možnost prenosa okužb ali prenosa genov z zapisom odpornosti proti antibiotikom, prav tako pa so zaskrbljujoči morebitni dolgoročni učinki na metabolizem in imunski sistem (6, 15).

4.7 Uporaba probiotikov

Probiotiki so živi mikroorganizmi, ki naj bi kolonizirali in normalizirali prizadeto črevesno sluznico. Rast patogenih mikroorganizmov naj bi onemogočili s tvorbo presnovkov, ki so toksični za patogene bakterije, s tvorbo protimikrobnih snovi (bakteriocinov), s tekmovanjem s patogenimi bakterijami za hranilne snovi in preprečevanjem kolonizacije drugih potencialno patogenih mikroorganizmov. Velika randomizirana klinična raziskava PLACIDE je pokazala, da pripravki z laktobacili in bifidobakterijami nimajo vpliva na pojav okužbe s CD pri bolnikih na terapiji z antibiotiki (16). V Cochranovem pregledu literature so sicer pokazali, da so probiotiki učinkoviti pri preprečevanju okužbe s CD pri posameznikih, kjer je tveganje za pojav s CD povezane driske višje od 5 %, kar pa ni reprezentativno za klinično prakso (17). Poleg tega je interpretacija teh podatkov zahtevna, saj so bili uporabljeni različni pripravki probiotikov. Smernice Evropskega združenja za klinično mikrobiologijo in infekcijske bolezni (ang. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID) in Ameriško združenje za gastroenterologijo (ang. *American College of Gastroenterology*, ACG) uporabo probiotikov z namenom preprečevanja okužbe s CD pri bolnikih, ki se zdravijo z antibiotiki, odsvetujejo. Enako velja pri bolnikih s ponavljajočimi okužbami s CD (6, 18). Uporaba probiotikov se glede na podatke iz posameznih poročil o primerih odsvetuje tudi pri kritično bolnih, imunsko oslabeledih bolnikih, bolnikih s centralnim venskim katetrom in bolnikih s strukturnimi boleznimi srca. Pri teh namreč ostaja bojazen zaradi možnosti okužbe krvi (6, 16).

LITERATURA

1. Mada PK, Alam MU. Clostridioides difficile infection. [Updated 2024 Apr 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431054/>
2. Pokorn M, Lejko Zupanc T. Driska, povezana z antibiotiki. In: Tomažič J: Infekcijske bolezni / Janez Tomažič in Franc Strle s sodelavci. 1. izd. - Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, 2014/2015, p. 344-347.
3. Chandrasekaran R, Lacy DB. The role of toxins in Clostridium difficile infection. FEMS Microbiol Rev. 2017 Nov 1;41(6):723-750. doi: 10.1093/femsre/fux048. PMID: 29048477; PMCID: PMC5812492.
4. Lamont JT., Kelly CP., Bakken JS. Clostridioides difficile infection in adults: Clinical manifestations and diagnosis. Dostopno na: <https://www.uptodate.com/> (Dostop: 24. 7. 2024)
5. Janežič S., Rupnik M. Pomen zunajbolnišničenag okolja za okužbe z bakterijo Clostridioides Difficile. In: Kotnik-Kevorkijan, Božena. 13. Bedjaničev simpozij. Univerzitetni klinični center, 2023.
6. Van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, Bouza E, Hristea A, Guery B, Krutova M, Norén T, Allerberger F, Coia JE, Goorhuis A, van Rossen TM, Ooijsaar RE, Burns K, Scharvik Olesen BR, Tschudin-Sutter S, Wilcox MH, Vehreschild MJGT, Fitzpatrick F, Kuijper EJ; Guideline Committee of the European Study Group on Clostridioides difficile. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for Clostridioides difficile infection in adults. Clin Microbiol Infect. 2021 Dec;27 Suppl 2:S1-S21. doi: 10.1016/j.cmi.2021.09.038. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34678515.
7. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Vancocin matrigel capsules 125 mg. Dostopno na: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/223/smpc> (Dostop: 3.8.2024)
8. Beovič B, Čížman M. Sečila in rodila. Dostopno na: <https://www.quibaguide.com/> (Dostop: 29.7.2024)
9. Lamont JT., Kelly CP., Bakken JS. Clostridioides difficile infection in adults: Treatment and prevention. Dostopno na: <https://www.uptodate.com/> (Dostop: 24. 7. 2024)
10. Giacobbe, D.R.; Vena, A.; Falcone, M.; Menichetti, F.; Bassetti, M. Fidaxomicin for the Treatment of Clostridioides difficile Infection in Adult Patients: An Update on Results from Randomized Controlled Trials. Antibiotics 2022, 11, 1365. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11101365>
11. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Dificlir 200 mg filmsko obložene tablete. Dostopno na: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm?SearchView](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView) (Dostop: 3.8.2024)

12. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje. Dostopno na:
[http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm?SearchView](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView)
(Dostop: 3.8.2024)
13. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Efloran 400 mg tablete. Dostopno na:
[http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm?SearchView](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView)
(Dostop: 3.8.2024)
14. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. TYGACIL 50 mg prašek za raztopino za infundiranje. Dostopno na:
[http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm?SearchView](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView)
(Dostop: 3.8.2024)
15. Gu X, Lu Q, Zhang C, Tang Z, Chu L. Clinical Application and Progress of Fecal Microbiota Transplantation in Liver Diseases: A Review. *Semin Liver Dis.* 2021 Nov;41(4):495-506. doi: 10.1055/s-0041-1732319. Epub 2021 Jul 14. PMID: 34261137; PMCID: PMC8492191.
16. Allen SJ, Wareham K, Wang D, Bradley C, Hutchings H, Harris W, et al. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2013;382:1249e57.
17. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, Lo CK, Beardsley J, Mertz D, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;12:Cd006095.
18. Kelly, CR., Fischer M, Allegretti, JR., LaPlante K., Stewart DB., Limketkai, BN., Stollman, NH. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of *Clostridioides difficile* Infections. *The American Journal of Gastroenterology* 116(6):p 1124-1147, June 2021. | DOI: 10.14309/ajg.0000000000001278

IZZIVI OBVLADOVANJA BOLEČINE NA ODDELKU ZA GINEKOLOŠKO ONKOLOGIJO – KDAJ IZBRATI NSAR IN KDAJ NE?

***Pain management challenges in the Department of
Gynecological Oncology – when to choose NSAIDs and
when not?***

Suzana Gregorinčič, mag. farm., spec. klin. farm.

POVZETEK

Bolečina bolnikov z rakom je specifična in se v mnogočem razlikuje od bolečin bolnikov brez rakave bolezni. Lahko je kronična ali akutna, lahko tudi kombinacija obeh. Je posledica bremena bolezni same, zdravljenja s kemoterapijo in radioterapijo ter operativnega zdravljenja raka. V prispevku se bomo osredotočili na akutno bolečino, predvsem tisto, ki se pojavi po operativnem posegu in ki lahko, če ni ustrezno obvladana, neugodno vpliva na okrevanje bolnika. Predstavili bomo izzive izbire ustreznega analgetika za bolnice na Oddelku za ginekološko onkologijo, ki imajo v večini primerov ob raku tudi druge spremljajoče bolezni in stanja.

ABSTRACT

The pain experienced by cancer patients is specific and differs in many ways from the pain of patients without cancer. It can be chronic or acute, or even a combination of both. This pain

results from the burden of the disease itself, chemotherapy, radiotherapy, and surgical treatment of cancer. In this article, we will focus on acute pain, particularly the pain that occurs after surgical procedures and which, if not properly managed, can negatively affect the patient's recovery. We will present the challenges of selecting the appropriate analgesic for patients in the Gynecologic Oncology Department, most of whom have other comorbidities and conditions in addition to cancer.

1. UVOD

Definicija bolečine po International Association for the Study of Pain (IASP) je opredeljena kot neprijetno zaznavno in čustveno doživetje, povezano z dejansko ali verjetno poškodbo tkiva. Občutenje bolečine je osebna izkušnja, na katero v različni meri vplivajo biološki, psihološki in socialni dejavniki, zato jakost bolečine ni odvisna samo od aktivnosti senzoričnih nevronov (1).

Bolečina, povezana z rakom, ki jo doživljajo onkološki bolniki, se razlikuje od bolečine, ki jo doživljajo bolniki brez malignih obolenj. Je lahko tako akutna kot kronična. Akutna bolečina je opredeljena kot bolečina, ki traja manj kot 3 mesece. Če vztraja dlje, jo opredelimo kot kronično (2).

Akutna bolečina je posledica bodisi onkološkega obolenja samega, zdravljenja s kemoterapijo ali radioterapijo ter operacije zaradi onkološkega obolenja (3).

Mehanizem prehoda iz akutne v kronično bolečino še vedno ni dobro razumljen, vendar je pomembno razlikovati med

njima, ker sta tako patofiziologija kot pristop k zdravljenju različna in tudi smernice zdravljenja so različne (3).

Cilj obvladovanja bolečine je po National Comprehensive Cancer Network (NCCN) smernicah prikazani v t.i. 5 A:

- **Analgesia** (olajšanje bolečine): zmanjšanje bolečine do sprejemljive ravni.
- **Activities of daily living** (vsakodnevna običajna aktivnost): pomoč pri ohranjanju oz. izboljšanju sposobnosti opravljanja vsakodnevnih opravil.
- **Adverse effects** (neželeni učinki): obvladovanje ali zmanjšanje neželenih učinkov zdravil in zdravljenja.
- **Aberrant drug-related behavior** (neustrezno vedenje, povezano z zdravili): spremljanje in obvladovanje morebitnega neustreznega jemanja zdravil, ki lahko vodi v zasvojenost ali poslabšanje zdravstvenega stanja.
- **Affect** (čustva): izboljšanje čustvenega stanja in kakovosti življenja bolnikov, kar vključuje obvladovanje tesnobe, depresije ali drugih čustvenih težav, povezanih z bolečino.

2. VSEBINA

Na Oddelku za ginekološko onkologijo in onkologijo dojk se bolnice srečujejo s kronično in akutno bolečino. Večina jih najprej potrebuje ustrezno obravnavo akutne bolečine po operativnem posegu, predvsem zato, da se le-ta ne razvije v kronično in da po operaciji čimprej okreva. Slabo obvladana pooperativna bolečina je razlog za slabše klinične izide, ki se zaradi povečanja vnetnih citokinov kažejo kot

zapleti srčno žilnega sistema in dihal, v kasnejši mobilizaciji bolnic, podaljšani hospitalizaciji, motnjah spanj in psihološkem stresu. Po nekaterih eksperimentalnih raziskavah je zaradi povečane koncentracije kateholaminov in vnetnih faktorjev med operacijo olajšano razsejanje krožečih rakavih celic v oddaljene organe ter pojav mikrometastaz (4).

Mehanizem rakave bolečine ni popolnoma razumljen in je verjetno povezan tako z okvaro tkiva kot s pospešenim izločanje citokinov. Lokalna okvara tkiva se pojavi zaradi tumorske proizvodnje proteaz, ki poškodujejo sosednja tkiva, jih nekako »pretrgajo« in omogočijo širitev rakavih celic v sosednja tkiva.

V mikrookolju raka poteka signalizacija in komunikacija med rakavimi celicami, imunskim sistemom ter perifernim in centralnim živčnim sistemom. Snovi, ki jih proizvajajo rakave celice, spodbujajo migracijo imunskih celic in rast živcev v tumor. Imunske celice pri infiltraciji v tumor tudi same proizvajajo snovi, ki izločajo nevro-modulatorje in okvarjajo tkiva. Nevromodulatorji vodijo do senzibilizacije in aktivacije perifernih nevronov in prekomernega izločanja nociceptivnih posrednikov v hrbtenjači in s tem povečajo bolečinski signal (3).

V tabeli 1 so povzete vrste težav, povezanih z bolečino v ginekološki onkologiji in strategije za obvladovanje le-teh.

Tabela 1: Vrste težav/strategije za obvladovanje bolečine (3).

Bolečina, povezana z rakom	Akutna bolečina zaradi posega	Bolečina, povezana s kemoterapijo	Kronična bolečina
Rešitev: Čim hitrejšje zdravljenje raka (operacija, obsevanje, kemoterapija)	Rešitev: Izvajanje izboljšanih poti okrevanja (ERAS)	Rešitev: Zgodnja zaznava simptomov nevropatije med zdravljenjem s kemoterapijo za preprečitev s kemoterapijo izzvane periferne nevropatije (CIPN)	Rešitev: Multimodalni pristop za obvladovanje kronične bolečine
Nadzorovana uporaba opioidov s pogostim ocenjevanjem potreb	Nadzorovana uporaba opioidov (www.opioidprescriber.info)	Razmislje o uvedbi SSAR ali SRNis (npr. duloksetina)	Izogibanje uvedbe opioida kot samostojnega analgetika
Zdravljenje simptomov z zdravili (dispneja, slabost, depresija)	Povečana uporaba neopioidnih strategij obvladovanja bolečine (NSAR, paracetamol, gabapentin, epiduralna anestezija)	Uporaba opioidov kot »zadnje možnosti« s pogostim ocenjevanjem potreb	Terapija, prilagojena posamezniku po opredelitvi vzroka bolečine
Vedenski in kognitivni ukrepi (hipnoza, meditacija, joga)	Predoperativni pogovor za določitev realnih ciljev nadzora bolečine	Razmislje o uvedbi NSAR za kostno bolečino, povezano z uvedbo G-SCF (npr. filgrastima)	Napotitev k ustreznemu timu za obvladovanje simptomov, kot je palativni tim
Vključitev anesteziološke obravnave ob pojavu neobvladljive bolečine (npr. uvedba epiduralne anestezije)			Razmislje o izdelavi »pogodbe o bolečini« in uporabi programov za nadzorovanje bolečine

Akutna rakava bolečina ima lahko različne vzroke:

1) Akutna bolečina zaradi raka in neoperativnega zdravljenja raka ter njeno obvladovanje

Zaradi etičnih dilem pri preučevanju bolečine bolnikov z rakom je število raziskav omejeno, priporočila pa imajo redko stopnjo evidence 1 A. Smernice obvladovanja akutne bolečine temeljijo večinoma na posamičnih praksah in smernicah za zdravljenje ne-rakave bolečine.

1.1 Uporaba opioidov

Kvalitetnih študij glede uporabe opioidov za zdravljenje akutne bolečine bolnikov z rakom je malo. V Cochrane zbirki ugotavljajo, da sta »obseg in kvaliteta dokazov o uporabi opioidov za zdravljenje akutne rakave bolečine nizka« (2). Kljub temu pa mnogi strokovnjaki in zdravstvene organizacije še vedno uporabljajo opioide v prvi liniji zdravljenja bolečine. V klinični praksi so se opioidi sicer izkazali za učinkovita zdravila v zdravljenju akutne bolečine, je pa zdravljenje z njimi povezano tudi z izrazitimi neželenimi učinki, kot so zaspanost, suha usta, anoreksija in zaprtje.

1.2 Uporaba neopiodnih zdravil

Po WHO lestvici je za 1. stopnjo - blago bolečino povezano z rakom priporočena uporaba nesteroidnih protirevmatičnih zdravil (NSAR) in paracetamola, medtem ko so za zdravljenje zmerne bolečine (2 stopnja) neopiodna zdravila samo dodatek šibkim opioidom (5). Sistematični pregled 11 študij v Cochrane podatkovni zbirki je pokazal, da zanesljivih dokazov o ustreznem učinku samo neopiodov

pri zmerni ali hudi bolečini rakavih bolnikov sicer ni, je pa nekaj šibkih dokazov, da je manjša skupina bolnikov dosegla lajšanje zmerne ali hude bolečine z uporabo NSAR (6). Rak in zdravljenje raka s kemoterapijo lahko povzroči poškodbo živčnih končičev, kar vodi do nevropatske bolečine, ki je zelo težko obvladljiva samo z opioidnimi analgetiki. Tako WHO kot NCCN priporočata dodati katero od zdravil iz skupine tricikličnih antidepresivov antiepileptikov (gabapentin in pregabalin), lokalnih anestetikov, antidepresivov iz skupine selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI) in ketamin. Najbolj proučevana sta gabapentin in pregabalin, za ostale skupine zdravil so podatki bolj skopi (2).

1.3 Nefarmakološki ukrepi

So zelo pomembni pri obvladovanju bolečine pri raku, saj velika večina bolnikov trpi zaradi motenj razpoloženja in ostalih psihosocialnih motenj, kar prispeva k bolnikovemu dožemanju bolečine.

Pomembne so zgodnja vključitev v psihoterapijo, pa tudi postopki integrativne medicine kot so hipnoza, akupunktura, nevrostimulacija, ultrazvočna stimulacija ipd.

2) Akutna pooperativna bolečina bolnic z rakom zaradi posega in njeno obvladovanje

Zdravljenje glavnine ginekoloških rakov zahteva tudi kirurško zdravljenje, ki je večinoma zelo uspešno pri raku endometrija, raku materničnega vratu in vulve ter pri začetnih stadijih raka jajčnikov. Seveda pa kirurško zdravljenje povzroči dodatno bolečino, ki jo moramo predvideti in pravočasno ustrezno obravnavati (7).

Pooperativna bolečina je rezultat stimulacije tako visceralnih kot somatskih bolečinskih poti. Po poškodbi tkiv pri operaciji se sprostijo vnetni mediatorji, kot so bradikinin, serotonin, prostaglandini in citokini, kar stimulira nociceptorje, rezultat je pooperativna bolečina. V multimodalno analgezijo, ki pomeni kombinacijo več zdravil z različnimi prijemališči na bolečino, vključujemo učinkovine, ki delujejo tako na periferiji kot centralno. Opioidni analgetiki delujejo pretežno v centralnem živčnem sistemu in nimajo protivnetnih učinkov. Za zmanjšanje potrebe po opioidih in hitrejše okrevanje moramo nasloviti še protivnetno komponento bolečine (8).

Zdravljenje pooperativne bolečine je odvisno tudi od radikalnosti posega.

Pri minimalno invazivnih posegih, kot je npr. laparoskopska operacija, so bolečine po posegu mnogo manjše kot pri večjem posegu. Opioidi so osnova zdravljenja pooperativne bolečine, jih pa kombiniramo z NSAR, paracetamolom in po potrebi tudi z gabapentinoidi. Intravenska uporaba paracetamola se je izkazala za zelo učinkovito, priporočena pa je čim hitrejša prevedba na peroralne farmacevtske

oblike. Sočasno se v terapijo dodajajo še peroralni NSAR, kot so ketoprofen, ibuprofen, naproksen in diklofenak, pri čemer upoštevamo tudi profil neželenih učinkov.

Pri večjih posegih, kot je na primer odprta abdominalna operacija za zmanjšanja tumorja, operater praviloma zmanjša velikost tumorja na manj kot 1 cm in običajno izvede tudi odstranitev prizadetega organa. Ta poseg zahteva sredinsko laparotomijo preko velikega navpičnega reza, kar ima za posledico močno pooperativno bolečino, ki predstavlja velik izziv za zdravljenje (7). Tudi pri večjih posegih se po operaciji uporablja multimodalna analgezija, torej opioidu dodamo NSAR, paracetamol in gabapentinoide. V metaanalizi ginekoloških operacij z vključenimi 891 bolnicami, ki so imele odprto abdominalno operacijo, se je pokazala značilno zmanjšana potreba po morfinu, če so v multimodalni analgeziji uporabili gabapentin. Zaradi večje invazivnosti tovrstnih posegov in hujše pooperativne bolečine ostajajo opiodi zdravila izbora, v večini primerov jih aplicirajo v obliki epiduralne analgezije ali intravenske analgetične terapije. Neopiodna zdravila prav tako apliciramo parenteralno; paracetamol še do 5 dni po operaciji ter od NSAR ketorolak. V isti raziskavi so ugotovili, da je tudi uporaba NSAR zmanjšala uporabo morfina v prvih 24 urah, zmanjšala sta se slabost in bruhanje, prav tako so bolnice hitreje okrevale in so bile prej odpuščene domov (7).

Tabela 2: Izzivi uvedbe učinkovite multimodalne analgezije za lajšanje pooperativne bolečine pri bolnikih z rakom (4).

Dejavniki povezani z bolnikom	Dejavniki, ki niso povezani z bolnikom
Preooperativne bolečine (npr. s kemoterapijo povezana nevropatija)	Napačne informacije izvajalca zdravstvene oskrbe (osebja, ustanove)
Bolnikove sočasne bolezni (npr. ledvična okvara)	Neustrezna usposobljenost osebja
Kontraindikacije za regionalno analgezijo npr. trombocitopenija	Pomanjkljiva infrastruktura (oprema, osebje, informacijski sistemi itd.)
Bolnikove želje	Pomanjkanje zdravil
Alergije na zdravila	
Kronična uporaba opioidov	
Obsežen kirurški poseg, npr. torakoabdominalni rez	

Neopiodni analgetiki, ki se najpogosteje uporabljajo v multimodalni pooperativni analgeziji so paracetamol, metamizol in NSAR. Za razliko od opioidov delujejo analgetično centralno in periferno.

Paracetamol ima analgetični in antipiretični učinek, nima pa protivnetnega. Čeprav je bil odkrit že v 19. stoletju, njegov mehanizem delovanja še vedno ni popolna razjasnjen. Najverjetneje deluje tako, da inhibira sintezo prostaglandinov v hipotalamusu. Ena od hipotez je tudi, da inhibira encim COX-3, ki bi lahko bil vpleten v posredovanje bolečine (9).

V terapevtskih odmerkih ima malo neželenih učinkov. Največji dnevni odmerek je 4 g (oz. 3 g pri bolnikih z dejavniki tveganja) razdeljen na 4 odmerke. Metabolizira se v jetrih, nastajajo pretežno netoksični metaboliti, le približno 5 % se ga presnovi v toksični metabolit N-acetil-p-benzokinonimin (NAPKI), ki pa se veže na glutation in nadalje pretvori v netoksične produkte. Če telo zaradi previsokega odmerka ali majhne zaloge glutationa (npr. stradanje, zloraba alkohola) ni sposobno pretvorit NAPKI, je možna zastrupitev s paracetamolom. Ostali toksični učinki so manj verjetni. Odkar je na voljo paracetamol tudi v parenteralni obliki, je njegova uporaba v pooperativnem zdravljenju akutne bolečine še bolj učinkovita. Dodatek paracetomola k NSAR je pokazal izboljššan analgetični učinek, prav tako se ob dodatku paracetomola do 20 % zmanjša potreba po opioidih (9).

Metamizol je prav tako kot paracetamol analgetik antipiretik, sodi v skupino fenazonov. Ima tudi šibek protivnetni učinek. Tudi pri metamizolu mehanizem delovanje ni popolnoma jasen. Predlagan mehanizem predvideva, da inhibira COX-3 izoencim in centralno zmanjšuje občutek za bolečino ter zavira sintezo prostaglandinov na periferiji. Pripisujejo mu tudi spazmolitični učinek, vendar tudi ta mehanizem ni razjasnjen. Del njegovega analgetičnega delovanja naj bi bile tudi interakcije z endogenimi opioidi in kanabinoidi (10).

Glede neželenih učinkov ter vplivov na ledvično funkcijo, pojav razjed, krvavitvev in vpliva na srčno žilne dogodke naj bi imel ugodnejši profil kot neselektivni NSAR.

Konijnenbelt-Peters in sodelavci so metamizol primerjali z NSAR glede pojavnosti teh neželenih učinkov.

Podobno kot neselektivni NSAR naj bi metamizol zaradi delne COX-1 inhibicije povečeval tveganje za razjede in krvavitve v prebavnem traktu, kar se v klinični praksi ni potrdilo, pač pa se je uporaba metamizola v ekvivalentnih odmerkih izkazala kot varnejša od klasičnih NSAR (11). Razlog za to še zaenkrat ni pojasnjen. Prav tako ni jasno, ali bi bolniki, ki imajo večje tveganje za pojav ulkusa ali krvavitve v GI traktu ob jemanju NSAR, imeli korist od dodatka zaviralca protonske črpalke (ZPČ) terapiji z metamizolom.

V isti raziskavi so preučevali tudi morebiten negativen vpliv metamizola na ledvično funkcijo, ki je pogost neželeni učinek klasičnih NSAR. Kot COX inhibitor bi tudi metamizol teoretično lahko poslabšal ledvično funkcijo. Ugotovili so, da kljub COX inhibiciji metamizol pri zdravih posameznikih ni pokazal negativnega vpliva na ledvice oz. so o poslabšanju ledvične funkcije poročali samo sporadično. Na osnovi obstoječih podatkov so sklepali, da je metamizol relativno varno zdravilo, kar se tiče ledvične funkcije bolnikov brez že obstoječe ledvične okvare ali srčnega popuščanja. Niso pa uspeli pridobiti podatkov o bolnikih z ledvično okvaro oz. o bolnikih, kjer so NSAR predhodno povzročili poslabšanje ledvične funkciji (11).

Vpliv na srčno žilne dogodke pri metamizolu ni pričakovan, ker podobno kot klasični NSAR ne deluje selektivno na COX-2. Raziskovalci pri pregledu podatkov niso zasledili povečanja srčno žilnega tveganja za metamizol (11).

Pri obvladovanju bolečine pri bolnikih z rakom se je izkazal kot superioren glede na placebo in enako učinkovit kot NSAR, v visokih odmerkih (3 x 2 g/dan) pa enakovreden morfinu peroralno v odmerku 60 mg/dan (10); v odmerku 500 mg je pri 70 % bolnikov olajšal bolečino za vsaj 50 % za 4-6 ur, kar je primerljivo s klasičnimi NSAR (11). Po peroralni aplikaciji je maksimalna koncentracija dosežena v 1,2 do 2 urah.

Raziskovalci v članku (10) ugotavljajo, da v klinični praksi metamizol sam ali v kombinaciji z opioidi učinkovito blaži bolečino bolnikov z rakom, ima pa tudi ugodnejši profil od klasičnih NSAR glede neželenih učinkov.

Glavna pomanjkljivost metamizola je premalo zanesljivih podatkov o varnosti. Najresnejši znan neželen učinek je agranulocitoza, zaradi česar je bil umaknjen iz tržišč v ZDA, skandinavskih deželah in v Združenem kraljestvu. Medtem je v ostalem delu Evrope in delu Južne Amerike med najpogosteje uporabljanimi analgetiki. Na Švedskem so v letih 1995-1999 objavili podatke o pojavnosti agranulocitoze 1 primer na 3000 primerov, na drugi strani pa je zadnja raziskava iz l. 2015 Huber et al. objavila podatek, da je incidenca z metamizolom povzročene agranulocitoze 0,96 (95 % CI, 0,95-0,97) na milijon ljudi na leto, kar kaže na izrazito nasprotujoče si podatke. Kljub temu nevarnosti za pojav agranulocitoze ne smemo zanemariti.

Ravno zaradi pomanjkljivih podatkov avtorji raziskave svetujejo previdnost pri dolgotrajni uporabi metamizola, vsekakor pa ima svoje mesto pri pooperativnem obvladovanju bolečine krajši čas oz. pri bolnikih, za katere

katerih so klasični NSAR manj primerni. Zaključujejo s tezo, da je metamizol pokazal dober analgetičen učinek z malo ali blagimi neželenimi učinki na prebavni trakt. Glede vpliva na ledvično funkcijo podatki še niso jasni, ker v študije niso bili vključeni bolniki z obstoječo ledvično okvaro, glede pojavnosti agranulocitoze pa so podatki nasprotujoči in zato menijo, da je trenutno znano tveganje manjše od koristi, če ga primerjamo z neželenimi učinki prevelike uporabe opioidov.

Menijo, da bi bilo smiselno raziskati uporabo pri bolnikih z dodatnim tveganjem, kot so bolniki z obstoječo ledvično okvaro ali s srčnim popuščanjem. Če bi raziskave potrdile večjo varnost pri zgoraj navedenih stanjih, bi lahko metamizol priporočili tudi za obvladovanje bolečine pri ranljivih bolnikih (11).

NSAR so že dolgo časa eno najpogosteje uporabljenih skupin zdravil. Njihovo delovanje je poznano: delujejo protibolečinsko in protivnetno tako pri akutni kot pri kronični bolečini. Ne predstavljajo tveganja za razvoj odvisnosti kot opioidi.

NSAR so zelo heterogena skupina: derivati salicilne kisline (acetilsalicilna kislina), indoli (indometacin), derivati očetne in propionske kisline (dikofenak, ketorolak, ibuprofen, naproksen, ketoprofen), oksikami (piroksikam, meloksikam), ki so vsi neselektivni, klasični NSAR ter selektivni koksibi. Večina NSAR so organske kisline z nizko konstanto disociacije (pK_a) in so se sposobni kopičiti v področju vnetja, za katerega je značilen kisel ph (12).

Razen acetilsalicilne kisline, ki v nižjih odmerkih ireverzibilno inhibira COX-1 in se v tem primeru uporablja v antiagregacijske namene, je mehanizem delovanja v celotni skupini enak: delujejo kot kompetitivni in revezibilni inhibitorji ciklooksigenaze (COX), s čemer zavrejo pretvorbo arahidonske kisline v prostaglandine, prostacikline in tromboksane (13).

Poznamo 2 glavni izoformi ciklooksigenaze: COX-1 in COX-2.

COX-1 je homeostatski encim, prisoten v prebavilih, trombocitih in ledvicah in sodeluje pri sintezi prostaglandinov. V prebavilih ima zaščitno vlogo v mukoznih celicah, sodeluje tudi v uravnavanju ledvične funkcije in funkcije trombocitov.

COX-2 izoforma je inducibilni encim, ki se izrazi predvsem v vnetnih stanjih in omogoča nastanek prostaglandina E₂, ki je posrednik vnetja, bolečine in vročine. Sodeluje v tudi pri ohranjanju normalne ledvične funkcije, kjer je vpleten v izločanje renina preko ledvičnih prostaglandinov, ki delujejo kot lokalni vazodilatatorji (12,14).

Kljub dokazani učinkovitosti NSAR pri obvladovanju pooperativne bolečine tudi pri operacijah zaradi raka oz. pri bolnikih z rakom, pa ne smemo spregledati neželenih učinkov teh zdravil. Ker se obseg zaviranja COX med različnimi NSAR razlikuje, se med sabo razlikujejo tako po želenih kot neželenih učinkih (15). Najbolj znani so neželeni učinki na gastrointestinalni trakt, srčno-žilni sistem in ledvice Vsi ti učinki so posledica načina delovanja NSAR.

Gastrointestinalni NU se kažejo kot dispepsija, slabost, razjede v prebavilih, krvavitve, diareja ali zaprtje. Odvisni so tako od odmerka kot od vrste NSAR. NSAR lahko povzročijo poškodbe na sluznici prebavil zaradi inhibicije nastanka zaščitnih prostaglandinov, prav tako s svojo kislinsko komponento omogočijo okolje, bolj dovzetno za površinsko erozijo sluznice. Tveganje je večje pri višjih odmerkih in hkratnem jemanju zdravil, ki že sama po sebi večajo tveganje za krvavitve: antidepressivi iz skupine SSRI, kortikosteroidi in neposredna peroralna antikogulantna zdravila (NOAK) (18).

Zaradi inhibicije sinteze prostaglandinov, ki delujejo zaščitno na sluznico gastrointestinalnega trakta, lahko pride do draženja in nastanka razjede v prebavilih (8). Ta učinek se generalno pripisuje vsem NSAR kot skupini, vendar lahko predvidevamo, da je bolj izražen pri NSAR z večjo stopnjo inhibicije COX-1 (ketoprofen, ibuprofen) in nekoliko manj pri tistih, ki izražajo večjo COX-2 inhibicijo (npr. ketorolak, piroksikam in naproksen) (16). Večina podatkov o tem tveganju sicer izhaja iz opazovalnih študij bolnikov, ki so jemali NSAR mnogo dlje (30 dni ali več), kot jim je bil predpisan za zdravljenje pooperativne bolečine (17).

Neželeni učinki na srčno žilni sistem so naslednji od faktorjev, ki ga ne smemo prezreti pri uporabi NSAR v pooperativnem obvladovanju bolečine. Inhibicija COX-2, ki je sicer dobrodošla zaradi protivnetnega delovanja pa po drugi strani vodi do večje pojavnosti srčno-žilnih dogodkov, ker je inhibiran tudi vazodilatatorni COX-2 učinek na arterije. V več študijah je dokazano, da imajo selektivni COX-2 inhibitorji (koksibi) večji vpliv na pojav srčno-žilnih

dogodkov, predvsem v obliki tromboembolij kot neselektivni NSAR. Pri neselektivnih NSAR se je izkazal za najvarnejšega naproksen (12,16). Prav tako lahko poslabšajo hipertenzijo, povzročijo hiperkaliemijo, hiponatriemijo in edeme, po nekaterih podatkih povečajo tudi tveganje za raka ledvic (15).

Pri bolnikih s povečanim srčno žilnim tveganjem, je treba skrbno spremljati krvni tlak in če se le-ta poveča ob začetku zdravljenja z NSAR, jih je treba ukiniti ali odmerik zmanjšati na najnižjega učinkovitega.

Posebej pozorni moramo biti na **neželene učinke NSAR na ledvično funkcijo**. V večji meri so posledica zaviranja sinteze prostaglandinov, ki imajo pomembno vlogo pri vzdrževanju ustrezne prekrvitve ledvic. Pooperativno tveganje za nastanek akutne ledvične okvare je večplastno (17). Pri operaciji prihaja do hemodinamskih sprememb, izgube krvi, emboličnih dogodkov, vnetja, bolniki lahko imajo že v osnovi slabšo ledvično funkcijo in vse to lahko poveča možnosti za akutno okvaro ledvic (ALO). Tveganje se izrazito poveča pri bolnikih, ki imajo predhodno vsaj zmerno okvarjeno ledvično funkcijo, medtem ko je pri predhodno normalni ledvično funkciji to tveganje manjše (16).

Bolj ogroženi so tudi bolniki, ki imajo srčno popuščanje, bolniki ki hkrati jemljejo diuretike, ACE zaviralce, bolniki s hiperkalcemijo, bolniki, ki bruhamo ali imajo drisko. Pri bolnikih starejših od 65 let je ogroženost za nastanek ALO povečana ne glede na ocenjeno glomerulno filtracijo in hkratno jemanje ACE zaviralcev ali diuretikov.

Tabela 3: Stanja povezana s tveganjem za ALO, ki jih jemanje NSAR lahko poslabša.

Izguba volumna: bruhanje, driska, sepsa, krvavitev
Zdravila: diuretiki, ACE zaviralci, ARBs, zaviralci kalcinevrina
Ciroza
Srčno popuščanje
Nefrotski sindrom
Huda hiperkalcemija
Kronična ledvična bolezen
Stenoza renalnih arterij
Starost nad 65 let

Povzeto po UpToDate 2024 (15)

(Courtesy of Randy Luciano, MD, PhD, and Mark A Perazella, MD, FACP)

Naše izkušnje

Na oddelku za Ginekološko onkologijo in onkologijo dojk se za pooperativno bolečino uporabljajo opioidi skupaj z vsemi zgoraj naštetimi neopioidnimi zdravili, kombinacije so odvisne od invazivnosti operacijskega posega. Takoj po posegu je zdravilo izbora parenteralno opioidno zdravilo (piritramid) z dodatkom paracetamola in metamizola intravensko. Sledi prehod na peroralno terapijo, ki jo bolnice dobijo v rednih časovnih razmakih.

Pri težje obvladljivi bolečini v prvih 24h urah po operaciji se uvede tudi infuzija kombinacije diklofenak/orfenadrin.

V peroralni terapiji se uporablja kombinacija paracetamola 1 g/6 -8 ur in naproksena 550 mg/12 ur in/ali metamizola 500 mg - 1g na 6-8 ur.

Najpogosteje uporabljan klasični NSAR za peroralno uporabo je naproksen, občasno tudi diklofenak in ketoprofen, vendar v mnogo manjši meri.

Na oddelku za Ginekološko onkologijo in onkologijo dojk vsaj tretjina bolnic jemlje antidepresiv v svoji redni terapiji ali pa jim je bil zaradi psihičnega stanja ob boleznih predpisan pred kratkim. V glavnem so predpisani antidepresivi iz skupine selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI) sertralin, citalopram, escitalopram, paroksetin ter duloksetin iz skupine zaviralcev ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI). Ta zdravila že sama po sebi lahko povzročijo tveganje za krvavitev iz GIT in možgansko krvavitev, NSAR pa to tveganje še povečajo (15,18).

Prav tako imajo bolnice na našem oddelku zaradi internističnih obolenj (npr. atrijske fibrilacije) v svoji terapiji tudi NOAK, ki zaradi svojega, seveda terapevtskega učinka, skupaj z NSAR dodatno večajo tveganje za krvavitev. Poveča se lahko tveganje za krvavitve zaradi neposrednega vpliva na trombocite na način, da zavirajo njihovo delovanje v smislu zmanjšanja adhezije in agregacije.

V raziskavi (18) so opazovali povečan pojav krvavitev ob kombinaciji NSAR in /ali SSRI z NOAK. Raziskava ni posebej obravnavala posameznih NOAK, posameznih NSAR ali posameznih SSRI, prav tako niso obravnavali različnih odmerkov. Kljub temu je bil zaključek, da je ob kombinaciji NSAR z SSRI ali NOAK oz. z obojimi hkrati treba skrbno spremljati bolnika, ker je tveganje za krvavitev večje. Priporočajo tudi, da se pri kombinaciji NSAR in SSRI ob

uvajanju NOAK uvedejo tudi zaviralci protonske črpalke (ZPČ) za zaščito želodčne sluznice (18) .

Čeprav poznamo možnosti srčno-žilnih, gastrointestinalnih in ledvičnih zapletov ob NSAR, se v praksi pogosto izkaže, da se tveganje premalo upošteva. Smiselno bi bilo upoštevati vsaj nekaj osnovnih stanj ali bolezni, pri katerih se je NSAR bolje izogniti: pri rezistentni hipertenziji, ki je slabo obvladana, pri visoki srčno žilni ogroženosti, ter pri bolnikih s hudo ledvično okvaro oz. z zmerno, če hkrati prejemajo inhibitorje angiotenzinske konvertaze (ACEI) ali zaviralce angiotenzinskih receptorjev (ARB) in diuretike (19). Pred uvedbo NSAR bi bilo priporočljivo meriti krvne tlake in preveriti ledvično funkcijo. Če se zdravljenju z NSAR ne moremo izogniti, se kot zdravilo izbora priporočata naproksen ali celekoksib. Slednji se sicer na Oddelku za ginekološko onkologijo in onkologijo dojk ne uporablja. Pri pojavu želodčnih težav se po potrebi uvajajo ZPČ, morajo se pa uvesti že pri zmernem tveganju za nastanek razjede prebavil. Pri jemanju NSAR je potrebno redno merjenje krvnega tlaka pri bolnicah, ki imajo zdravljeno hipertenzijo, četudi je jemanje kratkotrajno. Prav tako se priporoča redno spremljanje ledvične funkcije, spremljanje pojava edemov oz. povečanje telesne mase zaradi otekanja. Smiselno bi bilo tudi spremljanje krvne slike zaradi pojava anemije, ki je lahko posledica krvavitve iz GI trakta ob jemanju NSAR (19).

3. ZAKLJUČEK

Na Oddelku za ginekološko onkologijo in onkologijo dojk se zdravijo bolnice, ki imajo razen rakave bolezni še druge pridružene bolezni, za katera jemljejo terapijo. Bolnice so v vsaj polovici primerov starejše od 70 let, s poslabšano ledvično funkcijo, pogosto s sladkorno boleznijo in s povečano srčno-žilno ogroženostjo. Zato imajo v stalni terapiji zdravila za zdravljenje hipertenzije, antidepresive in antikoagulantna zdravila. Ob uvedbi NSAR za zdravljenje bolečine, predvsem pooperativne akutne bolečine, je zato potrebna posebna pozornost. Kljub temu, da je običajno zdravljenje akutne bolečine kratkotrajno, se lahko neželeni učinki zdravil v stalni terapiji ob dodatku NSAR povečajo oz. stopnjujejo.

Za paracetamol vemo, da je varnejša alternativa NSAR zaradi bolj ugodnega profila neželenih učinkov, vendar včasih ne zadostuje za obvladovanje pooperativne bolečine. Ali je morda metamizol enako varna alternativa pri nezadovoljivi analgeziji s paracetamolom oz. dodatek k terapiji s paracetamolom, namesto klasičnih NSAR? Študije si niso enotne, vendar se je v klinični praksi izkazal za učinkovito in varno možnost (11).

Vsekakor je pomembno skrbno pretehtati vse možnosti obvladovanja pooperativne bolečine in drugih bolečin povezanih z zdravljenjem raka pri vsaki bolnici individualno ter zagotoviti tako varnost kot tudi učinkovitost analgetične terapije.

LITERATURA

1. IASP, IASP Terminology [internet]. Washington, D.C.: International Association for the Study of Pain; c 2024 [citirano 2024 Avg 20G. Dosegljivo na: <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>
 2. Swarm, R. A., Paice, J. A., Angheliescu, D. L., Are, M., Bruce, J. Y., Buga, S., Chwistek, M., Cleeland, C., Craig, D., Gafford, E., Greenlee, H., Hansen, E., Kamal, A. H., Kamdar, M. M., LeGrand, S., Mackey, S., McDowell, M. R., Moryl, N., Nabell, L. M., Nesbit, S., ... Gurski, L. A. (2019). Adult Cancer Pain, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, 17(8), 977–1007. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0038>
 3. Hacker, K. E., Reynolds, R. K., & Uppal, S. (2018). Ongoing strategies and updates on pain management in gynecologic oncology patients. *Gynecologic oncology*, 149(2), 410–419. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.01.034>
 4. Cata, J. P., Corrales, G., Speer, B., & Owusu-Agyemang, P. (2019). Postoperative acute pain challenges in patients with cancer. *Best practice & research. Clinical anaesthesiology*, 33(3), 361–371. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2019.07.018>
 5. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
 6. Derry, S., Wiffen, P. J., Moore, R. A., McNicol, E. D., Bell, R. F., Carr, D. B., McIntyre, M., & Wee, B. (2017). Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for cancer pain in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*, 7(7), CD012638. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012638.pub2>
 7. Patel, K., Shergill, S., Vadivelu, N., & Rajput, K. (2022). Analgesia for Gynecologic Oncologic Surgeries: A Narrative Review. *Current pain and headache reports*, 26(1), 1–13. <https://doi.org/10.1007/s11916-022-00998-z>
 8. Gupta, A., & Bah, M. (2016). NSAIDs in the Treatment of Postoperative Pain. *Current pain and headache reports*, 20(11), 62. <https://doi.org/10.1007/s11916-016-0591-7>
 9. Schug, S. A., & Manopas, A. (2007). Update on the role of non-opioids for postoperative pain treatment. *Best practice & research. Clinical anaesthesiology*, 21(1), 15–30. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2006.12.002>
 10. Gaertner, J., Stamer, U. M., Remi, C., Voltz, R., Bausewein, C., Sabatowski, R., Wirz, S., Müller-Mundt, G., Simon, S. T., Pralong, A., Nauck, F., Follmann, M., Radbruch, L., & Meißner, W. (2017). Metamizole/dipyrone for the relief of cancer pain: A systematic review and evidence-based recommendations for clinical practice. *Palliative medicine*, 31(1), 26–34. <https://doi.org/10.1177/0269216316655746>
-

11. Konijnenbelt-Peters, J., van der Heijden, C., Ekhart, C., Bos, J., Bruhn, J. and Kramers, C. (2017), Metamizole (Dipyrone) as an Alternative Agent in Postoperative Analgesia in Patients with Contraindications for Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Pain Pract*, 17: 402-408. <https://doi.org/10.1111/papr.12467>
12. Vostinaru O. Adverse Effects and Drug Interactions of the Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. V: *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs*. InTech; 2017. str. 17– 31. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.68198>
13. UpToDate: NSAIDs (including aspirin): Pharmacology and mechanism of action. UpToDate, Wolters Kluwer; c2024 [citirano 2024 avg 20]. Dosegljivo na: https://www.uptodate.com/contents/nsaids-including-aspirin-pharmacology-and-mechanism-of-action/print?search=nonselective%20nonsteroidal%20antiinflammatory%20drugs&topicRef=7991&source=see_link
14. Moore, N., Pollack, C., & Butkerait, P. (2015). Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Therapeutics and clinical risk management*, 11, 1061–1075. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S79135>
15. UpToDate. NSAIDs overview of adverse effects. UpToDate, Wolters Kluwer; c2024 [citirano 2024 Jul 20]. Dosegljivo na: https://www.uptodate.com/contents/nsaids-including-aspirin-pharmacology-and-mechanism-of-action/print?search=nonselective%20nonsteroidal%20antiinflammatory%20drugs&topicRef=7991&source=see_link
16. Weisman S. (2021). Naproxen for Post-Operative Pain. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences : a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe canadienne des sciences pharmaceutiques*, 24, 62–70. <https://doi.org/10.18433/>
17. Chang, R. W., Tompkins, D. M., & Cohn, S. M. (2021). Are NSAIDs Safe? Assessing the Risk-Benefit Profile of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use in Postoperative Pain Management. *The American surgeon*, 87(6), 872–879. <https://doi.org/10.1177/0003134820952834>
18. Lee, M. T., Park, K. Y., Kim, M. S., You, S. H., Kang, Y. J., & Jung, S. Y. (2020). Concomitant Use of NSAIDs or SSRIs with NOACs Requires Monitoring for Bleeding. *Yonsei medical journal*, 61(9), 741–749. <https://doi.org/10.3349/ymj.2020.61.9.741>
19. Szeto, C. C., Sugano, K., Wang, J. G., Fujimoto, K., Whittle, S., Modi, G. K., Chen, C. H., Park, J. B., Tam, L. S., Vareesangthip, K., Tsoi, K. K. F., & Chan, F. K. L. (2020). Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy in patients with hypertension, cardiovascular, renal or gastrointestinal comorbidities: joint APAGE/APLAR/APSDE/APSH/APSN/PoA recommendations. *Gut*, 69(4), 617–629. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319300>

VPLIV ZDRAVIL NA SINDROM SUHIH OČI

The impact of medications on dry eye syndrome

Ana Maja Bernhard, mag. farm.

POVZETEK

Bolezen suhega očesa je ena najpogostejših bolezní očesne površine. K njeni vse pogostejši razširjenosti pomembno prispevata staranje prebivalstva in sodoben način življenja. Po najnovejši definiciji bolezen suhega očesa opredelimo kot multifaktorsko bolezen očesne površine, ki se izraža z različnimi znaki in simptomi ter lahko pomembno vpliva na kakovost življenja bolnikov. Bolezen povzročijo spremembe ali nestabilnost solznega filma, zaradi različnih vzrokov, med drugim tudi jemanja zdravil. Skupine zdravil in mehanizmi, preko katerih povzročajo sindrom suhih oči, ter pristopi k optimizaciji terapije, bodo podrobneje obravnavani v članku.

ABSTRACT

Dry eye disease is one of the most common diseases affecting the ocular surface. Its increasing prevalence is significantly contributed to by the aging population and modern lifestyle. According to the latest definition, dry eye disease is a multifactorial disease of the ocular surface, characterized by various signs and symptoms, and it can significantly impact patients' quality of life. The disease is caused by changes or instability in the tear film due to various reasons, including

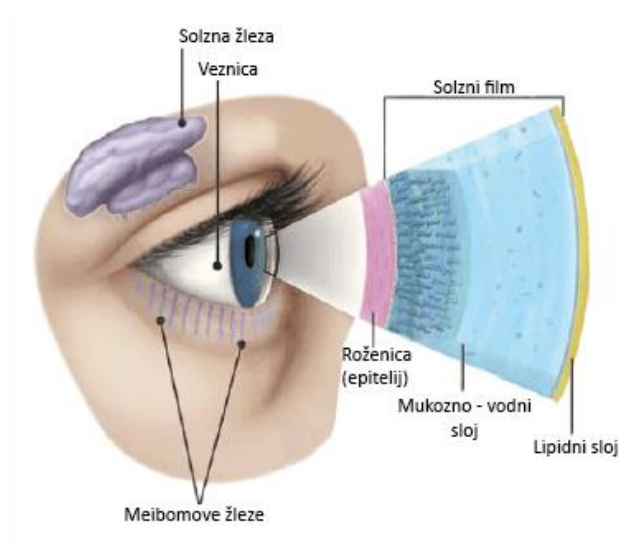
the use of medications. The groups of medications, the mechanisms through which they cause dry eye syndrome, and approaches to optimizing therapy will be discussed in detail in the article.

1. SOLZNI FILM

Za razumevanje sindroma suhega očesa je potrebno najprej razložiti vlogo in sestavo solznega filma. Solzni film je tanka tekoča plast, ki pokriva očesno površino. Njegove vloge so številne, od preskrbe s hranili, vlaženja, zaščite pred zunanjimi vplivi in bakterijskimi okužbami, do zagotavljanja gladke površine za lažji prehod svetlobe in vzdrževanje visoke kvalitete vida (1). Starejše definicije solzni film razdelijo v tri plasti: lipidno, vodno in mukozno. Nove smernice pa predlagajo dvoslojni model solznega filma, in sicer lipidni sloj in mukozno-vodni sloj (2). Solzni film je prikazan na sliki 1.

Notranja mukozna plast se nahaja tik ob roženici. Mucine, glavno sestavino plasti, tvorijo čašaste celice v veznici. Mucini preko glikokalisa »zasidrajo« vodno plast na epitelij roženice in tako poskrbijo, da se vodna plast enakomerno razporedi po očesni površini. Glikokalis služi tudi kot pregrada in preprečuje adhezijo patogenov (2). Vodno (srednjo) plast solznega filma izločajo solzne žleze, ki ležijo nad očesom. Predstavlja približno 90 % volumna solznega filma. Sestavljena je iz vode, neorganskih soli in glukoze. Vsebuje tudi različne imunoglobuline in glikoproteine za protimikrobno zaščito ter rastne faktorje, vitamine in elektrolite potrebne za zdravje očesne površine in

integriteto epitelija. Proste mucinske molekule v vodnem sloju dajejo solznemu filmu posebne reološke lastnosti (viskoelastičnost), ki so zaslužne za zmanjšano trenje pri zapiranju vek (2). Zunanji sloj solznega film predstavlja lipidna plast, sestavljena iz polarnih in ne-polarnih lipidov, ki jih izločajo Meibomove žleze. Polarni lipidi (ceramidi, fosfolipidi, cerebrozidi) se nahajajo v tanjšem, notranjem delu lipidne plasti med tem ko nepolarni lipidi (holesterol, trigliceridi, proste maščobne kisline) sestavljajo zunanjo, debelejšo plast lipidne plasti. Lipidna plast dodatno stabilizira solzni film s preprečevanjem izhlapevanja vodne plasti. Poskrbi tudi, da se solze zadržijo na očesni površini in se ne razlijejo preko roba veke (2).



Slika 1: Solzni film, prirejeno po (3).

Za normalno homeostazo solznega filma je potrebno nemoteno delovanje solznih žlez, očesne površine, vek ter senzornega, motoričnega in avtonomnega živčevja, ki delujejo kot funkcionalna enota. Spremembe v sestavi katerekoli od plasti solznega filma lahko vodijo v njegovo nestabilnost in znake suhega očesa (2).

2. SINDROM SUHIH OČI

Suho oko je večfaktorska bolezen očesne površine, za katero je značilen nestabilen solzni film, ki vodi v hiperosmolarnost (316-360 mOsm/L), ta pa povzroči okvaro očesne površine, in sicer neposredno in posredno preko sprožitve vnetja. Bolezen suhega očesa je globalni problem, saj prizadene kar sto milijonov ljudi po vsem svetu in je eden najpogostejših vzrokov za obisk oftalmologov in farmacevtov v lekarnah (4-6). Simptomi, ki najpogosteje spremljajo suho oko so skeleč, pekoč ali praskajoč občutek v očeh, občutek prisotnega tujka v očeh, suhe in utrujene oči, povečano solzenje in povečana občutljivost na svetlobo. Povečano je tudi nelagodje ob nošenju kontaktnih leč (6). Sindrom suhega očesa močno vpliva na bolnikovo življenje in ga ovira pri vsakodnevni aktivnosti. Pravočasen začetek zdravljenja je ključnega pomena, saj se lahko hitro pojavijo resni, težje obvladljivi zapleti, kot so vnetje očesa, razjede roženice in izguba vida.

Glede na primarni mehanizem nastanka razlikujemo med hiposekretornim (zmanjšana tvorba solz) in evaporativnim (povečano izhlapevanje solz) suhim očesom (4,7). Poznamo tudi suho oko »mešanega tipa« pri katerem gre za kombinacijo prevelikega izhlapevanja in pomanjkanja solz.

Najpogostejši tip suhega očesa je suho oko kot posledica prevelikega izhlapevanja solz. Zaradi nestabilnega lipidnega sloja je prisotno povečano izhlapevanje solznega filma ob normalnem delovanju solzne žleze oz. ob normalni produkciji solz. Eden najpogostejših vzrokov za evaporativni tip suhega očesa je disfunkcija Meibomovih žlez zaradi atrofije ali zapore izvodil. Atrofija se pojavi s starostjo in je lahko povezana z znižanim nivojem androgenov, povzroči pa jo lahko tudi uporaba določenih zdravil (2). Povečano izhlapevanje solz je lahko tudi posledica prereditnega režikanja in nošenja kontaktnih leč (8).

Nestabilen vodni sloj povzroča hiposekretorni tip suhega očesa. Hiperosmolarnost je povzročena z zmanjšanim izločanjem solz iz solznih žlez ob normalnem izhlapevanju z očesne površine. Vzrokov za manjše izločanje solzne žleze je več. Lahko gre za avtoimunske vnetje solzne žleze, Sjögrenov sindrom, ki je lahko primaren ali pa se pojavi v povezavi z drugimi boleznimi, predvsem z revmatoidnim artritismom in sistemskim eritematoznim lupusom. Suho oko, nepovezano s Sjögrenovim sindromom je posledica disfunkcije solzne žleze zaradi starosti ali v povezavi z zdravili (2,4).

3. Z ZDRAVILI POVZROČENA BOLEZEN SUHEGA OČESA

Zdravila lahko povzročijo bolezen suhega očesa preko različnih mehanizmov, bodisi zmanjšane nastajanja solz, vnetnih učinkov na žleze z zunanjim izločanjem, vplivom na refleksno izločanje solz ali neposrednega draženja zaradi izločanja zdravilne učinkovine v solze (9). Poročilo DEWS II iz leta 2022 vsebuje tabelo 171 zdravil, za katera je znano ali se sumi, da povzročajo ali poslabšajo suho oko. Potrebno je poudariti, da so si raziskave med seboj zelo nasprotujoče in da za številna zdravila ni neposrednih dokazov, da povzročajo suho oko (9). Nedavne raziskave ugotavljajo tudi, da so suhe oči pogosto posledica neustrezno zdravljenega primarne bolezni in ne zdravil, ki se uporabljajo za njihovo zdravljenje. Razumevanje natančne vloge zdravil v etiologiji bolezni je pomembno, saj lahko z prilagoditvijo terapije izboljšamo znake in simptome bolezni (10). Zaradi obsežnosti tematike bodo v članku obravnavane le nekatere skupine zdravil, ki lahko povzročajo suho oko.

3.1 ANTIHOLINERGIKI

Veliko sistemskih zdravil lahko spodbudi pojav simptomov bolezni suhih oči z zmanjšanjem izločanja bazalnih solz. Največja skupina teh zdravil so antiholinergiki, ki vključujejo nekatere antidepresive, antipsihotike, antispasmodike in antihistaminike. Antiholinergiki inhibirajo vezavo acetilholina na postsinaptične muskarinske M3 receptorje, s čimer zavirajo izločanje vodnega in mukoznega sloja solznega filma. Zmanjšan volumen in kvaliteta solznega filma povzročata njegovo nestabilnost (9,11).

Antidepresive povezujejo s simptomom suhega očesa v številnih študijah. Predvsem triciklični antidepresivi prve generacije imajo močno izraženo antiholinergično delovanje, medtem ko imajo novejšje generacije in skupine antidepresivov (z izjemo paroksetina, ki ima močnejše antiholinergično delovanje) manj izraženo ali pa sploh nimajo antiholinergičnega delovanja. Nekatere študije sicer niso dokazale vzročne povezave med antidepresivi in sindromom suhega očesa, ugotavljajo pa, da je lahko povezan s primarno boleznijo in ne z uporabo antidepresivov. Raziskave so sicer med seboj težko primerljive, ker uporabljajo različne odmerke antidepresivov (10,12).

V kliničnih študijah so preučevali povezavo med različnimi antipsihotiki in njihovimi antiholinergičnimi stranskimi učinki, najpogosteje v kontekstu suhih ust. Vendar pa ne moremo trditi, da bo antipsihotik, ki povzroča suha usta, povzročil tudi suhe oči, čeprav sta oba učinka posredovano preko M3 muskarinskih receptorjev (12). Več raziskav je sicer ugotovilo, da so bolniki, ki so v terapiji prejeli tipične antipsihotike ali imeli večkratno terapijo, pogosteje imeli suhe oči. Nekatere raziskave tudi ugotavljajo, da je tveganje za suho oko pri bolnikih, ki jemljejo antipsihotike, povezano z odmerkom, ne glede na to, ali gre za monoterapijo ali politerapijo. Bolniki s shizofrenijo, ki so jemali tipične antipsihotike, so imeli zmanjšano frekvenco mežikanja, kar je lahko še en vzrok za suhe oči pri teh bolnikih. To potrjuje, da sindrom suhih oči in uporaba antipsihotikov morda nista povezana oziroma sta lahko neodvisna dejavnika (13,14). Tudi uporaba litijevega karbonata in natrijevega valproata za zdravljenje bipolarne

motnje in daljša uporaba antipsihotikov je povezana z večjo verjetnostjo za suho oko (15).

Antispazmodiki so terapija prve izbire za zdravljenje prekomerno aktivnega sečnega mehurja in urgentne urinske inkotince (9). Delujejo tako, da zavirajo muskarinske receptorje M3, ki se nahajajo na detruzorju, gladki mišici stene mehurja. Ker se muskarinski receptorji M3 nahajajo tudi v solzni žlezi lahko antispazmodiki povzročijo suho oko (16). Dolgotrajno zdravljenje z antispazmodiki vpliva na večjo pojavnost in resnost simptomov suhega očesa (16). V raziskavah so ugotovili, da tako oksibutinin kot tolterodin zaradi antiholinergičnega delovanja izrazito zmanjšata izločanje solz (17). Raziskave o vplivu solifenacina na pojavnost suhih oči poročajo o manjši pojavnosti težav s suhimi očmi v primerjavi z ostalimi antiholinergiki. Nekatere raziskave uporabo solifenacina povezujejo s sindromom suhega očesa, medtem ko druge ugotavljajo, da solifenacin nima pomembnega kliničnega vpliva na suho oko (18).

Antihistaminiki so ena izmed najpogosteje izdanih skupin zdravil brez recepta v lekarnah. Medtem ko so antihistaminiki prve generacije močni muskarinski antagonisti imajo antihistaminiki druge in tretje generacije manj izrazito antagonistično delovanje na periferne muskarinske receptorje in manj izražene antiholinergične učinke. Antihistaminike pogosto uporabljamo skupaj z dekongestivi, ki preko mehanizma vazokonstrikcije zmanjšajo pretok krvi do solzne žleze, kar dodatno zmanjša izločanje solznega filma (12,19).

3.2 INHIBITORJI PROTONSKE ČRPALKE

Tudi inhibitorji protonske črpalke (IPČ) lahko povzročijo simptome suhega očesa. Natančni mehanizem še ni poznan, najverjetneje pa dolgotrajna uporaba zmanjša absorbcijo vitamina B12 (9). Pomanjkanje vitamina B12 je povezano z očesno bolečino in hudim sindromom suhega očesa (22).

3.3 ANTIHIPERTENZIVI

Večja skupina zdravil, ki povzroča sindrom suhega očesa so tudi antihipertenzivi, med njimi v največji meri beta blokatorji in diuretiki. Beta blokatorji znižujejo nivoje imunoglobulina A in lizocimov, kar naj bi zmanjšalo tvorbo solz. Tudi pri tej skupini zdravil obstajajo raziskave, ki niso dokazale vzročne povezave med antihipertenzivi in sindromom suhega očesa in hkrati ugotavljajo, da je suho oko lahko posledica primarne bolezni in ne uporabe antihipertenzivov. Poleg tega med različnimi skupinami antihipertenzivov niso ugotovile večjih razlik v verjetnosti, da povzročijo suho oko (20).

3.4 HORMONSKO NADOMESTNO ZDRAVLJENJE

Hormonsko nadomestno zdravljenje je zlasti pri ženskah v postmenopavzalnem obdobju povezana z večjo pojavnostjo sindroma suhega očesa. Večjo pojavnost so zaznali pri ženskah, ki v terapiji prejemajo samo estrogen kot pri tistih, ki prejemajo kombinacijo estrogena in progesterona. Ženske, ki prejemajo hormonsko nadomestno terapijo, zlasti estrogen so torej izpostavljene večjemu tveganju za sindrom suhega očesa. V raziskavah sicer niso uspeli dokazati, da pojav sindroma suhega očesa sovpada z

začetkom zdravljenja (23). Tudi uporaba androgenskih antagonistov pri moških za zdravljenje raka prostate je povezana z večjo pojavnostjo sindroma suhega očesa (24). Omenjene učinkovine inhibirajo androgenske receptorje in znižujejo raven androgenov, ki uravnavajo delovanje solznih žlez (25).

Androgeni igrajo ključno vlogo tudi pri biosintezi lipidov v Meibomovih žlezah. Njihovo pomanjkanje posledično povzroča motnje pri izločanju lipidov (25). Disfunkcijo Meibomovih žlez, zraven pomanjkanja androgenov, povzročajo topikalna zdravila za zdravljenje glavkoma in izotretionin (20).

3.5 TOPIKALNA ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE GLAVKOMA

Topikalna zdravila za zdravljenje glavkoma, kot so analogi prostaglandina in neselektivni beta antagonisti v obliki očesnih kapljic, predstavljajo prvo linijo terapije. Njihova dolgotrajna uporaba povečuje tveganje za razvoj sindroma suhega očesa, saj vplivajo na morfologijo in delovanje Meibomovih žlez. To povzroči spremembe v količini in sestavi meibuma, kar vodi v nestabilen lipidni sloj solznega filma. Tveganje se poveča pri uporabi več različnih kapljic in kapljic s konzervansi (npr. benzalkonijev klorid). Simptomi suhega očesa se izboljšajo, če kapljice s konzervansom zamenjamo s kapljicami brez konzervansa (9).

Pri pacientih, ki imajo suhe oči, morajo zdravstveni delavci paziti, da ne predpisujejo ali svetujejo uporabe umetnih solz, mazil ali gelov s konzervansom. Nedavna raziskava je pokazala, da kar 38 % pacientov, ki prejemajo topikalno

terapijo proti glavkomu, uporablja umetne solze, od tega več kot polovica s konzervansom, kar kaže na pomanjkanje znanja o negativnem vplivu konzervansov na suho oko (9,20). Zraven konzervansov lahko tudi različne pomožne snovi v formulaciji, osmolarnost in pH kapljic povzročijo spremembe v solznem filmu (20).

3.6 IZOTRETINOIN

Izotretinoin, derivat vitamina A, ki se uporablja za zdravljenje aken, lahko povzroči atrofijo in disfunkcijo Meibomovih žlez. To vodi do zmanjšane izločanja meibuma oz. lipidov in destabilizacije lipidnega sloja, kar povzroča prehitro izhlapevanje solz in znatno povečanje osmolarnosti solznega filma. Te spremembe se pojavijo pri peroralni, ne pa tudi pri topikalni uporabi. Pojavnost simptomov je sicer odvisna od višine odmerka izotretinoina. Simptomi so po končani terapiji reverzibilni, in sicer raziskave kažejo, da se stanje izboljša v enem do dveh mesecih po zaključku terapije. Novejše raziskave, kjer so uporabili višje odmerke, pa poročajo o izboljšanju do šest mesecev po zaključku terapije (9,12,26).

Tudi številna druga zdravila in nekatera prehranska dopolnila (npr. ameriški slamnik), ki jih v tem prispevku ne obravnavamo, prav tako povzročijo sindrom suhega očesa. Pacienti v resničnem življenju pogosto jemljejo več zdravil, kar povečuje verjetnost razvoja sindroma suhega očesa. To še posebej velja za starejše, ki imajo po navadi več pridruženih bolezni in zato jemljejo različna zdravila.

Tabela 1: Znane ali domnevne zdravilne učinkovine, ki povzročajo sindrom suhega očesa, povzeto po (20,21).

SKUPINA ZDRAVIL	ZDRAVILNA UČINKOVINA
ANALGETIKI	acetilsalicilna kislina, diklofenak, ibuprofen, ketoprofen
ANTIDEPRESIVI	agomelatin, amitriptilin, bupropion, citalopram, dezipramin*, doksepin*, duloksetin, fluoksetin, fluvoksamin*, imipramin, klomipramin*, mianserin*, mirtazapin, nortriptilin*, paroksetin, reboksetin, sertralin, tianeptin, trazodon, venlafaksin
ANTIHIPERTENZIVI	acebutolol*, atenolol, bendroflumetiazid*, hidroflumetiazid*, hidroklorotiazid, indapamid, karvedilol, klonidin, klortalidon, klorotiazid*, labetalol*, metoprolol, nadolol*, oksprenolol*, pindolol*, prazosin, propranolol
ANTIISTAMINIKI / DEKONGESTANTI	azelastin, bromfeniramin*, cetirizin, karbinoksamin*, klemastin, ciproheptadin*, deksklorfeniramin*, desloratidin, difenhidramin, doksilamin, epinastin*, feksofenadin, fenilefrin, hidroksizin, ketotifen*, ksilometazolin, loratadin, olopatadin*, oksimetazolin, prometazin*, psevdofedrin, tripelenamin*, triprolidin*
ANTI KONVULZIVI	fenobarbital, lamotrigin, primidon, valprojska kislina
ANTIPSIHOTIKI	aripiprazol, flufenazin, haloperidol, klorpromazin, klozapin, kvetiapin, litijev karbonat, olanzapin, perfenazin*, risperidon, sulpirid, tioridazin, trifluoperazin*

ANTISPAZMODIKI	fesoterodin, oksibutinin, propiverin*, solifenacin, tolterodin, trospium
INHIBITORJI PROTONSKE ČRPALKE	omeprazol, pantoprazol
KANABINOIDI / OPIOIDI	buprenorfin, dronabinol, fentanyl, metadon, morfin, opij, oksimorfon*, tapentadol
ZDRAVILA ZA HORMONSKO NADOMESTNO ZDRAVLJENJE	alfuzosin*, doksazosin, estrogen/progesteron, finasterid, levprorelin, medroksiprogesteron*, tamsulozin, terazosin
TOPIKALNA ZDRAVILA	betaksolol, karteolol*, levobunolol*, metipranolol*, timolol, brimonidin, dipivefrin*, brinzolamid, dorzolamide, pilokarpin, bimatoprost, latanoprost, travoprost, unoproston*, emedastin, olopatadin, idoksuridin*, trifluridin, nafazolin, dapiprazol*, ciklopentolat, tropikamid, kokain, proksimetakain, tetrakain*, bromfenak, diklofenak*, ketorolak*, nepafenak
DRUGA ZDRAVILA	izotretinoin

*zdravilne učinkovine niso prisotne na slovenskem tržišču

4. OPTIMIZACIJA TERAPIJE PRI Z ZDRAVILI POVZROČENEM SUHEM OČESU

Optimizacija terapije pri pacientih, ki imajo z zdravili povzročeni sindrom suhega očesa, je zahtevna zaradi pomanjkanja raziskav in jasnih smernic za prilagoditev terapije. Raziskave, ki so na voljo pa se osredotočajo na vpliv terapevtske skupine zdravil na sindrom suhih oči in ne na posamezne zdravilne učinkovine, kar otežuje izbiro ustrežnejšega zdravila. Največ raziskav je sicer na voljo o vplivu antiholinergičnih zdravil na sindrom suhih oči.

Za zmanjšanje ali odpravo simptomov suhih oči, ki jih povzročajo zdravila, lahko uporabimo več pristopov: zamenjavo ali ukinitve zdravila, spremembo odmerka, spremembo farmacevtske oblike ter simptomatsko zdravljenje (9).

Kadar zdravila povzročajo resne in težje obvladljive zaplete suhih oči, razmislimo o ukinitvi ali zamenjavi zdravila, npr. z manjšo ali brez antiholinergične aktivnosti. Tabela 2 prikazuje nekaj primerov zdravilnih učinkovin z visoko centralno antiholinergično aktivnostjo ter tistih z nizko ali brez centralne antiholinergične aktivnosti. Pomembno je opozoriti, da lahko slednje še vedno povzročajo periferne antiholinergične neželene učinke, med katere sodi tudi suho oko (27).

Tabela 2: Zdravilne učinkovine z visoko antiholinergično aktivnostjo in nizko ali brez antiholinergične aktivnosti (27).

TERAPEVTSKA SKUPINA	UČINKOVINE Z VISOKO CENTRALNO ANTIHOLINERGIČNO AKTIVNOSTJO	UČINKOVINE Z NIZKO ALI BREZ CENTRALNE ANTIHOLINERGIČNE AKTIVNOSTI
ANTIDEPRESIVI	Triciklični antidepresivi (amitriptilin)	SSRI (z izjemo paroksetina), mirtazapin, venlafaksin, agomelatin, duloksetin, vortiooksetin, trazodon, bupropion
ANTIPSIHOTIKI	Klozapin, olanzapin, kvetiapin	Aripiprazol, amisulpirid, risperidon
ANTIHISTAMINIKI	1. generacija antihistaminikov	2. generacija antihistaminikov (cetirizin, loratidin), feksofenadin
ANTISPAZMODIKI	Oksibutinin, tolterodin	Darifenacin, solifenacin, fesoterodin

Med antidepresivi, imajo triciklični antidepresivi (npr. amitriptilin) največjo antiholinergično aktivnost. Sledijo jim selektivni zaviralci ponovnega prevzema serotonina (SSRI), med katerimi ima paroksetin največjo antiholinergično aktivnost. Med atipičnimi antidepresivi, mirtazapin povzroča antiholinergične stranske učinke, trazodon in bupropion pa ne. Najmanj antiholinergičnih neželenih učinkov povzročajo selektivni zaviralci ponovnega prevzema serotonina in noradrenalina (SNRI) (28). Med

atipičnimi antipsihotiki imajo klozapin, olanzapin in kvetiapin največjo antiholinergično aktivnost (29).

Pri svetovanju antihistaminikov raje izberemo drugo ali tretjo generacijo, saj dokazano povzročata manj antiholinergičnih neželenih učinkov (30). Za zdravljenje prekomerno aktivnega sečnega mehurja lahko kot alternativo antispazmodikom z visoko antiholinergično aktivnostjo uporabimo mirabergon, ki je enako učinkovit, vendar povzroča manj perifernih antiholinergičnih stranskih učinkov, ki so pogosto razlog za prekinitev terapije in slabo adherenco (31).

Čeprav se na prvi pogled zamenjava ali ukinitvev zdravila zdi kot logična zamisel, je v praksi pogosto težje izvedljiva, vsekakor pa lahko alternativne terapije omogočajo učinkovito zdravljenje z manj ali brez neželenih učinkov. Odločitev za ukinitvev ali zamenjavo zdravila, za katerega sumimo, da povzroča suhe oči, je treba sprejeti individualno, upoštevajoč indikacijo, za katero pacient prejema zdravilo, urejenost terapije, resnost neželenih učinkov in ostale značilnosti pacienta (npr. pacienti na antipsihotični terapiji se težje sprijaznijo z menjavo zdravila). Ukinitvev ali zamenjavo zdravila vedno izvajamo postopoma in z zavedanjem, da lahko neželeni učinki vztrajajo še nekaj tednov po prenehanju uporabe zdravila (9).

Velikokrat je pojavnost simptomov suhega očesa povezana z višino odmerka zdravila. Za zmanjšanje odmerka se odločimo, če je zdravilo v manjšem odmerku še vedno učinkovito in ima hkrati manj izražene neželene učinke, pri čemer uporabimo najnižji, še učinkovit odmerek (32). Zamenjava farmacevtske oblike zdravila je lahko učinkovit

pristop za obvladovanje neželenih učinkov. Pri svetovanju antispazmodikov, npr. oksibutinina ali tolterodina, lahko izberemo obliko s podaljšanim sproščanjem, ki dokazano povzroča manj antiholinergičnih neželenih učinkov (33). V primerih, ko bolnik nima resnejših simptomov ali njegovo zdravstveno stanje zahteva nadaljevanje določenega zdravila, se odločimo za simptomatsko zdravljenje z umetnimi solzami, ki še vedno predstavljajo zlati standard za zdravljenje in obvladovanje suhega očesa (9).

5. ZAKLJUČEK

Bolezen suhega očesa je ena najpogostejših očesni boleznih, katere pojavnost se zaradi staranja prebivalstva in sodobnega načina življenja povečuje. Nastane zaradi nestabilnega solznega filma, ki je lahko posledica različnih dejavnikov, vključno z jemanjem zdravil. Največja skupina zdravil, ki lahko povzročijo hiposekretorni tip suhega očesa so antiholinergiki, ki so kompetitivni antagonisti muskarinskih M3 receptorjev. Zraven njih izločanje solz zmanjšajo tudi antihipertenzivi, inhibitorji protonske črpalke in zdravila za hormonsko nadomestno zdravljenje. Topikalna zdravila za zdravljenje glavkoma in izotretinoin pa povzročata evaporativni tip suhega očesa. Na voljo imamo več pristopov za prilagoditev terapije pri obvladovanju simptomov suhega očesa, pri čemer izbira pristopa temelji na resnosti neželenih učinkov in individualnih značilnostih pacienta. Če se odločimo za simptomatsko zdravljenje, svetujemo uporabo umetnih solz, ki so temelj zdravljenja suhega očesa.

LITERATURA

1. Masoudi S. Biochemistry of human tear film: A review. *Exp Eye Res.* julij 2022;220:109101.
2. Roja R. Understanding the Tear Film. *Rev Cornea Contact Lenses.* 15. februar 2023;10-5.
3. Dry Eye Disease – Tear Film Imager [Internet]. [citirano 4. julij 2024]. Dostopno na: <https://www.tearfilmimager.com/dry-eye-disease/>
4. Schollmayer P, Kraut A. Smernice za odkrivanje in zdravljenje suhega očesa. 2010;
5. Zemanová M. Dry Eyes Disease. A review. *Czech Slovak Ophthalmol.* 11. november 2020;77(3):107-19.
6. Maulvi FA, Desai DT, Kalaiselvan P, Dumpati S, Kuppusamy R, Masoudi S, idr. Lipid-based eye drop formulations for the management of evaporative dry eyes. *Contact Lens Anterior Eye.* junij 2024;47(3):102154.
7. Schollmayer P, Globočnik Petrovič M, Stirn-Kranjc B, Vidović Valentinčič Nataša, Cvenkel B, uredniki. Očesna površina: izbrana poglavja iz oftalmologije. Ljubljana: Univerzitetni klinični center, Očesna klinika; 2018.
8. Rolando M, Merayo-Llodes J. Management Strategies for Evaporative Dry Eye Disease and Future Perspective. *Curr Eye Res.* 3. junij 2022;47(6):813-23.
9. Gilberson Kuiken C, Vanderpool E. How systemic drugs trigger dry eye disease. *Rev Optom.* 15. november 2022;66-72.
10. Wolpert LE, Snieder H, Jansonius NM, Utheim TP, Hammond CJ, Vehof J. Medication use and dry eye symptoms: A large, hypothesis-free, population-based study in the Netherlands. *Ocul Surf.* oktober 2021;22:1-12.
11. Foutch BK, Sandberg KA, Bennett ES, Naeger LL. Effects of Oral Antihistamines on Tear Volume, Tear Stability, and Intraocular Pressure. *Vision.* 20. junij 2020;4(2):32.
12. Wong J, Lan W, Ong LM, Tong L. Non-hormonal Systemic Medications and Dry Eye. *Ocul Surf.* oktober 2011;9(4):212-26.
13. Mm B, Ao C. Dry Eyes Illness in Psychiatric Patients Placed on Antipsychotic Medications. *J Behav Health Psychol* [Internet]. 31. december 2023 [citirano 10. junij 2024];12(4). Dostopno na: <http://jbehavioralhealth.com/articles/Dry%20Eyes%20Illness%20in%20Psychiatric%20Patients%20Placed%20on%20Antipsychotic%20Medications>
14. Khurana S, Rajvanshi S. Dry Eye and Antipsychotic Drug. *Int J Med Biomed Stud* [Internet]. 24. marec 2022 [citirano 10. junij 2024];6(3). Dostopno na: <https://ijmbs.info/index.php/ijmbs/article/view/2466>
15. Bakija I, Bogadi M, Kasun B, Gotovac M. PSYCHIATRIC DISORDERS AND DRY EYE DISEASE - A TRANSDISCIPLINARY APPROACH. *Psychiatr Danub.* 33.

16. Ozen Tunay Z, Ozdemir O, Ergintürk Acar D, Cavkaytar S, Ersoy E. Dry eye findings worsen with anticholinergic therapy in patients with urge incontinence. *Int Urogynecology J.* junij 2016;27(6):919–22.
17. Altan-Yaycioglu R, Yaycioglu O, Aydin Akova Y, Guvel S, Ozkardes H. Ocular side-effects of tolterodine and oxybutynin, a single-blind prospective randomized trial. *Br J Clin Pharmacol.* maj 2005;59(5):588–92.
18. Turkoglu AR, Yener NP, Coban S, Guzelsoy M, Demirbas M, Demirci H. Changes in intraocular pressure and tear secretion in patients given 5 mg solifenacin for the treatment of overactive bladder. *Int Urogynecology J.* maj 2017;28(5):777–81.
19. Liu H, Farley JM. Effects of first and second generation antihistamines on muscarinic induced mucus gland cell ion transport. *BMC Pharmacol.* 2005;5(1):8.
20. Gomes JAP, Azar DT, Baudouin C, Efron N, Hirayama M, Horwath-Winter J, idr. TFOS DEWS II iatrogenic report. *Ocul Surf.* julij 2017;15(3):511–38.
21. Askeroglu U, Alleyne B, Guyuron B. Pharmaceutical and Herbal Products That May Contribute to Dry Eyes. *Plast Reconstr Surg.* januar 2013;131(1):159.
22. Ozen S, Ozer MA, Akdemir MO. Vitamin B12 deficiency evaluation and treatment in severe dry eye disease with neuropathic ocular pain. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* junij 2017;255(6):1173–7.
23. Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA, Dana MR. Hormone Replacement Therapy and Dry Eye Syndrome.
24. Prakash Maurya R, Gupta A, Verma S, P Singh V, Singh A, Singh V, idr. Sex hormones and dry eye disease: Current update. *IP Int J Ocul Oncol Oculoplasty.* 28. julij 2021;7(2):139–50.
25. Wang L, Deng Y. The applications of androgen in the treatment of dry eye disease: a systematic review of clinical studies. *Endocr J.* 2020;67(9):893–902.
26. Kam KW, Di Zazzo A, De Gregorio C, Narang P, Jhanji V, Basu S. A review on drug-induced dry eye disease. *Indian J Ophthalmol.* april 2023;71(4):1263–9.
27. Bishara D. Managing drugs with anticholinergic activity. *Drug Ther Bull.* september 2023;61(9):135–9.
28. Treatment of Affective Disorders - Brody's Human Pharmacology: With STUDENT CONSULT [Internet]. [citirano 10. julij 2024]. Dostopno na: <https://doctorlib.info/pharmacology/pharmacology/32.html>
29. Stroup TS, Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry.* oktober 2018;17(3):341–56.
30. Howell G, West L, Jenkins C, Lineberry B, Yokum D, Rockhold R. In vivo antimuscarinic actions of the third generation antihistaminergic agent, desloratadine. *BMC Pharmacol.* december 2005;5(1):13.
31. Allison SJ, Gibson W. Mirabegron, alone and in combination, in the treatment of overactive bladder: real-world evidence and experience. *Ther Adv Urol.* december 2018;10(12):411–9.

32. Taylan E, Uzun O. Low Dose Olanzapine and Risperidone Cause Dry Eyes, but not Amisulpride: A Case Report. 2022.
33. Novara G, Galfano A, Secco S, D'Elia C, Cavalleri S, Ficarra V, idr. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials with Antimuscarinic Drugs for Overactive Bladder. *Eur Urol.* oktober 2008;54(4):740–64.

POSAMEZNIKU PRILAGOJENO ZDRAVLJENJE SLADKORNE BOLEZNI TIPA 2

Individualizing therapies in type 2 diabetes

Barbara Tašker, mag. farm., spec. klin. farm.

POVZETEK

V začetku devetdesetih let prejšnjega stoletja so bile možnosti farmakološkega zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2 omejene na metformin, sulfonilsečnine in inzulin. S prihodom novih skupin učinkovin, ki so (tudi neodvisno od uravnavanja vrednosti glukoze v krvi) pokazale ugodne učinke pri aterosklerotični srčno-žilni bolezni, pri srčnem popuščanju in pri kronični ledvični bolezni, se je spremenil pristop k obvladovanju bolezni, in sicer od enotnega do posamezniku prilagojenega zdravljenja. To pomeni, da se zdravljenje prilagaja glede na trajanje bolezni, sočasne bolezni, tveganje za hipoglikemijo, življenjski slog, urejenost glikemije in glikemične cilje. Sodobno zdravljenje sladkorne bolezni tako temelji na kombinaciji nefarmakoloških ukrepov in učinkovin, ki so izbrani na podlagi individualnih potreb bolnika.

ABSTRACT

In the early 1990s, pharmacological treatment options for type 2 diabetes were limited to metformin, sulfonylureas, and insulin. With the introduction of new classes of drugs that have demonstrated beneficial effects on atherosclerotic cardiovascular disease, heart failure, and chronic kidney disease (independent of blood glucose control), the approach to managing the disease has shifted from a one-size-fits-all strategy to personalized treatment. This means that treatment is tailored based on the duration of the disease, comorbidities, risk of hypoglycemia, lifestyle, glycemic control, and glycemic targets. Contemporary diabetes management relies on a combination of non-pharmacological measures and medications chosen according to the individual patient needs.

1. SLADKORNA BOLEZEN

Sladkorna bolezen (SB) je skupina različnih bolezni, za katere je značilna previsoka koncentracija glukoze v krvi. Poznamo več tipov SB, in sicer SB tipa 1 in tipa 2, SB v nosečnosti ter druge vrste SB. Najpogostejša je SB tipa 2 (SB2) – ima jo okrog 90 % vseh oseb s SB. Vrednost glukoze v krvi pri SB2 poraste zaradi sočasno prisotne okvare trebušne slinavke, ki izloča premalo inzulina, in oslabiljenega učinka inzulina na telesna tkiva, predvsem mišičje in jetra. Ker se porast vrednosti glukoze v krvi pojavi počasi, lahko SB dolga leta ostane neopažena. Okvara trebušne slinavke sčasoma napreduje, zato se način zdravljenja SB2 stopnjuje, in sicer od spodbujanja k zdravemu življenjskemu slogu do zdravljenja z zdravili

(sprva običajno s peroralnimi zdravili, nato s subkutanimi injekcijami) (1). Ocenjujemo, da se je zaradi SB v Sloveniji z zdravili v letu 2022 zdravilo 123.454 oseb. Na podlagi tega podatka predvidevamo, da je bilo oseb s SB v Sloveniji v letu 2022 145.200, število iz leta v leto narašča (2). SB zaradi svoje pogostnosti, zahtevne in kompleksne obravnave ter zapletov predstavlja velik zdravstveni problem ter izziv. Oseba s SB na svojo bolezen povprečno pomisli vsakih 20 minut vsak dan, vse življenje; bolezen torej predstavlja veliko breme ter posledično vpliva na kakovost življenja posameznika in njegove družine (1). Oseba s SB poleg zdravljenja z zdravili potrebuje tudi vseživljenjsko oporo v zdravstvenem timu ter usklajeno obravnavo glede uravnavanja vrednosti krvnega sladkorja, tlaka in maščob (3).

2. UREJENOST GLIKEMIJE IN DOLOČITEV GLIKEMIČNIH CILJEV

Osnova zdravljenja SB2 je nadzor nad vrednostmi glukoze v krvi. Urejenost glikemije lahko merimo na različne načine: vrednost glikiranega hemoglobina (HbA1c), samonadzor glukoze v krvi in neprekinjeno merjenje glukoze (4).

Prvi korak pri uravnavanju glikemije je izbira ustreznega glikemičnega cilja, ki ga postavimo individualno. Pri tem upoštevamo trajanje SB, pričakovano preživetje, pridružene bolezni, podporno in socialno mrežno, obvladovanje tveganj povezanih s hipoglikemijo, želje posameznika in morebitne že prisotne makro- ter mikrovaskularne zaplete (5).

Za večino bolnikov je primerna ciljna vrednost $HbA1c \leq 7,0 \%$. Ciljno vrednost $HbA1c$ pod $6,5 \%$ je smiselno zastaviti zgolj, če je tveganje za hipoglikemijo sprejemljivo in velja za mlajše bolnike brez srčno-žilnih bolezni in s kratkim trajanjem bolezni oziroma z novoodkrito SB2. Nižji glikemični cilji zgodaj v poteku bolezni lahko imajo ugoden dolgoročni učinek. Poglavitno tveganje pri nižje zastavljenih glikemičnih ciljeh predstavlja hipoglikemija, sočasno pa še povečano breme zdravljenja, polifarmakoterapija, višji stroški zdravljenja in tveganje za neželene učinke. Pri posamezniki z več sočasnimi boleznimi in zapleti zaradi SB pa se kaže manjša koristi nižjih glikemičnih ciljev (kot so npr. pokazale raziskave ACCORD, ADVANCE, VADT in številne druge (4, 5, 6, 7, 8).

Ko tveganja strogega nadzora glikemije presegajo dolgoročne koristi pri zmanjševanju zapletov, je cilj zdravljenja predvsem izogibanje hipoglikemiji in simptomatski hiperglikemiji.

Manj stroge glikemične cilje ($HbA1c$ med $7,1 \%$ in $8,0 \%$) zastavimo pri osebah, ki imajo pogoste oziroma hude hipoglikemije, dolgo trajanje SB, več pridruženih bolezni, napredovale mikro- in makrovaskularne zaplete z znatno skrajšano pričakovano življenjsko dobo ter pri tistih, ki ne obvladajo samovodenja (5).

Ciljna koncentracija glukoze v kapilarni krvi je $5,0\text{--}7,0$ mmol/l pred obroki in $5,0\text{--}10,0$ mmol/l dve uri po njih (če je $HbA1c$ ob teh ciljeh še nad $7,0 \%$, razmislimo o znižanju zgornje meje po obroku na $5,0\text{--}8,0$ mmol/l) (5).

V nosečnosti svetujemo samokontrolo glukoze v krvi pred glavnimi obroki in po glavnih obrokih. Ciljna koncentracija glukoze na tešče je med 3,5 in pod 5,3 mmol/l, eno uro po obrokih pod 7,8 mmol/l ter 90–120 minut po obrokih pod 6,7 mmol/l, če je to mogoče varno doseči. Ciljno območje glukoze med nosečnostjo je med 3,5 mmol/l in 7,8 mmol/l, ciljni čas v tem območju pa nad 70 %. Na 3 do 5 tednov izmerimo HbA1c, katerega ciljna vrednost je manj kot 6,0 %, če jo je mogoče varno doseči. HbA1c naj se uporablja kot drugotna metoda za spremljanje glikemije med nosečnostjo, za meritvami glukoze iz kapilarne krvi (5).

Starostniki s SB imajo krajše pričakovano preživetje in praviloma več sočasnih bolezni, prav tako je pri njih večja ogroženost za neželene učinke zdravljenja. Ker gre za heterogeno populacijo, morajo biti cilji in prioritete individualizirani ter temeljiti na potrebah, vrednotah, motivaciji in prioritetah posameznika, ki mora biti ustrezno opolnomočen, da lahko aktivno soodloča pri zdravljenju. Geriatrična ocena poleg vseh že naštetih dejavnikov vključuje še: prehranjenost, tveganja za padce, avtonomijo v instrumentalnih in osnovnih dejavnostih, presejanje na depresijo, prisotnost kognitivnega upada in breme, ki ga zdravljenje in sledenje navodilom predstavljata posamezniku. Pri osebah s kognitivno okvaro je treba preprečevati hipoglikemije z izbiro antihyperglikemične terapije in višjimi ciljnimi vrednostmi HbA1c.

Zastavljene cilje ob novih zdravstvenih ali življenjskih okoliščinah oziroma s staranjem ponovno ocenimo in ustrezno prilagodimo (5).

3. ZDRAVLJENJE SLADKORNE BOLEZNI

Pri zdravljenju SB so pomembni nefarmakološki ukrepi: prehranska terapija, redna telesna aktivnost, opustitev kajenja, zmanjšanje telesne mase, ipd. Čeprav so spremembe življenjskega sloga temelj za nadzor glukoze, bo pri večini oseb s SB sčasoma potrebno zdravljenje z zdravili.

Farmakološko zdravljenje tako predstavlja nadgradnjo in dopolnitev nefarmakoloških ukrepov. Zdravila je treba izbrati z namenom doseganja ustreznega nadzora glukoze, zmanjšanja tveganja za zaplete ter zmanjšanja bremena zdravljenja. Izbira specifičnega zdravila mora biti prilagojena potrebam posameznega bolnika. Pomembni dejavniki, ki jih je treba upoštevati, vključujejo začetno vrednost HbA1c, trajanje SB, sočasne bolezni, stroške, tveganje za hipoglikemijo, razpoložljivo socialno podporo in želje bolnika. Upoštevati moramo vse pridružene bolezni, še posebej z aterosklerozo povezane srčno-žilne bolezni, srčno popuščanje in kronično ledvično bolezen (4, 5, 9).

3.1 ZAČETEK ZDRAVLJENJA Z ZDRAVILI

V večini primerov je zdravilo prve izbire metformin v kombinaciji s spremembo življenjskega sloga. Če je metformin kontraindiciran oziroma ga posameznik ne prenaša, je možno začeti zdravljenje z zdravilom iz drugih farmakoloških skupin glede na klinično prioriteto zdravljenja. Odločitev naj bo individualna, pri odločitvi je treba upoštevati spremljajoče bolezni in izhodiščne ter ciljne vrednosti glikemije.

V primeru, da vrednosti HbA1c za $\geq 1,5$ – $2,0$ % presegajo posameznikovo zastavljeno ciljno vrednost, je možno skupaj z metforminom uvesti dodatno antihiperglikemično zdravilo in tako povečati verjetnost doseganja ciljne vrednosti glikemije.

Ob simptomatski hiperglikemiji je priporočeno zdravljenje z inzulinom ali s sulfonilsečnino (SU), odvisno od izraženosti klinične slike (z možnostjo dodatka metformina), do uspešnega nadzora glikemije. Ko je nadzor nad glikemijo dosežen, shemo zdravljenja ustrezno prilagodimo. Prav tako je med zdravljenjem potrebna ocena učinkovitosti, morebitnih neželenih učinkov in sodelovanja pri zdravljenju z zdravili.

Za vzdrževanje ali doseganje ciljnih vrednosti HbA1c so tekom zdravljenja potrebne prilagoditve odmerkov, zamenjave in/ali dodatek novih skupin antihiperglikemičnih zdravil (5, 9).

3.2 STOPNJEVANJE ZDRAVLJENJA Z ZDRAVILI

Z bolniki je treba razpravljati o naravnem poteku SB2, da razumejo, da je stopnjevanje terapije in/ali začetek zdravljenja z inzulinom pogosto in ne predstavlja neustreznega ravnanja oz. sodelovanja z njihove strani (4).

Ko je treba zdravljenje intenzivirati, zdravila predvsem dodajamo (in ne zamenjujemo), ker je SB napredujoča bolezen in ker lahko učinkovine izbiramo tako, da delujejo komplementarno. Pomembne izjeme pri tem so, da ne kombiniramo inkretinske terapije (tj. zaviralcev dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4i) in agonistov receptorjev glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1 RA), ter da SU in glinide

običajno ukinjamo ob uvedbi prandialnega inzulina (4). Pri osebi s SB2 naj bo začetek injekcijskega zdravljenja z GLP-1 RA. V primeru nedoseganja zastavljenih ciljnih vrednosti glikemije nato razmislimo o uvedbi inzulinskega zdravljenja (5).

Priporočen začetek zdravljenja z inzulinom je uvedba bazalnega inzulina (zaradi nižjega tveganja za pojav hipoglikemije in manjšega porasta telesne mase). Ob tem z metforminom nadaljujemo (če ni kontraindikacij) in presodimo ali je zdravljenje z inzulinskim sekretagogi še potrebno. Pri relativno dobro ohranjeni funkciji beta celic se izogibamo prandialnega inzulina, saj se v teh primerih pogosto pojavi velik porast telesne mase. Ko uvajamo prandialni inzulin, se priporoča postopno stopnjevanje zdravljenja (začnemo z enim odmerkom pred enim obrokom in šele nato dodajamo nove odmerke), ob tem inzulinske sekretagoge praviloma ukinemo (5). Ko bolniki potrebujejo višje odmerke inzulina, je količina inzulina, ki se lahko absorbira ob enkratni aplikaciji, dejavnik, ki omejuje titracijo. Takrat razmislimo o prehodu na koncentrirane formulacije inzulina (4, 9).

4. PREGLED UČINKOVIN ZA ZDRAVLJENJE SLADKORNE BOLEZNI (4, 5, 9, 10, 11, 12)

Po skupinah učinkovin so v Tabeli 1 povzeti mehanizem delovanja, vpliv na telesno maso, znižanje HbA1c, učinek pri aterosklerotičnih srčno-žilnih boleznih, učinek pri srčnem popuščanju, učinek pri kronični ledvični bolezni ter prednosti in slabosti.

4.1 METFORMIN

Metformin je še vedno učinkovina prvega izbora za zdravljenje SB2. Deluje preko zaviranja glukoneogeneze in lipogeneze v jetrih ter povečanja privzema glukoze v periferna tkiva, predvsem skeletne mišice. Ima majhen učinek na zmanjšanje telesne mase, ugoden učinek na srčno-žilno in celokupno preživetje; preventivno delovanje za srčno-žilne bolezni pa v zadnjih metaanalizah ni bilo dokazano. Ker ne vpliva na izločanje inzulina, v monoterapiji navadno ne povzroča hipoglikemij. Kombiniramo ga lahko z vsemi drugimi antihyperglikemičnimi zdravili. V farmacevtski obliki s takojšnjim sproščanjem ga običajno odmerjamo dvakrat dnevno, v formulaciji s podaljšanim sproščanjem pa običajno enkrat dnevno. Pri uvedbi se priporoča počasna titracija (običajno do odmerka 2000 mg/dan), jemlje se s hrano. Varno ga lahko uporabljamo do oGF > 45 ml/min/1,73 m², pri oGF med 30 in 45 ml/min/1,73 m² je največji dnevni odmerek 1000 mg (potrebno je pogostejše spremljanje ledvične funkcije), pri oGF < 30 ml/min/1,73 m² je kontraindiciran. Najpogostejši neželeni učinki so gastrointestinalni (običajno so prehodni, tveganje zanje zmanjšamo s postopnim uvajanjem ali uporabo

farmacevtske oblike s podaljšanim sproščanjem). V redkih primerih lahko pride do laktatne acidoze (ob terapiji spremljamo ledvično funkcijo, saj je tveganje večje ob zmanjšanem očistku), dolgotrajno zdravljenje lahko vodi v pomanjkanje vitamina B12 (na dve leti kontroliramo vrednosti B12, še posebej v primeru anemije ali nevropatije). Terapijo prekinemo ob slabosti/bruhanju, pri akutnih obolenjih, pred predvidenimi radiološkimi preiskavami s kontrastnimi sredstvi in pred operativnimi posegi. HbA1c se ob terapiji z metforminom zniža za 1-2 %, učinkovit je ob še prisotni funkciji beta celic trebušne slinavke.

4.2 SULFONILSEČNINE

Sulfonilsečnine znižujejo glukozo s stimulacijo sekrecije inzulina iz beta celic trebušne slinavke. So zelo učinkovita zdravila za zniževanje vrednosti glukoze v krvi z dokazanimi učinki na zmanjšanje pojavnosti mikrovaskularnih zapletov sladkorne bolezni. Glede vpliva na kardiovaskularne bolezni so nevtralne (manj kardiovaskularnih dogodkov zaradi izboljšanja glikemije in ne neposredna posledica zdravljenja s SU). Ob neustreznem odmerjanju lahko povzročijo hipoglikemijo (pozornost pri predpisovanju starejšim in pri ledvični okvari). Povzročajo porast telesne mase (raziskava UKPDS – za približno 3 kg, v prvih 3-4 letih zdravljenja, nato se telesna masa stabilizira) (13). Razlike med SU vplivajo tako na varnost kot na učinkovitost (novejša generacija SU je nekoliko bolj učinkovita, predvsem pa varnejša). Glibenklamid ima zaradi aktivnih metabolitov večje tveganje za hipoglikemijo v primerjavi z ostalimi SU. Danes pogosteje uporabljamo novejše generacije SU, ki so običajno

vgrajene v takšne farmacevtske oblike, da se učinkovina sprošča glede na celodnevni ritem glukoze v krvi. Predstavniki so gliklazid, glimepirid in glipizid. Pomembno mesto ima glikvidon, ki se presnavlja v jetrih in skoraj v celoti (95 %) izloči skozi žolčni sistem ter je zato varno zdravilo pri osebah z ledvično okvaro. Posameznike s hipoglikemijo po jemanju SU ob okrnjeni ledvični funkciji je potrebno dalj časa opazovati, saj lahko dolgotrajni učinek SU vodi v ponovitev hipoglikemije. SU so kontraindicirane v času akutnih zapletov SB, vročinskih stanj, pred in med večjimi operativnimi posegi ter ob poškodbah. Pri zdravljenju SB lahko SU kombiniramo z vsemi učinkovinami, razen z glinidi, ki imajo podoben mehanizem delovanja. SU dajemo pred obroki, jemanju pa mora vedno slediti obrok hrane. Po učinkovitosti so SU med seboj primerljive, nimajo pa učinka, ki bi bil linearno odvisen od odmerka – večino znižanja HbA1c dosežejo pri polovici maksimalnega odmerka, in sicer HbA1c običajno znižajo med 0,5-1,5 %. Najboljši odziv je navadno dosežen pri krajšem trajanju bolezni, ko je funkcija beta celic še ohranjena. Pri SU je pogosta sekundarna odpoved oz. neučinkovitost zdravljenja (raziskava ADOPT – po petih letih zdravljenja z glibenklamidom približno tretjina več ni imela ustreznih vrednosti glukoze v krvi (14), podobno v raziskavi UKPDS – po šestih letih ustrezne vrednosti pri tretjini, po devetih leti pa le še pri okrog četrtini (13)), saj pride do izčrpanja beta celic, prav tako pa lahko na učinkovitost negativno vpliva zvišanje telesne mase.

4.3 GLINIDI

Glinidi so skupina zdravil, ki učinkovito uravnavajo hiperglikemijo v obdobju po zaužitju hrane, saj vplivajo na hitro izločanje inzulina ob obrokih. Odmerjajo se pred glavnimi obroki hrane. Glede na mehanizem delovanja in odmerno shemo so še posebej uporabni pri tistih, ki se neredno prehranjujejo. Od SU se razlikujejo po tem, da se na receptor celic beta vežejo hitro in samo za kratek čas. Ker je pri glinidih stimulacija izločanja inzulina odvisna od prisotnosti glukoze – ob znižanju vrednosti glukoze, se zmanjša izločanje inzulina – je nevarnost hipoglikemije v primerjavi s SU manjša.

Tudi povečanje telesne mase je manjše kot pri zdravljenju s SU. Glinidi nimajo učinka na kardiovaskularne dogodke. Repaglinid se v 90 % izloča skozi jetra in žolčevode, zato ga lahko dajemo tudi pri ledvični bolezni. Ker se metabolizira v jetrih, je potrebna previdnost ob jetrni okvari. Inhibitorji CYP3A4 lahko vodijo v zvečanje učinkovitosti glinidov. Znižanje HbA1c je nekoliko manjše kot pri SU. Zdravljenje je uspešno le omejen čas, ker zaradi napredovanja popuščanja celic beta sčasoma postane neučinkovito.

4.4 ZAVIRALCI NATRIJ-GLUKOZNEGA KOPRENAŠALCA 2 (SGLT-2i)

Zaviralci natrij-glukoze koprenašalca 2 (SGLT-2i) zmanjšajo reabsorpcijo glukoze v proksimalnih ledvičnih tubulih in tako znižajo prag za izločanje v ledvicah, s tem se poveča izločanje glukoze z urinom ter znižata serumska koncentracija glukoze in HbA1c. Povzročajo blago zmanjšanje telesne mase (običajno 1-3 kg) in krvnega tlaka

(sistolični za 3-6 mmHg in diastolični za 2-3 mmHg) ter sečne kisline. V kombinaciji z metforminom ne povzročajo hipoglikemij. Pri srčno-žilni ogroženosti zmanjšajo tveganje, prav tako zmanjšajo število hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja in upočasnijo napredovanje kronične ledvične bolezni. Antihiperглиkemični učinek izkazujejo pri $\text{oGF} > 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, pri $\text{oGF} < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ je ta učinek zmanjšan, pri $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ pa najverjetneje odsoten. Glede na dodatne koristne učinke terapije jih predpisujemo tudi pri nižjih vrednostih oGF (empagliflozin do $20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ in dapagliflozin do $25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Pri zdravljenju se poveča tveganje za genitalne glivične okužbe, še posebej pri starejših ženskah, so pa te okužbe običajno blage in jih lahko relativno enostavno zdravimo. Previdnost pri uporabi je potrebna pri osebah, ki so nagnjene k dehidraciji ali hipotenziji. Pri osebah s SB2, zdravljenih s SGLT-2i je treba upoštevati možnost diabetične ketoacidoze, tudi če nimajo visokih vrednosti glukoze v krvi (evglikemična ketoacidoza). Zdravljenje s SGLT-2i moramo zato začasno prekiniti pred večjimi kirurškimi posegi in med akutnimi okužbami ter ostalimi resnimi bolezenskimi stanji (ukinemo tri dni pred planiranim posegom/operacijo in ponovno uvajamo, ko bolnik pije in normalno jé) (15).

Posebna pozornost mora biti namenjena osebam, ki sledijo dieti z nizkim vnosom ogljikovih hidratov ali ob sumu na stanje pomanjkanja inzulina. Ukinemo jih ob sumu na Fournierjevo gangreno. Učinkovitost SGLT-2i je kot že rečeno odvisna od ledvične funkcije, HbA1c znižajo za 0,4-1,1 %. Pri ustrezno vodenih bolnikih, ob uvedbi SGLT-2i pogosto znižamo odmerke inzulina in/ali SU.

4.5 ZAVIRALCI DIPEPTIDIL PEPTIDAZE-4 (DPP-4i)

Zaviralci dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4i) preprečujejo hidrolizo endogenih inkretinov z encimi DPP-4 in tako povečujejo plazemske koncentracije aktivnih oblik GLP-1 in od glukoze odvisnega inzulinotropnega peptida (GIP). S povečanjem količine aktivnih endogenih inkretinov se poveča izločanje inzulina in zmanjša izločanje glukagona, kar je odvisno od ravni glukoze v krvi. Učinkovine iz te skupine manj učinkovito nižajo glukozo kot SU, metformin, SGLT-2i ali GLP-1 RA. HbA1c znižajo za 0,6–0,8 %. Njihova prednost je, da ne povzročajo hipoglikemij, saj se njihovo delovanje ustavi ob normalnih vrednostih krvnega sladkorja. Na telesno maso imajo nevtralen vpliv, pogosto se uporabljajo v kombinaciji z metforminom, SU oziroma v protirnem zdravljenju; redkeje se uporabljajo v kombinaciji z inzulinom. Pri tej skupini zdravil ne opažamo pomembnih neželenih učinkov. Opisana je možnost večjega tveganja za določene vrste okužb, vendar je odstotek pojavljanja teh zapletov redek. Jemanje je omejeno pri ledvični okvari, ko je potrebno odmerek sitagliptina in vildagliptina ustrezno prilagoditi glede na oGF. Linagliptin je varen pri vseh stopnjah ledvične okvare, saj se izloča skozi jetra in žolčne poti. Zdravljenje je odsvetovano pri posameznikih s tveganjem za akutni pankreatitis, saj so nekatere raziskave pokazala večjo pojavnost le-tega. Raziskave za oceno srčno-žilne varnosti so pokazale, da so DPP-4i varni, a nimajo posebnega preventivnega učinka za srčno-žilni sistem. Če se pri bolniku pojavijo močne bolečine v sklepih, DPP-4i ukinemo.

4.6 AGONISTI RECEPTORJEV GLUKAGONU PODOBNEGA PEPTIDA-1 (GLP-1RA)

Agonisti receptorjev glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1RA) se vežejo na receptor za GLP-1, ki je na celici beta trebušne slinavke, in ga aktivirajo. To povzroči od glukoze odvisno povečanje izločanje inzulina. Stimulirajo sekrecijo inzulina ter zavirajo sekrecijo glukagona, v odvisnosti od glukoze v krvi. Učinkovito znižajo glukozo v krvi (HbA1c znižajo za 1-2 %) in pomembno zmanjšajo telesno maso. Še posebej so učinkoviti pri osebah z indeksom telesne mase (ITM) nad 30 kg/m² in imajo majhno tveganje za hipoglikemijo. Strukturne razlike med GLP-1 RA vplivajo na trajanje delovanja. Glede trajanja vezave na receptor jih delimo na kratkodelujoče (eksenatid, liksisenatid) in dolgodelujoče (eksenatid s podaljšanim sproščanjem, liraglutid, dulaglutid, semaglutid). Zaradi farmakokinetičnih lastnosti se kratkodelujoči GLP-1 RA injicirajo enkrat ali dvakrat dnevno, medtem ko se dolgodelujoči lahko odmerjajo enkrat dnevno ali enkrat tedensko. Ugoden učinek imajo tudi na znižanje sistoličnega krvnega tlaka (2-5 mmHg) in na ostale označevalce srčno-žilnih bolezni. Zdravljenje z liraglutidom, semaglutidom in dulaglutidom je prav tako povezano z manjšim tveganjem za napredovanje kronične ledvične bolezni. Poleg tega jih lahko uporabljamo tudi v napredovalih stopnjah ledvične odpovedi. Z višanjem odmerka dosežemo plato učinka na glikemijo, vpliv na zmanjšanje telesne mase pa se še vedno večja. Semaglutid je na voljo tudi v peroralni obliki (zaradi strukturnih modifikacij in tehnološke obdelave je tablete odporna na razgradnjo v kislem okolju želodca). Pri njegovi uvedbi so potrebna natančna navodila za jemanje. GLP-1 RA se

uporabljajo tudi v fiksni kombinaciji z bazalnimi inzulinskimi analogi v enem peresniku, ki jih injiciramo enkrat dnevno v odmernih korakih. Kombinacija je ugodna zaradi manjšega tveganja za hipoglikemijo in zmanjšanja telesna mase v primerjavi s kombinacijo bazalnega in prandialnega inzulina. Najpogostejši neželeni učinki GLP-1 RA so slabost, bruhanje in driska. Ti neželeni učinki so običajno prehodni, tveganje zanje pa zmanjšamo s počasno titracijo odmerka. Rezultati kliničnih raziskav kažejo na povečano tveganje za pankreatitis in holecistitis, zato jih osebam z večjim tveganjem za akutni pankreatitis odsvetujemo. Kontraindikacije za uporabo GLP-1 RA so pankreatitis v anamnezi in osebna ali družinska anamneza medularnega karcinoma ščitnice ali multiplih endokrinih neoplazij tipa 2A ali 2B. Pri semaglutidu je bilo opaženo hitrejše napredovanje retinopatije, vendar še ni povsem jasno, ali je ta učinek specifičen za zdravilo ali posledica hitrega zniževanja glukoze (študija FOCUS trenutno še poteka) (16).

4.7 DVOJNI AGONIST RECEPTORJEV GLUKAGONU PODOBNEGA PEPTIDA-1 (GLP- 1 RA) IN RECEPTORJEV ZA OD GLUKOZE ODVISNI INZULINOTROPNI PEPTID (GIP RA)

Tirzepatid je dolgodelujoči GIP RA in GLP-1 RA. Oba tipa receptorjev sta prisotna na pankreatičnih endokrinih celicah alfa in beta, v srcu, ožilju, na levkocitih, v črevesju in ledvicah. Receptorji GIP so prisotni tudi na adipocitih. Poleg tega so receptorji GIP in GLP-1 izraženi v predelih možganov, ki so pomembni za uravnavanje apetita. Tirzepatid HbA1c še nekoliko bolj zniža kot npr. semaglutid,

prav tako je zelo učinkovit pri zniževanju telesne mase. Profil neželenih učinkov je podoben kot pri GLP-1 RA. V Sloveniji zaenkrat še ni na voljo.

4.8 INZULINI

Inzulini so za večino oseb ob napredovanju SB najbolj kakovosten način zdravljenja. Gre za nadomestno zdravljenje, saj z eksogenim inzulinom nadomeščamo popolno ali delno pomanjkanje endogenega inzulina. Po sestavi molekule ločimo humane inzuline in njihove analoge (humanim podobni, a imajo nekoliko ustrežnejše farmakokinetične lastnosti in farmakodinamične učinke). Po trajanju delovanja jih delimo na: ultrakratko delujoče (delujejo do 4 ure), kratkodelujoče (do 6 ur), srednjedolgodelujoče (do 18 ur), dolgodelujoče (do 24 ur) in ultradolgo delujoče (do 42 ur). V funkcionalnem smislu imenujemo srednjedolgo, dolgodelujoče in ultradolgo delujoče inzuline tudi bazalni inzulini, ker posnemajo bazalno izločanje inzulina, kratko in ultrakratko delujoče inzuline pa prandialni inzulini, ker z njimi posnemamo postprandialno izločanje inzulina. Poleg posameznih inzulinov poznamo tudi že vnaprej pripravljene mešanice kratko in dolgodelujočih inzulinov (dvofazni inzulini). Pri zdravljenju torej uporabljamo različne režime, in sicer: bazalni inzulin, bazalno-bolusno shemo (IKIT = intenzivirana konvencionalna inzulinska terapija), dvofazni inzulin ali zdravljenje s pomočjo inzulinske črpalke. Najpogostejši neželeni učinek je hipoglikemija, ki je posledica nepravilnega odmerka inzulina, izpustitve ali nezadostne količine obroka hrane, nenačrtovane telesne dejavnosti, bruhanja, motnje v absorpciji hrane ali uživanja

alkoholnih pijač. Na začetku zdravljenja z inzulinom se lahko pojavijo edemi in reakcije na mestu injiciranja, ki so navadno prehodne. Hitro izboljšanje urejenosti glukoze v krvi je lahko povezano z akutno bolečo nevropatijo, ki je običajno reverzibilna.

Ko preidemo na podkožno aplikacijo inzulina, je treba določiti dnevno potrebo po inzulinu: na podlagi odmerka, potrebnega pred hospitalizacijo; s preračunom glede na telesno maso (običajno 0,3-0,6 enot na kg telesne mase/dan) ali glede na potrebe pri odmerjanju s kontinuirano infuzijo (povprečna urna potreba $\times 20$ = dnevna potreba). Pri tistih brez lastne sekrecije ali le z minimalno sekrecijo inzulina je razmerje med količino bazalnega in prandialnega inzulina najpogosteje 50 %: 50 %, prandialne odmerke nato razdelimo glede na število in velikost posameznih obrokov. Pri dvofaznih inzulinih 25 ali 30-% inzulinsko mešanico najpogosteje apliciramo zjutraj in zvečer, 50-% pa pred tremi glavnimi obroki (50-% mešanico pred večerjo v polovici primerov nadomestimo s 25 ali 30-%).

Tabela 1: Antihiperglikemiki – mehanizem delovanja, značilnosti,

SKUPINA UČINKOVIN	VPLIV NA TM	ZNIŽANJE HbA1c*	UČINEK pri ASŽB	UČINEK pri SP	UČINEK pri KLB
UČINKOVINE					
MEHANIZEM DELOVANJA					
BIGVANIDI	/	1-2%	?	/	/
metformin					
zavira glukoneogenezo in lipogenezo v jetrih ter poveča privzem glukoze v periferna tkiva					
SULFONILSEČNINE	↑	0,5-2%	/	/	/
glimepirid, gliklazid, glipizid, glikvidon, glibenklamid					
povečajo sproščanje inzulina iz trebušne slinavke					
GLINIDI	/	0,5-1,5%	/	?	/
repaglinid					
povečajo sproščanje inzulina iz trebušne slinavke					
SGLT-2i	↓	0,5-1%	✓	✓	✓
dapagliflozin, empagliflozin					
povečajo izločanje glukoze z urinom					
DPP-4i	/	0,5-0,8%	/	?	/
linagliptin, sitagliptin					
preprečujejo hidrolizo endogenih inkretinov					
GLP-1 RA	↓	0,5-2%	✓	✓	✓
dulaglutid, liraglutid, semaglutid					
kot analogi endogenega GLP-1 povzročijo od glukoze odvisno sproščanje inzulina					
GLP-1 + GIP RA	↓	2-2,5%	✓	✓	✓
tirzepatid					
kot analog inkretinov vpliva na izločanje inzulina					

prednosti in slabosti; pregled po skupinah učinkovin (4, 5, 9, 10, 11, 12).

PREDNOSTI
SLABOSTI
ne povzročajo hipoglikemije, ne vplivajo na TM, učinkovito znižanje HbA1c, veliko izkušenj in podatkov o zdravljenju v kombinaciji z ostalimi učinkovinami, nizka cena
GIT NU, KI pri oGF<30 ml/min (potrebno je spremljanje ledvične funkcije, dolgotrajna terapija povzroča pomanjkanje B12, laktatna acidoza (redko)
hitro učinkujejo, učinkovito znižajo HbA1c, veliko izkušenj, nizka cena
povzročajo hipoglikemijo in porast TM, običajno je potrebna titracija odmerkov, sekundarna odpoved oz. neučinkovitost zdravljenja
hitro učinkujejo, znižajo vrednosti glukoze po obroku, možnost prilagajanja odmerjanja glede na zaužite obroke, kratkodelujoči, nizka cena
povzročajo hipoglikemijo in porast TM, potrebno odmerjanje večkrat/dan, potrebna titracija odmerkov
znižajo TM in KT, ne povzročajo hipoglikemije, odmerjanje 1x/dan
genitalne glivične okužbe, DKA, dehidracija, ortostatska hipotenzija, Fournierjeva gangrena (redko)
ne vplivajo na TM, ne povzročajo hipoglikemije, znižajo vrednosti glukoze po obroku, odmerjanje 1x/dan, znižajo KT
blago znižanje vrednosti HbA1c, pankreatitis
znižanje TM, ne povzročajo hipoglikemije, izboljšanje MASLD, odmerjanje s.c. oblike 1x/teden, zmanjšanje albuminurije, znižanje glukoze po obroku
učinkovitejša je s.c. oblika (potrebno injiciranje) injekcije, GIT NU, tveganje za pankreatitis, visoka cena, nedobavljivost
še učinkovitejše znižanje TM
potrebno injiciranje, GIT NU, visoka cena

* navedene okvirne vrednosti, podatki se po študijah in različnih virih nekoliko razlikujejo

DKA-diabetična ketoacidoza, DPP-4i-zaviralci dipeptidil peptidaze-4, GIT-gastrointestinalni, GIP-agonist receptorjev za od glukoze odvisni inzulinotropni peptid, GLP-1 RA-agonisti receptorjev glukagonu podobnega peptida-1, HbA1c-glikiran hemoglobin, KI-kontraindikacija, KLB-kronična ledvična bolezen, KT-krvni tlak, MASLD - presnovni motnji pridružena steatotična jetrna bolezen, NU-neželeni učinki, s.c.-subkutana aplikacija, SGLT-2i-zaviralci natrij-glukoznega koprenašalca 2, SP-srčno popuščanje, ASŽB-aterosklerotična srčno-žilna bolezen, TM-telesna masa

✓-ugoden učinek, ?-različni podatki ali ni podatkov, /-brez vpliva

5. ZDRAVLJENJE SLADKORNE BOLEZNI TIPA 2 PRI POSAMEZNIH SKUPINAH BOLNIKOV (4, 5, 9, 12, 17)

5.1 BOLNIKI Z ATEROSKLEROTIČNO SRČNO-ŽILNO BOLEZNIJO, SRČNIM POPUŠČANJEM ALI KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO

Pri zdravljenju oseb s SB2 s sočasno aterosklerotično srčno-žilno boleznijo, srčnim popuščanjem in/ali kronično ledvično boleznijo, neodvisno od izhodiščne vrednosti HbA1c, individualiziranega cilja HbA1c ali uporabe metformina, razmislimo o uvedbi učinkovine iz farmakoloških skupin, ki imajo dokazan zaščitni učinek na srčno-žilni sistem in ledvično delovanje. GLP-1 RA (dulaglutid, liraglutid in semaglutid) so pokazali zmanjšanje

tveganja za srčno-žilne dogodke. V sekundarni analizi so se izboljšali tudi ledvični izidi (raziskave LEADER, SUSTAIN-6 in REWIND) (18, 19, 20). Raziskava o izidih srčno-žilnih bolezni pri tirzepatidu še poteka (raziskava SURPASS-CVOT) (21). SGLT-2i zmanjšujejo napredovanje diabetične ledvične bolezni, hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja in tveganje za aterosklerotične srčno-žilne bolezni.

Pri sočasni aterosklerotični srčno-žilni bolezni (ali visokem tveganju zanjo) razmislimo o uvedbi GLP-1 RA ali SGLT-2i z dokazanim zaščitnim delovanjem na srčno-žilni sistem in ledvično funkcijo. Pri znanem srčnem popuščanju predpišemo SGLT-2i. Pri kronični ledvični bolezni z albuminurijo uvedemo SGLT-2i (ne glede na glikemično kontrolo), ob neprenašanju ali kontraindikaciji za SGLT-2i razmislimo o GLP-1 RA; pri kronični ledvični bolezni brez albuminurije pa uvajamo GLP-1 RA ali SGLT-2i. Ker ima kombinirano zdravljenje z GLP-1 RA in SGLT-2i sinergistične učinke na zniževanje glukoze in preprečevanje srčno-žilnih bolezni, je smiselno učinkovine iz obeh skupin tudi kombinirati.

5.2 BOLNIKI S POVEČANIM TVEGANJE ZA HIPOGLIKEMIJO

Hipoglikemijo je še posebej pomembno preprečevati pri bolnikih, ki se je ne zavedajo, pri starejših, pri tistih z več sočasnimi boleznimi ali z več zapleti. Večje tveganje za hipoglikemijo imajo SU, glinidi in inzulin. Manjše tveganje pa metformin, DPP-4i, GLP-1 RA ali SGLT-2i. Če je treba dodati SU, izbiramo zdravila kasnejših generacij, ki imajo manjše tveganje za hipoglikemijo. Pri nekaterih bolnikih je bolj smiselno uvajati glinide, ki imajo manjše tveganje za

hipoglikemijo kot SU. Ko uvajamo inzulin, izberemo bazalni inzulin z nižjim tveganjem za hipoglikemijo.

5.3 BOLNIKI S POTREBO PO IZGUBI TELESNE MASE

Veliko oseb s SB je prekomerno prehranjenih ali debelih in imajo zato koristi od zdravil, ki spodbujajo izgubo telesne mase. Dva od temeljev pristopa zdravljenja SB sta sprememba življenjskega sloga, vključno z nadzorom telesne mase, in zmanjšanje pridobivanja le-te. Tako GLP-1 RA kot SGLT-2i lahko prispevajo k izgubi telesne mase, čeprav so učinki na splošno večji pri GLP-1 RA. Liraglutid in semaglutid imata tudi indikacijo za zdravljenje debelosti (tudi brez sočasne SB), a zdravila v Sloveniji za enkrat niso dosegljiva. Kombiniran GIP RA in GLP-1 RA tirzepatid izkazuje še večji vpliv na izgubo telesne mase kot GLP-1 RA. Nasprotno pa zdravila kot so SU in inzulin običajno vodijo k pridobivanju telesne mase.

5.4 CENA ZDRAVLJENJA

V Sloveniji zelo velikih težav z dostopnostjo zdravil zaradi cene (še) nimamo. V tujini pa je za mnoge bolnike strošek lahko pomembna ovira pri zdravljenju z zdravili, tako se npr. pogosto pojavlja, da bolniki zaradi prevelikih stroškov racionalizirajo odmerke inzulina. Metformin in SU predstavljajo cenejšo terapijo, od inzulinov pa je v primerjavi z analogi cenejši humani inzulin. Pri zamenjavi analogov inzulina s humanim inzulinom je treba odmerek znižati za okvirno 20-25 %, saj ima humani inzulin poznejši nastop učinka in daljše delovanje ter posledično večje tveganje za hipoglikemijo.

5.5 PRIMERJAVA AMBULANTNE IN HOSPITALNE OBRAVNAVE OSEB S SLADKORNO BOLEZNIJO TIPA 2

Obravnavo SB2 se razlikuje tudi glede na to, v katerem okolju spremljamo bolnika. V sklopu začetne prepoznavne tveganja za SB2 posameznike spremljamo glede na tveganje za inzulinsko rezistenco (arterijska hipertenzija, debelost, družinska anamneza, mejna bazalna glikemija in motena toleranca za glukozo, metabolni sindrom). Prav tako posvečamo pozornost morebitnim prvim simptomom SB (polidipsija, poliurija). Po postavitvi diagnoze zastavimo glikemične cilje in uvajamo zdravljenje (nefarmakološko in zdravljenje z zdravil), terapijo ustrezno prilagajamo glede na urejenost glikemije in spremljamo neželene učinke. Bolnika nadalje ambulantno spremljamo še glede pojava zapletov SB (nefropatija, retionpatija, nevropatija).

V bolnišnici obravnavamo hiperglikemijo pri treh skupinah bolnikov: osebe z že znano SB, z novoodkrita SB ali s hiperglikemijo nastalo v bolnišnici. Hitro ukrepanje je potrebno pri življenje ogrožajočih akutnih zapletih SB (diabetična ketoacidoza, evglikemična ketoacidoza, hiperglikemični hiperosmolarni sindrom, hipoglikemija z nevroglukopenijo). Pri obravnavi preučimo določene glikemične cilje, upoštevamo urejenost glikemije (HbA1c), preteklo in trenutno terapijo, predhodne zaplete, sočasne bolezni, prejšnje hospitalizacije, način hranjenja in ostale dejavnike. Običajno prekinemo ne-inzulinsko terapijo (metformin – tveganje za nefropatijo, še posebej ob kontrastnih sredstvih, in laktatno acidozo; SU – tveganje za hipoglikemijo, SGLT-2i – tveganje za evglikemično

ketoacidozo) in preidemo na zdravljenje z inzulini; le pri posameznikih, ki niso akutno bolni, se normalno hranijo in imajo urejeno glikemijo, nadaljujemo z ostalimi antihiperglikemičnimi zdravili. Pri kritično bolnih oz. pri bolnikih na parenteralni prehrani inzulin dovajamo v kontinuirani intravenski infuziji oz. preko infuzijske črpalke; pri tistih, ki se prehranjujejo per os, pa dajemo inzulin podkožno, najpogosteje po bazalno-bolusni shemi (prandialni inzulin pred obroki in bazalni inzulin zvečer, s korekcijskimi odmerki, če so potrebni). Pri uvedbi upoštevamo vpliv ledvične funkcije, starosti, inzulinske rezistence, dodatnih zdravil (npr. glukokortikoidi), tveganja za hipoglikemijo, načina prehranjevanja. Osebe s sladkorno boleznijo tipa 1 potrebujejo bazalni inzulin tudi, če so na postu.

6. ZAKLJUČEK

Farmakološko zdravljenje SB2 zahteva individualiziran pristop, ki upošteva ključne dejavnike, kot so učinkovitost, stroški, neželeni učinki, breme zdravljenja, sočasne bolezni, mehanizmi delovanja in učinki, ki ne vplivajo izključno na glikemijo. Ustrezna izbira zdravil lahko ne samo izboljša nadzor nad vrednostmi glukoze v krvi, temveč ima tudi ugodne učinke na debelost, aterosklerotično srčno-žilno bolezen, srčno popuščanje in kronično ledvično bolezen. S celostnim in natančno prilagojenim farmakološkim pristopom se odpira pot k ne le učinkovitemu nadzoru SB2, temveč tudi k bistvenemu izboljšanju kakovosti življenja bolnikov in dolgoročnemu preprečevanju zapletov, ki ogrožajo njihovo zdravje in dobro počutje.

LITERATURA

1. NIJZ. Sladkorna bolezen1 [Internet]. 2023 [citirano 8. avgust 2024]. Dostopno na: <https://nijz.si/nenalezljive-bolezni/sladkorna-bolezen/>
2. NIJZ. Obvladovanje sladkorne bolezni - ključni podatki za leto 2022 | Nijz [Internet]. [citirano 8. avgust 2024]. Dostopno na: <https://nijz.si/publikacije/obvladovanje-sladkorne-bolezni-kljucni-podatki-za-leto-2022/>
3. Ministrstvo za zdravje. O sladkorni bolezni - Sladkorna bolezen [Internet]. [citirano 8. avgust 2024]. Dostopno na: <https://www.obvladajmosladkorno.si/sladkorna-bolezen/o-sladkorni-bolezni/>
4. Schroeder EB. Management of Type 2 Diabetes: Selecting Amongst Available Pharmacological Agents. V: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, idr., uredniki. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [citirano 8. avgust 2024]. Dostopno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425702/>
5. Pongrac Barlovič D, Janič M, uredniki. Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2. Ljubljana: Diabetološko združenje Slovenije; 2022. 290 str.
6. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 12. junij 2008;358(24):2545–59.
7. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, idr. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 8. januar 2009;360(2):129–39.
8. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 12. junij 2008;358(24):2560–72.
9. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, idr. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 1. november 2022;45(11):2753–86.
10. UpToDate - posamezne učinkovine [Internet]. Dostopno na: <https://www.uptodate.com/contents/search>
11. Centralna baza zdravil - SmPC in PIL posameznih zdravil [Internet]. Dostopno na: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm?SearchView](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView)
12. Endotext [Internet]. Dostopno na: <https://www.endotext.org/>
13. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol.* november 1999;48(5):643–8.
14. Viberti G, Kahn SE, Greene DA, Herman WH, Zinman B, Holman RR, idr. A diabetes outcome progression trial (ADOPT): an international multicenter

- study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care*. oktober 2002;25(10):1737–43.
15. Zdravkovič Marko, Krajnc Mitja, Möller Petrun Andreja. Predoperativna priprava bolnikov, ki se zdravijo z zaviralci SGLT-2. UKC Maribor - interni dokument; 2023.
 16. FOCUS - semaglutide effect on diabetic retinopathy - Health Research Authority [Internet]. [citirano 9. avgust 2024]. Dostopno na: <https://www.hra.nhs.uk/planning-and-improving-research/application-summaries/research-summaries/focus-semaglutide-effect-on-diabetic-retinopathy/>
 17. Run The List [Internet]. Dostopno na: <https://www.runthelistpodcast.com/endocrinology>
 18. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, idr. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 28. julij 2016;375(4):311–22.
 19. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, idr. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 10. november 2016;375(19):1834–44.
 20. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, idr. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. julij 2019;394(10193):121–30.
 21. Nicholls SJ, Bhatt DL, Buse JB, Prato SD, Kahn SE, Lincoff AM, idr. Comparison of tirzepatide and dulaglutide on major adverse cardiovascular events in participants with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: SURPASS-CVOT design and baseline characteristics. *American Heart Journal*. januar 2024;267:1–11.
-

ŽIVLJENJE S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO – ZAKAJ TOLIKO ZDRAVIL?

Living with CKD – why so many drugs?

Polonca Drogenik, mag. farm., spec. klin. farm.

POVZETEK

Število bolnikov s kronično ledvično boleznijo v svetu narašča; vzrok je staranje prebivalstva in večja razširjenost drugih kroničnih bolezni. Z zdravili je treba zdraviti vzroke bolezni in skušati preprečevati njeno poslabšanje; ko pa bolezen napreduje, je treba zdraviti tudi njene zaplete. Pri bolniki s kronično ledvično boleznijo raziskave ugotavljajo zelo veliko breme zdravljenja z zdravili. Polifarmakoterapija je povezana s povečanim tveganjem za neželene učinke zdravil in pogostejše hospitalizacije, s slabšo kakovostjo življenja in s slabim sodelovanjem pri zdravljenju z zdravili. Različne raziskave kažejo, da največje breme zdravljenja z zdravili pri bolnikih na hemodializi predstavljajo antihipertenzivi in vezalci fosfatov; prav pri teh skupinah zdravil je tudi sodelovanje bolnikov najslabše. Holistični pristop k obravnavi teh bolnikov vključuje nefarmakološke ukrepe, ki zmanjšujejo potrebo po zdravilih, optimizacijo farmakoterapije s ciljnim odpredpisovanjem in preverjene strategije za izboljšanje sodelovanja pri zdravljenju z zdravili.

ABSTRACT

The number of patients with chronic kidney disease is increasing globally due to the ageing of the population and the increased prevalence of other chronic diseases. We treat the causes of the disease and try to prevent its worsening as the disease progresses, its complications need to be treated as well. Various studies have identified a very high medication burden in patients with chronic kidney disease. Polypharmacy is associated with an increased risk of adverse drug reactions and more frequent hospitalisations, lower quality of life and poorer adherence to drug treatment. Various studies show that hypertension drugs and phosphate binders represent the largest medication burden in haemodialysis patients, and these groups of drugs also have the poorest patient adherence. A holistic approach to the management of these patients includes non-pharmacological measures that reduce the need for medication, optimisation of pharmacotherapy through targeted deprescribing, and proven strategies to improve medication adherence.

1. UVOD

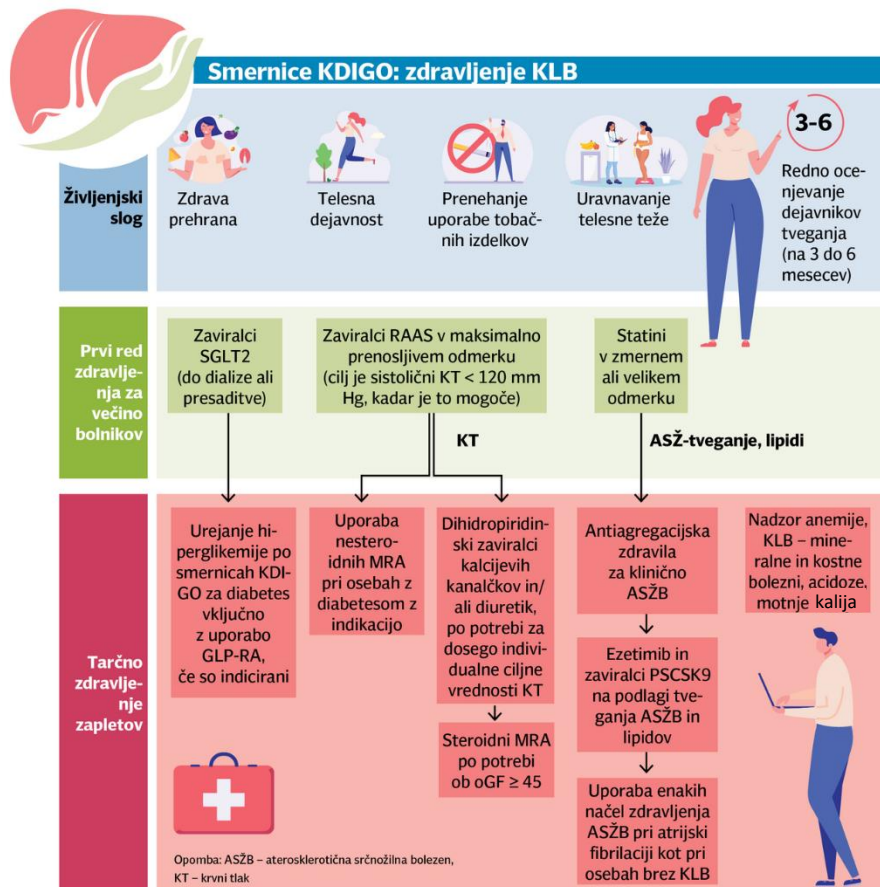
Kronična ledvična bolezen (KLB) sodi med najpogostejše nenalezljive kronične bolezni. Ocenjujejo, da bi naj 11,1 % populacije živel z eno od stopenj te bolezni. Na ta globalni problem so leta 2017 v skupni izjavi opozorila tri ugledna strokovna združenja, in sicer Ameriško združenje za nefrologijo (American Society of Nephrology), Evropsko renalno združenje (European Renal Association), in Mednarodno združenje za nefrologijo (International Society of Nephrology). Na podlagi preteklih podatkov in z

upoštevanjem predvidene rasti so ocenili, da je bilo leta 2021 bolnikov s KLB že 850 milijonov, kar je skoraj dvakrat več od števila bolnikov s sladkorno boleznijo in dvajsetkrat več kot bolnikov z rakom ali s HIV (1, 2). Pozvali so k ozaveščanju o bolezni, k preventivnim dejavnostim in k aktivnemu zgodnjemu odkrivanju bolezni pri populacijah s povečanim tveganjem. Vodilni vzroki za tako velik porast števila bolnikov so staranje prebivalstva in povečanje razširjenosti sladkorne bolezni, hipertenzije in debelosti. KLB je povezana z večjim tveganjem za prezgodnjo smrt, srčno žilne bolezni in s slabšo kakovostjo življenja.

KLB je postopno napredujoča bolezen, ki jo spremljajo številni zapleti, kot so anemija, elektrolitsko in acidobazno neravnovesje, kostna bolezen ledvic, hipertenzija in druge srčno žilne bolezni. Strokovna iniciativa Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD Work Group (KDIGO) je globalna neprofitna organizacija, ki pripravlja z dokazi podprte smernice za uporabo v klinični praksi. Smernice naslavlja posamezna klinična stanja bolnikov s KLB s ciljem upočasniti napredovanje bolezni do končne ledvične odpovedi in preprečiti oz. lajšati zaplete bolezni (2). Z boljšim poznavanjem patofizioloških procesov in z razvojem novih zdravil se za bolnike s KLB odpirajo nove terapevtske možnosti, s tem pa narašča tudi število zdravil, ki jim jih zdravniki predpisujejo. Čeprav so zdravila predpisana z namenom izboljšanja zdravja bolnikov, ima polifarmakoterapija (sočasna uporaba 5 ali več zdravil) tudi negativne posledice.

2. ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE KLB, ZMANJŠANJE TVEGANJA IN ZDRAVLJENJE ZAPLETOV

Aprila 2024 so bile objavljene prenovljene KDIGO smernice za obravnavo KLB (2). Slika 1 prikazuje pristop k obravnavi bolnikov.



Slika 1: Holistični pristop k zdravljenju KLB in zmanjšanju tveganja (3).

Po postavitvi diagnoze in oceni tveganja je treba bolniku najprej predstaviti nefarmakološke ukrepe, ki vključujejo polnovredno zdravo prehrano s poudarkom na živilih rastlinskega izvora, redno fizično aktivnost, opustitev rabe tobačnih izdelkov in skrb za vzdrževanje primerne telesne mase.

Med zdravili prve izbire večina bolnikov prejme zaviralce sistema renin-angiotenzin: zaviralce angiotenzinske konvertaze (ACEI) ali zaviralce angiotenzinskih receptorjev (ARB) za zmanjševanje proteinurije ali/in za vzdrževanje krvnega tlaka pod 120 mmHg. Zaradi protektivnih učinkov na ledvice in srce se bolnikom predpišejo zaviralci natrijevih glukoznih koprenašalcev 2 (SGLT2), za zmanjšanje srčno žilnega tveganja pa še visoko učinkovit statin.

Sledijo zdravila za tarčno zdravljenje posameznih zapletov ali komorbidnosti:

- če pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 zaviralec SGLT2 ni dovolj učinkovit, priporočajo tudi uporabo analogov glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1).
- če ima bolnik s sladkorno boleznijo še albuminurijo, ki je z ACEI ali ARB ne uspemo zmanjšati, je bolniku priporočeno predpisati še nesteroidni antagonist mineralokortikoidnih receptorjev (ns-MRA).
- pri bolnikih s hipertenzijo je običajno treba bolnikom dodati še dihidropiridinski zaviralec kalcijevh kanalčkov in/ali diuretik. Pri vztrajanju hipertenzije se lahko doda še steroidni antagonist mineralokortikoidnih receptorjev.
- pri bolnikih s povečanim tveganjem za srčno žilne dogodke se predpiše antiagregacijsko zdravilo.

- pri dislipidemiji kljub statinu se v terapijo doda ezetimib ali predpiše PCSK9 zaviralec.

Za preprečevanje in kasneje za zdravljenje anemije mora bolnik v primeru pomanjkanja prejemati preparate železa, folne kisline in cianokobalamina, za spodbujanje eritropoeze pa še epoetin ali roksadustat.

Za preprečevanje mineralno kostne bolezni, ki nastopi zaradi motenj v metabolizmu kalcija in fosfatov, bolniki prejemajo vezalce fosfatov, kalcij, vitamin D in njegove aktivne analoge. Razgradnjo kosti preprečujemo tudi z zdravljenjem metabolne acidoze, v ta namen bolnik prejema preparate natrijevega hidrogenkarbonata. Sekundarni hiperparatiteoidizem pri bolniki na hemodializi zdravimo s cinakalcetom (4).

3. POLIFARMAKOTERAPIJA IN BREME ZDRAVLJENJA Z ZDRAVILI PRI KLB

Bolniki s KLB morajo kot ostali bolniki s kroničnimi boleznimi zaradi dolgotrajnosti svoje bolezni zdravila jemati zelo dolgo, pogosto doživljenjsko; za učinkovitost zdravljenja pa je nujno potrebno njihovo dobro sodelovanje pri zdravljenju.

Breme zdravljenja z zdravili je kompleksna entiteta, ki vključuje najrazličnejše dejavnike povezane z jemanjem zdravil in vključuje tudi vse morebitne ovire in zaplete, ki jih bolnik med zdravljenjem objektivno ali subjektivno zaznava (5). Razumevanje tega bremena, ki ga doživlja bolnik, je ključno za razvoj strategij za izboljšanja sodelovanja pri

zdravljenju. Za vrednotenje bremena zdravljenja je bil razvit konceptualni model "Patients' lived experience with medicine" (PLEM), ki ga je 2016 objavil Mohammed s sodelavci (6).

Bolniki s KLB imajo v primerjavi s splošno populacijo in tudi v primerjavi z drugimi bolniki s kroničnimi boleznimi izrazito povečano breme zdravljenja z zdravili (7, 8, 9, 10). Raziskave, ki so ugotavljanje število predpisanih zdravil na dan oz. število posameznih odmerkov na dan, navajajo sicer različne številke; pravilo pa je, da se z napredovanjem KLB število zdravil povečuje, zlasti, ko se pričnejo pojavljati njeni zapleti. Tako ni redko, da bolniki na dan vzamejo tudi po 20 ali več tablet oz. odmerkov zdravil (9). V sistematičnem pregledu in metaanalizi raziskave PROSPERO so na podlagi pregleda 127 raziskav, ki so preučevale polifarmakoterapijo pri bolnikih različnih stopenj KLB (bolniki s KLB stopnje 3-5, bolniki na hemodializi in bolniki s presajeno ledvico) ugotovili, da več kot 80 % bolnikov s KLB jemlje 5 ali več zdravil; med njimi največ bolniki s presajeno ledvico in bolniki na hemodializi (7). Pri analizi zdravstvenih izidov so pri bolnikih, ki so prejeli 5 ali več zdravil, ugotavljali povečano smrtnost zaradi katerega koli vzroka, hitrejše napredovanje KLB, povečano tveganje za hospitalizacijo zaradi katerega koli vzroka, nižjo kakovost življenja, povečano tveganje za neželene učinke zdravil in nižjo oceno na Moriskyjevi 8-stopenjski lestvici za ocenjevanje sodelovanja pri zdravljenju z zdravili. Bolniki, ki so prejeli 10 ali več zdravil, so imeli poleg prej naštetega še povečano tveganje za srčno žilne bolezni.

4. SODELOVANJE BOLNIKOV S KLB PRI ZDRAVLJENJU Z ZDRAVILI

Številne raziskave, izvedene pri bolnikih z različnimi stopnjami KLB, vključno z bolniki na hemodializi, ugotavljajo nizko stopnjo sodelovanja pri zdravljenju. Problem slabega sodelovanja je večplasten. Z demografskega vidika je pogostejši pri mladih osebah, ženskah, osebah, ki živijo same in imajo nižji socialno ekonomski položaj. S kliničnega vidika so razlogi dolgotrajnost zdravljenja, sočasne bolezni in kompleksne sheme zdravljenja ter veliko število posameznih odmerkov zdravil (11, 12).

Ugotavljali so, da bolniki nekatere skupine zdravil jemljejo bolj dosledno kot druge. Največje težave s sodelovanjem imajo pri jemanju antihipertenzivov in fosfatnih vezalcev, ki jim predstavljajo tudi največji del bremena zdravljenja z zdravili. Po podatkih raziskave Kamanidou in soavtorjev je sodelovanje bolnikov pri jemanju fosfatnih vezalcev med 22 in 74 % (13). Ta zdravila so običajno v obliki zelo velikih tablet ali kapsul, zato bolnikom povzročajo težave pri požiranju, gastrointestinalne motnje in negativno vplivajo na apetit. Za večjo učinkovitost se različni fosfatni vezalci pogosto predpisujejo v kombinaciji, kar še poveča breme. Pri jemanju antihipertenzivov se ocenjuje, da ima okoli 30 % bolnikov težave s sodelovanjem (11). Pri nesodelujočih bolnikih je bolezen slabše urejena, zdravnik pa bolniku zaradi tega pogosto poveča odmerek, kar vodi v še slabše sodelovanje.

Za izboljšanje sodelovanja bolnikov je ključno, da zdravstveni delavci izberejo holističen pristop (2). Z vzpostavitvijo partnerskega odnosa z bolnikom ter z upoštevanjem njegovimi želja, potreb in pričakovanj je možnost za uspeha boljša.

Breme zdravil lahko poskusimo zmanjšati z nefarmakološkimi ukrep. Izbira zdrave prehrane z malo soli ugodno vpliva na krvni tlak in zmanjša potrebo po antihipertenzivih (2, 14). Uvedba pretežno rastlinske prehrane in manjši vnos živalskih beljakovin deluje renoprotektivno, lahko zmanjša tveganje za acidozo ter manj obremeni organizem s fosfati, kar upočasni napredovanje KLB in zmanjša potrebo po fosfatnih vezalcih. K boljši urejenosti bolezni prispevajo tudi pogostejše dialize.

Število zdravil lahko uspešno zmanjšamo tudi z rednimi pregledi terapije, pri katerih ugotavljamo, ali so vsa zdravila še vedno potrebna.

Možnost za zmanjšanje bremena zaradi zdravil je tudi ciljno odpredpisovanje. Pomembno je, da bolniki s KLB prejemajo zdravila, katerih korist je utemeljena z dokazi, medtem ko skušamo ostala opustiti. Dober primer je raziskava, v kateri je McIntyre s sodelavci aktivno iskala možnosti za ukinitvev zdravil iz petih v naprej izbranih skupin pri bolnikih, ki se zdravijo s hemodializo (15). Med 240 bolniki so identificirali tiste, ki so prejeli kinin, diuretike, alfa zaviralce, zaviralce protonske črpalke ali statine, bilo jih je kar 71 %. Med temi so uspeli v 88 % zdravila iz navedenih skupin ukiniti. Po 6 mesecih so ugotovili, da so bila ukinjena zdravila ponovno predpisana le v 16 %.

Druge intervencije, ki dokazano povečajo sodelovanje bolnikov pri zdravljenju so poenostavljanje odmerjanja (zmanjšanje števila zdravil oziroma dnevni odmerki), uporaba vsebnikov za zdravila ali priprava pretisnih omotov v lekarni, izobraževanje ter motiviranje in spremljanje pacientov. Najboljše rezultate kažejo kompleksne intervencije, ki kombinirajo več omenjenih strategij (16).

5. ZAKLJUČEK

Slabo sodelovanje bolnikov s KLB pri zdravljenju z zdravili je med zdravstvenimi delavci premalo prepoznan problem; kadar pa ga zaznamo, zanj nimamo pravih rešitev. Pomembno je, da razumemo stisko bolnikov, ki so poleg simptomov, ki jih povzroča bolezen, soočeni še z jemanjem velikega števila zdravil. S holističnim pristopom k zdravljenju prispevamo h kulturi aktivnega vključevanja bolnikov v proces zdravljenja in se skupaj z njimi potrudimo poiskati rešitve, da bodo pri zdravljenju vztrajali, bolje obvladovali bolezen in ohranili čim boljšo kakovost življenja.

LITERATURA

1. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccali C. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney Int.* 2019;96(5):1048-1050. doi:10.1016/j.kint.2019.07.012
2. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International* (2024) 105 (Suppl 4S), S117-S314.

3. Smernice KDIGO: zdravljenje KLB [internet]. [citirano 1.9.2024]. Dostopno na:
https://beta.finance.si/pics/cache_Sm/Smernice-KDIGO-KLB-6666b8efd7451.jpg
4. Lindič J, et al. Bolezni ledvic, 3rd ed. Slovensko zdravniško društvo, Slovensko nefrološko društvo: Univerzitetni klinični center, Klinični oddelek za nefrologijo; 2014
5. Mikkola H, Dimitrow M, Hämeen-Anttila K, et al. Understanding medication-related burden from patient perspectives: a qualitative study testing the applicability of the conceptual model among chronically ill outpatients in Finland. *BMJ Open* 2023;13:e077214. doi:10.1136/bmjopen-2023-077214
6. Mohammed MA, Moles RJ, Chen TF. Medication-related burden and patients' lived experience with medicine: a systematic review and metasynthesis of qualitative studies. *BMJ Open* 2016;6:e010035.
7. Oosting IJ, Colombijn JMT, Kaasenbrood L, Liabeuf S, et al. Polypharmacy in Patients with CKD: a systematic review and meta-analysis. *Kidney360* 5: 841–850, 2024.
8. Liu X, Chen P, Liu Y, Jia X, et al. Medication burden in patients with dialysis-dependent CKD: a systematic review, *Renal Failure*, 46:1, 2353341, DOI: 10.1080/0886022X.2024.2353341
9. Chiu Y, Teitelbaum I, Misra M, et al. Pill Burden, Adherence, Hyperphosphatemia, and Quality of Life in Maintenance Dialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:1089-1096, 2009.
10. Naserallah L, Khatib M, Al-Khulaifi A, Danjuma M. Prevalence and global trends of polypharmacy in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2023;14:1122898. doi:10.3389/fphar.2023.1122898
11. Burnier M, Pruijm M, Wuerzner G, Santschi V. Drug adherence in chronic kidney diseases and dialysis. *Nephrol Dial Transplant* (2015) 30: 39–44.
12. Nielsen TM, Marott T, Hornum M, Feldt-Rasmussen B, et al. Non-adherence, medication beliefs and symptom burden among patients receiving hemodialysis-a cross-sectional study. *BMC Nephrology* (2023)24:321. doi.org/10.1186/s12882-023-03371-3
13. Karamanidou C, Clatworthy J, Weinman J et al. A systematic review of the prevalence and determinants of nonadherence to phosphate binding medication in patients with end-stage renal disease. *BMC Nephrology* 2008; 9: 2
14. Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional Management of Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1765-76.
15. McIntyre C, McQuillan R, Bell C, Batistella M. Targeted Deprescribing in an Outpatient Hemodialysis Unit: A Quality Improvement Study to Decrease Polypharmacy. *Am J Kidney Dis.* 2017;70(5):611-618.
16. Janežič A, Kos M. Z dokazi podprte intervencije za izboljšanje sodelovanja pri zdravljenju z zdravili. *Farm vestn* 2015; 66:378-386.

IMUNOMODULIRAJOČA ANTIREVMATIČNA ZDRAVILA

Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs)

Anja Soukup, mag. farm., spec. klin. farm.

POVZETEK

Zdravljenje z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (DMARD) spremeni potek bolezni, zato je za upočasnitev napredovanja avtoimunske bolezni zdravljenje z njimi potrebno uvesti zgodaj. Zdravilo prvega izbora za zdravljenje revmatoidnega artritisa je običajno metotreksat. Ob nezadostnem doseganju ciljev zdravljenja ali neprenašanju zdravilne učinkovine lahko uporabimo tudi druge DMARD, kot so sulfasalazin, leflunomid in v nekaterih primerih azatioprin ali hidroksiklorokin. Potrebno je spremljanje učinkovitosti, resnih neželenih učinkov, kot sta hepatotoksičnost ali mielosupresija, in prilagajanje zdravljenja ob okužbah. Biološka zdravila in tarčna sintezna zdravila uporabljamo pri težjem poteku bolezni. Redno spremljanje bolnika in njegovo opolnomočenje sta bistvena za optimizacijo zdravljenja in zmanjšanje tveganj ob zdravljenju z DMARD.

ABSTRACT

Treatment with DMARDs (disease-modifying antirheumatic drugs) involves initiating therapy early to slow disease progression in autoimmune conditions such as rheumatoid arthritis. Methotrexate is often the first-line treatment, with other options like sulfasalazine, leflunomide, azathioprine or hydroxychloroquine added based on disease severity and patient tolerance. Monitoring for side effects, including hepatotoxicity, myelosuppression, and infections, is crucial, with adjustments made during active infections. Biologics and targeted synthetic DMARDs are reserved for more severe cases or when conventional DMARDs are insufficient. Regular follow-up and patient education are essential for optimizing outcomes and minimizing risks.

1. UVOD

Imunomodulirajoča antirevmatična zdravila (ang. disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) uporabljamo za zdravljenje različnih avtoimunskih in vnetnih bolezni, kot so revmatoidni artritis, sistemski lupus eritematosus, psoriatični artritis, ankilozirajoči spondilitis, vaskulitis, Sjörgenov sindrom, kronične vnetne črevesne bolezni ipd.

DMARD so skupina zdravil, ki upočasnijo napredovanje revmatoidnega artritisa in drugih avtoimunskih bolezni. Za razliko od nesteroidnih antirevmatikov, ki se uporabljajo za kratkotrajno simptomatsko zdravljenje, DMARD z zaviranjem imunske odzivnosti delujejo na vzrok vnetja in preprečujejo ali upočasnjujejo strukturne poškodbe sklepov in drugih tkiv ter s tem spremenijo potek bolezni,

zmanjšajo simptome in izboljšujejo funkcionalnost ter kvaliteto življenja. DMARD so pomembni pri vzdrževanju remisije ali nizke aktivnosti bolezni pri bolnikih z revmatoidnim artritisom. Njihovo učinkovitost spremljamo med drugim z oceno nadzora simptomov bolezni (npr. otekanja sklepov, bolečine, jutranje okorelosti ipd.), funkcioniranja bolnika pri dnevnih opravilih, laboratorijskimi preiskavami (npr. vnetni parametri) in s slikovnimi preiskavami. Pri oceni aktivnosti bolezni so nam lahko v pomoč različni točkovniki (npr. DAS28 (1)).

Tako evropske kot ameriške smernice priporočajo uvedbo DMARD čimprej po potrditvi diagnoze revmatoidnega artritisa (2,3).

EULAR (The European Alliance of Associations for Rheumatology) in ACR (The American College of Rheumatology) delita DMARD na sintezne in biološke DMARD. Med sinteznimi zdravili, ki spreminjajo potek bolezni, najdemo dve podskupini: konvencionalna sintezna (csDMARD) ter tarčna sintezna (tsDMARD). Biološka zdravila, ki spreminjajo potek bolezni (bDMARD), so lahko inovativna ali podobna biološka zdravila, ki so podobna že odobrenim biološkim zdravilom. Pri podobnih bioloških zdravilih (angl. biosimilars) lahko pričakujemo enak klinični učinek kot pri inovativnih (4), zato predstavljajo varno in stroškovno učinkovito alternativo le-tem.

2. DMARD

V tem prispevku se bomo osredotočili predvsem na DMARD, ki jih bolniki prejema peroralno.

Tabela 1: Skupine DMARD.

SKUPINE DMARD		
Sintezna DMARD	Konvencionalna sintezna DMARD (csDMARD)	Metotreksat, leflunomid, sulfasalazin, hidroksiklorokin, azatioprin
	Tarčna sintezna DMARD (tsDMARD)	Zaviralci Janusove kinaze (JAK): baricitinib, filgotinib, tofacitinib, upadacitinib
Biološka DMARD (bDMARD)	Biološka DMARD – inovativna biološka zdravila	Zaviralci TNF alfa: adalimumab, etanercept, infliksimab, certolizumab pegol, golimumab Zaviralci CD20: rituksimab Zaviralci IL-6: tocilizumab, sarilumab Zaviralci IL-1: anakinra (Modulacija kostimulacije CD28: abatacept)
	Biološka DMARD – podobna biološka zdravila	Trenutno dostopna za adalimumab, etanercept, infliksimab, rituksimab, (v prihodu tocilizumab?)

2.1 METOTREKSAT

Metotreksat je antagonist folne kisline, ki spada v razred citotoksičnih učinkovin - antimetabolitov. Kompetitivno inhibira encim dihidrofolat reduktazo in posledično inhibira sintezo DNK. Je eden izmed najpogosteje predpisanih DMARD. Več smernic ga priporoča kot zdravilo prvega izbora za zdravljenje revmatoidnega artritisa pri DMARD-naivnih bolnikih (2,3). Uporablja se v monoterapiji kot tudi v kombiniranem zdravljenju z drugimi DMARD, predvsem biološkimi zdravili.

Metotreksat se v zdravljenju revmatoloških bolezni odmerja enkrat na teden. Pogostejše odmerjanje lahko vodi do resnih posledic zaradi toksičnosti, tudi takšnih s smrtnim izidom. EMA in JAZMP sta o tem v preteklosti izdali varnostno opozorilo (5) zdravstveni delavci pa moramo bolnika opozoriti o jemanju metotreksata le en dan v tednu in z njim določiti, kateri bo ta izbrani dan.

Začetni odmerek običajno znaša 15 mg tedensko, zvišujemo ga za 5 mg vsake 4 tedne (6). Cilj je v roku 4-6 tednov odmerek titrirati do terapevtskega tedenskega odmerka okoli 0,3 mg/kg telesne mase (7). Optimalen terapevtski odmerek bo tako običajno 20 - 25 mg/teden. V azijski populaciji je optimalen terapevtski odmerek običajno nekoliko nižji (okoli 15 mg/teden), zaradi manjše povprečne telesne mase in potencialno različne farmakogenetike kot pri evropski populaciji (8).

V Sloveniji je metotreksat na voljo v obliki tablet ali raztopine za injiciranje, možna je tudi izdelava magistralnega pripravka v obliki peroralne raztopine.

EULAR smernice nimajo preferenčnega načina aplikacije (2), saj ni enotnih dokazov o superiornosti glede učinkovitosti ali varnosti niti za peroralno niti subkutano aplikacijo (9). Subkutane aplikacije metotreksata se lahko poslužimo pri bolnikih, ki ga v obliki tablet ne prenašajo, saj je gastrointestinalnih neželenih učinkov pri subkutanem odmerjanju manj (10,11). Za zmanjševanje neželenih učinkov na prebavila se lahko poslužimo tudi deljenja peroralnega odmerka metotreksata v 24 urah (bolnik na primer namesto 20 mg v petek zjutraj vzame 10 mg v petek zjutraj in 10 mg v petek zvečer) ali višjega odmerka folne kisline, ki jo običajno v skladu s smernicami prejema vsak bolnik, zdravljen z metotreksatom (3). Uporaba folne kisline ob metotreksatu lahko zmanjša tudi pogostnost hepatotoksičnih neželenih učinkov metotreksata (12). Višji odmerki folne kisline (≥ 25 mg/teden) nimajo statistično pomembno različnega vpliva na toksičnost ali učinkovitost metotreksata kot nižji odmerki (≤ 10 mg/teden), zato se običajno poslužujemo odmerjanja 5 mg (do 10 mg) folne kisline en dan po aplikaciji odmerka metotreksata (13). Bistveno je, da je vnos folata tolikšen, da ne pride do njegovega pomanjkanja. Nekateri raziskave kažejo, da dnevno odmerjanje folne kisline v manjšem odmerku (1 mg dnevno, razen na dan, ko bolnik prejme metotreksat) zmanjša tveganje za gastrointestinalne neželene učinke, tveganje za povišanje jetrnih transaminaz zaradi metotreksata pa je enako kot pri odmerjanju 5 mg tedensko (14). Tveganje za gastrointestinalne neželene učinke lahko zmanjšamo tudi z jemanjem folne kisline 48 ur pred aplikacijo metotreksata (15). Bistveno je, da bolnik folne kisline ne vzame na enak dan kot metotreksat.

Zaradi hkratnega delovanja na metabolizem folatov se je potrebno izogibati sočasnemu jemanju metotreksata s trimetoprim/sulfametoksazolom, saj se ob tem poveča verjetnost za hematološke neželene učinke metotreksata, kot so anemija, zmanjšana hematopoeza in drugi učinki na kostni mozeg (16,17).

Drugi pogosti ali pomembni neželeni učinki metotreksata so izguba las, utrujenost, pogostejše okužbe, hepatotoksičnost in mukozitis. Bolniki, ki prejemajo metotreksat, naj bodo pozorni na pogoste modrice, afte in ranice v ustni votlini, saj so le-te lahko zgodnji znak hematološke toksičnosti (18). Pred uvedbo metotreksata in ob zdravljenju z njim je za pravočasno odkrivanje neželenih učinkov potrebno redno spremljanje krvne slike, jetrnih testov ter ledvične funkcije: prva 2 meseca zdravljenja običajno vsakih 14 dni, nato 6 mesecev enkrat mesečno, nato naprej na 1 ali 2 meseca (19).

V primeru kontraindikacije za zdravljenje z metotreksatom ali njegovega neprenašanja obstaja možnost zdravljenja revmatoidnega artritisa z leflunomidom ali sulfasalazinom. Zdravljenje z njima pride v poštev tudi takrat, ko s predhodnimi uporabljenimi csDMARD (npr. metotreksatom) nismo dosegli ciljev zdravljenja (2,3). Kombiniranje različnih csDMARD je sicer možno, a ga smernice ne vzpodbujajo. Treba se je zavedati povečane verjetnosti za pojav toksičnih učinkov ob uporabi kombiniracij csDMARD.

2.2 LEFLUNOMID

Leflunomid je csDMARD z antiproliferacijskimi lastnostmi. Za njegov terapevtski učinek je odgovoren aktivni

presnovek teriflunomid z zelo dolgim razpolovnim časom, ki znaša približno 2 tedna (1 – 4 tedne) (20). Zaradi dolgega razpolovnega časa se je leflunomid v preteklosti odmerjal s polnilnim odmerkom 100 mg dnevno prve tri dni, nato pa 20 mg dnevno. V raziskavi leta 2013 so ugotovili, da je bil odziv po 3 mesecih pri bolnikih, ki so zdravljenje začeli s polnilnim odmerkom manjši kot pri bolnikih, ki so od začetka prejeli 20 mg leflunomida dnevno. Pri bolnikih, ki so prejeli polnilni odmerek, so poročali o nekoliko več neželenih učinkih, predvsem ob pričetku zdravljenja (21). Na podlagi rezultatov te raziskave smernice ne priporočajo polnilnih odmerkov, ampak odmerjanje 20 mg dnevno od pričetka zdravljenja (7). Ob prehodu iz leflunomida na druge DMARD moramo upoštevati njegov dolg razpolovni čas in večje tveganje za jetrne neželene učinke ob dodatku ali prehodu na druga potencialno hepatotoksična zdravila. Pri prehodu na drugo DMARD ali ob znakih toksičnosti se lahko poslužimo postopka pohitrene eliminacije leflunomida iz enterohepatičnega kroženja s holestiraminom. Holestiramin lahko odmerjamo 2 g/6 ur za 14 dni (22) ali 8 g/8 ur za 11 dni (20).

Najpogostejši neželeni učinek leflunomida je driska, ki se pojavi v okoli 20 % in se običajno čez čas izboljša. Ob vztrajanju driske je potrebno odmerek leflunomida zmanjšati na 10 mg/dan. Ob jemanju leflunomida se lahko pojavijo tudi hipertenzija, okužbe, slabost, izpadanje las, hematotoksičnost in hepatotoksičnost. Ob zdravljenju z leflunomidom je potrebno redno spremljanje krvne slike in jetrnih encimov: prvih 6 mesecev zdravljenja vsaka 2 tedna, nato vsakih 8 tednov.

2.3 SULFASALAZIN

Sulfasalazin deluje imunosupresivno in protivnetno preko dveh aktivnih presnovkov (sulfapiridina in 5-aminosalicilne kisline), ki vplivata na delovanje naravnih celic ubijalk in limfocitov. Primeren je za bolnike z nizko aktivnostjo bolezni. Ciljni terapevtski odmerek sulfasalazina je običajno 3 g/dan, razdeljen v dva ali tri odmerke (7). Najpogostejši neželeni učinki so driska, bolečina v trebuhu, slabost in bruhanje. V izogib draženju črevesne sluznice se zdravilna učinkovina uporablja v obliki gastrozistentnih tablet in med jedjo, odmerek pa titriramo počasi, začenši s 500 mg enkrat dnevno in tedenskimi titracijami po 500 - 1000 mg do ciljnega terapevtskega odmerka, ki bi ga naj dosegli v 4 tednih. Priporočljivo ga je zaužiti z veliko vode, da se zmanjša tveganje za kristalurijo. Bolnike moramo opozoriti tudi na obarvanje telesnih tekočin ob uporabi sulfasalazina – urin se obarva oranžnordeče, lahko povzroči tudi trajno obarvanje uporabnikovih mehkih kontaktnih leč.

Hkratna uporaba sulfasalazina in azatioprina lahko povzroči resno supresijo kostnega mozga, zato se te kombinacije zdravil izogibamo (23).

Ker sulfasalazin in njegovi metaboliti vplivajo na absorbanco UV svetlobe določenih valovnih dolžin, lahko vplivajo na rezultate laboratorijskih preiskav, ki za metodo določanja uporabljajo merjenje absorbance pri teh valovnih dolžinah.

Ob zdravljenju s sulfasalazinom je potrebno redno spremljanje krvne slike, jetrne in ledvične funkcije.

2.4 AZATIOPRIN

Azatioprin je predzdravilo 6-merkaptopurina, ki deluje imunomodulatorno preko antagonizma purinov. Med DMARD za zdravljenje revmatoidnega artritisa evropske in ameriške smernice azatioprina ne navajajo, vendar njegov SmPC navaja možnost zdravljenja hudega revmatoidnega artritisa (24). Omejitve za njegovo uporabo izhajajo predvsem iz nekoliko slabšega varnostnega profila. Ima vlogo pri zdravljenju vaskulitisa in sistemskega lupusa eritematozusa (25,26). Ob njegovi uporabi moramo redno spremljati krvno sliko zaradi potencialne mielosupresije in jetrne teste zaradi hepatotoksičnosti. Sočasna uporaba z alopurinolom znatno poveča toksičnost azatioprina. Če se hkratni uporabi ne moremo izogniti, je potrebno odmerik azatioprina znižati za 50 -75 % (27) in krvno sliko spremljati pogosteje. Hrana zmanjša absorpcijo azatioprina, po drugi strani pa lahko bolnik ob jemanju azatioprina med jedjo občuti manj slabosti. Bolniku naj se odloči, ali bo azatioprin jemal na prazen ali poln želodec, vendar ga opozorimo, da ga naj ves čas jemlje na enak način. Odsvetujemo sočasno jemanje z mlekom in mlečnimi izdelki, saj le-ti vsebujejo ksantin-oksidadzo, ki presnavlja 6-merkaptopurin, kar lahko vodi do zmanjšane koncentracije 6-merkaptopurina v plazmi.

2.5 HIDROSIKLOROKIN

Hidroksiklorokin predstavlja manj toksično alternativo sorodnega antimalarika klorokina, a je vloga hidroksiklorokina v zdravljenju revmatoidnega artritisa omejena zaradi pomanjkljive učinkovitosti na sklepe. Smernice zato njegovo uporabo omejujejo in jo podajajo le

kot možnost za zdravljenje v primeru blagega revmatoidnega artritisa (2). Uporablja se kot zdravilo prvega izbora za zdravljenje sistemskega lupusa eritematozusa, predvsem njegovih kožnih manifestacij (25). Običajno se odmerja zvečer v odmerku 200 - 400 mg hidrosiklorokinijevega sulfata. Sočasno jemanje z mlekom ali mlečnimi izdelki lahko omili gastrointestinalne neželene učinke. Uporabljati moramo odmerke do 5 mg/kg dejanske telesne mase, vendar ne smemo presečidnevnega odmerka 400 mg, saj višji odmerki povečajo verjetnost očesne toksičnosti hidrosiklorokina. Ob zdravljenju s hidrosiklorokinom so potrebni redni letni pregledi pri okulistu za pravočasno odkrivanje morebitne retinopatije (28).

2.6 ZAVIRALCI JANUSOVE KINAZE

JAK zaviralci so peroralna zdravila, ki zmanjšujejo prekomerno aktivnost imunskega sistema preko zaviranja različnih encimov Janusovih kinaz, ki se nahajajo na celicah imunskega sistema. Trenutno se za zdravljenje revmatoidnega artritisa uporabljajo 4 različni JAK inhibitorji: baricitinib, filgotinib, tofacitinib in upadacitinib. Zdravljenje revmatoidnega artritisa z tsDMARD je možno tako po EULAR kot tudi ACR smernicah. O njihovi uvedbi lahko razmislimo po tem, ko z uporabo csDMARD nismo dosegli ustreznih ciljev zdravljenja. FDA jih priporoča šele po neuspelem poskusu zdravljenja z bDMARD zaviralci TNFalfa in takšna omejitev predpisovanja je postavljena tudi s strani ZZS. Pri uporabi JAK zaviralcev moramo upoštevati določene omejitve. Raziskava pri bolnikih z revmatoidnim artritidom, starih 50 let ali več z vsaj enim dodatnim

dejavnikom tveganja za kardiovaskularne zaplete je pokazala večji pojav kardiovaskularnih zapletov in malignih obolenj pri bolnikih, ki so prejeli tofacitinib v primerjavi s tistimi, ki so prejeli zaviralec TNF alfa (29,30). Podobne rezultate je prinesla tudi raziskava, ki je primerjala kardiovaskularno varnost baricitiniba v primerjavi z zaviralci TNF alfa. Zato sta EMA in JAZMP izdala opozorilo (31), smernice pa uporabo JAK zaviralcev odsvetujejo pri bolnikih, starejših od 65 let, dolgoletnih kadilcih in tistih z drugimi dejavniki tveganja za srčno-žilne ali maligne bolezni (sladkorna bolezen, hipertenzija, debelost, predhodna maligna obolenja, miokardni infarkt v preteklosti ipd.). Uporaba JAK zaviralcev lahko privede do resnih okužb in do reaktivacije varicella zoster virusa.

Ob zdravljenju z JAK zaviralci je treba redno spremljati krvno sliko za pravočasno odkrivanje morebitnih hematoloških neželenih učinkov (nevtropenije, limfopenije ali anemije). Krvno sliko določimo pred pričetkom zdravljenja, po 4-8 tednih ter nato vsake 3 mesece. Ob pojavu hematoloških neželenih učinkov je treba odmerek zmanjšati ali zdravljenje prekiniti, prav tako je potrebno odmerek tofacitiniba zmanjšati ob sočasnem jemanju močnih zaviralcev encimov CYP, jetrni okvari ali hudi ledvični okvari (32).

Sočasna uporaba različnih JAK zaviralcev ni smiselna, je pa smiselna njihova kombinacija s cdDMARD, predvsem metotreksatom, kadar ga bolnik dobro prenaša, a z monoterapijo nismo dosegli ustreznih ciljev zdravljenja.

Vsem DMARD je skupen dolg čas, potreben za nastop učinka. V povprečju ta znaša 4 - 8 tednov, maksimalni učinek zdravljenja pa je za večino DMARD dosežen v 3 - 6 mesecih. Bolniku, ki prejema DMARD, moramo razložiti, kako ravnati ob pojavu okužbe. Ob blagih okužbah (npr prehladu) zdravljenje previdno nadaljujemo in pozorno spremljamo stanje. V primeru resne okužbe je običajno potrebna začasna prekinitev zdravljenja z DMARD do razrešitve okužbe.

3. ZAKLJUČEK

Imunomodulirajoča antirevmatična zdravila so bistvena za upočasnitev napredovanja avtoimunskih bolezni kot je revmatoidni artritis. Potrebno jih je uvesti zgodaj, spremljati zdravljenje in ga po potrebi prilagoditi glede na učinkovitost in morebiten pojav neželenih učinkov.

LITERATURA

1. DAS 28 - Disease Activity Score Calculator for Rheumatoid Arthritis [Internet]. [citirano 8. september 2024]. Dostopno na: <https://www.4s-dawn.com/DAS28/>
2. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, idr. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 1. januar 2023;82(1):3–18.
3. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St.Clair EW, Arayssi T, Carandang K, idr. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res.* 2021;73(7):924–39.

4. Medsebojno zamenjevanje bioloških in podobnih bioloških zdravil – JAZMP [Internet]. [citirano 20. avgust 2024]. Dostopno na: <https://www.jazmp.si/humana-zdravila/podobna-bioloska-zdravila/medsebojno-zamenjevanje-bioloskih-in-podobnih-bioloskih-zdravil/>
5. Podrobnejša priporočila v zvezi z novimi ukrepi za preprečevanje napak pri odmerjanju metotreksata – JAZMP [Internet]. [citirano 25. avgust 2024]. Dostopno na: <https://www.jazmp.si/2019/09/17/podrobnejša-priporočila-v-zvezi-z-novimi-ukrepi-za-preprečevanje-napak-pri-odmerjanju-metotreksata/>
6. Visser K, Heijde D van der. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis.* 1. julij 2009;68(7):1094–9.
7. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, idr. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 1. junij 2020;79(6):685–99.
8. Kameda H, Fujii T, Nakajima A, Koike R, Sagawa A, Kanbe K, idr. Japan College of Rheumatology guideline for the use of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2. januar 2019;29(1):31–40.
9. Vermeer E, Hebing RCF, van de Meeberg MM, Lin M, de Meij TGJ, Struys EA, idr. Oral Versus Subcutaneous Methotrexate in Immune-Mediated Inflammatory Disorders: an Update of the Current Literature. *Curr Rheumatol Rep.* 1. december 2023;25(12):276–84.
10. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Metoject [Internet]. Dostopno na: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/244A472727D9A885C12579EC002002DC/\\$File/s-028423.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/244A472727D9A885C12579EC002002DC/$File/s-028423.pdf)
11. Jay R. Methotrexate revisited: considerations for subcutaneous administration in RA. *Clin Rheumatol.* 1. februar 2015;34(2):201–5.
12. Liu L, Liu S, Wang C, Guan W, Zhang Y, Hu W, idr. Folate Supplementation for Methotrexate Therapy in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *JCR J Clin Rheumatol.* avgust 2019;25(5):197.
13. Whittle SL, Hughes RA. Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review. *Rheumatology.* 1. marec 2004;43(3):267–71.
14. Bemt BV den, Broeder AAD, Burgt MV der, Fransen J, Ede AEV, Benraad HB, idr. The effect of daily versus weekly folic acid supplementation on the incidence of transaminase elevations in methotrexate-treated patients. *Eur J Hosp Pharm.* 1. april 2012;19(2):259–259.
15. SPS - Specialist Pharmacy Service [Internet]. 2023 [citirano 25. avgust 2024]. Using folic acid with methotrexate in rheumatoid arthritis. Dostopno na: <https://www.sps.nhs.uk/articles/using-folic-acid-with-methotrexate-in-rheumatoid-arthritis/>

16. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Primotren [Internet]. [citirano 25. avgust 2024]. Dostopno na: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/62FADF2F5C08BB71C12579C2003F584B/\\$File/s-025942.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/62FADF2F5C08BB71C12579C2003F584B/$File/s-025942.pdf)
 17. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Metotreksat Ebewe [Internet]. [citirano 25. avgust 2024]. Dostopno na: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/4DF58791ABB838F5C12579EC00200937/\\$File/s-028151.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/4DF58791ABB838F5C12579EC00200937/$File/s-028151.pdf)
 18. METHOTREXATE: safe prescribing and dispensing [Internet]. [citirano 25. avgust 2024]. Dostopno na: https://www.panmerseyapc.nhs.uk/media/2121/methotrexate_safety.pdf
 19. Rigby WFC, Lampl K, Low JM, Furst DE. Review of Routine Laboratory Monitoring for Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Biologic or Nonbiologic DMARDs. *Int J Rheumatol.* 2017;2017:9614241.
 20. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Arava [Internet]. [citirano 25. avgust 2024]. Dostopno na: https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/arava-epar-product-information_sl.pdf
 21. Cutolo M, Bolosiu H, Perdriset G, LEADER Study Group. Efficacy and safety of leflunomide in DMARD-naive patients with early rheumatoid arthritis: comparison of a loading and a fixed-dose regimen. *Rheumatol Oxf Engl.* junij 2013;52(6):1132–40.
 22. Andrade RJ, Aithal GP, Björnsson ES, Kaplowitz N, Kullak-Ublick GA, Larrey D, idr. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol.* 1. junij 2019;70(6):1222–61.
 23. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Sulfasalazin Krka [Internet]. [citirano 25. avgust 2024]. Dostopno na: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/5AC39B1541618555C12579C2003F5A75/\\$File/s-027708.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/5AC39B1541618555C12579C2003F5A75/$File/s-027708.pdf)
 24. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Imuran [Internet]. [citirano 25. avgust 2024]. Dostopno na: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/2D32AD3AFE0824A2C12579C2003F5307/\\$File/s-028231.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/2D32AD3AFE0824A2C12579C2003F5307/$File/s-028231.pdf)
 25. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, idr. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2. januar 2024;83(1):15–29.
 26. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update | *Annals of the Rheumatic Diseases* [Internet]. [citirano 26. avgust 2024]. Dostopno na: <https://ard.bmj.com/content/83/1/30>
 27. Azathioprine-Allopurinol Interaction: Danger! [Internet]. [citirano 26. avgust 2024]. Dostopno na: <https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/azathioprine.htm>
-

28. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/ED82CF7BD494E27CC12586E70003C14/\\$File/s-027920.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/ED82CF7BD494E27CC12586E70003C14/$File/s-027920.pdf) [Internet]. [citirano 25. avgust 2024]. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Hyplaxy.
29. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, idr. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 27. januar 2022;386(4):316–26.
30. Meissner Y, Schäfer M, Albrecht K, Kekow J, Zinke S, Tony HP, idr. Risk of major adverse cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis treated with conventional synthetic, biologic and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: observational data from the German RABBIT register. *RMD Open.* 25. oktober 2023;9(4):e003489.
31. Ukrepi za zmanjšanje tveganja za resne neželene učinke pri zdravljenju kroničnih vnetnih bolezni z zaviralci Janus kinaz – JAZMP [Internet]. [citirano 27. avgust 2024]. Dostopno na: <https://www.jazmp.si/2022/11/03/ukrepi-za-zmanjsanje-tveganja-za-resne-nezelene-ucinke-pri-zdravljenju-kronicnih-vnetnih-bolezni-z-zaviralci-janus-kinaz/>
32. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Xeljanz [Internet]. [citirano 25. avgust 2024]. Dostopno na: https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_sl.pdf

KOMBINIRANJE ANTIPSIHOTIKOV – KDAJ PRINAŠA KORISTI?

Antipsychotic Polypharmacy – when to expect benefits?

mag. Maja Petre, mag. farm., spec. klin. farm.

POVZETEK

Kombiniranje antipsihotikov je presenetljivo pogosta klinična praksa, kljub temu da te prakse ne priporočajo nobene klinične smernice. Vzrok je predvsem v pomanjkanju dobro načrtovanih kliničnih raziskav, ki bi potrjevale prednost antipsihotične polifarmakoterapije pred monoterapijo. V klinični praksi obstajajo določene situacije, ko je v korist bolnika smiselno poseči po kombiniranju antipsihotikov. Takšen razlog so lahko nezadostno obvladovanje pozitivnih simptomov shizofrenije kljub maksimalnemu odmerku antipsihotika, pogosto v času ponovnega akutnega poslabšanja shizofrenije. Kombiniranje antipsihotikov se je izkazalo kot učinkovito tudi v primeru določenih neželenih učinkov, ki nastanejo s previsoko blokado dopaminskih D₂ receptorjev. V veliko primerih pa kombiniranje antipsihotikov nima bistvene koristi in za bolnika pomeni povečano tveganje za zdravstvene zaplete. V teh primerih moramo poiskati varnejše alternative za zdravljenje.

ABSTRACT

The combination of antipsychotics is a surprisingly common clinical practice, although no clinical guidelines recommend this practice. The reason for this is primarily the lack of well-designed clinical trials that would confirm the benefits of antipsychotic polypharmacy over monotherapy. In clinical practice, there are certain situations in which it makes sense to combine antipsychotics for the benefit of the patient. One such reason may be inadequate control of the positive symptoms of schizophrenia despite the maximum dose of an antipsychotic, often at the time of a repeated acute exacerbation of schizophrenia. The combination of antipsychotics has also been shown to be effective for certain adverse effects caused by excessive blockade of dopamine D₂ receptors. However, in many cases the combination of antipsychotics has no significant benefit and puts the patient at increased risk of medical complications. In these cases, we need to find safer alternatives for treatment.

1. UVOD

V idealnih pogojih bi za zdravljenje shizofrenije zadoščala monoterapija z antipsihotikom. Zdravilo bi moralo izkazovati učinkovitost, s katero bi pokrilo sklop vseh raznolikih pozitivnih in negativnih simptomov shizofrenije, hkrati pa bi moralo izkazovati dobro prenosljivost in varnost v smislu neželenih učinkov. To bi izboljšalo kvaliteto življenja bolnikov s shizofrenijo in pozitivno vplivalo na adherenco zdravljenja z zdravili. Realnost v vsakodnevni klinični praksi je žal velikokrat drugačna od opisanega (1). V veliki pregledni raziskavi so ugotovili, da je bila mediana **antipsihotične polifarmakoterapije (APP)** med leti 2000-2009 najvišja prav v Evropi in je znašala okoli 25 %. V Severni Ameriki, Aziji in Oceaniji ni presegla 20 %. Hospitalizacija, uporaba tipičnih antipsihotikov ter diagnoza shizofrenije so bili neodvisni kazalniki uporabe APP (2).

2. SMERNICE ZA ZDRAVLJENJE SHIZOFRENIJE

Večina svetovnih smernic za zdravljenje shizofrenije je še vedno kategorično proti uporabi APP. Razlogi so predvsem v pomanjkanju kvalitetnih dvojno slepih randomiziranih kliničnih raziskav (RCT), ki bi potrjevale prednosti APP pred monoterapijo. Smernice sicer vedno temeljijo na RCT in imajo zelo stroge vključitvene kriterije, zato pogosto ne zajamejo kompleksnih bolnikov iz vsakodnevne klinične prakse. To so v primeru shizofrenije lahko bolniki s težje obvladljivo impulzivnostjo, agresijo, odvisniki od prepovedanih drog ali pa bolniki s pridruženimi

osebnostnimi motnjami. Za tovrstne bolnike smernice niso napisane, monoterapija pa vedno ne zadošča (3).

Zadnja metaanaliza je vključila 31 RCT in primerjala antipsihotično monoterapijo z APP. Le nezakrite raziskave in raziskave slabše kvalitete so pokazale prednost APP pred monoterapijo v zmanjšanju simptomov shizofrenije, merjenih v standardizirani povprečni razliki (SMD=-0,83; 95 % IZ: -1,16 do -0,5; $p<0,001$). Nasprotno pa visoko kvalitetne in zakrite raziskave niso pokazale prednosti APP pred monoterapijo (SMD=-0,30; 95 % IZ: -0,78 do 0,19; $p=0,23$) (4).

Prav vse smernice zato še vedno priporočajo, da začnemo z monoterapijo. V primeru neuspešnega zdravljenja se svetuje zamenjava za drug antipsihotik. Ob ponovnem neuspehu se svetuje uvedba klopapina.

Smernice šele po popolnem neodzivu na klopapin dopuščajo augmentacijo z drugimi zdravili. Pregled pristopa zdravljenja pri delnem ali popolnem neodzivu na zdravljenje z antipsihotiki dveh nazadnje posodobljenih smernic za zdravljenje shizofrenije je predstavljen v tabeli 1 (5, 6).

Tabela 1: Pregled smernic za zdravljenje shizofrenije ob delnem ali nepopolnem odzivu na zdravljenje z antipsihotiki (5, 6).

<p>Pregled smernic za zdravljenje shizofrenije, ki so bile zadnje posodobljene</p>	<p>Predlagani pristopi zdravljenja pri delnem ali popolnem ne odzivu na zdravljenje shizofrenije</p>
<p>American Psychiatric Association (APA)</p> <p>Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia (2020)</p>	<p>Bolnike z odporno obliko shizofrenije naj se zdravi s klozapinom.</p> <p>Jasnega priporočila glede augmentacija klozapina z drugim antipsihotikom pri rezistentni obliki shizofrenije ni mogoče podati zaradi premalo visoko kvalitetnih kliničnih raziskav.</p> <p>Pri zdravljenju shizofrenije z antipsihotiki je lahko ob pojavu negativnih simptomov učinkovita augmentacija z antidepresivi.</p>
<p>British Association for Psychopharmacology (BAP)</p> <p>Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia (2020)</p>	<p>Klozapin naj bo prva izbira zdravljenja za bolnike s shizofrenijo, pri katerih je bolezen pokazala slab odziv na zaporedna preskušanja dveh (ali več) različnih antipsihotičnih zdravil v zadostnem odmerku in trajanju zdravljenja (<i>dokazi iz velikih populacijskih raziskav</i>).</p> <p>K augmentaciji klozapina naj se pristopi po poskusu vsaj 3. mesecev zdravljenja s klozapinom (<i>dokazi iz dobre klinične prakse</i>). Poskus augmentacije z drugim antipsihotikom naj traja vsaj 10 tednov (<i>dokazi iz majhnih dobro načrtovanih raziskav, farmakovigilančnih raziskav ali ekstrapolirani podatki iz velikih populacijskih raziskav</i>).</p>

	<p>Izbira antipsihotika za augmentacijo naj temelji na komplemetarnosti receptorskega profila s klopazinom in na profilu neželenih učinkov, ki ne povzročajo dodatnih težav (npr. sedacija, metabolni neželeni učinki) (<i>dokazi iz majhnih dobro načrtovanih raziskav, farmakovigilančnih raziskav ali ekstrapolirani podatki iz velikih populacijskih raziskav</i>). Strategija augmentacije naj bo prilagojena individualnemu bolniku. Terapija naj se vedno ukine, če dosežene koristi ne pretehtajo neželenih učinkov (<i>dokazi iz dobre klinične prakse</i>).</p> <p>Jasnega priporočila glede augmentacije klopazina z drugim antipsihotikom pri rezistentni obliki shizofrenije ni mogoče podati zaradi premalo visoko kvalitetnih kliničnih raziskav.</p>
--	--

Zanimiv vpogled lahko dobimo tudi s pomočjo velikih kohortnih raziskav, ki zajemajo podatke iz nacionalnih registrov skozi daljše časovno obdobje. Zanimiv predvsem zato, ker zajamejo tudi takšne bolnike, ki v RCT ne bi bili vključeni. Velika finska kohortna raziskava je tako zajela 62.250 bolnikov s shizofrenijo med leti 1996 in 2015. Ocenjevala je tveganje za umrljivost in za ponovno hospitalizacijo (psihiatrično, somatsko, celokupno). Tveganje za ponovno psihiatrično hospitalizacijo v 90. dneh je bilo ob uporabi APP za približno 10 % manjše kot ob uporabi monoterapije. Najnižje tveganje za ponovno hospitalizacijo (celokupno ali psihiatrično) so imeli bolniki s **kombinacijo klopazina in aripiprazola** v primerjavi samo s klopazinom (HR=0,78; 95 % IZ: 0,63-0,96) (7).

3. RAZLOGI ZA UPORABO APP

Kljub priporočilom je APP pogosta v vsakodnevni klinični praksi. Največ dokazov za kombiniranje antipsihotikov obstaja za kombinacije s klozapinom. V nadaljevanju so zbrani najpogostejši razlogi za APP.

3.1 Nezadostno obvladovanje pozitivnih simptomov

Raziskave so pokazale, da je za obvladovanje pozitivnih simptomov potrebna zadostna zasedenost dopaminskih D_2/D_3 receptorjev. Verjetnost za uspešno stabilno zdravljenje se pomembno poveča, če je zasedenost D_2/D_3 receptorjev višja od 65 %. Podobna mera zasedenosti receptorjev je potrebna ob prvi epizodi shizofrenije. V fazi akutnega poslabšanja shizofrenije je glede na podatke treba doseči nekoliko višjo zasedenost D_2/D_3 receptorjev, med 70 % in 80 %. Ob zasedenosti nad 78 % se močno poveča tveganje za ekstrapiramidalne neželene učinke (8).

Delni neodziv na monoterapijo je najpogostejši razlog za dodatno uvedbo antipsihotika. V klinični praksi se pogosto dogaja, da si želimo čim hitrejši odziv, še posebej, če so bolniki verbalno ali fizično nasilni ali zelo prestrašeni. Ob tem pogosto pozabimo, da je za polni klinični odziv antipsihotika treba počakati več tednov (9).

Izbira drugega antipsihotika ob nezadostnem odzivu je odvisna od mehanizma delovanja prvega antipsihotika. Premajhen odziv ob akutnem poslabšanju shizofrenije lahko pričakujemo ob zdravljenju z delnimi agonisti dopaminskih D_2 receptorjev (aripiprazol, brekspiprazol,

kariiprazin). Aripiprazol lahko ob maksimalnem odmerku doseže le približno 73 % blokado D₂ receptorjev, kar morda ne bo zadoščalo za stabilizacijo simptomov. V tem primeru se lahko delni agonist kombinira z D₂ tipičnimi ali atipičnimi antagonistami. Če so pri bolnikih, ki se zdravijo z D₂ tipičnimi ali atipičnimi antagonistami, še vedno prisotni pozitivni simptomi, potem so raziskave pokazale, da lahko dodatek delnega agonista tudi poslabša psihozo. Vsi trije delni agonisti imajo namreč visoko vezavno kapaciteto za D₂ receptor (kar lahko prikažemo s konstanto inhibicije K_i), ki je lahko tudi višja od nekaterih D₂ antagonistov (npr. K_i (aripiprazol)= 1,64 nM; K_i (risperidon)=3,57 nM). V takšnem primeru lahko aripiprazol izpodrine risperidon iz vezavnega mesta za D₂ receptorje (10).

3.2 Negativna simptomatika

Vztrajajoča negativna simptomatika (pomanjkanje volje, motivacije, alogia, anhedonija, apatija, socialna umaknjenost) povezana s shizofrenijo lahko predstavlja izziv ob zdravljenju z antipsihotiki. V klinični praksi se zato pogosto poskuša z uvedbo dodatnih zdravil. Raziskave z uvedbo antidepresiva kažejo zelo majhno, v klinični praksi nepomembno prednost ob uvedbi SSRI ali SNRI antidepresiva, a le v primeru tipičnih, ne pa tudi atipičnih antipsihotikov. Zaradi tako majhnega učinka smernice ne priporočajo uvedbe antidepresiva. V metaanalizi so zajeli tudi raziskave augmentacije klozapina z drugimi antipsihotiki. Negativni simptomi so se izboljšali le ob augmentaciji klozapina z aripiprazolom. Tudi tu smernice ne priporočajo te kombinacije zaradi majhnega učinka v klinični praksi (4, 5, 11).

Na receptorskem nivoju naj bi za zmanjšanje negativnih simptomov ključno vlogo igrala blokada dopaminskih D₃ receptorjev. D₃ receptorji se nahajajo v mezolimbičnem področju možganov in nadzorujejo čustvovanje, motivacijo in nagrajevanje. D₃ receptorji imajo bistveno višjo afiniteto za dopamin kot D₂ receptorji, zato bi lahko bili izjemno pomembni za normalno dopaminergično funkcijo možganov. Antagonizem D₃ receptorjev poveča živčni prenos dopamina v prefrontalni skorji in v jedru akumbens, ki je v primeru negativnih simptomov zmanjšan. Iz navedenega sledi, da bi lahko dodatek antipsihotikov z D₃ antagonističnim ali D₃ delnim agonističnim delovanjem izboljšalo negativno simptomatiko. Med najmočnejše delne agoniste D₃ receptorjev spada kariprazin (K_i=0,085 nM). Glede komplementarnosti vpliva na receptorske profile, bi lahko bile zanimive kombinacije kariprazina s klozapinom, olanzapinom ali kvetiapiinom za obvladovanje vztrajajoče negativne simptomatike, saj imajo za razliko od kariprazina blago afiniteto do D₂ in D₃ receptorjev (1, 10).

3.3 Zmanjšanje neželenih učinkov antipsihotikov

Antipsihotiki se med seboj pomembno razlikujejo po profilu in jakosti neželenih učinkov. Z dodatkom določenega drugega antipsihotika lahko specifične neželene učinke omilimo ali izničimo.

- **Hipersalivacija zaradi klozapina**

Klozapin pogosto (30-80 %) povzroča povečano izločanje sline (hipersalivacijo). Ta neželeni učinek je za bolnika zelo moteč in običajno pomembno vpliva na komplianco bolnika.

Običajno najprej svetujemo lokalno zdravljenje iz ipratropijevim bromidom v pršilniku, ki se lahko v tem primeru aplicira sublingvalno. V edini RCT z majhnim številom bolnikov (n=20), ipratropij ni bil boljši od placeba po dveh tednih uporabe. Bolj učinkovita za zdravljenje s klozapinom povzročene hipersalivacije se je tudi v RCT izkazala augmentacija z aminosulpiridom (50-400 mg dnevno) in sulpiridom (100-300 mg/dan). Mehanizem delovanja ni znan. Ob tem je mogoče poskusiti z nižanjem odmerka klozapina (12).

- **Povišanje telesne mase in vrednosti lipidov v krvi ter metabolni sindrom zaradi olanzapina in klozapina**

Uporaba določenih atipični atipsihotikov je povezana z dramatičnim povišanjem telesne mase, hiperglikemijo ter iztirjenjem lipidograma, kar posledično vodi v metabolni sindrom. Razvoj metabolnega sindroma je povezan z dvakrat višjo kardiovaskularno umrljivostjo in petkrat višjim tveganjem za razvoj sladkorne bolezni tipa 2. Najizrazitejši porast telesne mase in vrednosti lipidov so opazili pri klozapinu in olanzapinu. Psihatri so pogosto zadržani do tega, da bi zamenjali antipsihotik po tem, ko se bolnik že stabilizira na določenem antipsihotiku. Dodatek aripiprazola h klozapinu ali olanzapinu (v odmerku 5-15 mg) se je v več raziskavah izkazal kot učinkovit ukrep za zmanjšanje telesne mase in izboljšanje lipidograma (13).

- **Hiperprolaktinemija zaradi antipsihotikov z močnim antagonističnim delovanjem na D₂ receptorje.**

Prolaktin ima pomembno vlogo pri razvoju dojk in laktaciji pri ženskah, ima pa še druge biološke funkcije (angiogeneza, imunski odziv, osmotska regulacija). Nastajanje hormona regulira dopamin v tuberoinfundibularnih nevronih hipotalamusa. Stimulacija D₂ receptorjev inhibira izločanje prolaktina. Izločanje prolaktina stimulirajo tudi serotonin, TRH (tirotropin sproščujoči hormon) in estrogen, zavira pa ga GABA. Kratkoročne posledice hiperprolaktinemije so amenoreja, zmanjšanje libida, neplodnost, ginekomastija in galaktoreja. Dolgoročne posledice so lahko osteoporoza ali rak dojk. Za dobro interpretacijo vpliva antipsihotika na povišanje prolaktina je treba poznati izhodiščno vrednost prolaktina, ki pa lahko zelo niha glede na različne dejavnike (del dneva, menstrualni cikel, stres ipd.). Med zdravili imajo najbolj značilen vpliv na nivo prolaktina antipsihotiki (v najvišji meri paliperidon, risperidon, amisulpirid in haloperidol). Prolaktin doseže najvišje vrednosti po enem do dveh mesecih jemanja antipsihotika. Po prekinitvi terapije se prolaktin normalizira v 3. tednih, po prekinitvi depo terapije šele po 6. mesecih. Najboljši ukrep je zamenjava antipsihotika za takšnega, ki ima najmanjši vpliv na povečano izločanje prolaktina. Velikokrat to ni mogoče zaradi težke oblike bolezni in ker je potrebnega veliko časa za doseg stabilizacije. Takrat lahko z dodatkom nizkega odmerka aripiprazola (5 mg/dan, redko 10 mg/dan) uspešno znižamo prolaktin, kar dokazujejo številne študije primerov, RCT in tudi metaanaliza. Gre za zelo učinkovit

način, saj normalizira vrednosti prolaktina pri kar 79 % bolnikov (14, 15).

3.4 Nespečnost kot posledica poslabšanja bolezni

APP za obvladovanje nespečnosti je pogosta klinična praksa, ki v ozadju nima klinično podprtih podatkov. Najpogosteje se v ta namen dodatno predpisuje kvetiapin s hitrim sproščanjem v odmerkih med 25 mg in 100 mg. Sedativne lastnosti kvetiapina se pripisuje močni blokadi histaminskih (H1) receptorjev in zmerni blokadi serotoninskih 5-HT_{2A} receptorjev. Ne glede na dejstvo, da gre za majhne odmerke kvetiapina, pa le ti vseeno povzročajo pomemben dvig telesne mase (16). V veliki kohortni raziskavi so primerjali bolnike, ki so se zaradi nespečnosti zdravili z nizkim odmerkom kvetiapina (n=60.566) ali z z-účinkovinami (npr. zolpidem) (n=454.567). Ugotovili so, da so imeli bolniki, zdravljeni s kvetiapinom, za 26 % večje tveganje za srčno žilno smrt kot bolniki, zdravljeni z z-účinkovinami (aHR=1.26, 95 % CI: 1.11-1.43, p<0.001). Še posebej so bile ogrožene starostnice. Izključitveni kriteriji so bili resna mentalna bolezen, rak ter stanje po srčni ali možganski ishemični kapi (17).

3.5 Farmakokinetični razlogi za kombiniranje

Ko razmišljamo o uvedbi dodatnega antipsihotika, je iz farmakokinetičnega stališča smiselno, da se med seboj razlikujeta v hitrosti izločanja iz telesa. Smiselno je kombiniranje dveh antipsihotikov, ki imata različen razpolovni čas (npr. dolgo delujoč – v obliki depo injekcije ali per os z dolgim razpolovnim časom in kratko delujoč

antipsihotik). Depo aplikacija zmanjša dnevno kompleksnost režima odmerjanja, kar izboljša komplianco bolnikov. Prav tako je smiselno izbrati kombinacijo, ki ima različne poti izločanja, da ne pride do kopičenja obeh zdravil v primeru okvare jeter ali ledvic in resnih neželenih učinkov (1, 18).

4. ZAKLJUČEK

Kombiniranje antipsihotikov srečamo v vsakodnevni klinični praksi, čeprav ga ne priporočajo nobene smernice za zdravljenje shizofrenije. Razlog se skriva v pomanjkanju dokazov o učinkovitosti v kakovostnih RCT. Številne raziskave so zasnovane premalo kakovostno in imajo preveliko izključitvenih dejavnikov, kar omejuje njihovo prenosljivost v vsakodnevno klinično prakso.

Ob uvajanju APP obstajajo številni klinični pomisleki. Zagotovo nas lahko skrbi povečano tveganje za neželene učinke in povečano tveganje za interakcije med zdravili. Poveča se kompleksnost predpisane terapije, kar lahko otežuje jemanje v skladu z navodili ali celo vodi v opustitev terapije. Več zdravil pomeni tudi višje stroške zdravljenja. Pogosto je vprašljivo tudi zadostno spremljanje bolnikov, ki ga zahteva posamezno zdravilo. Vsekakor pa obstajajo tudi situacije, kjer je potrebno za stabilizacijo bolnika, morda vsaj v akutni fazi poslabšanja bolezni, ali za omilitev neželenih učinkov ob sicer dobrem odzivu na zdravljenje, poseči po APP. Ob tem je treba individualno pretehtati vse koristi in tveganja, povezana s tovrstno odločitvijo, vedno v korist bolnika.

LITERATURA

1. Hjorth S. The More, the Merrier...? Antipsychotic Polypharmacy Treatment Strategies in Schizophrenia From a Pharmacology Perspective. *Front Psychiatry*. 2021;12:760181.
2. Gallego JA, Bonetti J, Zhang J, Kane JM, Correll CU. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: a systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009. *Schizophr Res*. 2012;138(1):18-28.
3. Stahl SM. Antipsychotic polypharmacy: never say never, but never say always. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;125(5):349-51.
4. Galling B, Roldan A, Hagi K, Rietschel L, Walyzada F, Zheng W, et al. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *World Psychiatry*. 2017;16(1):77-89.
5. Barnes TR, Drake R, Paton C, Cooper SJ, Deakin B, Ferrier IN, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2020;34(1):3-78.
6. Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, Benjamin S, Lyness JM, Mojtabai R, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2020;177(9):868-72.
7. Tiihonen J, Taipale H, Mehtala J, Vattulainen P, Correll CU, Tanskanen A. Association of Antipsychotic Polypharmacy vs Monotherapy With Psychiatric Rehospitalization Among Adults With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(5):499-507.
8. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000;157(4):514-20.
9. Pae CU. Antipsychotic Polypharmacy in Treatment of Schizophrenia; Should or Should Not? *Chonnam Med J*. 2020;56(3):157-65.
10. Lippi M, Fanelli G, Fabbri C, De Ronchi D, Serretti A. The dilemma of polypharmacy in psychosis: is it worth combining partial and full dopamine modulation? *Int Clin Psychopharmacol*. 2022;37(6):263-75.
11. Helfer B, Samara MT, Huhn M, Klupp E, Leucht C, Zhu Y, et al. Efficacy and Safety of Antidepressants Added to Antipsychotics for Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 2016;173(9):876-86.
12. Citrome L, McEvoy JP, Saklad SR. Guide to the Management of Clozapine-Related Tolerability and Safety Concerns. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2016;10(3):163-77.
13. Gupta B, Chee KS, Neo LQ, Tang C, Hariram J, Tan GC, et al. Effect of aripiprazole as an adjunct to atypical antipsychotics on weight and metabolic

- profile: a 12-week open-label trial. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2021;11:20451253211046765.
14. Gupta S LD, Khastgir U, Nair R. . Management of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia. *BJPsych Advances.* 2017;23(4):278-86.
 15. Li X, Tang Y, Wang C. Adjunctive aripiprazole versus placebo for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2013;8(8):e70179.
 16. Stummer L, Markovic M, Maroney ME. Pharmacologic Treatment Options for Insomnia in Patients with Schizophrenia. *Medicines (Basel).* 2018;5(3).
 17. Hojlund M, Andersen K, Ernst MT, Correll CU, Hallas J. Use of low-dose quetiapine increases the risk of major adverse cardiovascular events: results from a nationwide active comparator-controlled cohort study. *World Psychiatry.* 2022;21(3):444-51.
 18. Smith RL, Tveito M, Kylleso L, Jukic MM, Ingelman-Sundberg M, Andreassen OA, et al. Impact of antipsychotic polypharmacy on nonadherence of oral antipsychotic drugs - A study based on blood sample analyses from 24,239 patients. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2020;37:64-9.

ONKOLOŠKI BOLNIK IN ANTIKOAGULANTI – IZZIVI OBVLADOVANJA INTERAKCIJ Z NOAKi

Cancer patient and anticoagulants – managing interactions with DOACs

Mateja Stopinšek Rajšp, mag. farm., spec. klin. farm.

POVZETEK

Večje tveganje za pojav venskih trombembolizmov (VTE) in pridružene bolezni, kot je atrijska fibrilacija, so razlog za pogosto uporabo antikoagulantov pri onkoloških bolnikih, pri katerih je zaradi tveganja tako VTE kot krvavitev obvladovanje antikoagulantnega zdravljenja kompleksno in zahteva skrbno oceno tveganj in koristi. Ob uvajanju izbranega antikoagulanta moramo poznati lastnosti tumorja, bolnika in njegovih zdravil, kjer velik izziv predstavlja obvladovanje interakcij med neposrednimi peroralnimi antikoagulanti (NOAKi) in sistemsko onkološko terapijo. Upoštevati moramo tako potencialne farmakodinamične kot farmakokinetične interakcije, pri čemer je za pravilno razumevanje in interpretacijo potencialnih farmakokinetičnih interakcij med NOAKi in sistemsko onkološko terapijo pomembno poznavanje farmakokinetičnih lastnosti tako NOAKov kot onkoloških zdravil.

ABSTRACT

Increased risk of venous thromboembolisms (VTE) and concurrent medical conditions such as atrial fibrillation necessitate the frequent use of anticoagulants in oncology patients. Due to the paradoxical risks of both VTE and bleeding, the management of anticoagulant therapy in these patients is complex, requiring a careful assessment of risks and benefits. When introducing a selected anticoagulant, it is essential to understand the characteristics of the tumor, patient, and any concurrent medications, with a significant challenge being the management of interactions between direct oral anticoagulants (DOACs) and systemic oncology treatment. Consideration must be given to potential pharmacodynamic interactions as well as pharmacokinetic interactions. A thorough knowledge of the pharmacokinetic properties of both the DOACs and the oncological drugs is crucial for accurate understanding and appropriate interpretation of potential pharmacokinetic interactions.

1. UVOD

Večje tveganje za pojav venskih tromboembolizmov (VTE) in pridružene bolezni, kot je atrijska fibrilacija, so razlog za pogosto uporabo antikoagulantov pri onkoloških bolnikih. Tveganje za pojav VTE pri bolnikih z rakom je v primerjavi z zdravo populacijo devetkrat večje, večja je tudi smrtnost onkoloških bolnikov z VTE. Tveganje sicer variira glede na vrsto raka in je največje v primeru raka trebušne slinavke, želodca, pljuč in primarnega možganskega tumorja. Zaradi pogostnosti določenih vrst raka pa je celokupno največji delež VTE v populaciji onkoloških bolnikov povezan z rakom

dojke, prostate, pljuč in kolorektalnim rakom. Ob vseh dejavniki tveganja za pojav VTE je potrebno upoštevati tudi dejstvo, da imajo bolniki s solidnimi raki poleg večjega tveganja za pojav ali ponovitev VTE tudi večje tveganje za krvavitev. Zato je obvladovanje antikoagulantnega zdravljenja pri tej populaciji bolnikov kompleksno in zahteva skrbno oceno tveganj in koristi (1).

Tako evropske kot ameriške onkološke smernice obvladovanja VTE pri bolnikih z rakom priporočajo uporabo nizkomolekularnih heparinov (NMH) kot tudi neposrednih peroralnih antikoagulantov (NOAK) (predvsem apiksabana, rivaroksabana in edoksabana). NOAKi imajo prednost pred zaviralci vitamina K (1,2). Za varno vodenje antikoagulantnega zdravljenja pri onkološkem bolniku moramo ob uvajanju izbranega antikoagulanta poznati lastnosti tumorja, bolnika in njegovih zdravil, kjer izziv predstavlja predvsem obvladovanje interakcij med NOAKi in sistemsko onkološko terapijo kot tudi drugimi zdravili v sočasni terapiji. Pregled interakcij je pomemben pred uvedbo NOAKa kot tudi periodično med zdravljenjem, še posebej v primeru menjave sistemske onkološke terapije (1-3).

2. FARMAKODINAMIČNE INTERAKCIJE

Ko govorimo o farmakodinamičnih interakcijah NOAKov pri bolnikih z rakom, ki prejemajo sistemsko onkološko zdravljenje, je največ pozornosti usmerjene v tveganje za pojav trombocitopenije, ki je pogost neželeni učinek sistemskega onkološkega zdravljenja (predvsem kemoterapije) in lahko vodi v večje tveganje za pojav krvavitev. Pojavnost s kemoterapijo povzročene trombocitopenije znatno variira glede na shemo kemoterapevtskega zdravljenja, vrsto raka in demografske lastnosti bolnika. Med kemoterapevtskimi shemami se največja pojavnost trombocitopenije pripisuje tistim, ki vključujejo gemcitabin, in shemam na osnovi platine. Zgodnje klinične študije ocenjujejo, da se trombocitopenija pojavi pri 10 – 68 % bolnikov s solidnimi in hematološkimi raki. Kasnejše retrospektivne raziskave so pojavnost trombocitopenije natančneje opredelile, in sicer pri bolnikih s solidnimi raki v razponu 10 – 22 %, večje pa so vrednosti pri bolnikih s hematološkimi raki. Kot mejno vrednost za klinično pomembno trombocitopenijo večina raziskav uporablja vrednost $100 \times 10^9/L$ trombocitov, v nekaterih raziskavah pa je uporabljena meja tudi nižja, in sicer $75 \times 10^9/L$ trombocitov (4,5). Trenutno veljavna CTCAE klasifikacija (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 5.0) deli trombocitopenijo glede na resnost v pet stopenj, ki so navedene v tabeli 1 (6).

Tabela 1: Stopnje resnosti izražene trombocitopenije glede na CTCAE klasifikacijo (6).




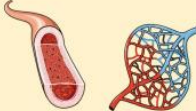
	stopnja 1	stopnja 2	stopnja 3	stopnja 4	stopnja 5
število trombocitov	< LLN - 75 x10 ⁹ /L	< 75 x10 ⁹ /L - 50 x10 ⁹ /L	< 50 x10 ⁹ /L - 25 x10 ⁹ /L	< 25 x10 ⁹ /L	-

LLN - lower limit of normal (spodnja meja normalnih vrednosti)

Glede na stopnjo resnosti izražene trombocitopenije je potrebno ovrednotiti varnost nadaljnega zdravljenja z NOAKi. Z ozirom na pričakovane najnižje vrednosti trombocitov 7 – 14 dni po prejeti kemoterapiji, je ob uvedbi kemoterapije pri bolnikih z NOAKi smiselno opraviti dodatno kontrolo krvne slike v omenjenem obdobju. Predlogi ukrepov ob pojavu trombocitopenije se nekoliko razlikujejo med posameznimi smernicami. ESMO (European Society For Medical Oncology) smernice obvladovanja VTE pri bolnikih z rakom kot mejno vrednost trombocitov navajajo 50 x 10⁹/L, pri čemer je ukrepanje odvisno od ogroženosti bolnika za ponovitev VTE. Za bolnika z visoko ogroženostjo za ponovni tromboembolični dogodek priporočajo antikoagulantno zdravljenje v polnih odmerkih ob sočasnih transfuzijah trombocitov za vzdrževanje vrednosti trombocitov nad 40 – 50 x 10⁹/L. Pri bolnikih z nizko tromboembolično ogroženostjo se priporoča uporaba preventivnih do srednjih odmerkov NMH in prekinitev antikoagulantnega zdravljenja ob padcu trombocitov pod 25 x 10⁹/L (1). NHS (National Health Service) priporočila kot absolutno kontraindikacijo za NOAK navajajo vrednosti trombocitov pod 50 x 10⁹/L, pri bolnikih z večjim tveganjem

za krvavitev pa že vrednosti pod $80 \times 10^9/L$ (7). EHRA (European Heart Rhythm Association) smernice uporabe NOAKov ob indikaciji atrijske fibrilacije kot absolutno kontraindikacijo navajajo vrednost trombocitov pod $20 \times 10^9/L$, medtem ko pri vrednosti $20 - 50 \times 10^9/L$ priporočajo pozorno spremljanje in možnost uporabe polovičnih odmerkov NOAKov, še posebej v primeru bolnika z dodatnimi dejavniki tveganja za krvavitev (8). V raziskavah, ki so proučevale uporabo NOAKov na populaciji onkoloških bolnikov, pri mejni vrednosti trombocitov NOAKov niso uvajali in je vrednost trombocitov veljala za izključitveni kriterij, in sicer $50 \times 10^9/L$ ob edoksabanu (Hokusai VTE Cancer), $100 \times 10^9/L$ ob rivaroksabanu (SELECT-D) in $75 \times 10^9/L$ ob apiksabanu (Caravaggio Study). Terapije z rivaroksabanom ali apiksabanom pri vključenih bolnikih niso prekinjali do padca trombocitov pod $50 \times 10^9/L$ (1,9-11). Analize realnih podatkov iz zdravstvenih dokumentacij onkoloških bolnikov kažejo na povečano tveganje za krvavitev tudi v primeru vrednosti trombocitov v območju $50 - 100 \times 10^9/L$ (12). Glede na odsotnost popolnoma enotnih priporočil je končno odločitev o nadaljevanju zdravljenja z NOAKom, prevedbi na NMH ali prekinitvi antikoagulantnega zdravljenja ob pojavu trombocitopenije med sistemskim onkološkim zdravljenjem potrebno sprejeti v sodelovanju antikoagulantne ambulante in lečečega onkologa.

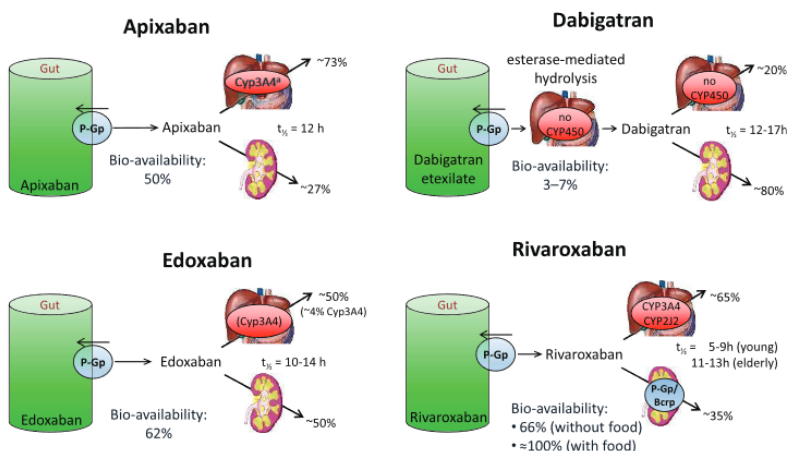
Druga skupina onkoloških zdravil, ob katerih lahko pričakujemo pojav farmakodinamične interakcije z večjim tveganjem za krvavitev, so zaviralci žilnega endotelijskega rastnega faktorja ali njegovega receptorja. Zaradi svojega antiangiogenega delovanja vplivajo na žilni endotelij, nekateri pa neposredno tudi na komponente koagulacijskega sistema, posledično lahko povečajo tveganje tako za krvavitev kot tudi trombembolične dogodke. Posamezna onkološka zdravila iz omenjene skupine in njihov vpliv je prikazan na sliki 1 (13,14).

KRVAVITEV	VTE	ARTERIJSKA TROMBOZA	BREZ TVEGANJA
 <p>Sunitinib Sorafenib</p> <p>Nintedanib Regorafenib</p> <p>Bevacizumab Ramucirumab Aflibercept</p>	 <p>Thalidomide* Lenalidomide* Pomalidomide*</p> <p>Bevacizumab</p>	 <p>Sunitinib Sorafenib</p> <p>Bevacizumab</p>	 <p>Axitinib Cabozantinib Lenvatinib Pazopanib Vandetanib</p>

Slika 1: Zaviralci žilnega endotelijskega rastnega faktorja ali njegovega receptorja in njihovo tveganje za pojav krvavitev ali trombemboličnega dogodka (13).

3. FARMAKOKINETIČNE INTERAKCIJE

Pri onkoloških bolnikih so peroralna onkološka zdravila (tarčna terapija, hormonska terapija) tista, kjer nam velik izziv predstavljajo farmakokinetične interakcije. Za razumevanje in ustrezno interpretacijo farmakokinetičnih interakcij med NOAKi in sistemsko onkološko terapijo moramo najprej dobro poznati farmakokinetične lastnosti tako NOAKov kot tudi onkoloških zdravil. Glavne farmakokinetične lastnosti NOAKov in razlike med njimi so prikazane na spodnji sliki (Slika 2).



Slika 2: Farmakokinetične lastnosti NOAKov (8).

Glede na prikazane farmakokinetične lastnosti NOAKov lahko sklepamo, da bo interakcija na nivoju prenašalnih proteinov (predvsem P-gp) prisotna pri vseh, medtem ko imajo presnovni encimi citokroma P450, zlasti CYP3A4, pomembno vlogo le pri presnovi apiksabana in rivaroksabana. Onkološka zdravila lahko aktivnost

presnovnih encimov in prenašalnih proteinov tako zavirajo kot tudi inducirajo, in prav razlike v lastnostih NOAKov so tiste, ki nam omogočajo, da glede na sistemsko onkološko terapijo izberemo najustreznejši NOAK (3).

3.1 FARMAKOKINETIČNE INTERAKCIJE NA NIVOJU PRESNOVNEGA ENCIMA CYP3A4

Presnovni encimi citokroma P450, zlasti CYP3A4, imajo pomembno vlogo le pri presnovi apiksabana in rivaroksabana, ne pa tudi edoksabana in dabigatrana. Interakcije na nivoju citokromov torej pričakujemo le pri apiksabanu in rivaroksabanu, pri čemer zaviralci encima CYP3A4 njuno izpostavljenost povečajo, induktorji pa zmanjšajo (15-18). Kakšen bo obseg interakcije je odvisno tako od CYP3A4 zaviralca/induktorja kot tudi substrata. Poznamo močne, zmerne in šibke zaviralce ter induktorje encima CYP3A4, ki so v posamezno kategorijo dodeljeni glede na njihov vpliv na izpostavljenost indeksnemu substratu. V primeru encima CYP3A4 je indeksni substrat midazolam, ki se praktično v celoti presnavlja preko CYP3A4 (19). Ko ocenjujemo, kakšen bo vpliv določenega zaviralca/induktorja encima CYP3A4 na izpostavljenost apiksabanu in rivaroksabanu, moramo upoštevati razliko v presnovi midazolama in apiksabana oz. rivaroksabana. Za razliko od midazolama namreč le približno 30 % presnove apiksabana in rivaroksabana poteka preko encima CYP3A4, poleg tega pa se tako apiksaban kot rivaroksaban nekje v 30 % izločata tudi nespremenjena skozi ledvice (20,21). Obseg interakcije preko encima CYP3A4 bo tako v primeru apiksabana in rivaroksabana bistveno manjši kot pri midazolamu. Ker pri številnih onkoloških zdravilih nimamo

neposrednih podatkov sočasne uporabe z NOAKi, si za oceno obsega interakcije preko CYP3A4 v primeru apiksabana in rivaroksabana lahko pomagamo s spletno stranjo DDI-Predictor (ang. Drug-drug Interaction Predictor). Ta na podlagi farmakokinetičnih modelov oceni, kakšna bo izpostavljenost substratu ob sočasni uporabi zaviralca ali induktorja CYP encimov. DDI-Predictor izračuna pričakovano izpostavljenost, tudi če interakcija ni bila preučevana na ljudeh, njegova slabost pa je, da pri izračunih ne upošteva morebitnega vpliva zaviranja ali induciranja prenašalnih proteinov (22). Pri oceni obsega potencialne interakcije so nam vedno v pomoč tudi podatki iz kliničnih študij uporabe apiksabana in rivaroksabana z drugimi zdravili, nekaj podatkov pa lahko dobimo tudi iz objavljenih prikazov primerov.

Potencialne interakcije na nivoju presnovnega encima CYP3A4 so prisotne pri širokem naboru peroralnih onkoloških zdravil. Ena takih skupin zdravil pri zdravljenju raka dojk so zaviralci CDK4/6 (ribociklib, palbociklib, abemaciclib), kjer posamezna zdravila znotraj omenjene skupine različno zavirajo aktivnost encima CYP3A4, posledično je tudi njihov obseg interakcije z NOAKi različen (23). Ribociklib je v odvisnosti od odmerka opredeljen kot zmeren do močan zaviralec CYP3A4. Sočasno odmerjanje midazolama in 400 mg odmerka ribocikliba poveča izpostavljenost midazolamu 3,8-krat, ob 600 mg odmerku ribocikliba je pričakovati (na osnovi simulacij s farmakokinetičnimi modeli) 5,2-kratno povečanje izpostavljenosti midazolamu (24). Po oceni DDI-Predictorja ob sočasni uporabi ribocikliba in rivaroksabana ali apiksabana pričakujemo povečanje izpostavljenosti NOAKu

v povprečju za 1,45-krat (razpon sega tudi do 2-kratnega povečanja izpostavljenosti), kar je lahko pomembno pri bolnikih z večjim tveganjem za krvavitev (15,16). V primeru indikacije za predpis peroralnega antikoagulanta med zdravljenjem z ribociklibom je tako primernejša izbira NOAKa, katerega presnova ne vključuje encima CYP3A4, torej edoksabana ali dabigatrana. Glede na dostopne podatke uporabe NOAKov pri onkoloških bolnikih, veljavne onkološke smernice in farmakokinetične lastnosti je verjetno primernejša izbira edoksaban. Ob tem pa je vedno potrebno preveriti tudi morebitno interakcijo na nivoju prenašalnih proteinov. Namreč, povzetek temeljnih značilnosti ribocikliba na podlagi in vitro študij navaja, da ima ribociklib potencial za zaviranje aktivnosti prenašalcev P-gp in BCRP, kasnejše raziskave pa so zaključile, da ribociklib v klinično pomembnih koncentracijah zelo verjetno vpliva na aktivnost prenašalnega proteina P-gp nima (25). Manjši obseg interakcije na nivoju encima CYP3A4 pričakujemo v primeru drugih dveh dostopnih zaviralcev CDK4/6, palbocikliba in abemacicliba. Palbociklib je opredeljen zgolj kot šibek zaviralec encima CYP3A4, medtem ko abemaciclib vpliva na aktivnost CYP3A4 nima (26,27).

Druga skupina onkoloških zdravil, ki vstopajo v interakcije z NOAKi na nivoju encima CYP3A4, so zaviralci androgenskih receptorjev, uporabljeni v zdravljenju raka prostate. Tako apalutamid kot enzalutamid sta opredeljena kot močna induktorja encima CYP3A4, posledično zmanjšata izpostavljenost apiksabanu in rivaroksabanu ter s tem povečata tveganje za tromboembolične dogodke. Apalutamid je zmanjšal sočasno izpostavljenost midazolamu za 92 %,

enzalutamid pa za 86 % (28,29). Jakost indukcije encima CYP3A4 je pri apalutamidu in enzalutamidu podobna kot pri rifampicinu, zato lahko ob sočasni uporabi apalutamida oz. enzalutamida in apiksabana oz. rivaroksabana pričakujemo približno polovično izpostavljenost apiksabanu in rivaroksabanu (15,16). Za natančno opredelitev obsega interakcije moramo sicer upoštevati še razliko v vplivu na aktivnost prenašalnih proteinov. Rifampicin namreč močneje inducira prenašalni protein P-gp, medtem ko je apalutamid zgolj šibek induktor P-gp (30 % zmanjšanje izpostavljenosti poskusnemu substratu feksofenadinu), enzalutamid pa aktivnost P-gp blago zavira (33 % povečanje izpostavljenosti poskusnemu substratu digoksinu) (28,29). V vsakem primeru pa je uporaba apiksabana in rivaroksabana ob sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4, tudi apalutamida in enzalutamida, odsvetovana (15,16). To še zlasti velja, če je tveganje za trombembolične dogodke veliko, kot npr. ob sveži globoki venski trombozi ali pljučni emboliji, ko potrebujemo poln učinek NOAKa. V primeru indikacije za predpis peroralnega antikoagulanta med zdravljenjem z apalutamidom ali enzalutamidom je primernejša izbira NOAKa, katerega presnova ne vključuje encima CYP3A4, pri tem pa moramo za celokupno oceno obsega interakcije upoštevati tudi vpliv obeh omenjenih antiandrogenov na aktivnost prenašalnega proteina P-gp. Glede na majhno biološko uporabnost in ozek terapevtski indeks dabigatrana je verjetno primernejša izbira uvedba edoksabana, kjer pričakujemo manjši vpliv interakcije na nivoju P-gp.

3.2 FARMAKOKINETIČNE INTERAKCIJE NA NIVOJU PRENAŠALNEGA PROTEINA P-GP

Za razliko od farmakokinetičnih interakcij na nivoju presnovnih encimov, so interakcije s prenašalnimi proteini kompleksnejše za interpretacijo in obvladovanje. Prenášalni proteini se izražajo v tkivih po vsem telesu (prebavni trakt, jetra, ledvica, krvno-možganska pregrada), njihov namen pa je čim hitreje izločanje eksogenih snovi, tudi NOAKov, iz sistemskega krvnega obtoka (30). Najpomembnejši prenašalni protein v farmakokinetiki NOAKov je P-glikoprotein. Ob sočasni uporabi njegovih zaviralcev ali induktorjev pričakujemo spremenjeno izpostavljenost NOAKom zaradi spremenjene absorpcije (interakcija na nivoju prebavnega trakta) in spremenjenega izločanja (interakcija na nivoju jeter in ledvic). Pri interpretaciji potencialnih interakcij na nivoju P-gp se moramo zavedati omejitev uporabnosti podatkov iz raziskav. Podatki iz in vivo raziskav namreč opisujejo skupen vpliv določenega zdravila na farmakokinetične procese, v katerih sodeluje običajno več prenašalnih proteinov in tudi presnovnih encimov. Podatki in vitro raziskav pa natančneje opisujejo izoliran vpliv izbranega zdravila na preučevani prenašalni protein in so posledično zaradi lažje interpretacije tudi bolj povedni.

Glede na farmakokinetične lastnosti posameznih NOAKov lahko ob sočasni uporabi zaviralca P-gp pričakujemo povečano izpostavljenost NOAKu zaradi povečane absorpcije (dabigatran, edoksaban, apiksaban) ter zmanjšane izločanja skozi ledvice in jetra (apiksaban, rivaroksaban, edoksaban) (8). Primer peroralnega onkološkega zdravila z zaviralnim vplivom na aktivnost P-gp je krizotinib. Ob pregledu interakcij z zaviralcem P-gp moramo najprej upoštevati dejstvo, da je obseg interakcije zaradi različne koncentracije zaviralca različen v različnih delih telesa – prebavilih, jetrih in ledvicah. Višja kot je koncentracija zaviralca, večji obseg interakcije lahko pričakujemo. V primeru peroralnih zaviralcev P-gp pričakujemo največji obseg interakcije na nivoju prebavil (absorpcije), kjer je koncentracija zaviralca najvišja. Povzetki temeljnih značilnosti novejših zdravil tako že vsebujejo podatek, ali je učinkovina zgolj zaviralec P-gp v prebavilih, ne pa tudi v ledvicah in jetrih, kjer koncentracija ni dovolj visoka za zaviranje P-gp. Ko preučujemo vpliv zaviralcev P-gp na izpostavljenost NOAKom je torej pomembno ugotoviti, ali gre za interakcijo zgolj na nivoju prebavil, kot to velja za krizotinib, ali pa bo interakcija pomembna tudi na nivoju jeter in ledvic. Pri interpretaciji potencialne interakcije pa moramo upoštevati tudi farmakokinetične lastnosti NOAKov, kot je odsotnost interakcije s P-gp zaviralcem na nivoju ledvic in jeter v primeru dabigatrana (tukaj je substrat za P-gp le predzdravilo dabigatran eteksilat) ter odsotnost vpliva P-gp zaviralcev na nivoju prebavil v primeru rivaroksabana (doseganje popolne absorpcije ob jemanju skupaj s hrano) (15,18).

V kolikor bi imeli potencialno interakcijo zgolj na nivoju zaviranja P-gp v prebavilih, bi torej bila najprimernejša izbira NOAKa rivaroksaban, vendar pa moramo v primeru krizotiniba upoštevati tudi njegov zaviralni vpliv na aktivnost encima CYP3A4, zaradi česar sta apiksaban in rivaroksaban manj primerni izbiri. Preostali možnosti sta edoksaban in dabigatran, kjer pa ostane potencialna interakcija zaradi zaviranja P-gp v prebavilih, ki je ob majhni biološki uporabnosti in ozkem terapevtskem indeksu verjetno pomembnejša v primeru dabigatrana. Interakcijo z zaviralci P-gp na nivoju prebavil pa lahko omejimo s časovno ločenim jemanjem obeh zdravil, in sicer jemanjem NOAKa 2 uri pred zaviralcem P-gp. Ta ukrep temelji na podatkih klinične raziskave vpliva verapamila na izpostavljenost dabigatranu, rezultati so povzeti v tabeli 2 (18).

Tabela 2: Vpliv različnih režimov jemanja verapamila in dabigatrana na izpostavljenost dabigatranu (18).

Odmerjanje verapamila glede na čas zaužitja dabigatrana	AUC_{ver}/AUC
verapamil IR 1 uro pred dabigatranom	2,5x
verapamil ER 1 uro pred dabigatranom	1,7x
dabigatran 2 uri pred verapamilom	1,2x
Okrajšave: ER – podaljšano sproščanje (ang. extended release), IR – takojšnje sproščanje (ang. immediate release), AUC _{ver} – izpostavljenost dabigatranu ob prisotnosti verapamila, AUC – izpostavljenost dabigatranu brez verapamila.	

Pri bolniku, ki prejema zdravljenje s krizotinibom in sočasno potrebuje tudi antikoagulantno zdravljenje, bomo interakcijo med NOAKi in krizotinibom omejili, če izberemo edoksaban ali dabigatran in naredimo zamik v jemanju. V odvisnosti od bolnikovega tveganja za krvavitve ali tromboemboličen dogodek lahko uporabimo tudi edoksaban v znižanem (30 mg) odmerku, kot je bilo opredeljeno v protokolu študije edoksabana na populaciji bolnikov z rakom – Hokusai VTE Cancer (31). V primeru znižanega odmerka edoksabana se ne poslužujemo časovno ločenega jemanja.

Poleg zaviralcev poznamo tudi induktorje P-gp, katerih sočasna uporaba zaradi zmanjšanja absorpcije in pospešenega izločanja skozi ledvice in jetra vodi v zmanjšano izpostavljenost NOAKom. Primer peroralnega onkološkega zdravila, ki poleg zmerne indukcije encima CYP3A4 izkazuje tudi zmerno indukcijo P-gp, je lorlatinib. Ob sočasni uporabi poskusnega substrata feksofenadina je lorlatinib zmanjšal njegovo izpostavljenost za 67 %. Posledično povzetek temeljnih značilnosti lorlatiniba navaja previdnost ob sočasni uporabi zdravil, ki so substrati P-gp in imajo ozek terapevtski indeks (npr. dabigatran eteksilat), saj obstaja verjetnost za znižanje koncentracije teh substratov v plazmi (32). Z vidika obvladovanja interakcij je med induktorji in zaviralci P-gp pomembna razlika, v primeru indukcije P-gp se namreč z ukrepom časovno ločenega jemanja NOAKa ne moremo izogniti interakciji na nivoju prebavil. Induktor namreč poveča sintezo prenašalnega proteina, posledično je po nekaj dneh jemanja induktorja na membranah celic prisotno večje število P-gp, ki ostaja povečano še več dni po prekinitvi jemanja induktorja (33).

Glede na prisotnost interakcije na nivoju P-gp pri vseh NOAKih in odsotnost možnosti omejitve te interakcije, uporaba NOAKov pri bolnikih, ki sočasno prejemajo induktorje P-gp, ni priporočljiva, primernejša je uvedba NMH. To še posebej velja v primerih, ko zaradi velike trombembolične ogroženosti potrebujemo polni učinek antikoagulantnega zdravljenja. Zasedimo sicer tudi priporočilo ene od raziskovalnih skupin, ki v primeru sočasne terapije z lorlatinibom izmed NOAKov svetuje uvedbo edoksabana. Njihova odločitev izvira iz primerjave sočasne uporabe rifampicina (prav tako induktor CYP3A4 in P-gp) in NOAKov, ki je vodila v zmanjšano izpostavljenost dabigatranu za 67 %, apiksabanu in rivaroksabanu za približno 50 % ter edoksabanu za 35 % (34-36). Ob takih odločitvah je vedno treba upoštevati bolnikovo tveganje za trombembolični dogodek.

4. ZAKLJUČEK

Kadar imamo pred seboj onkološkega bolnika, ki potrebuje antikoagulantno zdravljenje, moramo biti pri iskanju najprimernejšega NOAKa v najprimernejšem odmerku pozorni na številne dejavnike. Poznati moramo tako lastnosti tumorja kot bolnika in njegovih zdravil. Z vidika zagotavljanja varnosti in učinkovitosti antikoagulantnega zdravljenja je pomembno, da pred uvedbo antikoagulantne terapije opravimo pregled potencialnih interakcij med sistemsko onkološko terapijo in NOAKi. Kadar pregledujemo potencialne interakcije moramo uporabiti več različnih virov podatkov, saj se podatkovne baze interakcij in priporočila med seboj razlikujejo, še pomembnejše pa je

poznavanje in razumevanje osnovnih farmakokinetičnih in farmakodinamičnih lastnosti teh zdravil. Le na ta način lahko s pomočjo podatkovnih baz pridobljene rezultate pravilno interpretiramo in podamo ustrezne predloge za obvladovanje potencialno klinično pomembnih interakcij med sistemsko onkološko terapijo in NOAKi.

LITERATURA

1. ESMO Clinical Practice Guideline – Venous Thromboembolism in Cancer Patients. <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-supportive-and-palliative-care/clinical-practice-guideline-venous-thromboembolism-in-cancer-patients>. Datum dostopa: 1.8.2024.
2. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Guideline Update. <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.23.00294>. Datum dostopa: 1.8.2024.
3. Tsoukalas N, Brito-Dellan N, Font C, Butler T, Rojas-Hernandez CM, Butler T, Escalante C; MASCC Hemostasis Study Group. Complexity and clinical significance of drug-drug interactions (DDIs) in oncology: challenging issues in the care of patients regarding cancer-associated thrombosis (CAT). *Support Care Cancer*. 2022 Oct;30(10):8559-8573.
4. Gao A, Zhang L, Zhong D. Chemotherapy-induced thrombocytopenia: literature review. *Discov Oncol*. 2023 Jan 25;14(1):10.
5. Shaw JL, Nielson CM, Park JK, Marongiu A, Soff GA. The incidence of thrombocytopenia in adult patients receiving chemotherapy for solid tumors or hematologic malignancies. *Eur J Haematol*. 2021 May;106(5):662-672.
6. Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 5.0. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm. Datum dostopa: 1.8.2024.
7. NHS apixaban, dabigatran, edoxaban and rivaroxaban for non valvular atrial fibrillation (AF) Prescribing guidelines. https://www.bucksformulary.nhs.uk/docs/Guideline_313FM.pdf. Datum dostopa: 1.8.2024.
8. Novel Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation EHRA Practical Guide to NOAC Use in AF. <https://www.esccardio.org/Guidelines/Recommended-Reading/Heart-Rhythm/Novel-Oral-Anticoagulants-for-Atrial-Fibrillation>. Datum dostopa: 1.8.2024

9. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D et al.; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378:615–24.
10. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36:2017–23.
11. Agnelli G, Becattini C, Bauersachs R, Brenner B, Campanini M, Cohen A et al.; Caravaggio Study Investigators. Apixaban versus dalteparin for the treatment of acute venous thromboembolism in patients with cancer: the Caravaggio study. *Thromb Haemost* 2018;118:1668–78.
12. Al-Samkari H, Connors JM. Managing the competing risks of thrombosis, bleeding, and anticoagulation in patients with malignancy. *Blood Adv*. 2019 Nov 26;3(22):3770-3779.
13. Watson N, Al-Samkari H. Thrombotic and bleeding risk of angiogenesis inhibitors in patients with and without malignancy. *J Thromb Haemost*. 2021 Aug;19(8):1852-1863.
14. Sivakumar A, Caulfield SE, Zhang C, Goyal S, Bilen MA, Beardslee TJ. Retrospective Study of Bleeding Risk with Concomitant Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor and Anticoagulation. *Oncologist*. 2021 Nov;26(11):e2061-e2069.
15. Centralna baza zdravil. SmPC zdravila Xarelto. <http://www.cbz.si>. Datum dostopa: 1.8.2024.
16. Centralna baza zdravil. SmPC zdravila Eliquis. <http://www.cbz.si>. Datum dostopa: 1.8.2024.
17. Centralna baza zdravil. SmPC zdravila Roteas. <http://www.cbz.si>. Datum dostopa: 1.8.2024.
18. Centralna baza zdravil. SmPC zdravila Pradaxa. <http://www.cbz.si>. Datum dostopa: 1.8.2024.
19. Drug Development and Drug Interactions. Table of Substrates, Inhibitors and Inducers. <https://www.fda.gov>. Datum dostopa: 1.8.2024.
20. Drug Approval Package. Xarelto Clinical Pharmacology Biopharmaceutics Review. <https://www.accessdata.fda.gov>. Datum dostopa: 1.8.2024.
21. Drug Approval Package. Eliquis Clinical Pharmacology Biopharmaceutics Review. <https://www.accessdata.fda.gov>. Datum dostopa: 1.8.2024.
22. DDI-Predictor. <https://www.ddi-predictor.org>. Datum dostopa: 1.8.2024.
23. Roncato R, Angelini J, Pani A, Cecchin E, Sartore-Bianchi A, Siena S, De Mattia E, Scaglione F, Toffoli G. CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer Treatment: Potential Interactions with Drug, Gene, and Pathophysiological Conditions. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 1;21(17):6350.
24. Centralna baza zdravil. SmPC zdravila Kisqali. <http://www.cbz.si>. Datum dostopa: 1.8.2024.

25. Ji, Y., Schiller, H., Yang, S. et al. Use of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data to Develop the CDK4/6 Inhibitor Ribociclib for Patients with Advanced Breast Cancer. *Clin Pharmacokinet*. 2024;63:155–170.
26. Centralna baza zdravil. SmPC zdravila Ibrance. <http://www.cbz.si>. Datum dostopa: 1.8.2024.
27. Centralna baza zdravil. SmPC zdravila Verzenios. <http://www.cbz.si>. Datum dostopa: 1.8.2024.
28. Centralna baza zdravil. SmPC zdravila Erleada. <http://www.cbz.si>. Datum dostopa: 1.8.2024.
29. Centralna baza zdravil. SmPC zdravila Xtandi. <http://www.cbz.si>. Datum dostopa: 1.8.2024.
30. Fu S, Yu F, Sun T, Hu Z. Transporter-mediated drug–drug interactions – Study design, data analysis, and implications for in vitro evaluations. *Med Drug Discov*. 2021 Sep;11:100096
31. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, Grosso MA, Kakkar AK, Kovacs MJ, Mercuri MF, Meyer G, Segers A, Shi M, Wang TF, Yeo E, Zhang G, Zwicker JI, Weitz JI, Büller HR; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018 Feb 15;378(7):615-624.
32. Centralna baza zdravil. SmPC zdravila Lorviqua. <http://www.cbz.si>. Datum dostopa: 1.8.2024.
33. Elmeliegy M, Vourvahis M, Guo C, Wang DD. Effect of P-glycoprotein (P-gp) Inducers on Exposure of P-gp Substrates: Review of Clinical Drug–Drug Interaction Studies. *Clin Pharmacokinet*. 2020 Jun 13;59(6):699–714.
34. Otten LS, Piet B, van den Heuvel MM, Marzolini C, van Geel RMJM, Gulikers JL, Burger DM, Leentjens J, Ter Heine R. Practical recommendations to combine small-molecule inhibitors and direct oral anticoagulants in patients with nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir Rev*. 2022 Jun 14;31(164):220004.
35. Foerster, K.I., Hermann, S., Mikus, G. et al. Drug–Drug Interactions with Direct Oral Anticoagulants. *Clin Pharmacokinet* 59, 967–980 (2020).
36. Mendell, J., Chen, S., He, L. et al. The Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of Edoxaban in Healthy Adults. *Clin Drug Investig* 35, 447–453 (2015).

BREŽŠIVNA SKRB: KAKO IZDELATI ZA BOLNIKA UPORABNO OSEBNO KARTICO ZDRAVIL?

Seamless care: How to create the most useful personal medication list?

Barbara Munda, mag. farm., spec. klin. farm.

POVZETEK

Brezšivna skrb je nova farmacevtska zdravstvena storitev, namenjena izboljšanju varnosti in kakovosti zdravljenja z zdravili, še posebej ko bolnik prehaja ravni zdravstvenega sistema. Prav ti prehodi predstavljajo pomembno tveganje za nastanek napak pri zdravljenju z zdravili. Temeljni nosilec za izmenjavo informacij o zdravljenju z zdravili pri posameznem bolniku je osebna kartica zdravil (OKZ), v kateri je natančno zapisan seznam zdravil, ki jih bolnik uporablja. Obsega lastniško ime zdravila, učinkovino, nacionalno šifro zdravila, jakost, odmerek in odmerni režim, navodila za odmerjanje in aplikacijo ter namen uporabe zdravila.

Za uspešno izdelavo OKZ je ključen pogovor z bolnikom (ali svojci/skrbniki), saj nam le bolnik sam lahko pove o svojih preferencah glede zdravljenja z zdravili. Individualno prilagojen dokument je bolniku najbolj v pomoč, kar ugodno vpliva na sodelovanje pri zdravljenju z zdravili ter posledično na klinične izide.

ABSTRACT

Seamless care is a new pharmaceutical healthcare service aimed at improving the safety and quality of medication treatment, particularly when the patient transitions between different levels of the healthcare system. These transitions present significant risks for medication errors. The primary tool for exchanging information about a patient's medication treatment is the Personal Medication Card (PMC), which contains a detailed list of the medications the patient is using. It includes the brand name, active ingredient, national drug code, strength, dosage and dosing regimen, instructions for administration, and the purpose of the medication.

A key component of successfully creating the PMC is having a conversation with the patient (or their relatives/caregivers), as only the patient can provide information about their preferences regarding medication treatment. A customized document that meets the patient's needs is most helpful to them, positively influencing their adherence to the medication regimen and, consequently, the clinical outcomes.

1. UVOD

V obdobju hitrega napredka v medicinski znanosti in tehnologiji je ključnega pomena ohranjati in nenehno izboljševati varnost in kakovost zdravstvene oskrbe. Izvajanje zdravstvenih storitev, ki so nekoč predstavljale linearen in epizodičen proces, se je v zadnjih letih preoblikovalo v holističen pristop, ki obravnava človeka celostno. V središče te evolucije uvrščamo brezšivno skrb (BS), novo farmacevtsko zdravstveno storitev, ki povezuje

bolnika, zdravnika, farmacevta in bolnikova zdravila. Glavni namen BS je zagotavljati večjo kakovost in varnost zdravljenja z zdravili, še posebej ko bolnik prehaja ravni zdravstvenega sistema (1, 2).

Ker gre za relativno novo storitev, se v tuji literaturi pojavljajo različni izrazi, ki opisujejo neprekinjeno skrb za bolnika med posameznimi prehodi: seamless care, transition of care, transitional care, transmural care (3, 4). Najpogostejši primeri prehodov med primarno ter sekundarno oziroma terciarno ravno zdravstvenega varstva so sprejem v bolnišnico in odpust iz nje, premestitev na drug oddelek ali v drugo ustanovo ter obravnava v specialistični ambulanti (5). Prav ti prehodi predstavljajo pomembno tveganje za nastanek napak pri zdravljenju z zdravili (6).

Napake pri zdravljenju z zdravili (NZZ, ang. medication errors) so dogodki neustrezne uporabe zdravila in so lahko vzrok za izostanek učinka zdravila oziroma bolniku povzročijo neželene učinke, trajno škodo in v skrajnem primeru smrt (7). Med NZZ prištevamo tudi neskladja v predpisani terapiji z zdravili, saj bolnik ni optimalno zdravljen. NZZ lahko vodijo do težav, povezanih z zdravili, podaljšajo čas hospitalizacije, povzročijo ponovno hospitalizacijo in vplivajo na zdravstvene izide. Lahko privedejo do nepotrebnih dodatnih stroškov, bistveno pa je, da jih je mogoče v veliki meri preprečiti (8).

V raziskavah je ocenjeno, da se NZZ, vključno z neželenimi dogodki, povezanimi z zdravstveno oskrbo, pojavijo pri 8 - 12 % hospitalizacij v Evropi (9). Vodilni vzrok za NZZ, ki nastane ob sprejemu v bolnišnico, je premalo natančen

pogovor z bolnikom oziroma svojci/skrbniki, k nenatančni zgodovini zdravljenja z zdravili pa prispevajo tudi neorganiziran prostor, v katerem se pogovor izvede, ter pomanjkljiv pregled podatkovnih baz (10). Z vključitvijo kliničnega farmacevta v zdravstveno obravnavo se odpravi do 80 % nenamernih neskladij ob sprejemu, kar potencialno pozitivno vpliva tako na obolevnost in smrtnost ter lahko skrajša čas hospitalizacije (10, 11). V klinični raziskavi, ki smo jo izpeljali na Enoti za psihogeriatrijo UKC Maribor v letih 2021 – 2023, smo raziskovali, v kakšni meri storitve BS na dan odpusta zmanjšajo nenamerna neskladja v odpustni terapiji. Preverili smo, ali so bili predpisani vsi recepti za na novo uvedena zdravila, nato pa iskali razlike med seznamom zdravil v odpustnem pismu (vključno z odmerkom, odmernim režimom in farmacevtsko obliko) in seznamom zdravil na temperaturno terapevtskem listu na zadnji dan hospitalizacije. Zabeležili smo 3 nenamerna neskladja pri 95 bolnikih v intervencijski skupini ter 22 nenamernih neskladij pri 100 bolnikih v kontrolni skupini. V obeh skupinah smo zabeležili 6 manjkajočih predpisov recepta za na novo uvedena zdravila. Skupno število vseh predpisanih zdravil ob odpustu je znašalo 573 zdravil v intervencijski skupini in 575 zdravil v kontrolni skupini. Izračunali smo pojavnost za neskladje, ki v intervencijski skupini znaša 1,57 %, v kontrolni skupini 4,89 %. Ugotovili smo, da je med skupinama statistično pomembna razlika ($p = 0,017$), iz česar lahko sklepamo, da farmacevt pomembno prispeva k varni in kakovostni zdravstveni oskrbi pri prehajanju ravni zdravstvenega varstva (12).

V okviru BS izvajalci lekarniške dejavnosti na primarni, sekundarni in terciarni ravni zdravstvene dejavnosti

zagotovijo medsebojno izmenjavo informacij o zdravljenju z zdravili pri posameznem bolniku, ki omogočajo hitro in učinkovito usklajevanje zdravljenja z zdravili in so pomembne za varno nadaljevanje zdravljenja z zdravili ob sprejemu bolnika v bolnišnico in ob odpustu iz nje. Temeljni nosilec za izmenjavo informacij o zdravljenju z zdravili pri posameznem bolniku je osebna kartica zdravil (OKZ).

2. OSEBNA KARTICA ZDRAVIL

Osebna kartica zdravil (OKZ) je dokument, v katerem je natančno zapisan seznam zdravil, ki jih bolnik uporablja. Ne gre le za popis trenutnega stanja. Farmacevt pri izdelavi OKZ pregleda zdravila ter oceni njihovo medsebojno součinkovanje, primernost izbranih zdravil glede na postavljene diagnoze ter čas trajanja zdravljenja glede na indikacijo. V mislih ima bolnikovo starost, laboratorijske izvide (če so na voljo) in druge kriterije, ki so pomembni za varno in učinkovito zdravljenje za posamezno zdravilo. Ob izdelavi OKZ se farmacevt glede na stopnjo nujnosti bodisi takoj posvetuje z zdravnikom o morebitnih spremembah v terapiji bodisi priporoči za spremembe sporoči zdravniku po opravljeni storitvi. Farmacevt pregleda tudi ostala zdravila in pripravke, ki jih bolnik kupuje sam, ter se kritično opredeli do uporabe le-teh.

Za vsako zdravilo je na OKZ zapisano lastniško ime zdravila, učinkovina, nacionalna šifra zdravila, jakost, odmerek in odmerni režim. Podana so navodila za odmerjanje in aplikacijo. Zapisan je namen uporabe zdravila z besedami, ki jih bolnik razume. Če bolnik uporablja še druga zdravila

in izdelke za izboljšanje in/ali ohranjanje zdravja in je uporaba smiselna tudi vnaprej, jih farmacevt zapiše na OKZ na posebno mesto v polje Drugi izdelki. Dodatno lahko na posebno mesto v polje Dodatna navodila zapiše splošna priporočila, ki niso omejena na posamezno zdravilo, so pa pomembna za zdravje bolnika (npr. omejitev vnosa tekočin), oziroma daljša navodila, ki niso dovolj pregledna v eni vrstici (npr. prilagajanje odmerka dolgodelujočega insulina). Če so znane in potrjene alergije, jih farmacevt zapiše v polje Alergije. Pozor! Prazno polje ne pomeni, da bolnik alergij nima (13, 14).

OKZ je uradni del medicinske dokumentacije bolnika in je sestavni del osnovnih podatkov o bolniku v Centralnem registru podatkov o pacientu (CRPP), kjer je na voljo vsem zdravstvenim delavcem z ustreznimi pooblastili. Vpogled je preko portala ali mobilne aplikacije zVEM omogočen tudi bolniku (13, 14).

2.1 Namen OKZ

Glavna funkcija OKZ je v vsakem trenutku zagotoviti natančne in pregledne informacije o vseh zdravilih, ki jih bolnik jemlje, vključno z odmerjanjem, odmernim režimom, načinom in namenom uporabe. Je koristen pripomoček za bolnike, svojce/skrbnike in zdravstvene delavce, saj omogoča natančen pregled nad terapijo, preprečuje napake pri uporabi zdravil in omogoča boljše spremljanje učinkovitosti zdravljenja.

V pomoč je lahko farmacevtom pri izdaji zdravil, farmacevtom v bolnišnicah pri sprejemu bolnika v bolnišnico, zdravnikom specialistom družinske medicine

pri predpisovanju receptov, zdravnikom v specialističnih ambulantah pri izbiri dodatnih zdravil, zdravnikom v službi nujne medicinske pomoči, itd.

2.2 Pomen pravilne in natančne dokumentacije

Pravilna, dosledna in natančna dokumentacija je ključnega pomena za varno in učinkovito zdravljenje. Farmacevt pridobi čim bolj natančne in pravilne podatke o bolnikovi zgodovini zdravljenja z zdravili. V ta namen pregleda čim več razpoložljivih virov: izvidi, ki jih ima bolnik pri sebi, izpis dvignjenih zdravil iz kartice zdravstvenega zavarovanja (KZZ) v on-line sistemu, podatkovna baza eRecept, CRPP, obravnave pri specialistih, odpustna pisma preteklih hospitalizacij, obvezno pa se temeljito pogovori z bolnikom oziroma s svojcem ali skrbnikom. Nepravilni zapisi lahko vodijo do napak pri zdravljenju z zdravili, neželenih dogodkov, potencialnih interakcij med zdravili in zmanjšane učinkovitosti terapije (15).

3. POGOVOR Z BOLNIKOM

Pogovor z bolnikom je ključen za uspešno izdelavo OKZ, ki bo v pomoč bodisi bolniku in/ali svojcem/skrbnikom bodisi zdravstvenim delavcem, zato se mora farmacevt na pogovor dobro pripraviti. Dobra priprava pomeni, da farmacevt pozna medicinsko ozadje bolnika, torej je pregledal različne podatkovne vire (bolnikovi izvidi, CRPP, eRecept, izpis zdravil iz KZZ, morebitna predhodna OKZ), pridobil podatke o bolnikovih znanih diagnozah ter sestavil seznam zdravil, ki jih bolnik dviguje v lekarni. V pogovoru z bolnikom bo tako lažje sledil sosledju dogodkov in ne bo bolnika prekinjal zaradi prekomernega zapisovanja in gledanja v list

ali računalnik. Bolnika bo lahko natančneje izprašal o morebitnih zaznanih neskladjih ter seznam zgolj dopolnil s podrobnejšimi informacijami (npr. bolnik je zdravilo opustil zaradi slabosti).

Iz izpisa zdravil iz KZZ lahko farmacevt že vnaprej oceni, kako bolnik sodeluje pri zdravljenju z zdravili, ki so predpisana v redni terapiji. Pri preračunavanju količine dvignjenih zdravil v izbranem časovnem obdobju farmacevt upošteva znane bolnikove hospitalizacije (ali druge situacije, v katerih je bolnik zdravila prejemal iz alternativnega vira) in spremembe v predpisu posameznega zdravila (npr. zmanjšanje odmerka). Če bolnik zdravila dviguje redno (npr. na vsake 3 mesece), lahko farmacevt sklepa, da bolnik dobro sodeluje pri zdravljenju z zdravili, vedno pa velja v podzavesti ohraniti misel, da ni nujno, da je bolnik dvignjena zdravila tudi uporabil. Vzroki za pomanjkljivo sodelovanje so lahko številni in raznovrstni, a jih v grobem lahko razdelimo med namerne in nenamerne vzroke.

Iz izpisa zdravil iz KZZ lahko farmacevt oceni tudi, kako pogosto bolnik dviguje zdravila, ki so namenjena jemanju le po potrebi (npr. analgetiki) ter tako lažje spregovori z bolnikom o simptomih (frekvenca, jakost).

3.1 Prostor za pogovor in način komunikacije

Pogovor mora potekati na spoštljiv in umirjen način v primernem in udobnem prostoru, kjer je zagotovljena varnost in zasebnost. Pogovor naj poteka čim bolj naravno, farmacevt naj postavlja odprta vprašanja, ki se običajno začnejo z vprašalnico kaj, kako, kje, kdaj in kako to (saj

zvenijo bolj prijazno kot z vprašalnico zakaj) ter dovoli bolniku, da odgovori s svojimi besedami v svojem času. Farmacevt naj bo pozoren na svojo nebesedno komunikacijo (empatičen pristop, očesni stik, ustrezen ton glasu ipd.). Pozoren mora biti tudi na to, da govori dovolj počasi in na glas ter se izraža na bolniku razumljiv način. Če se mu kadar koli zdi, da ga bolnik ni razumel ali ni odgovoril na vprašanje, to razreši. Večino časa naj govori bolnik, farmacevt pa pogovor vodi (16, 17).

Če bolniku zdravila dajejo svojci ali skrbniki, se farmacevt pogovori z njimi.

3.2 Potek pogovora in pridobivanje ključnih informacij

Farmacevt se bolniku najprej predstavi in pove namen pogovora. Na začetku pogovora bolnika vpraša, ali ima pri sebi seznam zdravil ali celo zdravila ter bolnika prosi, naj mu pove, katera zdravila jemlje in kako. Farmacevt si podatke zapisuje in bolnika med podajanjem informacij ne prekinja, tudi če posamezne informacije ni navedel. Šele ko bolnik zaključi, farmacevt usmerjeno vpraša o manjkajočih podatkih.

Med pogovorom z bolnikom preveri poznavanje namena uporabe predpisanega zdravila, razumevanje in pravilnost načina uporabe zdravil (npr. tehnika uporabe inhalatorja), morebitne težave, ki vplivajo na pravilno uporabo zdravil, kot so ročne spretnosti ali druge bolnikove posebnosti (npr. pozabljivost, težave pri iztiskanju tablet iz pretisnega omota, težave pri odpiranju škatlice, težave s požiranjem). Farmacevt usmerjeno vpraša tudi o zdravilih, ki niso v obliki

tablet ali kapsul (npr. kreme, mazila, inhalatorji, kapljice za oči, pršila za nos, transdermalni obliži), saj teh zdravil bolniki pogosto ne dojemajo kot zdravila.

Bolnika vpraša o drugih izdelkih/pripomočkih, ki jih uporablja za ohranjanje ali izboljšanje zdravja (zdravila brez recepta, medicinski pripomočki, prehranska dopolnila, zdravilni čaji, itd.). Pri tem oceni ustreznost izbire teh izdelkov in nepotrebne, potencialno škodljive ali kakovostno neustrezne izdelke odsvetuje. Bolnika posebej povpraša tudi o zdravilih, ki jih več ne uporablja oziroma jih več ne potrebuje (po lastni presoji ali po dogovoru z zdravnikom).

Med pogovorom preveri, kako bolnik zdravila doma shranjuje (npr. v hladilniku, v kuhinji nad štedilnikom) in ali obstajajo kakšne ovire oziroma druge težave, ki so povezane z zdravili in bi bolnik želel o njih spregovoriti (npr. kako dolgo se mora zdravilo uporabljati, zakaj je potrebno doplačilo, ipd.).

Pomembno je, da farmacevt pridobi natančne podatke o jemanju zdravil po potrebi. Potrebno je zapisati indikacijo za jemanje (npr. glavobol, bolečine v križu), pogostost jemanja (npr. vsak dan, nekajkrat na mesec) ter izbiro zdravil v primeru več zdravil iz iste farmakološke skupine (npr. en analgetik ob glavobolu, drug ob bolečinah v križu) ter učinkovitost zdravil po bolnikovi oceni (npr. bolečina se dobro umiri, ne pomaga veliko).

Farmacevt med pogovorom oceni učinkovitost zdravljenja z zdravili (npr. vrednosti krvnega tlaka, srčnega utripa, krvnega sladkorja, pogostost migrenskih napadov) in

morebitne neželene učinke, ki so posledica uporabe zdravil. V kolikor ugotovi pomembna odstopanja od pričakovanega, svoje ugotovitve deli z zdravnikom.

4. IZDELAVA OKZ

Po pregledu medicinske dokumentacije in izčrpnem pogovoru z bolnikom je farmacevt sestavil natančen seznam zdravil in diagnoz. Če ni zaznal dodatnih težav, povezanih z zdravili, ki bi terjale nadaljnjo komunikacijo in takojšnje usklajevanje zdravljenja z zdravili, izdela OKZ.

4.1 Prilagajanje OKZ in upoštevanje bolnikovih preferenc

Bolniki imajo različne navade in preference glede jemanja zdravil. Nekaterim je ljubše jemati zdravila zjutraj, drugim zvečer, nekateri raje jemljejo zdravila s hrano, drugi na tešče. Tovrstne podatke lahko pridobimo le v pogovoru z bolnikom in so ključni za prilagoditev OKZ na način, da je kar najbolj uporabna za bolnika.

Farmacevt pridobi dodatne informacije, kot so bolnikove preference glede časa jemanja zdravil (npr. statin raje vzame zjutraj, ker zvečer pogosto pozabi), specifične potrebe (npr. bolnik občuti nemirne noge vsak večer ob 19. uri med gledanjem večernih poročil) ali želje bolnika (npr. ne želi vzeti zjutraj 6 tablet in raje razdeli in vzame 3 tablete zjutraj in 3 tablete opoldne).

V kolikor ni strokovnih zadržkov, ki bi vplivali na učinkovitost zdravljenja z zdravili, farmacevt vedno

upoštevata bolnikove preference pri izdelavi OKZ, saj prilagoditev režima jemanja zdravil pomembno izboljša zaupanje v zdravila/zdravstvene delavce ter izboljša sodelovanje pri zdravljenju z zdravili, kar ugodno vpliva tako na učinkovitost kot tudi na varnost zdravljenja z zdravili.

Pri izdelavi OKZ je treba upoštevati tudi bolnikov življenjski slog. Bolniki, ki imajo spremenljiv večizmenski delovni urnik ali veliko potujejo, potrebujejo usmeritve, kako prilagoditi odmerjanje zdravil, da to ne vpliva na učinkovitost in varnost. Bolnik in farmacevt skupaj poiščeta rešitve, ki bodo bolniku omogočale dosledno jemanje terapije.

4.2 Pomen prave diagnoze/namena uporabe

Nekatera zdravila se uporabljajo za različna stanja in bolezni. Pri teh zdravilih je še posebej pomembno, da se v OKZ jasno navede namen uporabe, saj lahko nepravilno beleženje vodi do zmede (ali celo stigme) pri bolnikih in napak pri zdravljenju z zdravili. Nekaj tipičnih dilem pri zapisovanju namena uporabe zdravila, na katere moramo biti pozorni:

- SGLT2 inhibitorji: srčno popuščanje in/ali sladkorna bolezen in/ali kronična bolezen ledvic
- valprojska kislina: epilepsija in/ali razpoloženska nihanja
- pregabalin: nevropatska bolečina in/ali epilepsija
- SNRI: depresija in/ali nevropatska bolečina

4.3 Priporočen vrstni red zdravil na OKZ

Pri izdelavi OKZ farmacevt običajno na vrh seznama uvrsti zdravila, ki jih bolnik jemlje zjutraj, nato zdravila, ki jih jemlje opoldne, zvečer in po potrebi. Če ima bolnik predpisana zdravila, ki jih aplicira v podkožje (npr. nizkomolekularni heparin, inzulin) ali jih inhalira, jih farmacevt smiselno razvrsti bodisi glede na bolnikove preference, bodisi glede na čas odmerjanja. Podobno smiselno razvrsti zdravila, ki jih bolnik jemlje redkeje (npr. 1x tedensko, 1x mesečno).

4.4 Obvezne informacije na OKZ

Pomembno je, da je za vsako zdravilo zapisan namen uporabe z besedami, ki jih bolnik razume. Za bromazepam napišemo npr. za lajšanje neprijetne vznemirjenosti, tesnobe, za pomirjanje... Ne pišemo medicinskih izrazov, ki niso v splošni uporabi (npr. psiholeptiki). Pomembno je tudi, da so za vsako zdravilo podana navodila, ki so nujna za varno in učinkovito uporabo (npr. na tešče, po jedi). Če je zdravilo uvedeno le za določeno obdobje, je pomembno zapisati od kdaj do kdaj se bo zdravilo uporabljalo (npr. antibiotik, antikoagulant po operativnem posegu). Pomembno je zabeležiti vse spremembe v odmernem režimu. Pomembno je zabeležiti vsa zdravila, ki so bila trajno ukinjena v zadnjih mesecih ali so ukinjena zgolj začasno (zabeležiti do kdaj) ter zapisati vzroke za trajno/začasno ukinitvev.

5. IZOBRAŽEVANJE BOLNIKA

Izdelano OKZ farmacevt natisne in jo preda bolniku. OKZ je dostopna tudi v spletnem portalu ali mobilni aplikaciji zVEM. Bolniku mora razložiti, kaj vse je bilo spremenjeno v terapiji in zakaj. Če bolnik zdravila ni pravilno uporabljal (npr. ni jemal na tešče), mora farmacevt ob predaji OKZ bolnika dodatno opozoriti na tovrstna odstopanja. Bolnika mora izobraziti o pomembnosti pravilnega jemanja zdravil in morebitnih tveganjih nepravilne uporabe. Razložiti mu mora, zakaj je pomembno upoštevati predpisani režim jemanja zdravil in kako lahko prilagoditve pomagajo izboljšati učinkovitost terapije. Znova se mora kritično opredeliti do uporabe ali do prenehanja uporabe izdelkov, ki jih bolnik kupuje sam. Izobražen bolnik je bolj motiviran za dosledno jemanje zdravil, kar ugodno vpliva na klinične izide (18, 19, 20).

6. ZAKLJUČEK

Izdelava OKZ je proces, ki zahteva natančnost, pozornost in neposreden stik z bolnikom. OKZ mora biti prilagojena bolnikovim potrebam, jasno navajati namen uporabe vsakega zdravila ter upoštevati bolnikove preference glede časa in načina jemanja zdravil. Pravilno izdelana OKZ lahko bistveno izboljša kakovost zdravstvene oskrbe, poveča sodelovanje pri zdravljenju z zdravili in zmanjša tveganje za napake pri uporabi zdravil.

LITERATURA

1. Canadian Society of Hospital Pharmacists. Seamless care: Statement. Ottawa: Canadian Society of Hospital Pharmacists. Pridobljeno 20. 08. 2024 s spletne strani https://www.cshp.ca/docs/pdfs/S_Seamless_Care_2004_RETIRED.pdf
2. Hammond WE. Seamless care: what is it; what is its value; what does it require; when might we get it? *Stud Health Technol Inform.* 2010;155:3-13.
3. Coleman EA. Falling through the cracks: challenges and opportunities for improving transitional care for persons with continuous complex care needs. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(4):549-55.
4. Naylor M, Keating SA. Transitional care. *Am J Nurs.* 2008;108(9 Suppl):58-63; quiz 63.
5. Jančar P, Knez L, Mrhar A. Usklajevanje zdravljenja z zdravili pri prehodih bolnikov med različnimi ravnmi zdravstvene oskrbe. *Farm vest,* 2012;63(2):133-136.
6. Ciapponi A, Fernandez Nievas SE, Seijo M, Rodríguez MB, Vietto V, García-Perdomo HA, Virgilio S, Fajreldines AV, Tost J, Rose CJ, Garcia-Elorrio E. Reducing medication errors for adults in hospital settings. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;11(11):CD009985.
7. Pham JC, Aswani MS, Rosen M, Lee H, Huddle M, Weeks K, Pronovost PJ. Reducing medical errors and adverse events. *Annu Rev Med.* 2012;63:447-63.
8. Anderson JG, Abrahamson K. Your Health Care May Kill You: Medical Errors. *Stud Health Technol Inform.* 2017;234:13-17.
9. Key facts about medication errors (MEs) in the WHO european region. Pridobljeno 20. 08. 2024 s spletne strani https://cdn.who.int/media/docs/librariesprovider2/country-sites/medication-error-wpsd-final.pdf?sfvrsn=e5853e2a_1&download=true
10. Pippins JR, Gandhi TK, Hamann C, Ndumele CD, Labonville SA, Diedrichsen EK, Carty MG, Karson AS, Bhan I, Coley CM, Liang CL, Turchin A, McCarthy PC, Schnipper JL. Classifying and predicting errors of inpatient medication reconciliation. *J Gen Intern Med.* 2008;23(9):1414-22.
11. Pevnick JM, Nguyen C, Jackevicius CA, Palmer KA, Shane R, Cook-Wiens G, Rogatko A, Bear M, Rosen O, Seki D, Doyle B, Desai A, Bell DS. Improving admission medication reconciliation with pharmacists or pharmacy technicians in the emergency department: a randomised controlled trial. *BMJ Qual Saf.* 2018;27(7):512-520.
12. Munda B. Doprinos brezšivne skrbi ob odpustu bolnika iz bolnišnice k varni in kakovostni zdravstveni oskrbi: specialistična naloga. *Lekarniška zbornica Slovenije,* 2024.

13. Standardni operativni postopek (SOP) za izvajanje brezšivne skrbi v bolnišnicah. Uradno obvestilo Lekarniške zbornice Slovenije, številka: 000-1/2020-353. 26. 06. 2023.
14. Standardni operativni postopek (SOP) za izvajanje brezšivne skrbi na primarni ravni. Uradno obvestilo Lekarniške zbornice Slovenije, številka: 000-1/2020-353. 26. 06. 2023.
15. Van Mil JWF. Seamless care, do it well or not at all. *Int J Clin Pharm.* 2019;41, 1391–1393.
16. Vermeir P, Vandijck D, Degroote S, Peleman R, Verhaeghe R, Mortier E, et al. Communication in healthcare: a narrative review of the literature and practical recommendations. *International Journal of Clinical Practice.* 2015;69(11):1257-67.
17. Shitu Z, Hassan I, Aung M, Kamaruzaman T, Musa R. Avoiding medication errors through effective communication in a healthcare environment. *Malaysian Journal of Movement, Health, & Exercise.* 2018;7(1):115-28.
18. Tomlinson J, Silcock J, Smith H, Karban K, Fylan B. Post-discharge medicines management: the experiences, perceptions and roles of older people and their family carers. *Health Expect.* 2020;23(6):1603-1613.
19. Knight DA, Thompson D, Mathie E, Dickinson A. 'Seamless care? Just a list would have helped!' Older people and their carer's experiences of support with medication on discharge home from hospital. *Health Expect.* 2013;16(3):277-291.
20. NICE Medicines and Prescribing Centre (UK). Medicines Optimisation: The Safe and Effective Use of Medicines to Enable the Best Possible Outcomes. Manchester: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2015;6. Medicines-related communication systems when patients move from one care setting to another. Pridobljeno 20. 08. 2024 s spletne strani: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK355906/>

John G Gums, Pharm.D., FCCP, Professor of Pharmacy and Medicine



Dr. Gums is a Professor of Pharmacy and Medicine in the Departments of Pharmacotherapy and Translational Research and Community Health and Family Medicine at the University of Florida. Additionally, he holds the title of Executive Associate Dean for the University College of Pharmacy. He received his undergraduate degree in pharmacy from the University of Wisconsin and his Doctor of Pharmacy degree from the Medical University of South Carolina. Subsequently, he completed a post-doctoral fellowship in Family Medicine at the Medical University of South Carolina. Dr. Gums is actively involved in teaching both in the College of Pharmacy and the College of Medicine. He has received the Faculty Recognition Award from the College of Pharmacy, Exemplary Teacher Award from the College of Medicine, and twice was selected as Teacher of the Year by the University of Florida, Department of Family Medicine.

He has authored over 200 peer-reviewed articles, 26 continuing education programs, and 24 book chapters. He has given over 110 invited presentations to national and international pharmacy and medical associations.

Dr. Gums maintains membership in ASHP, AACP, and ACCP. He is a member of the Family Medicine Editorial Advisory Council for the Annals of Pharmacotherapy, and is a Scientific Editor for the journal Pharmacotherapy. In 1993, he was appointed by the governor as a member of the State of Florida Pharmacy Services and Technical Review panel. In 1997, he received the Outstanding Clinical Practice Award from ACCP. In 2002, Dr. Gums served as a Primary Health Care Policy Fellow through the office of the Secretary of Health and Human Services in Washington DC. And in 2007, he was elected as a Fellow in the American College of Clinical Pharmacy.

SPONZORJI

ABBVIE

ALKALOID - FARM

ALTAMEDICS

AMGEN

APTA MEDICA
INTERNACIONAL

ASTELLAS PHARMA

ASTRAZENECA UK

BOEHRINGER IHGELHEIM

CHIESI SLOVENIJA

GEDEON RICHTER

KIMI

KRKA

LEK

LENIS

ELI LILLY

MEDIASI

MEDIS

MERCK SHARP & DOHME

OPH OKTAL PHARMA

PFIZER

PLIVA LJUBLJANA

PROMED

ROCHE

SANOLABOR

STADA

TAKEDA

VIATRIS

Rešujemo
največje svetovne
zdravstvene izzive.
Skupaj smo
močnejši.

abbvie

NAPREDNA ZNANOST,
INOVAČIJE, ZNANJE
IN IZKUŠNJE TER
PREDANI ZAPOSLENI
NAM OMOGOČAJO
CELOVIT PRISTOP PRI
ZAGOTAVLJANJU BOLJŠE
KAKOVOSTI ŽIVLJENJA
LJUDI.

**People. Passion.
Possibilities.***

www.abbvie.si

*Predani ljudje – nove priložnosti.

AMGEN®

VAŠ ZANESLJIV PARTNER V NEFROLOGIJI



Pomagamo bolnikom s kronično ledvično boleznijo,



sekundarnim hiperparatiroidizmom



in simptomatsko anemijo.

AMGEN®

Amgen zdravila d.o.o.
Ameriška ulica 2, Ljubljana, Slovenija

Samo za strokovno javnost.
Datum priprave informacije: September 2024. SVN-NP-0924-80002

Samo za strokovno javnost.



Ertapenem Aptapharma

Amoksicilin/klavulanska kislina Aptapharma

Vankomicin Aptapharma

Meropenem Aptapharma

Cefazolin Aptapharma

Ampicilin/sulbaktam Aptapharma

Imipenem/cilastatin Aptapharma

Ceftriakson Aptapharma

Ceftazidim Aptapharma

APTAMEDICA



Fe+B+C



Aptafer



30 VREČK



30 KAPSUL

mikrokapsuliran in mikroniziran železov saharat
folna kislina
vitamini C, B6, B12



BREZ GLUTENA



VREČKE S SLADILI

Sestavina	Za 1 kapsulo / vrečko	% PDV(*)
železov saharat enak Fe ²⁺	79 mg 30 mg	214
Vitamin C	70 mg	88
Vitamin B6	3 mg	214
Folna kislina	300 mcg	150
Vitamin B12	10 mcg	400

(*)PDV = Priporočen dnevni vnos

✓ Ima vlogo pri nastajanju rdečih krvničk

✓ Prispeva k zmanjšanju utrujenosti in izčrpanosti

1 Visoka prebavljivost

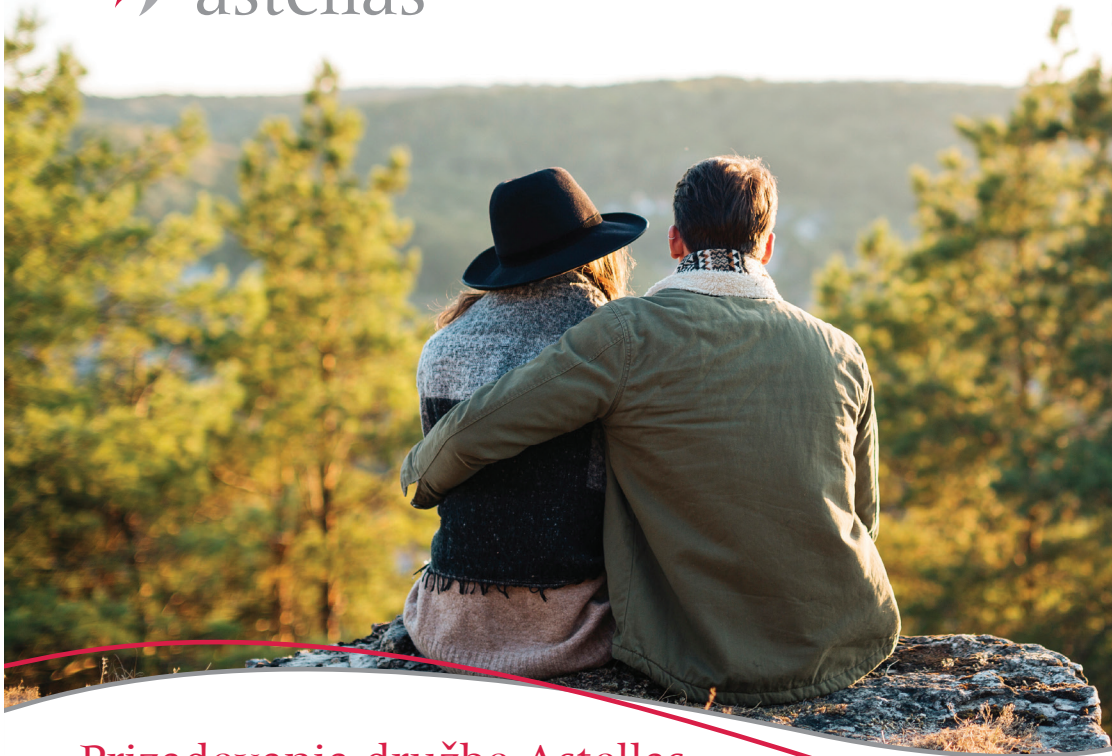
2 Optimizirana formulacija

3 Brez kovinskega priokusa

APTAMEDICA

Apta Medica Internacional d.o.o., Likozarjeva ulica 6, 1000 Ljubljana, Slovenija
www.apta-medica-otc.com

Prehransko dopolnilo ni nadomestilo za uravnoteženo in raznovrstno prehrano.



Prizadevanja družbe Astellas v onkologiji niso omejena le na zdravljenje, saj bolniki z rakom potrebujejo nove rešitve za boljšo kakovost življenja.

Z osredotočanjem na raziskave novih zdravljenj in tehnologij ponuja družba Astellas širok portfelj onkoloških zdravil, usmerjenih na nekatere vrste raka, ki so za zdravljenje najbolj težavne in za katere obstajajo omejene možnosti zdravljenja. Tako bolnikom z rakom in njihovim družinam dajemo upanje z iskanjem načinov za zdravljenje tistih vrst raka, za katere je malo terapevtskih možnosti, na primer napredovalega raka prostate, akutne mieloične levkemije, napredovalega raka urotelija in napredovalega raka želodca, pri katerih so deleži preživetja majhni.

V družbi Astellas sledimo svojemu izročilu znanstvenih inovacij in si dolgoročno prizadevamo narediti korak dlje od samega zdravljenja z obljubo za izboljšanje vsakega dne za tiste, ki jih je prizadel rak.



LILLY – ŽIVETI BOLJE

Ljudje smo od nekdaj vedoželjni, polni upanja in vztrajnosti. Odkritja so naš namen na tem planetu. Od same ustanovitve družbe Lilly je jasno naše poslanstvo in cilj. Po več kot stoletju, skoraj 100 zdravlil in nešteti novostih, nadaljujemo z iskanjem naslednjega velikega odkritja, ki bo izboljšalo življenje ljudem po svetu.

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o., Dunajska cesta 167, 1000 Ljubljana
telefon 01 / 580 00 10, faks 01 / 569 17 05

PP-LILLY-SI-0092, 9.6.2021

Lilly



Levosert® SHI

20 mcg/24 ur intrauterin dostavni sistem
LEVONORGESTREL

Tehnološko dovršen in unikaten^{1,2} IUS**

zaupanje
prihaja od znotraj

Bistveni podatki iz Povzetka glavnih značilnosti zdravila

Levosert SHI 20 mikrogramov/24 ur intrauterin dostavni sistem
Kakovostna in kolikinska sestava: Učinkovine je levonorgestrel. En intrauterin dostavni sistem vsebuje 52 mg levonorgestra. Začetna hitrost sproščanja je 20 mikrogramov na dan, po 8 letih le ta postopoma pade za približno 70 %.
Terapevtske indikacije: Kontracepcija. Zdravljenje moških menstrualnih krvavitev. Zdravilo Levosert SHI je predvsem primarno za ženske z močnimi menstrualnimi krvavitvami, ki potrebujejo (reverzibilno) kontracepcijo. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo Levosert SHI pri indikaciji za kontracepcijo učinkuje osem let in ima pri indikaciji zdravljenja moških menstrualnih krvavitev dokazano učinkovitost v letih. Zato je treba zdravilo Levosert SHI odstraniti ali zamenjati po 8 letih uporabe ali prej, če se močne ali moteče menstrualne krvavitve ponovijo. Če želi uporabnica nadaljevati z istim načinom kontracepcije, lahko ob istem času vstaviše nov sistem, v tem primeru dodatna zaščita ni potrebna. **Začetno zdravljenje:** Pri ženskih v rodni dobi je treba zdravilo Levosert SHI vstavi v maternično votlino v sedmi dohni po začetku menstruacije. Z novim sistemom je lahko nadomestite ka-kar koli med ciklusi. **Vstavitve po porodu:** Da bi zmanjšali tveganje za perforacijo, je treba po porodu z vstavitvijo počakati, dokler se maternica povsem ne zmanjša na prvotno velikost. Sistema ne vstavljajte prej kot šest tednov po porodu. Če bolnica po porodu motno krvavi ali ima bolečine, je treba pred vstavitvijo izključiti okužbo in druge vzroke. Zdravilo Levosert SHI lahko vstavite tudi takoj po splavu v prvem trimeseju. **Pediatrska populacija:** Zdravilo Levosert SHI se ne sme uporabljati pred prvo mesečno krvavitvijo. **Itarna okužba z vstavljanjem IUS:** levonorgestrel in IUS so opravili klinični testi pri drugih akutnih ali hudih boleznih ter pri novotvorbah za uporabo in ravnanje z zdravilom. Zdravilo na voljo v sterilnem pakiranju, ki se ga sme odpreti šele tik pred vstavitvijo. Ko je sistem odprt, je treba upoštevati aseptične postopke uporabe. **Kako vstaviti zdravilo Levosert SHI:** Zelo priporočljivo je, da zdravilo Levosert SHI vstavljajo le zdravniki/zdravstveni delavci, ki imajo izkušnje z vstavljanjem IUS v levonorgestrel in IUS so opravili izdoločeno usposabljanje za takšno vstavljanje. Zdravilo Levosert SHI je sterilizirano z etilenoksidom. Ne sterilizirajte ga ponovno. Samo za enkratno uporabo. Zdravila ne uporabite, če je notranja ovčarna pokloščovana ali odprta. Vstavite pred zadnjim dnevom v mesecu, navedenim na nalepki. Zdravilo Levosert SHI je na voljo v zapaketenem pretisnem omtzu z odstranjljivo folijo in ga je treba vstaviti v maternično votlino s priloženim inserterjem, pri tem je treba natančno upoštevati navodila za vstavitve. Za podrobna navodila za vstavljanje glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo, ki so priložena v sklopi z IUS. **POMEMBNO:** Če se vstavitev tega zdravila in/ali se med njo ali po njej pojavijo hude bolečine ali krvavitve, je treba takoj opraviti klinični pregled in pregled z ultrazvokom, da bi izključili perforacijo telesa matrice ali materničnega vratu. Samo klinični pregled (vključno s presvjetanjem nit) morda ne bo zadostoval za izključitev dišne perforacije. Če je treba, odstranite sistem in vstavite nov, sterilni sistem. Vsak primer perforacije matrice ali težav pri vstavljanju prijavite na eno Agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (e-pošta: h.farmakovigilanca@zjzp.si). **Kako odstraniti zdravilo Levosert SHI:** Zdravilo Levosert SHI odstranite tako, da s priloženimi kleščami (forcepom) previdno potegnete nit. Uporaba prekomerne sile/ostrih predmetov pri odstranjevanju lahko povzroči zlom sistema. Če niti nit nima, vložek pa je v maternični votlini, ga lahko odstranite s tankim tenakulumom ali pripomočkom za izvleček intrauterinih nit. Lahko je potrebna širitev kanala materničnega vratu. Po odstranitvi zdravila Levosert SHI je treba sistem pregledati in se prepričati, da je nepoškodovan in v celoti odstranjen. **Kontraindikacije:** potisnena nosečnost ali sum nanjo, prisotna ali ponavljajoča medenična vnetja; okužbe spodnjega genitalnega trakta; poporodni endometritis; okužbe po splavu v zadnjih treh mesecih; cervicitis, cervikalna displazija; sinj ali druge ali potjenji malignomi matrice ali materničnega vratu; jetni tumorji ali sinjje ali druge ali potjenji malignomi; prirojene ali pridobljene nepravilnosti v maternici, vključno z materničnimi miomi, ki deformirajo maternično votlino; diagnostično neopredeljene nenormalne krvavitve iz matrice; stanja, povezana s povečanim tveganjem za okužbe; ugotovljen hormonski odvisen tumor (npr. rak jajec) ali sum na takšen tumor; akutne hialne boleznii krvi ali levkemije (razen če so v remisiji); nedavna trofoblastna bolezen; kot kontracepcija hCG ostati zvišana; preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Zdravniški nadzor:** Pred vstavitvijo je treba preveriti celotno osebo in družinski zdravstveno anamnezo. Klinični pregled temelji tako na objavljenih podatkih kot na kontraindikacijah in opozor-

ilih za uporabo. Potrebno je izmeriti srčni utrip in krvni tlak in opraviti bimanuelni ginekološki pregled, z namenom, da se ugotovi orientiranost maternice. Bolnico je treba ponovno pregledati šest tednov po vstavitvi, dodatne preglede pa je treba opraviti, če so klinično indiciatorni ter prilagojeni posamezni ženski in ne kot redne postopke. Pred vstavitvijo je treba izključiti nosečnost ter ozdraviti okužbe spolovili. **Stanja, v katerih je treba zdravilo Levosert SHI uporabljati previdno:** migrena, migrena z žariščnimi nevološičnimi znaki kot ne simetrična izguba vida ali drugi simptomi prehodne možganske ishemije, neobičajno hudi ali neobičajno pogost glavobol; zlatenica; izrazito zvišanje krvnega tlaka; maligne bolezni ali levkemije v remisiji; kronično zdravljenje s kortikosteroidi; anamneza simptomatskih funkcionalnih čim ali janihkih; huda arterijska bolezen (npr. možganska kap ali miokardni infarkt) zobj ali kdaj v preteklosti; prisotnost hudega dagnjavila ali več dagnjavil vnetjega za arterijsko bolezen; trombozna arterijska bolezen ali katera koli trenutno prisotna embolična bolezen; akutna venska trombozila. Zdravilo Levosert SHI je treba uporabljati previdno pri ženskah, ki imajo prirojene srčne bolezni ali abnormni srčni zasklop s tveganjem za infekcijski endokarditis. Neradne krvavitve lahko prikličejo nekatere simptome in znake polipov ali raka endometrija; v teh primerih je treba narediti ustrezne diagnostične preiskave. Ženske, ki uporabljajo zdravilo Levosert SHI je potrebno vsaj dvakrat na leto opraviti kirurški poseg. **Opozorila in previdnostni ukrepi za vstavitve/odstranitev:** Splošne informacije: Vstavitev in odstranitev lahko spremlja bolečina in krvavitve. Če se vstavitev težavna in/ali se med njo ali po njej pojavijo hude bolečine ali krvavitve, je treba takoj opraviti klinični pregled in pregled z ultrazvokom, da se izključi perforacija telesa matrice ali materničnega vratu. **Perforacija:** V primeru suma na perforacijo je treba sistem čim prej odstraniti; včasih je potreben kirurški poseg. Pogostost perforacije med vstavljanjem ali po vstavljanju zdravila Levosert SHI v kliničnem preskušnji, ki ni vključevalo doječih žensk, je bila 0,1 %. **Okužba v medenici:** Pri uporabnicah bakrenih materničnih vložkov (IUD) je največ okužb v medenici v prvem mesecu po vstavitvi, pozneje pa jih je manj. Znani dejavniki tveganja za vnetno bolezen v medenici so: več spolnih partnerjev, pogosti spolni odnosi in nizka stopnja uporabi. **Zapleti, ki povzročajo odpoved iztis:** Simptoma delnega ali popolnega iztisa zdravila Levosert SHI sta lahko krvavitve ali bolečina. Vendar pa lahko pride do iztisa sistema iz matrice, ne da bi ženska to opazila; kar lahko povzroči prenehanje kontracepcijske zaščite. Ker zdravilo Levosert SHI zmanjšuje obilnost menstruacije, je običajna menstruacija lahko znak iztisa. **Tveganje za iztis je povečano pri ženskah z močnimi menstrualnimi krvavitvami v anamnezi in pri ženskah, ki imajo v času vstavitve večje IIM kot je normalno; tveganje se z naraščanjem IIM postopoma povečuje.** Delni iztis lahko zmanjša učinkovitost zdravila Levosert SHI. **Izginotje niti:** Če na kontrolnih pregledih v materničnem vratu ni videti nitu za izvleček, je treba najprej izključiti nosečnost. Lahko pa se zgodi, da se niti vstopeta nazaj v maternico ali kanala materničnega vratu in se ponovno pojavita med naslednjo menstruacijo. Za določitev položaja vložka je treba opraviti pregled z ultrazvokom, v času do pregleda pa je treba ženski svetovati drug način kontracepcije. **Nepravilnosti krvavitve:** Neradne krvavitve: Zdravilo Levosert SHI po navadi v 3 do 6 mesecih zdravljenja bistveno zmanjša menstruacijsko izgubo krvi. Močnejša menstruacijska krvavitev ali nepriznana krvavitev je lahko znak iztisa. Če se menorigacija traja, je treba sistem ponovno pregledati. **Tveganje pri ženskah pred menopavzo:** Ker se lahko ženskam pred menopavzo v prvih mesecih zdravljenja pojavijo neradne krvavitve ali krvavitve izcedek, je pred vstavitvijo zdravila Levosert SHI priporočljivo izključiti patološke spremembe na endometriju. **Kdaj je treba ženski v rodni dobi preveriti glave nosečnosti:** Če ženska v šestih tednih po prvih menstruaciji ne dobi menstruacije, je treba upoštevati, da je lahko noseča; vključiti je treba absolutno tveganje za zunajmaternično nosečnost; je pri uporabnicah IUS v levonorgestrel majhno. Če pa ženska zanosila z zdravilom Levosert SHI in situ, se relativna verjetnost zunajmaternične nosečnosti poveča. Na zunajmaternično nosečnost je treba pomisliti v primeru bolečih in spodnjem delu trebuha. Če zlasti v primeru izostale menstruacije, ali če se pojavi krvavitev pri ženski, ki sicer nima menstruacije. **Ciste jajnikov:** Ženskam v rodni dobi je lahko pojavju ovulacijski ciklus z rupturo folikla. Včasih je atrezija folikla zapoznela, folikuloogeneza se lahko nadaljuje. Povečanih folliklov klinično ni mogoče razloziti od cist na jajnikih. V večini primerov ciste na jajnikih izginejo same od sebe po dveh do treh mesecih opazovanja. Če se to ne zgodi, je priporočljivo nadaljnje spremljanje z ultrazvokom in drugi diagnostični/terapevtski ukrepi. Depresivno razpoloženje in depresija sta dobro znana neželena učinka upo-

rabe hormonskih kontraceptivov. Depresija je lahko resna in je dobro znano dejavnik tveganja za samomorilno vedenje in samomor. Ženskam je treba svetovati, naj pri spremembah razpoloženja in znakih depresije, vključno kmalu po začetku zdravljenja, stopijo v stik z zdravnikom. **Rak dojke:** Vlejanje pri predmenopavzalnih ženskah Metaanaliza 54 epidemioloških študij je pokazala rahlo povečano relativno tveganje (RR = 1,24) za raka dojke pri ženskah, ki trenutno uporabljajo kombinirane peroralne kontraceptive, predvsem zdravila, ki vsebujejo estrogen in progestagen. Povečano tveganje postopoma izveni v desetih letih po prenehanju uporabe kombiniranega peroralnega kontraceptiva. **Splošne informacije:** Toleranca za glukozo: Nižkoderim levonorgestrel lahko učinkovito zmanjša tveganje za glukozo, uporabljen zdravila Levosert SHI, ki imajo sladkorno bolezen, je treba kontrolirati koncentracijo glukoze v krvi. Zdravilo Levosert SHI se ne uporablja za poliklotno kontracepcijo. T. Pogodbe zdravila Levosert SHI vsebuje barijev sulfat, zato je viden na rentgenskih posnetkih. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcije:** Presnovno progesterogen lahko vsebuje sočasno jemanje učinkov, ki inducirajo jetrne encime za presnovo zdravil, predvsem encimski sistem citokrom P450, npr. antikoagulanti (npr. fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) in protimikrobna zdravila (npr. griseofulvin, rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz). Po drugi strani žve, da lahko snovi, ki zavirajo encime, vključno v presnovno zdravilo (npr. itrakonazol, ketokonazol), zvišajo koncentracijo levonorgestra v serumu. Npliv teh zdravil na kontracepcijsko učinkovitost zdravila Levosert SHI v znan, verjetno pa glede na lokalni mehanizem delovanja ni velik. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** **Plodnost:** Zdravilo Levosert SHI se ne sme uporabljati, če je ženska noseča, ali obstaja sum, da je noseča. Če ženska slučajno zanosijo, medtem ko je nameščen sistem Levosert SHI, je treba izključiti zunajmaternično nosečnost. Sistem je treba odstraniti takoj, ko je mogoče, ker obstaja veljavno tveganje za zaplete med nosečnostjo (splav, prezgodnji porod, okužba in sepsa). **Odstranitev zdravila Levosert SHI ali sondiranje matrice:** lahko prav tako povzročita spontan splav. Lokalni izpostavljenost levonorgestrelu in lokalni izpostavljenosti levonorgestrelu med nosečnostjo zaradi vstavljanja IUS v levonorgestrel po poročali o posameznih primerih nastajanja zunanji genitaliji pri plodu ženskega spola. **Dojenje:** Med uporabo IUS v levonorgestrel se levonorgestrel v zelo majhni količini izloča v materino mleko. Ker ni pričakovati tveganja za otroka, lahko ženska med uporabo zdravila Levosert SHI se naprej doji. **Blagodaj:** Uporaba IUS v levonorgestrelom odstraniti IUS ne spremeni plodnosti ženske. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Zdravilo Levosert SHI nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. **Neželeni učinki:** Neželeni učinki so pogostejši v prvih mesecih po vstavitvi in po dolgotrajni uporabi izvenitvo. **Zelo pogosti (≥ 1/100):** bakterijske okužbe nožnice, vulvovaginalne glivične okužbe, akne, krvavitve iz matrice/nožnice, bolečine s krvavostjo izcedkom, oligomenoreja, amenoreja, benigna cista na jajnikih; bolečina med postopkom, krvavitve med postopkom. **Pogosti (≥ 1/100 do < 1/100):** depresivno razpoloženje, živčnost, zmanjšanje libida, glavobol, migrena, prepsinkoza, omotica, bolečina/nelagodje v trebuhu, nava, nagnjenost na bruhanje, bolečina v hrbtni, bolečine v predelu medenice, dismenoreja, izcedek iz nožnice, vulvovaginitis, občutljivost dojk, bolečine v dojkah, boleči spolni odnosi (dispareunija), krči matrice, iztis in intrauterin kontracepcijski vložek, povečanje telesne mase. **Občasni (≥ 1/1000 do < 1/100):** sinkopa, alopecija, hirtuzitem, srbecje, ekcem, kloazme/hipertenzivna cista, zunajmaternična nosečnost, perforacija matrice, medenična vnetna bolezen, endometriitis, cervicitis, normalen bris po vstavitvi/okuzbi, razredilni edem. **Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1000):** preobčutljivost, vaginalno izpostavljanje, urtikarijo in angioedem, izpostavljenost, Način izdajanja: ZD - Predpisovanje in izdajanje zdravila je na recept, zdravilo pa se uporablja samo v javnih zdravstvenih zavodih ter pri prvih in fizičnih osebah, ki opravljajo zdravstveno dejavnost. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Gedeon Richter Plc, Gyömrői út 91-21, H-103 Budapest, Mađarska Datum zadnje revizije besedila: 15.07.2024. Dodatne informacije: Gedeon Richter d.o.o., Verovškova ulica 55, 1000 Ljubljana, telefon: 01 439 50 50, telefaks: 08 205 68 75; e-nalov: medinfo@gedeonrichter.com. **Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim Povzetkom glavnih značilnosti zdravila.**

Samo za strokovno javnost. Datum priprave materiala: september 2024



KEEP/DAKCC

Daxanlo®

dabigatraneteksilat
trde kapsule
110 mg in 150 mg

Za zaščito pred
trombotičnimi zapleti

NOVO



Sestava Ena trda kapsula vsebuje 110 mg ali 150 mg dabigatraneteksilata v obliki dabigatraneteksilat meslata. **Terapevtske indikacije** Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri odraslih bolnikih z nevalvarno atrijsko fibrilacijo (NVAF) ter enim ali več dejavniki tveganja, kot so predhodna možganska kap ali prehodni ishemični napad (TIA), starost več kot 75 let, srčno popuščanje (stopnja \geq II po razvrstitvi Newyorške zveze za srce, NYHA), sladkorna bolezen ali hipertenzija. Zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanje njune ponovitve pri odraslih. Zdravljenje venskih tromboemboličnih dogodkov (VTE) in preprečevanje njihovih ponovitev pri pediatričnih bolnikih, starih do 18 let. **Odmerjanje in način uporabe** **Odmerjanje** Kapsule lahko jemljejo odrasli in pediatrični bolniki, stari 8 let ali več, ki lahko pogotje celo kapsulo. Za zdravljenje otrok, mlajših od 8 let, so na voljo druge farmacevtske oblike. **Preprečevanje možganske kapi in sistemske emboličnih dogodkov pri odraslih bolnikih z NVAF in enim ali več dejavniki tveganja (VTE)** Dnevni odmerek je 300 mg dabigatraneteksilata, in sicer ena kapsula po 150 mg dvakrat na dan. **Zdravljenje GVT in PE ter preprečevanje ponovitve VTE pri odraslih** Dnevni odmerek je 300 mg dabigatraneteksilata, in sicer ena kapsula po 150 mg dvakrat na dan, po zdravljenju s parenteralnim antikoagulantom, ki naj traja najmanj 5 dni. **Priporočeno zmanjšanje odmerka Bolniki, stari 80 let ali več, in bolniki, ki sočasno prejemajo verapamil** Dnevni odmerek je 220 mg dabigatraneteksilata, in sicer ena kapsula po 110 mg dvakrat na dan. **Bazmišek o zmanjšanju odmerka Bolniki, stari od 75 do 80 let, bolniki z zmerno ledvično okvaro (kreatininski očistek (CrCl) 30–50 ml/min), bolniki z gastritisom, ezofagitisom ali gastroezofagealnim refluksom in drugi bolniki s povečanim tveganjem za krvavitve** Dnevni odmerek dabigatraneteksilata po 300 mg ali 220 mg je treba izbrati glede na individualno oceno tveganja za tromboembolijo in tveganja za krvavitve. **Oena ledvičnega delovanja pred in med zdravljenjem z dabigatraneteksilatom** Med zdravljenjem z dabigatraneteksilatom je treba ledvično delovanje oceniti najmanj enkrat na leto ali po potrebi pogosteje v nekaterih kliničnih razmerah, v katerih bi se lahko zmanjšalo ali poslabšalo (npr. pri hipovolemiji, dehidraciji in sočasnem jemanju nekaterih zdravil). Ledvično delovanje (CrCl po Gaultov metodi). **Trajanje uporabe SPAF** Zdravljenje mora biti dolgotrajno. **GVT/PE** Trajanje zdravljenja je treba po presoji med koristjo zdravljenja in tveganjem za krvavitve prilagoditi individualno. **Izpušeni odmerek** Pozabljeni odmerek dabigatraneteksilata lahko bolnik vzame še do 6 ur pred naslednjim odmerkom. Če je do naslednjega rednega odmerka 6 ur ali manj, je treba pozabljeni odmerek izpuščati. Bolnik ne sme vzeti dvojnega odmerka, da bi nadomestil izpuščenega. **Zamenjava zdravila** Zamenjava dabigatraneteksilata s parenteralnim antikoagulantom Pred zamenjavo dabigatraneteksilata s parenteralnim antikoagulantom je priporočljivo počakati 12 ur po zadnjem odmerku. **Zamenjava parenteralnega antikoagulant z dabigatraneteksilatom** Parenteralni antikoagulant je treba ukiniti in uvedi dabigatraneteksilat do 2 uri pred naslednjim rednim odmerkom zdravila ali ob njegovi ukinitvi, če ga bolnik prejema neprekinjeno. **Zamenjava dabigatraneteksilata z antagonisti vitamina K (AVK)** Začetek zdravljenja z AVK je treba določiti na podlagi CrCl. Če je CrCl \geq 50 ml/min, je treba zdravljenje z AVK začeti 3 dni pred ukinitvijo dabigatraneteksilata, če je CrCl \geq 30 do $<$ 50 ml/min, pa je treba zdravljenje z AVK začeti 3 dni pred ukinitvijo dabigatraneteksilata. **Zamenjava AVK z dabigatraneteksilatom** Zdravljenje z AVK je treba ukiniti. Dabigatraneteksilat lahko uvedemo, ko je INR $<$ 2,0. **Kardioverzija (SPAF)** Bolniki lahko med kardioverzijo še naprej jemljejo dabigatraneteksilat. **Katerska ablacija zaradi atrijske fibrilacije (SPAF)** Katerska ablacija je mogoča pri bolnikih, ki jemljejo 150 mg dabigatraneteksilata dvakrat na dan. Zdravljenja ni treba prekinjati. **Perkutano koronarno intervencijo (PKI) z vsstavitvijo žilne opornice (SPAF)** Bolniki z nevalvarno atrijsko fibrilacijo, ki so imeli PKI z vsstavitvijo žilne opornice, se lahko zdravijo z dabigatraneteksilatom v kombinaciji z antitrombotiki, ko je dosežena hemostaza. **Posebne skupine bolnikov** Bolnike s povečanim tveganjem za

krvavitve zaradi povečane izpostavljenosti dabigatranu je treba natančno spremljati, da bi odkrili znake krvavitve ali anemije. Pri odkrivanju je lahko v pomoč koagulacijski test. Dabigatraneteksilat ni namenjen uporabi pri pediatrični populaciji za preprečevanje možganske kapi in pri bolnikih z NVAF za preprečevanje sistemske embolije. **Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih** Zdravljenje VTE je pri pediatričnih bolnikih treba uvesti po zdravljenju s parenteralnim antikoagulantom, ki je trajalo najmanj 5 dni. Za preprečevanje ponovitve VTE je treba jemati dvakrat na dan, en odmerek zjutraj in enega zvečer, vsak dan približno ob istem času. Odmerni interval mora biti čim bližje 12 uram. Priporočeni odmerek se določi glede na telesno maso in starost bolnika. **Način uporabe** Kapsule je možno jemati s hrano ali brez nje. Treba jih je pogoltniti cele s kozarcem vode, da se olajša prehod v želodec. Bolnike je treba poučiti, da kapsul ne smejo odpirati, ker se lahko poveča nevarnost krvavitve. **Kontraindikacije** Prebüteljnost za učinkovito ali katerokoli pomožno snov v zdravilu. Huda ledvična okvara (CrCl $<$ 30 ml/min) pri odraslih bolnikih, oGrF $<$ 50 ml/min/1,73 m² pri pediatričnih bolnikih. Aktivna, klinično pomembna krvavitve. Poškodba ali bolezensko stanje, ki se šteje kot večji dejavnik tveganja za večje krvavitve. Sočasno zdravljenje s katerimkoli drugim antikoagulantom, npr. nefrakcioniranim heparinom (NFH), nizkolekularnimi heparini, derivati heparina in peroralnimi antikoagulanti, razen v nekaterih primerih. Ti so izvanzemaj antikoagulantne terapije, kadar je NFH apliciran v odmerkih, potrebnih za vzdrževanje odprtega centralnega venskega ali arterijskega katetra, ali kadar je NFH apliciran med katetroso ablacijo zaradi atrijske fibrilacije. Jetrna okvara ali jetrna bolezen, ki bi lahko vplivala na preživetje. Sočasno zdravljenje z močnimi zaviralci P-gp. Umetne srčne zaklopke, ki zahtevajo antikoagulantno zdravljenje. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** Dabigatraneteksilat je treba previdno jemati pri starih in povečanim tveganjem za krvavitve ali sočasnem jemanju zdravil, ki vplivajo na hemostazo z zaviranjem agregacije trombocitov. V kliničnih preizkusih je bilo jemanje dabigatraneteksilata povezano z večjim odstotkom večjih krvavitve v prebavilih. Povečano tveganje so opazili pri bolnikih, starejših od 75 let. Drugi dejavniki tveganja so tudi sočasno zdravljenje z zaviralci P-gp, zaviralci agregacije trombocitov, kot sta klopidoogrel in acetylsalicilna kislina (ASK), ali nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAR) ter prisotnost ezofagitisa, gastritisa ali gastroezofagealnega refluksa. Ob nujni operaciji ali posegu je treba dabigatraneteksilat začasno ukiniti. Tveganje za spinalni ali epiduralni hematomi je lahko povečano pri travmatski ali ponovljeni punkciji in daljši uporabi epiduralnih katetrov. Po invazivnem postopku ali kirurškem posegu je treba zdravljenje z dabigatraneteksilatom nadaljevati ali uvesti takoj, ko klinične razmere to omogočajo in je vzpostavljen primerna hemostaza. **Nedovoljno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Dabigatraneteksilat je substrat za efuski prenašalec P-gp. Sočasno dajanje zaviralcev P-gp predvidoma poveča koncentracijo dabigatranu v plazmi. **Plodnost, nosečnost in dojenje** Zdravice v rodni dobi med zdravljenjem z dabigatraneteksilatom ne smejo zanositi. Dabigatraneteksilat se ne sme jemati med nosečnostjo, razen če je njuno potrebno. Med zdravljenjem v njim morda ženska prenehati dojiti. **Neželeni učinki** Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali bolniki, ki so jemali dabigatraneteksilat, so bile krvavitve v različnih organskih sistemih. Pogosto so se pojavile še anemija, hematomi, bolečine v trebuhu, dispneja, slabost in driska. **Preveliko odmerjanje** Pri prevelikem odmerjanju je treba bolnike skrbno spremljati glede zapletov s krvavitvijo ali drugih neželenih učinkov. Na voljo je specifična protitrombotična idarucizumab, ki izniči farmakodinamične učinke dabigatraneteksilata. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravili** Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija. **Način izdajanja zdravila** Samo na bolnikovski recept. **Oprema** 60 trdih kapsul po 110 mg in 150 mg dabigatraneteksilata. **Datum zadnje revizije besedila** 20. 10. 2023.

Samo za strokovno javnost. Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. Objavljen je tudi na www.krka.si.

LEK V IMUNOLOGIJI

Zaupajte Lekovim podobnim biološkim zdravilom in prispevajte k vzdržnosti zdravstvenega sistema.



SANDOZ



Pred predpisovanjem ali izdajanjem Lekovih zdravil, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravil, ki so na voljo na: www.lek.si/vademekum

www.lek.si | Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija
SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST | Informacija pripravljena: februar 2024 | SI2402291838

Za vaše odrasle D+/R- prejemnike presaditve ledvic je obvladovanje CMV zahtevno^{1,2}

Začnite profilakso z zdravilom Prevmis®²

Indicirano za preprečevanje citomegalovirusne bolezni pri odraslih CMV-seronegativnih prejemnikih presajene ledvice, prejete od CMV-seropozitivnega darovalca [D+/R-].²
Profilaksa CMV z zdravilom Prevmis® pomaga zaščititi ustrezne bolnike po presaditvi ledvic.³

CMV = citomegalovirus; D+/R- = CMV-seropozitivni darovalci / negativni prejemniki. **Reference:** 1. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. The third international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*. 2018;102(6):900-931. doi:10.1097/TP.0000000000002191 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Prevmis. 3. Linaye AP, Budde K, Humar A, et al. Letemovir vs valganciclovir for prophylaxis of cytomegalovirus in high-risk kidney transplant recipients: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2023;330(1):33-42. doi:10.1001/jama.2023.9106

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA - Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki ga dobite pri naših strokovnih sodelavcih ali na sedežu družbe Merck Sharp & Dohme. **PREVMIS®** 240 mg filmsko obložena tableta/240 mg koncentrat za raztopino za infundiranje - **Kakovostni in količinski sestava:** Ena filmsko obložena tableta vsebuje 240 mg letemovira. Ena viala vsebuje 240 mg (12 ml na vialo) letemovira, en ml vsebuje 20 mg letemovira. **Pomožne snovi z znanim učinkom:** Ena 240 mg filmsko obložena tableta vsebuje 4 mg laktoze (v obliki monohidrata) in manj kot 1 mmol (23 mg) natrija. En 240 mg odmerek (12 ml na vialo) tega zdravila v viali vsebuje 1.800 mg hidrokspiprolitabeksa (ciklodekstrin) in 23 mg (1 mmol) natrija. **-Terapevtske indikacije:** Zdravilo PREVMIS je indicirano za preprečevanje reaktivacije okužbe s citomegalovirusom (CMV) in citomegalovirusne bolezni pri odraslih, CMV-seropozitivnih prejemnikih [R+] alogeneke presaditve krvotvornih matičnih celic (HSCT - Haematopoietic Stem Cell Transplant). Zdravilo PREVMIS je indicirano za preprečevanje citomegalovirusne bolezni pri odraslih CMV-seronegativnih prejemnikih presajene ledvice, prejete od CMV-seropozitivnega darovalca [D+/R-]. Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protivirusnih zdravil. **-Oderjanje in način uporabe:** Zdravilo z zdravilom PREVMIS mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov, pri katerih je bila opravljena alogenska presaditev krvotvornih matičnih celic ali presaditev ledvice. Tablete zdravila PREVMIS in koncentrat za raztopino za infundiranje zdravila PREVMIS se po presoji zdravnika lahko uporabljajo medsebojno zamenljivo, pri čemer odmerka ni treba prilagajati. Priporočeni odmerek zdravila PREVMIS je 480 mg enkrat na dan. HSCT: Zdravljenje z zdravilom PREVMIS je treba začeti po HSCT. Zdravljenje se lahko začne na dan presaditve in najkasneje 28 dni po HSCT; pred vsaditvijo ali po njej. Profilaktično zdravljenje z zdravilom PREVMIS se mora nadaljevati 100 dni po HSCT. Dolgotrajna profilaksa z zdravilom PREVMIS, ki traja več kot 100 dni po HSCT, lahko koristi nekaterim bolnikom z visokim tveganjem za pozno reaktivacijo okužbe s CMV. Varnosti in učinkovitosti zdravila PREVMIS za uporabo več kot 200 dni v kliničnih preskušanjih niso raziskali. **-Zdravilo PREVMIS:** Zdravljenje z zdravilom PREVMIS je treba začeti na dan presaditve oziroma najkasneje 7 dni po presaditvi ledvice ter z njim nadaljevati 200 dni po presaditvi. Če se zdravilo PREVMIS uporablja skupaj s ciklosporinom, je treba odmerek zdravila PREVMIS zmanjšati na 240 mg na dan. **-Previdnost se priporoča,** kadar se pri zdravljenju z letemovirjem v kombinaciji s ciklosporinom uporablja še drugi zaviralo ODP/1B1/3. Pri bolnikih z blago (Child-Pugh A) do zmerno (Child-Pugh B) ali hudo (Child-Pugh C) okužbo jeter s CMV, zdravilo PREVMIS ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okužbo jeter s kombinacijo z zmerno ali hudo okužbo ledvij, uporaba zdravila PREVMIS ni priporočljiva. Pri bolnikih z zmerno okužbo ledvij, je prilagoditve odmerka zdravila PREVMIS ne priporoča. Za bolnike s končno ledvično odpovedjo (ESRD - End Stage Renal Disease) na dializi ali brez nje priporočila za odmerjanje ne moremo podati. Zdravilo PREVMIS koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje hidrokspiprolitabeksa. Predvidena klinična izpostavljenost hidrokspiprolitabeksu med intravenozno uporabo letemovira je po pričakovanih približno 3.600 mg/dan pri odmerku 480 mg letemovira. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okužbo ledvij (kreatininski očistek manjši od 50 ml/min) bi med uporabo zdravila PREVMIS lahko prišlo do kopičenja hidrokspiprolitabeksa. Pri takšnih bolnikih je treba skrbno spremljati vrednosti kreatinina v serumu. **-Pediatrska populacija:** Varnost in učinkovitost zdravila PREVMIS pri bolnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. **-Način uporabe:** Filmsko obložene tablete: za peroralno uporabo. Tablete je treba popogoltni cele, lahko se jo vzame s hrano ali brez nje. Tablete se ne sme lomiti, drobiti ali žvečiti. Koncentrat za raztopino za infundiranje: samo za intravenozno uporabo. Zdravilo PREVMIS je treba pred uporabo razredčiti in po redčenju aplikirati samo v obliki intravenske (i.v.) infuzije preko perfilnega ali centralnega venskega katetra. Čelesna čista infundiranja mora znati približno 60 minut. Infundirati je treba celotno vsebino infuzijske vrečke. Razredčene raztopine ne aplikirajte skozi noben drug filter, razen skozi sterilen 0,2-mikrometrski ali 0,22-mikrometrski PES linjski filter. Zdravilo PREVMIS se ne sme aplikirati s hitro intravensko infuzijo ali bolusno injicirano. **-Kontraindikacije:** Prekinitivnost na učinkovine ali katero koli pomožno snov. Sočasna uporaba s pimozinom, sočasna uporaba z ergot alkaloidi, sočasna uporaba s fenjanzenolom. Sočasna uporaba letemovira s ciklosporinom; uporaba dabigatrana, atovastatina, simvastatina, rosvastatina ali pitavastatina je kontraindicirana. **-Nosilnost in dojenje:** Uporaba zdravila PREVMIS ni priporočljiva pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitivno zdravljenje z zdravilom PREVMIS,

pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater. **- Povzete posebnih opozoril, previdnostnih ukrepov, interakcij in neželenih učinkov:** Spremljanje CMV DNA pri prejemnikih HSCT: Pri bolnikih, pri katerih se je profilaksa z letemovirjem že začela in je bil naknadno ugotovljen pozitiven izhodni test CMV DNA, se, če niso izpolnjena merila za uvedbo predbolezenskega zdravljenja, profilaksa lahko nadaljuje. **Tveganje za neželene učinke ali zmanjšanje terapevtskega učinka zaradi medsebojnega delovanja med zdravili:** Za ukrepe za preprečevanje ali obvladovanje teh znanih ali potencialno pomembnih interakcij med zdravili, vključno s priporočili za odmerjanje, glejte celoten povzetek značilnosti zdravila PREVMIS. Zdravilo PREVMIS je treba uporabljati previdno skupaj z zdravili, ki so substrati za CYP3A z ozko terapevtsko širino (npr. alfentanil, fentanil in kinidin). Priporočljivo je skrbno spremljanje in prilagajanje odmerkov sočasno uporabljenih substratov za CYP3A. Na splošno je prva dva tedna po začetku ali koncu zdravljenja z letemovirjem pa tudi po spremembi poti uporabe letemovira priporočljivo pogostejše spremljanje ciklosporina, takrolimusa in sirolimusa. Letemovir je zmeri induktor encimov in presnakev, zato je priporočljivo spremljanje terapevtskih koncentracij vorikonazola in fenitoina. Sočasni uporabi dabigatran se je treba izogibati zaradi tveganja zmanjšane učinkovitosti dabigatranu. Letemovir lahko poveča plazemski koncentraciji zdravil, ki se penesajo z OMP1B1/3, kot so stevilni statini. Zdravilo PREVMIS koncentrat za raztopino za infundiranje lahko vsebuje nekaj majhnih prostinskih ali belih delcev zdravila. Pri aplikaciji razredčene raztopine zdravila PREVMIS je treba vedno uporabiti sterilien 0,2-mikrometrski ali 0,22-mikrometrski PES linjski filter, ne glede na to ali so ti delci zdravila v viali ali razredčeni raztopini vidni ali ne. **Pomožne snovi:** Zdravilo PREVMIS vsebuje laktazo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsonostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. **Neželeni učinki:** Prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila glede popolne informacije o neželenih učinkih. Ocena varnosti zdravila PREVMIS temelji na treh kliničnih preskušanjih 3. faze. HSCT: V preskušanju P001 je 565 prejemnikov HSCT 14 tednov po presaditvi prejelo zdravilo PREVMIS ali placebo, nato pa so jih glede varnosti spremljali do 24. tedna po presaditvi. Najpogostejše poročani neželeni učinki, ki so se pojavili pri vsaj 1 % preskušancev v skupini, ki je prejela zdravilo PREVMIS, s pogostostjo, ki je bila večja od pogostosti pri placebo, so bili: navzea (7,2 %), diareja (2,4 %) in bruhanje (1,9 %). Najpogostejše poročani neželeni učinki, zaradi katerih je bilo treba uporabiti zdravilo PREVMIS prekiniti, so bili: navzea (1,6 %), bruhanje (0,8 %) in bolečina v trebuhu (0,5 %). V preskušanju P040 je 218 prejemnikov HSCT od 14. tedna (~100 dni) do 28. tedna (~200 dni) po HSCT prejelo zdravilo PREVMIS ali placebo, nato pa so jih glede varnosti spremljali do 48. tedna po HSCT. Neželeni učinki, o katerih so poročali, so se skladali z varnostnim profilom zdravila PREVMIS, opredeljenim v študiji P001. **-Zdravilo PREVMIS:** V preskušanju P002 je 292 prejemnikov presajene ledvice prejelo zdravilo PREVMIS do 28. tedna (~200 dni) po presaditvi. Ni razvedno po pogostosti so pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/100$): navzea, diareja, bruhanje. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateri koli domnevni neželeni učinki zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovene ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel. +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazp.si, spletna stran: www.jazp.si. **Prevežilo odmerjanje:** V primeru prevleklega odmerjanja je priporočljivo bolnika spremljati glede pojavnosti neželenih učinkov in investiti ustrezno simptomatsko zdravljenje. Ni znano, da bi dializa v pomembnejšem obsegu odstranila zdravilo PREVMIS iz sistemske cirkulacije. **-Način in režim izdaje:** Filmsko obložena tableta: Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. Koncentrat za raztopino za infundiranje: Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. **-Imeti dovoljenja za promet:** Merck Sharp & Dohme, Waidersweg 39 20331 BN Haarlem, Nizozemska. **-Datum zadnje revizije besedila:** 15. november 2023. **- Samo za strokovno javnost.**



Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o.

Ameriška ulica 2, 1000 Ljubljana, Tel. +386 1 520 42 01, fax: +386 1 520 43 50

Pripravljen v Sloveniji, 02/024/SI-CYT-00043, EXP 02/2026

Samo za strokovno javnost. Vse pravice pridržane.





Odkrivamo za prihodnost.

Pri svojem delu se posvečamo zdravstvenim težavam, ki danes predstavljajo največje izzive znanosti - kot so rakava obolenja, nalezljive bolezni in virusne okužbe, protimikrobna odpornost, kot tudi sladkorna bolezen ter kardiometabolična obolenja. Aktivno vlagamo v raziskave in razvoj, zaradi česar se uvrščamo med vodilne razvojno-raziskovalne družbe na svetu.

Odkrivamo za bolj zdravo prihodnost.



RECARBRIO®

(imipenem, cilastatin, relebaktam) za infundiranje 1,25g



SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki ga dobite pri naših strokovnih sodelavcih ali na sedežu družbe **Merck Sharp & Dohme**. Če za zdravilo še izvajate dodatno spremljanje varnosti, tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Ime zdravila: Recarbrio 500 mg/500 mg prašek za raztopino za infundiranje. Sestava: Ena viala vsebuje 500 mg impenema v obliki impenemijevga monohidrata, 500 mg cilastatina v obliki natrijevega cilastatina in 250 mg relebaktama v obliki relebaktamijevga monohidrata. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Recarbrio je indicirano za zdravljenje bolnišnične pljučnice (HAP – hospital acquired pneumonia), vključno s pljučnico, povezano z umetnim predihavanjem (VAP – ventilator associated pneumonia), pri odraslih, zdravljenje bakteriemije, ki je povezana ali domnevno povezana z bolnišnično pljučnico ali s pljučnico, povezano z umetnim predihavanjem, pri odraslih, zdravljenje okužb z aerobnimi gramnegativnimi organizmi pri odraslih, pri katerih so možnosti zdravljenja omejene. Upoštevali je treba udarec smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih zdravil. **Odrmerjanje in način uporabe:** Pri odraslih bolnikih, pri katerih so možnosti zdravljenja omejene, je priporočljivo zdravilo Recarbrio uporabiti za zdravljenje okužb z aerobnimi gramnegativnimi organizmi le po posvetu z zdravnikom, ki ima ustrezne izkušnje z obvladovanjem infekcijskih bolezni. Način uporabe: Zdravilo Recarbrio se daje v 30-minutni intravenski infuziji. Za navodila glede priprave in rešenja zdravila pred dajanjem glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Priporočeni intravenski odmerka za bolnike z **opitkomo kreatinina (CrCl) \geq 50 ml/min** je 500 mg impenema/500 mg cilastatina/250 mg relebaktama na 6 ur za 30 minut pri bolnišnični pljučnici, vključno s pljučnico, povezano z umetnim predihavanjem; od 7 do 14 dni; okužbe z aerobnimi gramnegativnimi organizmi pri bolnikih, pri katerih so možnosti zdravljenja omejene; trajanje glade na mesto okužbe, za zapletene intraabdominalne okužbe in zapletene okužbe seči se priporoča trajanje zdravljenja od 5 do 10 dni, zdravljenje pa se lahko nadaljuje do 14 dni. Pri bolnikih, ki imajo **delovanje ledvic** (npr. je treba spremljati odstotek kreatinina. Priporočeno odmerjanje zdravila Recarbrio za **opmerjen odstotek kreatinina od manj kot 50 do več kot ali enako 60 ml/min** je 400 mg impenema/400 mg cilastatina/200 mg relebaktama; za **opmerjen odstotek kreatinina od manj kot 50 do več kot ali enako 30** je 300 mg impenema/300 mg cilastatina/150 mg relebaktama; za **opmerjen odstotek kreatinina od manj kot 30 do več kot ali enako 15 ml/min** za **končno odpornost ledvic** (CKD) (na temelju CrCl) je 200 mg impenema/200 mg cilastatina/100 mg relebaktama; zdravilo je treba uporabiti po hemodializi. Bolniki z **opitkomo kreatinina manj kot 15 ml/min** ne smejo dobiti zdravila Recarbrio, razen če se hemodializa začne v 48 urah. Podatkov ni dovolj, da bi priporočali uporabo zdravila Recarbrio pri bolnikih na peritonealni dializi. Pri starejših bolnikih in pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter odmerka ni treba prilagoditi. **Varnost in učinkovitost kombinacije impenem/cilastatin/relebaktam pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let,** še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov (natrijev hidrogenkarbonat). Preobčutljivost na katero koli drugo karbapenemsko protibakterijsko zdravilo. Huda preobčutljivost (npr. anafilaktična reakcija, huda kožna reakcija) na katero koli drugo betaaktamsko protibakterijsko zdravilo (npr. na peniciline, cefalosporine ali monobaktame). **Posobna opozorila in previdnostni ukrepi:** Pri bolnikih, zdravljenih z betaaktamskimi antibiotiki, so poročali o resnih in občasno smrtnih **preobčutljivostnih (anafilaktičnih) reakcijah**. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Recarbrio je treba natančno pozvedati, ali je bolnik kdaj v preteklosti imel preobčutljivo reakcijo na karbapeneme, peniciline, cefalosporine, druge betaaktamske antibiotike ali druge alergene. Če se pojavijo alergijske reakcije za zdravilo Recarbrio, je treba zdravljenje z zdravilom Recarbrio nemudoma prekiniti. Resne anafilaktične reakcije zahtevajo takojšnje nujno zdravljenje. Med zdravljenjem z zdravilom Recarbrio je treba natančno spremljati **delovanje jeter**, ker obstaja tveganje za hepatotoksične učinke (npr. zvišanje transaminaz, odpoved jeter ali fulminantni hepatitis). Bolnikom z obsejnim boleznimi jeter je treba med zdravljenjem z zdravilom Recarbrio spremljati delovanje jeter. Med zdravljenjem s kombinacijo impenem/cilastatin, ki sta učinkovini zdravila Recarbrio, so poročali o neželenih učinkih na **osrednje živčevje** (npr. o epileptičnih napadih, starih boleznih ali mioklonični aktivnosti), zlasti če je bilo preseženo priporočeno odmerjanje impenema. O takšnih reakcijah so najpogosteje poročali pri bolnikih z boleznimi osrednjega živčevja (npr. z mrguljastimi lezijami ali arahnoidno epileptičnimi napadi) in/ali okvarjenim delovanjem ledvic. Sočasna uporaba zdravila Recarbrio in valproične kisline/natrijevega divalproksena ni priporočljiva. Za zdravljenje okužb pri bolnikih, ki imajo **agladino** (npr. zaradi dobro obvladane z valproično kislino ali natrijevim divalproksom), je treba razmisлити o uporabi karbapenemskih antibiotikov. Če je potrebna uporaba zdravila Recarbrio, je treba razmisлити o dodatnem antikonvulzivnem zdravljenju. Med uporabo zdravila Recarbrio so poročali **diarizo, povezano s Clostridioides difficile (CDAD – Clostridioides difficile-associated diarrhea)**. Možnost CDAD je treba upoštevati pri vsakem bolniku, ki dobi drisko med ali po uporabi zdravila Recarbrio. Potrebna je natančna zdravstvena anamneza, kajti poročali so, da se lahko CDAD pojavi še v dveh mesecih po uporabi protibakterijskih zdravil. V primeru suma na CDAD ali potrjene CDAD je treba razmisлити o prenehanju zdravljenja z zdravilom Recarbrio in uporabi specifičnega zdravljenja proti C. difficile. Na neme se uporabi zdravilo, ki zavira prebavitev. Na osnovi farmakokinetično-farmakodinamičnih analiz odmerka zdravila Recarbrio, ki je priporočeno za bolnike z **opitkomo kreatinina (CrCl) \geq 50 ml/min**, morajo na podlagi za zdravljenje bolnikov z bolnišnično pljučnico ali pljučnico, povezano z umetnim predihavanjem, ki imajo odstotek kreatinina (CrCl) $>$ 250 ml/min, ali bolnikov z zapleteno intraabdominalno okužbo ali zapleteno okužbo seči, ki imajo odstotek kreatinina (CrCl) $>$ 150 ml/min. Pri teh bolnikih je treba razmisliti o drugačnem zdravljenju. **Imunsko-ostailni bolniki:** vključno z bolniki z nevropatijo, niso bili vključeni v klinična preskušanja. **Imipenem ne deluje proti** na metilcino odpornemu Staphylococcus aureus (MRSA) in Staphylococcus epidermidis (MRSE) in tudi ne proti Enterococcus faecium. Če je znano, ali če obstaja sum, da so v infekcijsko dogajanje vpleteni ti patogeni, je treba uporabiti druga ali dodatna protibakterijska zdravila. **Inhibicijski spekter relebaktama** obsega betaaktamske razreda A (npr. ESBL in KPC) in betaaktamske razreda C, vključno s PDC. Relebaktam ne zavira karbapenemaz razreda D, npr. OXA-48, ali metalobetaaktamsaz razreda B, npr. NDM ali VIM. Uporaba kombinacije impenem/cilastatin/relebaktam lahko povzroči **razrast neobčutljivih organizmov**; to lahko zahteva prekinitev zdravljenja ali druge ustrezne ukrepe. Med zdravljenjem s kombinacijo impenem/cilastatin/relebaktam lahko pride do pozvilnega rezultata dinamičnega in indirektnega **Cooperovskega testa**. Ena viala vsebuje skupno 37,5 mg **patitja** (1,8 mmol), kar je enakovredno največjemu dnevne vnosu natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g. To je treba upoštevati v primeru uporabe zdravila Recarbrio pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija. Zdravilo Recarbrio ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev; zato je pri upravljanju vozil ali strojev potrebna previdnost. **Medeobsejno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Med sočasno uporabo **ganciklovirja** s kombinacijo impenem/cilastatin, ki je učinkovino zdravila Recarbrio, so poročali o generaliziranih konvulzijah. Ganciklovir se ne sme uporabljati sočasno z zdravilom Recarbrio, razen če močne koristi odtehtajo tveganje. Sočasna uporaba protibakterijskih zdravil in **varfarina** lahko poveča antikoagulantne učinke varfarina. Med sočasno uporabo antibiotikov in peroralnih antikoagulantov ter v krajšem obdobju po takšni sočasni uporabi je priporočljivo ustrezno spremljanje INR. **Nosečnost in dojenje:** Zdravilo Recarbrio se sme med nosečnostjo uporabljati le, če močna koristi upravičuje možnost tveganja za plod. Tveganja za nosečnost novorojenčarstva ne moremo izključiti. Odstotek se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem zdravljenja z zdravilom Recarbrio, pri čemer je treba pretihati prehodni dojenček za otroka in prehodni zdravljenja za mater. **Neželeni učinki:** **Prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila glede popolne informacije o neželenih učinkih.** **Povzetek varnostnega profila:** V združenih podatkih preskušanj 2. faze pri bolnikih z zapletenimi intraabdominalnimi okužbami in zapletenimi okužbami seči, vključno s pielonefritisom, ki so prejeli impenem/cilastatin + relebaktam (N = 431), je bil najpogostejši neželeni učinek driska ($\geq 2\%$). Najpogostejši neželeni učinki ($\geq 2\%$) pri bolnikih, ki so v preskušanju 3. faze prejeli zdravilo Recarbrio zaradi bolnišnične pljučnice ali pljučnice, povezane z umetnim predihavanjem, so: bruhanje, zvišana alanin-aminotransferaza in zvišana aspartat-aminotransferaza. **Povzetek neželenih učinkov, pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$):** ooznočivna, trombofobija, driska, navzea, bruhanje, zvišana alaninaminotransferaza, zvišana aspartataminotransferaza, izpuščaji (npr. eksantematozni), zvišanje alkaline fosfataze v serumu. **Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila** na javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Škofljak za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenska ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h.farmakovigilanca@zdrvo.si, spletna stran: www.zdrvo.si. Način in režim dajanja zdravila: Predpisovanje in dajanje zdravila je na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemska. **Datum zadnje revizije besedila:** 16. november 2020. **Samo za strokovno javnost.**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah.

Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki ga na voljo pri naših strokovnih sodelavcih ali na sedežu družbe **Merck Sharp & Dohme**, inovativna zdravila d.o.o.



Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Ameriška ulica 2, 1000 Ljubljana, Tel: 01/52 04 201, Faks: 01/52 04 350 Vse pravice pridržane. SI-TH-00061. Pripravljeni v Sloveniji, avgust 2024. Copyright © 2024 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA and its affiliates. All rights reserved.

pro
med



Promed d.o.o.

Trgovanje in trženje z medicinskim materialom

Leskoškova cesta 9E, 1000 Ljubljana, Slovenija

tel.: 01/52 02 302, faks: 01/52 02 164

info@promed.si

www.promed.si

Kjer se dva svetova srečata



VEGF-A

ANG-2



Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila Vabysmo

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevem neželenem učinku zdravila. Kako poročati o neželenih učinkih, si pogledajte skrajšani povzetek glavnih značilnosti zdravila pod „Poročanje o domnevnih neželenih učinkih“.

Ime zdravila: Vabysmo 120 mg/ml raztopina za injiciranje. **Kakovostna in količinska sestava:** Faricimab je humanizirano protiteleso, pridobljeno v kulturi celic jajčnika kitajskega hrčka s tehnologijo rekombinantne DNK. En ml raztopine vsebuje 120 mg faricimaba. Ena viala vsebuje 28,8 mg faricimaba v 0,24 ml raztopine. Ta količina zadošča za injiciranje enkratnega odmerka 0,05 ml raztopine, ki vsebuje 6 mg faricimaba. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Vabysmo je indicirano pri odraslih bolnikih za zdravljenje: neovaskularne (vlažne) starostne degeneracije makule (nSDM), okvare vida zaradi diabetičnega makularnega edema (DME) in okvare vida zaradi makularnega edema, ki nastane kot posledica zapore mrežnične vene (RVO) - zapore centralne mrežnične vene (CRVO) ali zapore veje mrežnične vene (BRVO). **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo sme injicirati le usposobljen zdravnik, ki ima izkušnje z dajanjem intravitrealnih injekcij. Vsako vialo je treba uporabiti le za zdravljenje enega očesa. **Odmerjanje:** Neovaskularna (vlažna) nSDM: Priporočeni odmerek zdravila je 6 mg (0,05 ml raztopine), injiciran intravitrealno na 4 tedne (vsak mesec) za prve 4 odmerke. Po 20 in/ali 24 tednih od začetka zdravljenja je priporočljivo oceniti aktivnost bolezni na podlagi anatomskega izida in/ali vidne ostrine. Pri bolnikih brez aktivne bolezni se lahko faricimab uporablja na 16 tednov. Bolnike, pri katerih je bolezen še aktivna, se lahko zdravi na 8 tednov ali 12 tednov. Če se anatomski izid in/ali vidna ostrina spreminjata, je treba presledek med injicirani zdravila ustrezno prilagoditi. **Okvara vida zaradi DME:** Priporočeni odmerek zdravila je 6 mg, injiciran intravitrealno na 4 tedne za prve 4 odmerke. Na podlagi zdravnikove presoje bolnikovega anatomskega izida in/ali spremembe vidne ostrine je mogoče odmerni interval podaljšati na največ 16 tednov v korakih po največ 4 tedne. Če se anatomski izid in/ali vidna ostrina spreminjata, je treba presledek med injicirani zdravila ustrezno prilagoditi; presledek med injicirani mora biti krajši, če se anatomski izid in/ali vidna ostrina poslabšata. **Makularni edem, ki nastane kot posledica RVO:** Priporočeni odmerek zdravila je 6 mg, injiciran intravitrealno na 4 tedne; morda bodo potrebne 3 zaporedne mesečne injekcije ali več. Na podlagi zdravnikove presoje bolnikovega anatomskega izida in/ali spremembe vidne ostrine je mogoče odmerni interval podaljšati v korakih po največ 4 tedne. Če se anatomski izid in/ali vidna ostrina spreminjata, je treba presledek med injicirani zdravila ustrezno prilagoditi; presledek med injicirani mora biti krajši, če se anatomski izid in/ali vidna ostrina poslabšata. **Trgovanje zdravilom:** Zdravilo je namenjeno za dolgotrajno zdravljenje. Če vidna ostrina in/ali anatomski izid kaže, da nadaljnje zdravljenje bolniku ne koristi, je treba zdravljenje ukiniti. **Zamujen ali izpuščen odmerek:** V primeru zamujenega ali izpuščenega odmerka mora bolnik čim prej opraviti naslednji obisk pri zdravniku, ki oceni bolnikovo stanje in po lastni presoji nadaljuje zdravljenje. **Način uporabe:** Samo za intravitrealno injiciranje. Zdravilo Vabysmo je treba pred uporabo pregledati in se prepričati, da ne vsebuje delcev in ni spremenjene barve. Intravitrealno injiciranje je treba opraviti v aseptičnih pogojih. Pred intravitrealnim injiciranjem je treba skrbno oceniti bolnikovo zdravstveno anamnezo o preobčutljivosti reakcijah. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. Aktivna okužba očesa ali okolice očesa ali sum na takšno okužbo. Akutno intraokularno vnetje. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Reakcije na intravitrealno injiciranje: Tako kot pri drugih intravitrealnih injekcijah se tudi pri injiciranju faricimaba lahko pojavijo endoftalmitis, intraokularno vnetje, regmatogeni odstop mrežnice, raztrganina mrežnice in intraokularna travmatska katarakta. Bolnikom je treba naročiti, da morajo nemudoma povedati za kakršne koli simptome, na primer bolečino, izgubo vida, fotofobijo, zamajen vid, plavajoče motnjave in vidnem polju ali pordelost, ki nakazujejo endoftalmitis, ali katerega od drugih zgoraj naštetih neželenih učinkov, da je mogoče takojšnje in ustrezno ukrepanje. Zvišanje intraokularnega tlaka: V 60 minutah po intravitrealnem injiciranju so opažali prehodno zvišanje intraokularnega tlaka, to velja tudi za faricimab. Posebna previdnost: je potrebna pri bolnikih s slabo urejenim glavkomom. Po injiciranju je vedno treba spremljati očesni tlak in perfuzijo papile vidnega živca ter po potrebi ustrezno ukrepati. **Sistemiški učinki:** Pri intravitrealnih injekcijah zavrilec živčnega endoteljskega rastnega dejavnika so poročali o sistemskih neželenih učinkih, med drugim tudi o arterijskih tromboemboličnih dogodkih. Teoretično obstaja tveganje, da so ti učinki lahko povezani z zavrtjem VEGF. **Imunogenost:** Faricimab je terapevtska beljakovina, zato je lahko imunogen. Bolnikom je treba naročiti, naj zdravnika obvestijo o vseh znakih ali simptomih intraokularnega vnetja, npr. o izgubi vida, bolečini v očesu, večji občutljivosti na svetlobo, plavajočih motnjavah v vidnem polju ali vse močnejši občutitvi oč; to so lahko klinični znaki preobčutljivosti na faricimab. **Obojestransko zdravljenje:** Obojestransko zdravljenje lahko vodi do neželenih učinkov na obeh očesih in lahko vodi do poročanja sistemske izpostavljenosti, kar lahko poveča tveganje za sistemske neželeno učinke. Dokler podatki za obojestransko zdravljenje niso na voljo, to predstavlja teoretično tveganje faricimaba. **Prekinitev zdravljenja:** Zdravljenje je treba prekiniti pri bolnikih: z regmatogenim odstopom mrežnice, makularno luknjo III. ali IV. stopnje, raztrganino mrežnice, pri katerih se je po zdravljenju najboljše korigirana vidna ostrina zmanjšala za ≥ 30 črk v primerjavi z zadnjo oceno vidne ostrine; z intraokularnim tlakom ≥ 30 mmHg s subretinalno krvavitvijo, ki zajema središče fovee, ali če krvavitev zajema $\geq 50\%$ celotne površine lezije; z izvedeno ali načrtovano intraokularno operacijo v zadnjih ali prihodnjih 28 dneh. **Zatriganje pigmentnega epitelia mrežnice:** Med dejavniki tveganja za zatriganje pigmentnega epitelia mrežnice po zdravljenju nSDM z zavrtjem VEGF je obsežen in/ali visok odstop pigmentnega epitelia mrežnice. Pri uvedbi zdravljenja s faricimabom pri bolnikih s takimi dejavniki tveganja za zatriganje pigmentnega epitelia mrežnice je potrebna previdnost. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Glede na biotransformacijo in izločanje faricimaba ni pričakovati medsebojnih delovanj z drugimi zdravili. Vseeno faricimaba ne smemo dati sočasno z drugimi sistemskimi ali očesnimi zavrtji VEGF. **Neželeni učinki:** Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali, so bili katarakta, veznična krvavitev, odstop steklovine, zvišan očesni tlak, motnjave v steklovini, bolečina v očesu in zatriganje pigmentnega epitelia mrežnice (samo pri nSDM). **Poročanje o domnevnih neželenih učinkih:** Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Održi zdravstveni delavec se zahteva, da poroča o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel. +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h.farmakovigilanca@zjz.mpsj.si, spletna stran: www.zjz.mpsj.si. Za zagotavljanje sledljivosti zdravila je pomembno, da pri izpolnjevanju obrazca o domnevnih neželenih učinkih zdravila navedete številko serije biološkega zdravila. **Režim izdaje zdravila:** ZZ. **Imetnik dovoljenja za promet:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Nemčija. **Verzija:** 1.0/24

Reference: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Vabysmo, dostopano avgust 2024 na https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/vabysmo-epar-product-information_sl.pdf

DODATNE INFORMACIJE SO NA VOLJO PRI:
Roche farmacevtska družba d.o.o., Stegne 13G, Ljubljana

Samo za strokovno javnost.

Datum priprave informacije: avgust 2024
M-SI-00001105 (v. 3.0)



HYDRAMED in EyeGel PLUS

CELOVIT PRISTOP PRI OBRAVNAVI SINDROMA SUHIH OČI

Koncept medicinskih pripomočkov **HydraMed in EyeGel PLUS** nudi celovito rešitev za težave s suhimi očmi. Izdelki delujejo sinergistično, hitro in dolgotrajno navlažijo oči in zaščitijo očesno površino.



HydraMed kapljice za oči brez konzervansov, 10 ml

- prva in zelo učinkovita pomoč pri suhih očeh, učinek je hiter in dolgotrajen,
- vlažijo oči, pripomorejo k stabilizaciji solznega filma ter zaščitijo oči.

HydraMed vsebuje TS-polisaharid in visoko molekularni natrijev hialuronat. Kombinacija teh dveh snovi ima sinergičen normalizacijski učinek na korneo-veznično površino in jo ščiti pred draženjem zaradi okoljskih in mehanskih dejavnikov.



EyeGel PLUS, oftalmološki gel za dolgotrajen učinek in intenzivno olajšanje nelagodja v očesu

- enakomerno prekrije površino roženice in veznice ter učinkovito maže oko,
- vsebuje dekspantenol, ki pomaga ohranjati vlažnost in zaščito očesne površine.

Karbomer kot glavna sestavina ima mukoadhezivne lastnosti, zato gel EyeGel PLUS lajša nelagodje, občutek tujka in draženje, ki je posledica suhega očesa, ter zagotavlja dolgotrajno olajšanje. Zaradi višje viskoznosti v primerjavi s kapljicami ostaja gel dalj časa na očesu, kar omogoča hitro, intenzivno in dolgotrajno olajšanje simptomov.



HydraMed Night Sensitive mazilo za oči brez konzervansov in z vitaminom A

- edinstveno sredstvo za dolgotrajno zaščito očesne površine,
- ohranja vlažnost očesa, za optimalen učinek ga nanesemo na predhodno navlaženo oko.

Mazilo HydraMed Night Sensitive podpira obnovo fiziološkega stanja solznega filma, medtem ko vitamin A prispeva k regeneraciji epitelija očesne veznice. Mazilo učinkovito lajša simptome suhih oči, zlasti med spanjem, uporabi se lahko tudi med operativnimi posegi ali v enoti intenzivne nege.

Izdelki so medicinski pripomočki, ki izpolnjujejo zahteve za oznako CE.
Na voljo so v lekarnah in specializiranih prodajalnah.

 Sanolabor



ONKOLOGIJA



**Prizadevamo si zagotoviti nova zdravila
bolnikom z rakom po vsem svetu z zavezanostjo
znanosti, s prodornimi inovacijami in strastjo
za izboljšanje življenja bolnikov.**

Takeda Pharmaceuticals d.o.o.
Bleiweisova 30, 1000 Ljubljana, Slovenija
www.takeda.com

C-ANPROM/SI/TAK/0002, DP: September 2024



ODMERKI
KLINIČNE FARMACIJE