

notranjih organov, ki ne pomeni povečanega tveganja za zaplete gripe),

- kronične ledvične bolezni (predvsem odpoved ledvic),
- kronične jetrne bolezni,
- kronične nevrološke bolezni,
- imunska oslabelost zaradi bolezni ali zdravlil, ki slabijo imunost,
- sladkorno bolezen (zdravljeno z zdravlili).

Večje tveganje za težji potek bolezni imajo tudi:

- nosečnice,
- osebe, starejše od 65 let,
- otroci, mlajši od 2 let.

Cepljenje je izjemno smiselno tudi za zdravstvene delavce, saj tako zavarujejo sebe in svoje družine ter tudi bolnike, s katerimi dnevno prihajajo v stik in pri katerih ima bolezen lahko težjo obliko. Zanje pa je cepljenje pomembno tudi zato, da bodo zagotovili nemoteno delovanje zdravstvene službe v primeru večjega števila zbolelih v državi, ko bodo njihovo znanje in izkušnje še posebej potrebni.

### Kako deluje pandemsko cepivo?

Pandemsko cepivo deluje kot druga cepiva, in sicer tako, da imunski sistem, ki je obrambni mehanizem telesa, »nauči«, kako naj se brani proti bolezni. Pandemsko cepivo vsebuje majhno količino beljakovin s površine pandemskega virusa A (H1N1)v. Ko oseba prejme cepivo, imunski sistem razvije protitelesa proti beljakovinom virusa v cepivu. Tako je »pripravljen«, da ob okužbi hitreje tvori protitelesa in se brani pred boleznijo.

### Kako se cepi s pandemskim cepivom?

Odraslim in otrokom nad desetim letom starosti zadošča en odmerek cepiva. Otroci, stari od šest mesecev do devet let, potrebujejo dva polovična odmerka, osebe z oslabiljeno odpornostjo zaradi bolezni ali zdravlil pa dva cela odmerka. Med posameznimi odmerki mora miniti vsaj tri tedne. Priporočljivo je, da se za cepljenje z drugim odmerkom uporabi isto pandemsko cepivo. Cepljenje otrok, mlajših od šest mesecev, trenutno ni priporočeno.

### Kdo ne sme biti cepljen s pandemskim cepivom?

S pandemskim cepivom ne smejo biti cepljene osebe, ki so imele anafilaktično reakcijo – resno alergično reakcijo, na katerokoli sestavino pandemskega cepiva ali na katero koli snov, ki je lahko v cepivu v sledovih, in sicer: jajčne in piščančje beljakovine, ovalbumin, formaldehid, gentamicinijev sulfat ali natrijev deoksiholat. Pri akutni bolezni z visoko telesno temperaturo (nad 38 °C) se cepljenje odloži. Dojenje, denimo, ni ovira za cepljenje s pandemskim cepivom.

### Kakšni so možni neželeni učinki po cepljenju s pandemskim cepivom?

Kot pri drugih cepljenjih so tudi po cepljenju s pandemskim cepivom možni neželeni učinki, ki so podobni kot po cepljenju proti običajni sezonski gripi. Najpogostejše so lokalne reakcije na mestu cepljenja (zatrtdlina, oteklina, bolečina, rdečina), glavobol, bolečine po mišicah in sklepih, zvišana telesna temperatura ter utrujenost. Večina neželenih učinkov je blagih in prehodnih ter minejo v nekaj dneh. Po Evropi je bilo s tem cepivom cepljenih že več milijonov ljudi. Poročajo o pričakovanih neželenih učinkih, med njimi so hujše reakcije izjemno redke.

### Kje se lahko cepim s pandemskim cepivom?

Cepljenje izvajajo v cepilnih centrih, ki so razporejeni po vsej državi. Seznam centrov z načinom naročanja, telefonsko številko in uradnimi urami najdete na spletni strani [www.ustavimo-gripo.si](http://www.ustavimo-gripo.si), ki je redno ažurirana; cepite se lahko v katerem koli centru ne glede na regijo, v kateri bivate. Za cepljenje proti pandemski gripi nista potrebna ne napolnica ne potrdilo o zdravstvenem stanju. Cepivo je brezplačno, storitev cepljenja pa stane sedem evrov. Zaloge cepiva zadoščajo za vse, ki se želijo cepiti. Več informacij o cepljenju in cepivu lahko najdete na spletnih straneh:

- [www.ustavimo-gripo.si](http://www.ustavimo-gripo.si)
- [www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)
- [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## ZASTRUPITVE S PARACETAMOLOM: KAKO UČINKOVITA JE ZAKONODAJA V VELIKI BRITANIJI IN KAKŠNO JE STANJE V SLOVENIJI?

doc. dr. Lucija Peterlin Mašič, mag. farm.,  
prof. dr. Marija Sollner Dolenc, mag. farm.,  
prof. dr. Aleš Mrhar, mag. farm.  
Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo

V Sloveniji se o problematiki uporabe zdravlil s paracetamolom veliko razpravlja in opozarja, kar pričajo tudi objavljeni članki o učinkovitosti, varnosti, toksičnosti ter izzivih in pasteh pri uporabi paracetamola v Farmakoniu in Farmaceutskem vestniku (1–4). Paracetamol je ena najuspešnejših zdravilnih učinkovin doslej. Zdravila s paracetamolom so varna, če jih uporabljamo v pravem odmerku. Ker so zdravila s paracetamolom v nekaterih državah v prosti prodaji v trgovinah in na bencinskih črpalkah, je njihova uporaba tvegana, saj so v prekomernih odmerkih pogosto vzrok za namerne (samomorilne) in namerne zastrupitve. V prispevku bomo predstavili dostopne podatke o uporabi in zastrupitvah s paracetamolom v Sloveniji ter o učinkovitosti zakonodaje o zmanjšanju velikosti pakiranja paracetamola v Veliki Britaniji.

### Stanje in vpliv zakonodaje v Veliki Britaniji

Za izboljšanje varnosti uporabe recepta prostih protibolečinskih zdravlil so v Veliki Britaniji leta 1998 sprejeli *Pravilnik o zmanjšanju velikosti pakiranja paracetamola* na 16 g v lekarnah (32 tablet po 500 mg) ter na 8 g v prodajalnah in na bencinskih črpalkah (16 tablet po 500 mg). Tablete so začeli pakirati v pretisne omote ter podali priporočilo o prodaji enega pakiranja na transakcijo. Kljub zmanjšanju velikosti pakiranja lahko farmacevt v lekarni po svoji strokovni presoji kadar koli izda do 100 tablet hkrati, ne da bi kršil zakonodajo.

Namen zakonodaje je bil zmanjšati namerno in nenamerno uporabo prekomernih odmerkov paracetamola. Z zmanjšanjem velikosti pakiranja pa so hoteli omejiti dostopnost in tako zmanjšati zaloge velikih količin paracetamola v domovih, ki so najpogostejši vir za namerne in nenamerne zastrupitve.

Kljub dosedanjim vladnim ukrepom je paracetamol najpogostejši vzrok namernih in nenamernih zastrupitev v Veliki Britaniji in predstavlja 48 odstotkov vseh hospitalizacij zaradi zastrupitev. Povzroči med 100 in 200 smrtnih primerov na leto. Čezmerni odmerki paracetamola so prav tako najpogostejši vzrok akutne jetrne odpovedi v Veliki Britaniji, kar je 60–65 odstotkov vseh primerov jetrnih odpovedi (5).

V zadnjih letih so bile opravljene številne raziskave o vplivu zmanjšanja velikosti pakiranja na število zastrupitev s paracetamolom in smrtnih primerov zaradi čezmernih odmerkov. Rezultati kažejo, da je zakonodaja o zmanjšanju velikosti pakiranja spremenila vzorec s paracetamolom povzročenih zastrupitev, vendar so spremembe veliko manjše, kot so pričakovali. Kljub zmanjšanju velikosti pakiranja in priporočilom o prodaji, se zaloge paracetamola, ki jih imajo ljudje v domovih, niso zmanjšale in predstavljajo pomemben vir za namerne zastrupitve. Trdimo lahko, da le zmanjšana dostopnost, omejena količina zdravila in nadzor zdravnikov in farmacevtov pri izdaji lahko zmanjšajo število namernih in nenamernih zastrupitev in smrtnih primerov (4, 6, 7).

### Poraba in zastrupitve s paracetamolom v Sloveniji:

V Sloveniji je paracetamol že nekaj let na prvem mestu po številu izdanih receptov in njegova uporaba se povečuje (Tabela 1). Število izdanih receptov s

paracetamolom se je od leta 2002 pa do leta 2006 povečalo za 35 odstotkov; od leta 2004 do 2008 pa za 12 odstotkov. Seveda pa se moramo zavedati, da je v tej statistiki zajet le paracetamol, ki se izdaja na recept, ne pa paracetamol, ki se ga izda brez recepta (3, 8–11).

V Sloveniji je bilo v register zastrupitev med leti od 2001 do 2006 prijavljenih 1838 zastrupitev odraslih oseb, med temi se jih je 67 odstotkov zastrupilo z zdravili. Od teh se jih je 76 odstotkov zastrupilo z zdravili v domačem stanovanju in kar 85 odstotkov pa je zdravilo zaužilo, da bi storili samomor (12). To stanje je podobno kot v drugih razvitih državah. Kljub temu, da v Sloveniji prevladujejo zastrupitve z zdravili, ki delujejo na živčevje, predvsem z benzodiazepini, je paracetamol na 12. mestu po pogostosti med zdravili, zaužitimi v samomorilne namene. Zastrupitev je lahko smrtno nevarna zaradi akutne jetrne odpovedi. Podobno kot se je zgodilo v Veliki Britaniji, kjer predstavljajo zastrupitve s paracetamolom kar 41 odstotkov vseh zastrupitev z zdravili, lahko pričakujemo, da bi se ob morebitni prosti prodaji paracetamola v Sloveniji njegova prodaja in uporaba še povečala, s tem pa tudi število namernih kot nenamernih zastrupitev.

Skrb zbujaajoče je tudi dejstvo, da je le četrtina pacientov, ki so bili obravnavani pri nas zaradi te zastrupitve, dobila antiodot *N*-acetilcistein (12). Pri nas je *N*-acetilcistein dostopen brez recepta kot ekspanzorans v obliki zrnca za peroralno raztopino (Fluimukan®), medtem ko za parenteralno uporabo kot antiodot pri nas ni registriran. Urgentno pa ga navadno aplicirajo intravensko, in sicer 6–12 ur po zaužitju prevelikega odmerka paracetamola. Prednost intravenske aplikacije pred peroralno je hitrejšo učinkovanje ter lažje dajanje bolnikom,

ki bruhaajo, saj *N*-acetilcistein pri velikih odmerkih povzroča slabost (3).

Podatki iz let 2000–2004, ki jih ima Inštitut za sodno medicino, kažejo, da je paracetamol najpogostejša učinkovina, s katero so se zastrupili otroci in mladostniki v preiskovanem obdobju. Od skupaj 46 zastrupitev z zdravili jih je bilo 58,3 odstotka povzročenih s paracetamolom, 36,1 odstotka z benzodiazepini in 5,6 odstotka s salicilati.

Zastrupitev s paracetamolom se pojavi pri enkratnem odmerku več kot 200 mg/kg pri otrocih, mlajših od šest let, ali pri več kot 150 mg/kg pri otrocih, starejših od šest let (13). Zavedati pa se moramo, da se farmakokinetični in farmakodinamični procesi paracetamola pri otrocih in odraslih razlikujejo ter da so novorojenčki in majhni otroci manj dovzetni za hepatotoksičnost paracetamola kot odrasli. Pri otrocih je največja nevarnost kronična uporaba paracetamola, ker se upočasnjuje eliminacija in se paracetamol kumulira v telesu. Pri kronični uporabi se pri otrocih hepatotoksičnost pojavi pri odmerkih, ki so večji od 75 mg/kg na dan. (14)

### SKLEP

Paracetamol je varno zdravilo, če ga uporabljamo v pravem odmerku. Pokazalo se je, da recepta prosta zdravila ljudje dojemajo kot popolnoma varna, teže pa je tudi vzpostaviti povezavo med zdravilom in opaženimi neželenimi učinki. Opravljene raziskave o vplivih zakonodaje pri paracetamolu dokazujejo, da zmanjšana dostopnost, omejena količina zdravila in nadzor zdravnikov ter farmacevtov zmanjšajo število namernih in nenamernih zastrupitev in smrtnih primerov. Nad zdravili, ki se izdajajo na recept v lekarnah, imajo zdravniki in farmacevti nadzor, lahko priporočajo pravilno in varno uporabo ter opozorijo pacienta na možna tveganja. Podobno lahko trdimo za recepta prosta zdravila s paracetamolom, pri katerih mora biti farmacevt pozoren tudi na zahtevano količino zdravila in glede na pogovor s pacientom o njegovih bolezenskih težavah smiselno omejiti količino izdanega zdravila. Tega nadzora, omejevanja in tudi svetovanja o uporabi pa za zdravila, ki so na voljo v specializiranih trgovinah in na bencinskih črpalkah, ne moremo pričakovati.

**Tabela 1: Število predpisanih receptov za zdravila s paracetamolom med letoma 2004 in 2008 (3, 8–11).**

leto	št. izdanih receptov	% števila receptov	indeks porabe
2004 (8)	549.967	3,9	2004/2003 109
2005 (9)	602.311	4,2	2005/2004 110
2006 (10)	548.938	3,7	2006/2005 91
2007 (11)	619.436	4,0	2007/2006 113
2008 (3)	616.261	3,9	2008/2007 99

## LITERATURA

1. Mlinarič A. Nekaj uporabnih zanimivosti o paracetamolu ali zakaj naj bi izdelki s paracetamolom ostali v lekarnah. *Farmakon* 2007 (26): 1–2.
2. Dolinar T, Mrhar A. Paracetamol – učinkovito in varno zdravilo? *Farm Vest* 2005 (56): 229–240.
3. Locatelli I, Tršinar M, Stepanovič A. NSAR in paracetamol: izzivi in pasti? *Farm Vest* 2009 (60): 98–103.
4. Peterlin Mašič L, Mrhar A. Toksičnost in zastrupitve s paracetamolom: Kako učinkovita je zakonodaja v Veliki Britaniji in kaj se lahko naučimo iz tega primera? *Farm Vest* 2009 (60): 115–117.
5. Lee W M. Acetaminophen toxicity: changing perceptions on a social/medical issue. *Hepatology* 2007(46): 966–970.
6. Hawkins L C, Edwards J N, Dargan P I. Impact of restricting paracetamol pack sizes on paracetamol poisoning in the United Kingdom. *Drug Safety* 2007 (30): 465–479.
7. Morgan O W, Griffiths C, Majeed A. Interrupted Time-Series Analysis of Regulations to Reduce Paracetamol (Acetaminophen) Poisoning. *PLoS Medicine* 2007 (4): 654–659.
8. Inštitut za varovanje zdravja RS. Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2004. Oktobar 2005.
9. Inštitut za varovanje zdravja RS. Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2005. December 2006; in Fuerst J, Samaluk V. Predpisovanje zdravil v letu 2005. *Zdrav Vestn* 2006 (75): 253–257.
10. Inštitut za varovanje zdravja RS. Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2006. December 2007; in Fuerst J, Samaluk V. Predpisovanje zdravil v letu 2006. *Zdrav Vestn* 2007 (76): 487–492.
11. Inštitut za varovanje zdravja RS. Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2007. December 2008.
12. Brvar M, Možina M. Zastrupitve z zdravili v Sloveniji. *Zdrav Vestn* 2008 (77): 39–45.
13. Starship Children's Hospital. Paracetamol poisoning. Dosegljivo na <http://www.starship.org.nz> [15. 2. 2008].
14. Nagelj Kovačič N, Dolinar T, Mrhar A. Pomen farmakodinamičnih in farmakokinetičnih lastnosti paracetamola za njegovo klinično učinkovitost in varnost pri otrocih. Zbornik XVIII. Srečanje pediatrov v Mariboru, 2008, 43–47.

POSEBNA  
OPOZORILA

Milena Radoha Bergoč, mag. farm.

Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke

Medsebojno delovanje  
med klopidogrelom in  
zaviralci protonske črpalke

Klopidogrel zavira agregacijo trombocitov in je indiciran za preprečevanje

aterotrombotičnih dogodkov pri odraslih bolnikih z miokardnim infarktom, ishemično kapjo ali dokazano periferno arterijsko boleznijo ter pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom. Varnost in učinkovitost klopidogrela pri otrocih in mladostnikih še nista ugotovljeni. V EU je v prometu pod imeni: Plavix (tudi na slovenskem trgu), Iscover, Clopidogrel Winthrop, Klopidogrel 1A Pharma, Klopidogrel Acino, Klopidogrel Hexal, Klopidogrel Dura, Klopidogrel Krka, Klopidogrel Mylan, Klopidogrel Qualimed, Klopidogrel ratiopharm, Klopidogrel Sandoz, Klopidogrel Teva, Klopidogrel TAD, Grepid.

V zadnjem času je bilo objavljenih nekaj študij, v katerih so spremljali klinične izide zdravljenja s klopidogrelom. Podatki kažejo, da lahko pride do pomembnega medsebojnega delovanja (interakcije) med klopidogrelom in zaviralci protonske črpalke (**omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol in rabeprazol**), kar zmanjša učinek klopidogrela. To lahko poveča tveganje za trombotične dogodke, skupaj z akutnim miokardnim infarktom. Mehanizem medsebojnega delovanja še ni popolnoma pojasnjen, možna razlaga je, da nekateri zaviralci protonske črpalke preprečijo pretvorbo klopidogrela v aktivno obliko. Biotransformacija klopidogrela je namreč nujna za inhibicijo agregacije trombocitov.

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) in delovna skupina za farmakovigilanco (PhVWP) pri EMEA ob upoštevanju vseh podatkov priporočata, **naj se klopidogrel ne uporablja sočasno z zaviralci protonske črpalke, razen, kadar je to nujno potrebno.** Povzetki glavnih značilnosti zdravil s klopidogrelom so ustrezno dopolnjeni: V poglavje 4.5

*Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij, je vključena naslednja informacija:*

**Drugo sočasno zdravljenje:**

Klopidogrel se presnovi v aktivni presnovek deloma s CYP2C19. Zato je mogoče pričakovati, da zdravila, ki zavrejo delovanje tega encima, zmanjšajo koncentracijo aktivnega presnovka klopidogrela in tako zmanjšajo njegovo

klinično učinkovitost. Sočasno naj ne bi uporabljali zdravil, ki zavirajo CYP2C19 (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Med zdravili, ki zavirajo CYP2C19, so omeprazol in esomeprazol, fluvoksamin, fluoksetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, ciprofloksacin, cimetidin, karbamazepin, okskarbazepin in kloramfenikol.

**Zaviralci protonske črpalke:**

Izsledki o zaviranju CYP2C19 se v skupini zaviralcev protonske črpalke sicer razlikujejo, vendar klinične študije kažejo na medsebojno delovanje med klopidogrelom in morda vsemi učinkovinitimi te skupine. Zato naj bi se sočasni uporabi zaviralcev protonske črpalke izognili, razen če ni nujno potrebna. Ni dokazov, da druga zdravila za zmanjševanje želodčne kisline, npr. antagonisti histaminskih receptorjev H<sub>2</sub> ali antacidi, ovirajo antitrombotično delovanje klopidogrela.

Ostale dopolnitve oziroma celotni povzetki glavnih značilnosti zdravil, ki so pridobila DzP po centraliziranem postopku so objavljeni na spletnem naslovu: <http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/community-register/html/alfregister.htm>

CHMP želi pridobiti tudi podatke o vplivu drugih sočasno uporabljenih zdravil na presnovo klopidogrela (v smislu zmanjšanja njegovega učinka) in podatke o vplivu genetskih razlik pri sicer majhnem številu posameznikov, pri katerih, neodvisno od interakcij z drugimi zdravili, ne pride do popolne pretvorbe klopidogrela v aktivno obliko. Podatki iz literature kažejo, da imajo bolniki z genetsko zmanjšano funkcijo CYP2C19 manjšo sistemsko izpostavljenost aktivnemu presnovku klopidogrela in manjše antitrombotične odzive; delež kardiovaskularnih dogodkov po miokardnem infarktu je pri teh bolnikih na splošno večji, kot pri bolnikih z normalnim delovanjem CYP2C19.