

FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 4

OSREDNJA TEMA:
ZDRAVILA IN JETRA

LINCOMPLEX[®]

ZA RAVNOVESJE, ENERGIJO IN IMUNSKI SISTEM

RAVNOVESJE

KORISTNE
BAKTERIJE

ENERGIJA

NOVO!



IMUNSKI
SYSTEM

Vitamin B2 (riboflavin) in vitamin B6 prispevata k zmanjšanju utrujenosti in izčrpanosti. Cink in vitamin B6 imata vlogo pri delovanju imunskega sistema. Vitamin B2 (riboflavin) prispeva k ohranjanju zdravih sluznic. Prehransko dopolnilo ni nadomestilo za uravnoteženo in raznovrstno prehrano. Skrbite tudi za zdrav življenjski slog.

www.lek.si | Lek farmacevtska družba d.o.o., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija



član skupine Sandoz



ODGOVORNI UREDNIK:
Borut Štrukelj

GOSTUJOČI UREDNICI:
Mojca Kerec Kos
Marjetka Korpar

GLAVNA UREDNICA:
Nina Kočever Glavač

UREDNIŠKI ODBOR:
Mitja Kos
Janja Marc
Andrijana Tivadar
Matjaž Tuš
Tomaž Vovk
Alenka Zvonar Pobirk

IZDAJATELJSKI SVET:
Mateja Cvirn Novak
Mirjana Gašperlin
Janez Ilaš
Alenka Karničar
Sara Kenda
Nina Plisk
Janez Toni

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

Brez pisnega dovoljenja uredništva Farmacevtskega vestnika so prepovedani reproduciranje, distribuiranje, javna priobčitev, predelava in kakršna koli druga uporaba avtorskega dela ali njegovih delov v kakršnem koli obsegu in postopku kot tudi tiskanje in predelava elektronske oblike.

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

Tiska: COLLEGIUM GRAPHICUM
Fotografija na naslovnici: Shutterstock
Naklada: 3.550 izvodov

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

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

Različna akutna in kronična obolenja bolnikov pogojujejo izbiro zdravila kot tudi njegovo odmerjanje. V tej številki Farmacevtskega vestnika obravnavamo bolezni jeter in njihov vpliv na zdravljenje z zdravili. Gre za temo, ki je farmacevtom malo manj domača kot je prilagajanje zdravljenja z zdravili ob ledvični okvari.

Najprej so predstavljene najpogostejše oblike jetrnih obolenj, npr. jetrna ciroza in nealkoholna zamaščenost jeter, ter kako se obolenja odražajo v rezultatih jetrnih biokemičnih testov. Končna stopnja jetrne okvare, ciroza jeter, je povezana s številnimi zapleti, kar je prikazano s primeroma iz prakse. Pomemben vzrok za obolenja jeter predstavljajo tudi virusi hepatitisa in pri preprečevanju okužb ter njihovem zdravljenju smo v slovenskem prostoru precej uspešni.

Pri boleznih jeter je včasih potrebno prilagoditi tudi zdravljenje sočasnih obolenj, tako z vidika izbire ustreznega zdravila kot tudi njihovega odmerjanja. Ker je funkcija jeter pri presnovi in izločanju zdravil kompleksna, je tudi prilagajanje odmerkov zelo zahtevno. Jetrne bolezni lahko poleg farmakokinetike spremenijo tudi farmakodinamiko zdravil, oboje pa potencialno vpliva tudi na razsežnost interakcij med sočasno uporabljenimi zdravili. Pri bolnikih z obolenji jeter moramo biti še posebej pozorni na zdravila, zdravilne rastline in prehranska dopolnila s hepatotoksičnim potencialom, ki lahko zdravstveno stanje teh bolnikov dodatno poslabšajo. Hkrati so na trgu številni izdelki za »razstrupljanje in zaščito jeter«, po katerih je v lekarnah precej veliko povpraševanje.

Na koncu so predstavljene še koristi in izzivi storitve pregled uporabe zdravil ter predlagane usmeritve za njen nadaljnji razvoj v Sloveniji.

Želimo vam prijetno branje in da v prispevkih najdete čim več uporabnih informacij.

Gostujoči urednici
izr. prof. dr. Mojca Kerec Kos
dr. Marjetka Korpar

Odgovorni urednik
prof. dr. Borut Štrukelj



VSEBINA / CONTENT

PREGLEDNI ZNANSTVENI ČLANKI – REVIEW SCIENTIFIC ARTICLES

- 251** Tadej Durič
Bolezni jeter in interpretacija jetrnih testov
Hepatic diseases and liver biochemistry tests interpretation
- 257** Katja Novak
Ciroza jeter
Liver cirrhosis
- 263** Mojca Matičič
Virusni hepatitis
Viral hepatitis
- 272** Boštjan Martinc
Z zdravili povzročene okvare jeter
Drug-induced liver injury
- 280** Polonca Drogenik
Izbira in prilagajanje odmerjanja zdravil pri boleznih jeter
Drug selection and dosing in patients with liver disease
- 290** Lea Knez
Interakcije med zdravili na nivoju presnove v jetrih
Drug interactions in patients with liver diseases
- 296** Patricija Dolinar
Uporaba zdravilnih rastlin in prehranskih dopolnil pri samozdravljenju boleznih jeter
The use of medicinal herbs and food supplements in self-treatment of liver diseases
- 303** Andrea Šetina, Samo Kreft
Hepatotoksičnost zdravilnih rastlin in prehranskih dopolnil
Hepatotoxicity of medicinal herbs and food supplements
- 311** Urška Nabergoj Makovec, Mitja Kos
Z dokazi podprta storitev pregled uporabe zdravil v Sloveniji
Evidence based medicines use review in Slovenia

KRATKI ZNANSTVENI ČLANKI – SHORT SCIENTIFIC ARTICLES

- 318** Neža Pišek
Izzivi pri svetovanju bolniku s cirozo jeter v lekarni
Challenges of medication counseling to a patient with liver cirrhosis in a pharmacy
- 323** Matej Dobravc Verbič
Primer bolnika z resnimi zapleti ob napredovali jetrni cirozi
Clinical case: A patient with severe complications of progressive liver cirrhosis

BOLEZNI JETER IN INTERPRETACIJA JETRNIH TESTOV

HEPATIC DISEASES AND LIVER BIOCHEMISTRY TESTS INTERPRETATION

AVTOR / AUTHOR:

Tadej Durič, dr. med., spec. gastroenterologije

*Univerzitetni klinični center Maribor
Klinika za interno medicino,
Oddelek za gastroenterologijo
Ljubljanska ul. 5, 2000 Maribor*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: tadej.duric@gmail.com

1 UVOD

Jetra so glavni metabolni in sintetski organ človeškega telesa. Sodelujejo pri presnovi zaužitih hranil (ogljikovi hidrati, maščobe), shranjujejo metabolite (glikogen, železo, baker itd.), sintetizirajo številne molekule, ki sodelujejo v kaskadi strjevanja krvi, plazemske proteine, pretvarjajo amonijak v sečnino, izločajo žolč, ki je potreben za prebavo hrane. Popolno delovanje jeter je ključno za normalno delovanje človeškega organizma (1). Jetrna obolenja se v grobem delijo na akutna in kronična, ter glede na tip okvare, ki je lahko jetrnocelični, mešani in holestatski. Najpogostejše jetrno obolenje je jetrna ciroza, sledi ji ne-alkoholna zamaščenost jeter, ki velja za najpogostejšo bolezen jeter v zahodnem svetu (2).

V diagnostičnem postopku določanja tipa jetrne okvare uporabimo biokemične jetrne teste – aminotransferaze in

POVZETEK

Biokemični jetrni testi služijo za odkrivanje, ocenjevanje in spremljanje nepravilnosti v delovanju jeter in njihove celične integritete. Ločimo teste jetrnocelične okvare (aspartat aminotransferaza, alanin aminotransferaza), holestaze (bilirubin, alkalna fosfataza, gama glutamil transferaza) in teste jetrne sintetske funkcije (albumin, protrombinski čas). Glede na vzorec prevladujočih patoloških jetrnih testov ločimo več tipov jetrne okvare: jetrnocelični, holestatski in mešani tip. Za opredelitev tipa jetrne okvare je pomembno razmerje aminotransferaz proti holestatskim encimom. Kadar v razmerju prevladujejo aminotransferaze, gre za jetrnocelično okvaro, ob prevladovanju holestatskih encimov pa gre za holestatsko okvaro.

Pomemben je časovni okvir jetrne okvare, ki jo delimo na akutno in kronično. Z baterijskim določanjem specifičnih protiteles in ostalih laboratorijskih markerjev lahko opredelimo vzrok jetrne okvare. V primeru nejasne etiologije kljub opravljenim neinvazivnim preiskavam, nam pomaga jetrna biopsija.

KLJUČNE BESEDE:

jetrni testi, akutna in kronična okvara jeter, jetrnocelična okvara, holestatska okvara

ABSTRACT

Liver biochemistry tests are an important tool in diagnosing and monitoring liver diseases. Using liver biochemistry tests, differentiation can be made between hepatocellular injury (aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase), cholestatic injury (gamma glutamyl, alkaline phosphatase, bilirubin) or mixed type. Liver synthetic function can be evaluated through prothrombin time, and albumin synthesis. The type of liver injury can be deduced from aminotransferase vs cholestasis enzymes ratio, as follows: predominantly elevated aminotransferases point to hepatocellular injury and vice versa.

Liver failure can be divided into acute or chronic, according to the time frame of liver damage. The etiology of liver injury can be defined using battery immunoassay and other biochemical markers. Despite noninvasive liver biochemical tests, liver

biopsy is sometimes inevitable to make a correct diagnosis.

KEY WORDS:

liver biochemistry tests, acute and chronic liver failure, hepatocellular injury, cholestatic injury

alkalno fosfatazo, bilirubin in teste koagulacije. Noben test nima sposobnosti določanja celokupne funkcionalne kapacitete jeter. Specifičnost in občutljivost sta pri vrednotenju samo posameznih testov nizki, zato se biokemični jetrni testi določajo v skupinah (1). Določanje njihove koncentracije v krvi se uporablja za prepoznavanje akutnih jetrnoceličnih bolezni (npr. virusni hepatitis ali alkoholna bolezen jeter), oceno resnosti jetrnega obolenja, sledenje kroničnih jetrnih obolenj, spremljanje zdravljenja (1). Aminotransferaze se ne nahajajo le v jetrih, ampak povsod, kjer poteka metabolizem aminokislin in proteinov (1, 3, 4). Pomembno vlogo imajo tudi testi, ki ocenjujejo sintetsko sposobnost jeter, npr. nivo albuminov in protrombinski čas.

- **ALANIN-AMINOTRANSFERAZA (ALT)** je citoplazemski encim, ki se nahaja predvsem v jetrih. Katalizira pretvorbo alanina v piruvat (1, 3, 4).
- **ASPARTAT-AMINOTRANSFERAZA (AST)** katalizira pretvorbo aspartata v oksalat in je prisotna v citoplazmi in mitohondrijih. Najdemo jo v jetrih, srčni in skeletni mišičnini, ledvicah, možganih, trebušni slinavki, pljučih, levkocitih in eritrocitih (1, 3, 4).
- **GAMA GLUTAMIL TRANSFERAZA (GGT)** je encim, ki ga najdemo v mnogih tkivih, najbolj pogosto se nahaja v jetrih, manj v ledvici, trebušni slinavki, možganih, pljučih, miokardu, skeletnih mišicah, levkocitih in eritrocitih. Sodeluje pri prenosu aminokislin preko celične membrane in metabolizmu levkotrienov (1, 3, 4).
- **ALKALNA FOSFATAZA (AF)** je encim, ki v alkalnem pH katalizira hidrolizo organskih monofosfatnih estrov. Najdemo jo v osteoblastih, jetrnih celicah, črevesni sluznici, placenti in drugih tkivih (1, 3, 4).
- **BILIRUBIN** je končni produkt razgradnje hemoglobina. V jetrih se konjugira v vodotopno obliko in izloči z žolčem v črevo. Del bilirubina se ponovno reabsorbira (enterohepatična cirkulacija), preostanek pa se metabolizira v druge končne produkte, ki se izločijo z blatom in sečem (5, 6).
- **ALBUMIN** je plazemski protein, ki ima vlogo transportne molekule in vzdržuje onkotski tlak v žilah. Glede na vsebnost albumina v krvi, lahko sklepamo, ali imajo jetra še zadovoljivo sintetsko sposobnost ali pa so že okrnjena (5, 6).

- **PROTROMBINSKI ČAS (PČ)** meri aktivnost v ekstrinzični koagulaciji (faktorji strjevanja FII, FV, FVII FX). Našteti faktorji koagulacije se sintetizirajo v jetrih in ob njihovem pomanjkanju je čas, potreben za pretvorbo protrombina v trombin, podaljšan (5, 6).

2 AKUTNA JETRNA OKVARA

Obseg oz. resnost jetrne okvare zelo slabo korelira s stopnjo povišanja jetrnih testov. Veliko vlogo imata tudi časovni potek bolezni in dinamika jetrnih testov. Na začetku je pomembno, da ločimo akutno jetrno okvaro od kronične. Za akutno jetrno okvaro pri bolniku brez predhodne znane kronične jetrne bolezni je značilno zvišanje transaminaz za vsaj 2- do 3-krat s hkratnimi znaki poslabšanja jetrnega delovanja (nivo bilirubina, PČ). Glede na to, v kolikšnem času se razvije jetrna encefalopatija od pojava zlatenice, delimo akutno jetrno okvaro na tri stopnje. Hiperakutna jetrna okvara nastane kadar se jetrna encefalopatija razvije znotraj 7 dni od pojava zlatenice, akutna med 8–28 dnevi in subakutna med 5–12 tedni. V to skupino štejemo tudi akutne zagone kroničnih bolezni jeter (7, 8).

3 AKUTNA JETRNA ODPOVED

Akutna jetrna odpoved je končno stanje akutne jetrne okvare, ki zahteva presaditev organa. Odločitev za presaditev temelji na podlagi selektivnih kriterijev. V Sloveniji uporabljamo kriterije King's College Hospital za presaditev jeter. Ob tem imajo prognostičen pomen etiologija bolezni, starost bolnika, trajanje zlatenice, vrednost bilirubina, kreatinina, protrombinskega časa in pH arterijske krvi (7, 8).

4 KRONIČNA JETRNA BOLEZEN

Kronična jetrna bolezen je proces, ki vsebuje progresivno okvaro in delno regeneracijo jetrnega parenhima, ki traja več kot 6 mesecev, ter vodi do fibroze in ciroze. Med kro-

nične bolezni jeter spadajo: alkoholna ciroza jeter, Wilsonova bolezen, avtoimuni hepatitis, virusni hepatitis, Budd-Chiarjev sindrom, primarni biliarni holangitis, primarni sklerozantni holangitis, ne-alkoholna zamaščenost jeter in ciroza kot vzrok desnostranskega srčnega popuščanja (6, 9).

5 JETRNOCELIČNI TIP JETRNE OKVARE

AST in ALT sta najbolj občutljiva označevalca jetrnocelične okvare. Največja koncentracija ALT je prisotna v jetrih, medtem ko se AST nahaja tudi v srčnih in skeletnih mišicah, ledvicah, možganih, trebušni slinavki, pljučih, levkocitih in eritrocitih (1, 3, 4). ALT je iz tega razloga bolj specifičen marker jetrnocelične okvare. Razpolovni čas aminotransferaz v serumu je nekaj dni; AST upade hitreje kot ALT. Razmerje med AST in ALT (kvocient De Ritis) v serumu nam pomaga predvsem pri prepoznavanju alkoholne bolezni jeter (1). Razmerje AST/ALT, ki je večje od 2, nakazuje v 90 % na alkoholno bolezen jeter, pri razmerju, večjem od 3, pa se verjetnost dvigne na 96 % (9). Pri alkoholikih je zaradi pomanjkanja vitamina B6 okrnjena sinteza ALT. V ostalih primerih je povišano razmerje AST/ALT lahko posledica mišične poškodbe ob naporu, rhabdmiolize, hemolize, hipotiroidizma, in makro-AST (1).

Pri ocenjevanju jetrne okvare je pomembna stopnja povišanja aminotransferaz (6):

1. < 2-krat – mejno (nenevarno)
2. 2 do 5-krat – blago (kronične jetrne boleni)

Preglednica 1: Vzroki zvišanja aminotransferaz (1).

Table 1: Causes of elevated aminotransferases (1).

Kronično blago zvišanje aminotransferaz	Akutno veliko zvišanje aminotransferaz
<p><i>Hepatični vzroki:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Avtoimuni hepatitis • Hemokromatoza • Kronični virusni hepatitis • Pomanjkanje alfa-1 antitripsina • Steatoza in steatohepatitis • Zdravila in toksini • Wilsonova bolezen 	<p><i>Hepatični vzroki:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Avtoimuni hepatitis • Akutna obstrukcija žolčevodov • Akutni sindrom Budd-Chiari • Akutni virusni hepatitis • Ishemični hepatitis • Ligacija hepatične arterije • Zdravila in toksinia
<p><i>Nehepatični vzroki:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Celiakija • Hipertiroidizem 	<ul style="list-style-type: none"> • Wilsonov hepatitis

3. 5 do 15-krat – zmerno (akutni hepatitis)
4. > 15-krat – veliko (mogoča akutna jetrna odpoved)
5. > 100-krat – zelo veliko (ishemična okvara jeter)

Vzroki za povišanje aminotransferaz v serumu so naštetih v preglednici 1.

Ob jetrnoceličnem tipu jetrne okvare je pomembno opraviti vse biokemične in imunoserološke teste za določitev etiologije jetrne okvare (preglednica 2).

6 HOLESTATSKI TIP JETRNE OKVARE

Ob prevladujočih povišanih holestatskih encimih ((AF in GGT) govorimo o holestatskem tipu jetrne okvare (6). AF je skupno ime za izoencim, ki se v večini nahaja v jetrih in kosteh. Bolezni hepatobilarnega sistema povzročijo povečano sintezo in povečano iztekanje AF v serum. GGT se nahaja v jetrih na membranah hepatocitov, holangiocitov in v celicah drugih organov (ledvicah, trebušni slinavki, vranici, srcu, možganih) (1, 3, 4). Povišane vrednosti GGT v serumu so zelo občutljive za bolezen hepatobiliarne trakte, vendar je njihova specifičnost omejena. V osnovi določamo GGT za identifikacijo izvora AF (kostna ali jetrna). Izolirano povišano GGT povzročajo nekatera zdravila (fenitoin, retrovirusna terapija, proteazni inhibitorji), pogosto pa jo povezujemo z uživanjem alkohola. Občutljivost povišanih vrednosti GGT za pitje alkohola je glede na študije 52 do 94-odstotna, vendar ima nizko specifi-



Preglednica 2: Testi za opredelitev etiologije jetrnocelične okvare (1)

Table 2: Biochemical tests for determining etiology of hepatocellular injury (1)

Etiologija	Test
Avtoimuni hepatitis	IgG, antinuklearna protitelesa, protitelesa proti gladko-mišičnim celicam, mikrosomalna jetrno-ledvična protitelesa, protitelesa proti topnemu jetrnemu antigenu/jetrno-pankreatičnemu antigenu
Bolezni ščitnice	Ščitnični hormoni
Celiakija	IgA, antiendomizijska protitelesa, protitelesa proti tkivni transglutaminazi
Hemokromatoza	Železo, feritin, transferin, vezalna sposobnost transferina za železo, nasičenost transferina
Hepatitis virusi in drugi hepatotropni virusi	Serologija hepatitis virusov B, C (v primeru akutne okvare A-E) ter EBV, CMV, HSV
Pomanjkanje alfa1-antitripsina	Alfa1-antitripsin
Primarni biliarni holangitis	IgM, antimitohondrijska protitelesa
Wilsonova bolezen	Baker, ceruloplazmin

IgG: imunoglobulin G; IgM: imunoglobulin M; IgA: imunoglobulin A; EBV: Epstein-Barr virus, CMV: citomegalovirus; HSV: herpes simpleks virus.

čnost (1, 3, 4). Ob obravnavi holestatske jetrne okvare ima pomembno vlogo slikovna diagnostika žolčnih vodov. Če le-ta ne pokaže razširitve žolčnih vodov, potem razmišljamo o intrahepatičnih vzrokih holestaze in jetrne

okvare. Ob razširjenih žolčnih vodih diagnostiko usmerimo v iskanje obstruktivnega vzroka, ki onemogoča iztok žolča. Vzroki holestaze so naštet v spodnji preglednici (preglednica 3).

Preglednica 3: Vzroki holestaze (1)

Table 3: Causes of cholestasis (1)

Vzroki intrahepatične holestaze:	Vzroki ekstrahepatične holestaze:
<ul style="list-style-type: none"> • Cistična fibroza, progresivna družinska intrahepatična holestaza, benigna rekurentna intrahepatična holestaza • Granulomatozne bolezni jeter (tuberkuloza, brucele, sarkoidoza) • Infiltrativne bolezni (amiloidoza, limfom) • Maligne bolezni (jetrno-celični karcinom, metastaze ...) • Primarni biliarni holangitis in primarni sklerozantni holangitis • Reakcija presadka proti gostitelju • Sepsa • Virusni hepatitisi (A-E, EBV, CMV) • Zdravila 	<p><i>Intrinzični:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Avtoimuni IgG4 holangitis, primarni sklerozantni holangitis • Holedoholitiza • Maligne bolezni (karcinom ampule, holangiokarcinom) • Okužbe (AIDS holangiopatija, askariaza) <p><i>Ekstrinzični:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Maligne bolezni (žolčnika, pankreasa, metastaze) • Pankreatična psevdociста • Pankreatitis

IgG4: imunoglobulin IgG tip 4; EBV: Epstein-Barr virus, CMV: citomegalovirus, AIDS: sindrom pridobljene imunske pomanjkljivosti.

7 INDIREKTNA HIPERBILIRUBINEMIJA

Indirektna ali nekonjugirana hiperbilirubinemija je lahko posledica prirojene ali pridobljene okvare v jetrnem privzemu ali konjugaciji bilirubina. Nivo indirektna hiperbilirubinemije je neposredno povezan s sposobnostjo konjugacije encima glukuronil transferaze. Ta sposobnost je lahko okrnjena zaradi genetskih ali okoljskih dejavnikov. Najpogostejši genetski vzrok je Gilbertov sindrom, s prevalenco okoli 5–10 %. Je popolnoma benigno stanje, ki ne zahteva dodatnih diagnostično-terapevtskih ukrepov (9). Zdravila ki lahko povzročajo indirektno hiperbilirubinemijo, so večje količine salicilatov, dolgo delujoči sulfonamidi, indinavir, ciklosporin, novobiocin, atazanavir, amitrriptilin, ketokonazol (1).

Indirektna hiperbilirubinemija je lahko tudi posledica povečane tvorbe bilirubina. Najpogostejši vzroki za povečano tvorbo bilirubina so hemoliza, resorpcija hematoma ali neučinkovita eritropoeza (6).

8 BOLEZEN JETER MODERNE DOBE: NEALKOHOLNA ZAMAŠČENOST JETER

Nealkoholna zamaščenost jeter (angl. *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*; NAFLD) je v zahodnem svetu najpogostejša bolezen jeter. Globalna prevalenca je ocenjena na 17–46 % (2, 10). Nastane kot posledica prehranjevanja z živili z visoko vsebnostjo ogljikovih hidratov, sedentarnega načina življenja, genetskih predispozicij. V večini primerov so NAFLD pridružene bolezni iz spektra metaboličnega sindroma: debelost, arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen in dislipidemija. Ugotavljamo jo tudi pri 7 % odraslih brez pridruženega metaboličnega sindroma. Za diagnozo NAFLD moramo potrditi zamaščenost (steatozo) jeter s slikovno diagnostiko ali z biopsijo ter izključiti druge vzroke (alkohol, zdravila). Meja vnosa alkohola, da jetrno okvaro še štejemo med nealkoholno zamaščenost jeter, je 30 g alkohola dnevno za moške in 20 g za ženske. Za oceno prognoze je pomembna ocena fibroze. Uporabljamo posebne točkovnike (NAFLD fibrosis score (NFS) in Fibrosis-4 (FIB-4)) ter ultrazvočno elastografijo (2, 10).

9 ANAMNEZA IN KLINIČNI PREGLED

Jetrne bolezni so na začetku klinično neme in največkrat jih odkrijemo ob rutinskih laboratorijskih kontrolah, kjer opažamo patološke jetrne teste. Pri obravnavi bolnika s patološkimi jetrnimi testi lahko ogromno podatkov pridobimo že s samo anamnezo. Iz družinske anamneze lahko pridobimo podatek o pomanjkanju alfa1-antitripsina, dedni hemokromatozi in Wilsonovi bolezni, prisotnosti pridruženih avtoimunih bolezni. Prisotnost metaboličnega sindroma je povezana z nealkoholno zamaščenostjo jeter (NAFLD) (10). V usmerjeni anamnezi vprašamo po utrujenosti, splošni oslabelosti, hujšanju, izgubi mišične mase, otekanju trebuha, otekanju goleni, srbeči koži. Pomembna je anamneza uživanja zdravil (paracetamol, antibiotiki, hormoni) in prehranskih dopolnil, pripravkov alternativne medicine, zdravilnih rastlin in drog. Povprašamo po količini popitih meric alkohola dnevno oz. tedensko. Ob sumu na okužbo z virusnim hepatitisom je pomembna epidemiološka anamneza: tvegani spolni odnosi, potovanja, vbrizgavanje prepovedanih drog, tetovaže, prejem transfuzije, uživanje hrane dvomljive kakovosti, delo z živalmi. Pri telesnem pregledu smo posebej pozorni na zlatenico, hiperpigmentacijo kože, ksantome, palmarni eritem, hepatomegalijo. Zlatenica in hepaticna encefalopatija lahko nakazujeta akutno jetrno odpoved. Mišična atrofija, ascites, portokavalne anastomoze, pajkasti nesusi, splenomegalija so značilni za razvito cirozo jeter (6).

10 SLIKOVNA DIAGNOSTIKA

Slikovne preiskave so sestavni del diagnostičnega postopka obravnave bolnika s povišanimi jetrnimi testi. Na voljo so ultrazvok trebuha in jeter, ultrazvočna elastografija, ultrazvok s kontrastom, računalniška tomografija s kontrastom, magnetna resonanca jeter itd. (1). Ustreznost slikovne preiskave določi diagnostik glede na simptomatiko in klinični sum bolezni.

11 BIOPSIJA JETER

Biopsija jeter je invazivna metoda, s katero pridobimo patohistološki vzorec jetrnega tkiva, iz katerega lahko opre-



delimo tip in stopnjo jetrne okvare in fibroze. Indikacije za biopsijo so: diagnostična obravnava fokalnih ali difuznih sprememb, parenhimske bolezni, nepojasnjeni kronično povišani jetrni testi, vročina nejasnega izvora, ocena stopnje parenhimske bolezni jeter. V diagnostiki parenhimske jetrne bolezni je biopsija ustrezna pri sumu na avtoimuni hepatitis, sindrome prekrivanja, nealkoholni steatohepatitis (NASH), z zdravili povzročeno jetrno okvaro. Pri boleznih, kot so hemokromatoza, Wilsonova bolezen, primarni biliarni holangitis ali primarni sklerozantni holangitis, je biopsija jeter za postavitev diagnoze potrebna le v redkih primerih, ko neinvazivne preiskave niso povedne (11).

12 ZAKLJUČEK

Kljub številnim boleznim, ki se kažejo s povišanimi jetrnimi testi, lahko z dobro stopenjsko diagnostiko po preprostih algoritmičnih pridemo do prave diagnoze. Za pravilno in ustrezno obravnavo je zato ključnega pomena, da dobro poznamo pomen in vlogo teh izvidov. Glede na veliko število bolezni, ki posredno ali neposredno vplivajo na jetrne teste, pa interpretacija in ustrezna diagnostika večkrat predstavljata izziv za zdravnika. Glede na britansko študijo BALLETS je na primer le pri 5 % pacientov s patološkimi jetrnimi testi na primarnem nivoju bila kasneje dokazana specifična bolezen jeter. (12). Blago povišanje jetrnih testov pri asimptomatskih pacientih lahko varno ambulantno spremljamo in postopno izvedemo diagnostične preiskave. Pri večini teh pacientov gre za nealkoholno zamaščenost jeter, katere prevalenca je v porastu. Takojšnjo obravnavo potrebujejo bolniki z izrazito povišanimi jetrnimi testi, z akutnim pojavom zlatenice in znaki zmanjšane jetrne funkcije.

13 LITERATURA

1. Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 10th edition, Philadelphia: Saunders/Elsevier 2016; Chapter 73 Liver Chemistry and Function tests, 1243-53.*
2. Marchesini G., et al. *EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease, Journal of Hepatology 2016, vol. 64; 1388-1402*
3. Friedman L.S., *Liver biochemical tests that detect injury to hepatocytes, V: UpToDate.com [online]. (2019) Dostopno na: <https://www.uptodate.com/contents/liver-biochemical-tests-that-detect-injury-to-hepatocytes>*
4. Friedman L.S., *Approach to the patient with abnormal liver biochemistry and function tests V: UpToDate.com [online]. (2019) Dostopno na: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-abnormal-liver-biochemical-and-function-tests>*
5. Friedman L.S., *Tests of the liver's biosynthetic capacity (eg, albumin, coagulation factors, prothrombin time), V: UpToDate.com [online]. (2018) Dostopno na: https://www.uptodate.com/contents/tests-of-the-livers-biosynthetic-capacity-eg-albumin-coagulation-factors-prothrombin-time?search=coagulation%20factors&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1*
6. Košnik M., Štajer D., Blinc A., et al. *Interna medicina Interna medicina 5. izd. - Ljubljana: Medicinska fakulteta, Slovensko zdravniško društvo, Buča, 2018. Poglavje 4, Bolezni prebavil, 631-36.*
7. Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 10th edition, Philadelphia: Saunders/Elsevier 2016; Chapter 95 Acute liver failure, 1591-1601.*
8. Wendon J., et al. *EASL Clinical Practical guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure, Journal of Hepatology 2017, vol. 66; 1047-1081*
9. Štepec S. *Patološki jetrni testi, Gastroenterolog 2013, supplement 1; 80-89*
10. Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 10th edition, Philadelphia: Saunders/Elsevier 2016; Chapter 87 Nonalcoholic fatty liver disease, 1428-40.*
11. Bravo A., et al, *Approach to liver biopsy V: UpToDate.com [online]. (2019) Dostopno na: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-liver-biopsy>*
12. Lilford R.J., Bentham L., Girling A., et al. *Birmingham and Labeth Liver Evaluation Testing Strategies (BALLETS): a prospective cohort study, Health Technology Assessment 2013; Vol. 17: No. 28*

CIROZA JETER

LIVER CIRRHOSIS

AVTOR / AUTHOR:

Katja Novak dr. med., spec.

UKC Ljubljana, KO za gastroenterologijo,
Japljeva 2, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: katja.novak@kclj.si

1 UVOD

Jetrna ciroza je končna stopnja jetrne okvare in je posledica številnih kroničnih jetrnih bolezni. Za jetrno cirozo je značilen fibrotični preustroj normalnega jetrnega parenhima z vzliščasto regeneracijo in pomeni ireverzibilno okvaro organa. Epidemioloških podatkov o prevalenci ciroze nimamo. V Evropi je jetrna ciroza kot vzrok smrti na 4. mestu, globalno pa na 14. mestu po pogostosti. V državah zahodnega dela sveta je najpogostejši vzrok alkoholna bolezen jeter, sledi nealkoholna zamaščenost jeter pri metaboličnem sindromu (1). V Aziji in podsaharski Afriki pa sta najpogostejša vzroka kronični hepatitis B in C. Drugi vzroki so redkejši. Ciroza jeter se razvije hitreje, če je prisotnih več kroničnih jetrnih bolezni istočasno.

1.1 GLAVNI VZROKI ZA JETRNO CIROZO

Preglednica 1: Glavni vzroki za jetrno cirozo (1).

Table 1: The main causes of liver cirrhosis (1).

posthepatitična	kronični virusni hepatitis B, C, D, avtoimunski hepatitis
alkoholna bolezen jeter	
metabolni vzroki	nealkoholna zamaščenost jeter, hemokromatoza, Wilsonova bolezen, pomanjkanje alfa-1 antitripsina
holestatične bolezni jeter	primarni biliarni holangitis, primarni sklerozirajoči holangitis, sindrom izginevanja žolčnih vodov, sekundarna biliarna ciroza
motnje v krvnem obtoku	sindrom Budd-Chiari, sindrom obstrukcije sinusoidov, kardialna ciroza
povzročena z zdravili	metotreksat, amiodaron, tamoksifen

POVZETEK

Jetrna ciroza je končna stopnja jetrne okvare in je posledica številnih kroničnih jetrnih bolezni. V Sloveniji je najpogosteje posledica škodljivega uživanja alkoholnih pijač. V začetni fazi so bolniki asimptomatski, z napredovanjem in poslabšanjem jetrne funkcije se pojavijo simptomi in zapleti, najpogostejši so: ascites, krvavitve iz varic, hepatična encefalopatija, spontani bakterijski peritonitis, jetnocelični rak. Specifičnega zdravljenja ne poznamo. Vzročno zdravljenje kronične jetrne bolezni je pomembno za preprečevanje poslabšanja delovanja jeter. Edino učinkovito zdravljenje jetrne ciroze je presaditev jeter.

KLJUČNE BESEDE:

ciroza, alkoholna bolezen jeter, ascites, krvavitve iz varic, hepatična encefalopatija

ABSTRACT

Liver cirrhosis is the end stage of various chronic liver diseases. In Slovenia the most common etiology of liver cirrhosis is alcoholic liver disease. At first patients are in compensated asymptomatic stage of the disease. In advanced stages of cirrhosis decompensation occur and patients develop symptoms and complications which correlate with progressive worsening of liver function. The most common complications are ascites, variceal bleeding, hepatic encephalopathy, spontaneous bacterial peritonitis, hepatocellular carcinoma. Identifying and treating the cause of chronic liver disease prevents decompensation of cirrhosis. So far, the only successful treatment of liver cirrhosis is liver transplantation.

KEY WORDS:

cirrhosis, alcoholic liver disease, ascites, variceal bleeding, hepatic encephalopathy



2 PATOGENEZA

Neodvisno od vzroka za kronično jetrno bolezen je reakcija jetrnega parenhima na poškodbo enaka. Propadu jetrnih celic sledijo procesi brazgotinjenja (*fibroze*) z regeneracijo parenhima v vozličke (*pseudonodule*), ki postopno spremenijo arhitekturno zgradbo jetrnega parenhima, da govorimo o cirotičnem preustroju jeter. Glavna posledica je sprememba v krvnem pretoku skozi jetra s povečanjem upora v venskem obtoku in nastankom portalne hipertenzije s posledičnimi zapleti. Portalna hipertenzija je trajno zvišanje tlaka v veni porte. Z zmanjšanjem mase delujočih jetrnih celic so pomembno okrnjene različne funkcije jeter, kar se izrazi z različnimi laboratorijskimi spremembami. Med drugim se razvije moteno izločanje bilirubina in znižanje sinteze proteinov, zlasti albumina. Govorimo o poslabšanem delovanju cirotičnih jeter (1).

3 KLINIČNA SLIKA

V začetni kompenzirani fazi jetrne ciroze so običajno bolniki asimptomatski in nimajo tipične klinične slike. Postopno se pridružijo nespecifični splošni simptomi s slabšim počutjem, utrujenostjo in slabšim apetitom. Z napredovanjem ciroze in slabšanjem jetrne funkcije pa bolniki razvijejo značilne simptome in znake. Na koži prsnega koša in hrbta odkrijemo pajkaste nevuse, po okončinah številne podkožne hematome, prosevanje podkožnih ven na trebuhu, poraščenost kože je slabša, na rokah ugotovimo palmarni eritem in kontrakturo dlanske aponevroze, otipamo povečanje obušesnih žlez. Pojavijo se endokrinološke motnje s feminizacijo moških in z motnjami menstrualnega ciklusa in plodnosti žensk. Ko se pojavi zlatenica ter otekanje v noge in trebuh, govorimo o dekompenzaciji jetrne ciroze, ki poteka z zapleti. V pozni fazi se izrazito poslabša še prehranski status bolnika z izgubo skeletne mišične mase (cirotična sarkopenija), kar se kaže z atrofijo miškulature okončin (1).

4 DIAGNOSTIČNI POSTOPKI

V anamnezi pridobimo podatke glede uživanja alkoholnih pijač. Z laboratorijskimi preiskavami pri bolnikih ocenimo

funkcijo jeter ter poskusimo vzročno opredeliti jetrno okvaro. Pri vseh bolnikih opravimo slikovno diagnostiko z ultrazvočnim pregledom trebušnih organov, lahko računalniško ali magnetno resonančno tomografijo, in endoskopijo zgornjih prebavil za izključitev varic. Zlati standard za postavitev diagnoze je biopsija jeter s patohistološkim izvidom. V zadnjih letih imamo na voljo neinvazivne ultrazvočne metode ugotavljanja fibroze, kot sta elastografija in FibroScan (1).

5 PROGNOZA

Glede na izvide preiskav jetrno cirozo opredelimo v prognostične stadije po Child-Pugh klasifikaciji. Klasifikacija temelji na točkovanju laboratorijskih in kliničnih parametrov ter opredeli cirozo v 3 stadije: Child-Pugh A, B in C (Preglednica 2). Stadij A ima seštevek točk 5–6, pomeni kompenzirano cirozo s 100-% 1-letnim preživetjem in 85-% 2-letnim preživetjem. Stadij B ima seštevek točk 7–9, pomeni pomembno slabšo jetrno funkcijo z 81-% 1-letnim preživetjem in 57-% 2-letnim preživetjem. Stadij C ima seštevek točk 10–15, pomeni dekompenzirano cirozo s 45-% 1-letnim preživetjem in 35-% 2-letnim preživetjem (1).

Uporabljamo tudi druge bolj zapletene prognostične modele, kot je npr. MELD (*ang. Model for End Stage Liver Disease*), ki temelji na koncentraciji bilirubina, koncentraciji kreatinina ter INR in ga uporabljamo za razvrščanje bolnikov na čakalni listi za zdravljenje s presaditvijo jeter. Kompenzirana ciroza napreduje v dekompenzirano pri 5–7 % bolnikov na leto (2). Dekompenzirana jetrna ciroza pa je bolezen celotnega organizma z moteno funkcijo številnih organov. Povprečno preživetje se zniža z 12 let pri kompenzirani na 2 leti pri dekompenzirani cirozi (3).

6 ZDRAVLJENJE JETRNE CIROZE

Specifičnega zdravljenja jetrne ciroze ne poznamo. Bistveno je, da ugotovimo vzrok kronične jetrne okvare in ga odstranimo oz. zdravimo. Tako lahko zaustavimo napredovanje ciroze. Simptome in zaplete ciroze zdravimo enako ne glede na vzrok. Bolniki s Child-Pugh jetrno cirozo stadija

Preglednica 2: Klasifikacija ciroze po Child-Pugh (1).

Table 2: The Child-Pugh classification for liver cirrhosis (1).

parameter	1 točka	2 točki	3 točke
bilirubin (mmol/l)	< 34	34–51	> 51
albumin (g/l)	> 35	28–35	< 28
ascites	odsoten	zmeren, z zdravili obvladljiv	tesen refraktarni ascites
INR	< 1,7	1,7–2,3	> 2,3
hepatična encefalopatija	odsotna	stadij 1–2	stadij 3–4

B z zapleti so kandidati za zdravljenje s presaditvijo jeter, kar je danes edino učinkovito zdravljenje.

Bolnike z jetrno cirozo redno spremljamo s kliničnim pregledom, laboratorijsko oceno funkcije jeter in ultrazvokom jeter vsakih 6 mesecev (1, 2).

soli z izogibanjem industrijsko pripravljene hrani in dosoljevanju. Dnevni vnos natrija naj bi bil med 80–12 mmol/dan, kar je približno 5–6 g soli. Minimalno slane diete poslabšajo prehranjenost bolnika. Omejitev vnosa tekočine na 1–1,5 l/dan je potrebna le pri znižanem serumskem natriju (2).

7 ZAPLETI JETRNE CIROZE

7.1 ASCITES

Ascites je prosta tekočina v peritonealnem prostoru v trebuhu. Pojavi se pri 5–10% bolnikov s kompenzirano cirozo na leto (1). Vzrok za nastanek je povišan hidrostatski tlak v sklopu portalne hipertenzije in znižan onkotski tlak zaradi znižane serumske koncentracije albuminov. Pojav ascitesa povzroči hemodinamske spremembe v trebuhu z vazodilatacijo žilja, s čimer se zniža efektivni cirkulatorni volumen, to aktivira os renin-angiotenzin-aldosteron in povzroči zadrževanje natrija v ledvicah. Posledica je zadrževanje vode, kar vzdržuje ascites. Klinično se znaki zadrževanja tekočine v trebuhu pokažejo pri 500 ml. Vsem bolnikom opravimo diagnostično punkcijo, s katero natančneje opredelimo ascites. Ascites zdravimo z diuretiki, začnemo s spironolaktonom 100 mg/dan do največ 400 mg/dan. Dodamo furosemid 40 mg/dan do največ 160 mg/dan (2). Ko se pojavi tesen ascites z napeto trebušno steno, opravimo razbremenilno izpraznilno punkcijo. Po posegu in odstranitvi več kot 5 l ascitesa nadomeščamo bolnikom albumine intravensko; 6–8 g/l odstranjenega ascitesa. Izpraznilne punkcije in diuretično zdravljenje povečajo možnost poslabšanja delovanja ledvic, zato so potrebne dodatne laboratorijske kontrole. Diuretike ukinemo, če je serumski natrij nižji od 125 mmol/l. Bolnikom svetujemo omejitev

7.2 SPONTANI BAKTERIJSKI PERITONITIS

Bolniki z jetrno cirozo so zaradi znižane sintetske funkcije jeter imunsko oslabiljeni in imajo na splošno pogostejše okužbe, ki so najpomembnejši vzrok umrljivosti teh bolnikov. Zaradi portalne hipertenzije, ki povzroča edem sluznice črevesa, je črevesna bariera okvarjena, zato bakterije in njihovi presnovki iz lumna črevesa prosto preidejo v ascites. Pojavi se pri približno četrtini bolnikov z jetrno cirozo. Diagnozo postavimo s punkcijo ascitesa, v katerem so značilno povišani levkociti in nevtrofilci. Najpogostejši povzročitelji so gramnegativne enterobakterije. Klinična slika običajno ni značilna, poslabša se funkcija jeter z zlatenico, pogosti so sočasni drugi zapleti, kot je hepatična encefalopatija. Zdravljenje poteka v bolnišnici, smrtnost je 20–30-odstotna predvsem zaradi razvoja odpovedi ledvic (hepatorenalni sindrom) (1). Zdravimo intravensko z antibiotiki cefalosporini 3. generacije 7 dni in albumini. Ponovitve preprečujemo z antibiotično zaščito z norfloksacinom 400 mg/dan dokler je prisoten ascites oz. do presaditve jeter (2).

7.3 KRVAVITVE IZ VARIC

Pri bolnikih z jetrno cirozo nastanejo varice, to so patološki žilni obvodni med portalnim in sistemskim venskim obtokom, ko razlika tlakov med portalno veno in veno kavo preseže 10 mmHg (normalno 3–5 mmHg). Najpogostejše so podsluznične varice v požiralniku in želodcu. Bolniki z jetrno ci-



rozo opravljajo redne endoskopske preglede zgornjih prebavil na 2–3 leta za ugotavljanje varic. Krvavitev iz varic je najresnejši zaplet portalne hipertenzije, ki takoj ogrozi bolnikovo življenje. Je vzrok smrti pri tretjini bolnikov s cirozo, 15 % bolnikov z endoskopsko ocenjenimi velikimi varicami zakrvavi na leto. Enoletno preživetje po krvavitvi je 43 % (1). Krvavitev iz varic je najpogostejša krvavitev iz zgornjih prebavil in se kaže z bruhanjem sveže krvi (hematemeza). Zdravljenje akutne krvavitve je endoskopsko z vbrizganjem tkivnega adhezivnega sredstva ali postavitvijo ligatur ter z vazoaktivnimi zdravili iz skupine analogi somatostatina. Ob krvavitvi iz prebavil je zaradi prisotnosti krvi okrnjena črevesna bariera, posledično se lahko razvije spontani bakterijski peritonitis. Slednjega preprečujemo z amoksicilinom s klavulansko kislino 875mg/125mg/12h/dan 7 dni. Ponavljanje krvavitve preprečujemo z zdravili, ki znižujejo portalni venski tlak, to so neselektivni antagonist receptorjev beta. Uporabljamo propranolol 3 x 20 mg/dan ali 2 x 40 mg/dan ter karvedilol 3,125 mg/12h–6,25 mg/12h/dan (1). Večje odmerke bolniki redkeje dobro prenašajo. Cilj zdravljenja je znižati srčno frekvenco na manj kot 60/minuto (2).

7.4 HEPATIČNA ENCEFALOPATIJA

Eden najbolj značilnih simptomov dekompenzirane ciroze je reverzibilna encefalopatija, ki je posledica metabolnih motenj pri bolnikih s cirozo. Prevalenca je 30–40 %. Dvoletno preživetje je ocenjeno na manj kot 50 % (1). Povezana je s stopnjo jetrne okvare in prisotnostjo obvodnih žilnih povezav med portalnim in venskim obtokom. Glavni nevrotoksin je amonijak, ki je značilno povišan v krvi bolnikov, vendar pa nivo ne korelira s klinično sliko. Amonijak iz prebavil se v cirotičnih jetrih ne presnovi, preko sistemske cirkulacije doseže možgane, v katerih skupaj z drugimi dejavniki, povzročata encefalopatijo. K sprožilnim dogodkom sodijo okužbe, krvavitev iz varic, dehidracija, elektrolitske motnje, sedativi in zaprtje. Klinična slika je v začetku komaj zaznavna z motnjami koncentracije, motnjami spanja in psihomotorno upočasnjenostjo. Ko napreduje, se bolniki osebno spremenijo, so razdražljivi, sledi izguba časovne in prostorske orientacije ter motnje zavesti od somnolence do kome. Hepatična encefalopatija je lahko akutna ob poslabšanjih jetrne funkcije pri pojavu drugih zapletov ciroze ali kronična pri dekompenzirani cirozi. Akutno hepaticno encefalopatijo zdravimo z odstranjevanjem sprožilnega dejavnika in zniževanjem absorpcije amonijaka v črevesu. Bolnike klistiramo oz. zdravimo z laktulozo v individualno prilagojenem odmerku, da odvajajo 2 mehki stolici na dan. Akutna poslabšanja kronične hepaticne encefalo-

patije preprečujemo še z antibiotikom rifaksimonom v običajnem odmerku 550 mg/12h/dan do izboljšanja jetrne funkcije oz. do presaditve jeter (1, 4). Omejitev beljakovin v prehrani ni potrebna, svetujemo pa uživanje več rastlinskih beljakovin, ker se pri presnovi sprosti manj amonijaka (4).

7.5 JETRNOCELIČNI RAK

Jetrcelični rak (*hepatocelularni karcinom, HCC*) predstavlja več kot 85 % primarnih jetrnih tumorjev in se razvije v cirotičnih jetrih. HCC je na 5. mestu po pogostosti raka na svetu in na 3. mestu po vzroku za smrt zaradi raka. Pri vseh bolnikih z jetrno cirozo izvajamo redno presejalno testiranje z rednimi ultrazvočnimi pregledi jeter vsakih 6 mesecev. Za zamejitev bolezni in način zdravljenja uporabljamo klasifikacijo BCLC (*ang. Barcelona Clinic Liver Cancer*) (5).

7.6 DRUGI ZAPLETI

Bolniki z jetrno cirozo razvijejo še druge značilne zaplete na številnih organih. Ledvice so lahko okvarjene v sklopu hepatorenalnega sindroma, pljuča s hepatopulmonalnim sindromom, hepaticnim plevralnim izlivom in portopulmonalno hipertenzijo. Spremenjeno je strjevanje krvi zaradi motene sinteze koagulacijskih faktorjev. Razvije se lahko cirotična kardiomiopatija, nevrološka simptomatika in endokrinološke motnje. Bolniki s cirozo so imunsko oslabljeni in pogosteje zbolevajo za okužbami, kot sta pljučnica in okužba sečil (1,2).

8 ALKOHOLNA BOLEZEN JETER

Prekomerno uživanje alkohola je v različnih okoljih najpomembnejši vzrok jetrne ciroze. Alkoholna jetrna okvara poteka stopenjsko. Klinično in laboratorijsko se v začetku izrazi le kot jetrna zamaščenost z minimalnim porastom jetrnih encimov, v končni stopnji pa z znaki dekompenzirane jetrne ciroze z zapleti.

Jetrna okvara, ki je posledica škodljivega uživanja alkoholnih pijač, je po oceni Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) iz leta 2014 vzrok za 50 % vseh jetrnih ciroz (6). Prekomerno uživanje alkohola je eden glavnih dejavnikov tveganja za številne bolezni. Količinsko se šteje za škodljivo uživanje več kot 20 g alkohola na dan pri ženskah in več kot 30 g na dan pri moških (7). Alkohol je neposredno tok-

sičen za jetra, vendar pa na nastanek jetrne okvare vplivajo tudi genetski dejavniki in dejavniki okolja. Med genetskimi dejavniki so pomembni polimorfizmi genov za encime metabolizma alkohola, genetsko je pogojeno tudi kopičenje maščob v hepatocitih, imunski odziv na oksidativni stres in procesi fibroze jeter. Med dejavniki iz okolja so najpomembnejši kajenje, povišana telesna teža ter sočasno pridružene druge kronične jetrne bolezni, kot so nealkoholna zamaščenost jeter v sklopu metaboličnega sindroma, virusni hepatitis in hemokromatoza (6,7).

8.1 PATOGENEZA ALKOHOLNE JETRNE OKVARE

Alkohol se v hepatocitih oksidira v acetaldehid z alkoholno dehidrogenazo preko mikrosomskega etanol oksidirajočega sistema ter preko peroksisomskih katalaz. Celični in molekularni mehanizmi jetrne okvare niso docela razjasnjeni. Prva reakcija v hepatocitih je motena oksidacija lipidov s posledičnim povečanim kopičenjem v hepatocitih. Temu sledi z acetaldehidom sprožen oksidativni stres s poškodbo in propadanjem hepatocitov, ki aktivira vnetni odziv in fibrogenozo. To vodi v postopen fibrotičen preustroj jeter v končno stopnjo – cirozo (6).

8.2 NARAVNI POTEK

Nastanek jetrne okvare je odvisen od količine zaužitega alkohola. 80–90 % ljudi, ki prekomerno uživajo alkohol, ima enostavno zamaščenost oz. steatozo jeter in pomeni kopičenje maščob v hepatocitih. Pri 20–40 % ljudi se v nadaljevanju razvije vnetje v jetrnem parenhimu, govorimo o alkoholnem statohepatitisu, ki mu sledijo procesi fibroze oz. brazgotinjenje s tvorbo pseudonodulov in to postopno pri približno 10 % ljudi vodi v cirotični preustroj jetrnega parenhima. Alkoholni hepatitis je lahko blage oblike ali poteka s klinično sliko akutne jetrne odpovedi ter se lahko razvije tudi v že cirotičnih jetrih. Ciroza jeter se razvije v 5–7 letih pri stalnih pivcih, ki v povprečju popijejo vsaj 40–60 g alkohola na dan (7).

8.3 KLINIČNA SLIKA IN DIAGNOZA

Bolniki so v začetnih stadijih alkoholne bolezni jeter brez simptomov. Za diagnozo je nujen podatek glede uživanja količine alkoholnih pijač. Pri steatozi lahko zatipamo povečana jetra, v laboratorijskih izvidih sta značilno povišani jetrni transaminazi (aspartatna bolj kot alaninska, AST : ALT

je 2 : 1), gamaglutamilna transferaza (GGT) ter MCV (povprečni volumen eritrocitov). Pri alkoholnem hepatitisu so bolniki zlatenični, slabega počutja in brez apetita. V laboratorijskih izvidih so poleg povišanega serumskega bilirubina in malo povišanih transaminaz, povišani še vnetni parametri. Lahko se razvije akutna jetrna odpoved z jetrno komo. Alkoholna jetrne ciroza se kaže enako kot druge vrste ciroze (6).

8.4 ZDRAVLJENJE

Za zdravljenje je nujna abstinenca alkoholnih pijač. Bolnike usmerimo k psihiatru alkoholologu za zdravljenje odvisnosti. Abstinenčni sindrom zdravimo s klonetiazolom in z benzodiazepini (diazepam, lorazepam) največ 10–14 dni. Bolnike z alkoholnim hepatitisom običajno obravnavamo bolnišnično. Blažje oblike zdravimo podporno s tekočinami, dodamo enteralno prehrano ter vitamine skupine B. Težje oblike z znaki akutne jetrne odpovedi lahko zdravimo s sistemskimi kortikosteroidi (metilprednizolon 32–40 mg/dan), možna je tudi kombinacija z N-acetil cisteinom 100 mg/kg TT intravensko 5 dni (7). Zdravljenje s kortikosteroidi spremljamo s točkovalniki. V primeru, da ni izboljšanja parametrov jetrne funkcije, zdravljenje s kortikosteroidi po 7. dneh ukinemo. V Sloveniji in državah Eurotransplanta akutna jetrna odpoved zaradi alkoholnega hepatitisa ni indikacija za urgentno presaditev jeter (6). Alkoholna steatoza jeter in steatohepatitis se ob trajanju abstinence od 6 do 12 mesecev popolnoma popravita. Alkoholno jetrno cirozo zdravimo kot ciroze drugih vzrokov. Z abstinenco bolniki z že razvito cirozo jeter zmanjšajo verjetnost pojavljanja zapletov, kar pomembno podaljša njihovo preživetje. Bolniki z dekompenzirano cirozo z zapleti so kandidati za zdravljenje s presaditvijo jeter, če abstinirajo vsaj 6 mesecev, so vključeni v organizirane programe zdravljenja odvisnosti in imajo pozitivno mnenje s strani kliničnega psihologa in psihiatra alkoholologa.

9 SKLEP

Ciroza jeter kot končna posledica različnih kroničnih jetrnih bolezni je zelo kompleksna bolezen, ki prizadene več organskih sistemov. Bolniki večkrat potrebujejo multidisciplinarno obravnavo. V začetnem stadiju bolezni je kvaliteta življenja bolnikov še sorazmerno normalna, v napredovalih



stadijih pa se lahko pojavljajo zapleti, ki pogosto zahtevajo dražje bolnišnično zdravljenje, kar pomembno poslabša njihovo kvaliteto življenja. Bolniki so pogosteje delanezmožni in posledično imajo slabši ekonomski in socialni status. Edino učinkovito zdravljenje jetrne ciroze s presaditvijo jeter je ravno tako zapleteno, zahteva dosmrtno spremljanje v zdravstveni ustanovi in je povezano z visokimi stroški. Ciroza jeter tako iz različnih vidikov predstavlja pomemben javnozdravstveni problem.

10 LITERATURA

1. Štabuc B, Drnovšek J. Jetrna ciroza. In: Košnik M, Štajer D, editors. *Interna medicina – 5 izd.* Ljubljana: Medicinska fakulteta: Slovensko zdravniško društvo: Buča, 2018: 648-662.
2. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis.* *J Hepatol* 2018 Aug;69(2):406-460.
3. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. *Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies.* *J Hepatol* 2006;44:217-231.
4. American Association for the Study of Liver Diseases; European Association for the Study of the Liver. *Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases.* *J Hepatol.* 2014 Sep;61(3):642-59.
5. Štabuc B. *Jetrni tumorji.* In: Košnik M, Štajer D, editors. *Interna medicina – 5 izd.* Ljubljana: Medicinska fakulteta: Slovensko zdravniško društvo: Buča, 2018: 690-697.
6. Novak K. *Alkoholna jetrna bolezen.* In: Košnik M, Štajer D, editors. *Interna medicina – 5 izd.* Ljubljana: Medicinska fakulteta: Slovensko zdravniško društvo: Buča, 2018:646-648.
7. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease.* *J Hepatol.* 2018 Jul;69(1):154-181.

VIRUSNI HEPATITIS

VIRAL HEPATITIS

AVTOR / AUTHOR:

prof. dr. Mojca Matičič, dr. med.^{1,2}

¹ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja,
UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1525 Ljubljana

² Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani,
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: mojca.maticic@kclj.si.

1 UVOD

Virusni hepatitis je primarno bolezen jeter, ki jo povzroča okužba s hepatotropnimi virusi. V svetu predstavlja pomemben javnozdravstveni problem z visokim deležem zbolelosti in umrljivosti. Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) je leta 2015 število smrti zaradi virusnih hepatitisov v svetu z 1,4 milijona umrlih preseglo število smrti zaradi HIV/aidsa, tuberkuloze in malarije (1). Poznamo pet glavnih povzročiteljev, t. i. primarnih virusov hepatitisa: viruse hepatitis A, B, C, D in E (HAV, HBV, HCV, HDV in HEV). Potek akutnega virusnega hepatitisa je večinoma enak ne glede na povzročitelja, kronična okužba, ki jo lahko povzročijo HBV, HCV in HDV, pa lahko privede do kroničnega vnetja jeter in življenjeogrožajočih posledic (2). Kronični hepatitis C lahko uspešno pozdravimo, hepatitis B pa uspešno obvladujemo. Hepatitis A in hepatitis B, posledično pa tudi hepatitis D, lahko učinkovito preprečujemo s cepljenjem. Uspešno zdravljenje in preprečevanje virusnih hepatitisov sta leta 2016 spodbudila Svetovno zdravstveno organizacijo (SZO) k postavitvi prve globalne strategije za eliminacijo virusnega hepatitis A kot javnozdravstvenega problema do leta 2030 (3).

POVZETEK

Okužba z virusi hepatitis A, B, C, D in E (HAV, HBV, HCV, HDV in HEV) predstavlja enega pomembnih vzrokov za obolenja jeter in pomemben javnozdravstveni problem v svetu z visoko umrljivostjo, ki presega število smrti zaradi aidsa. Poznamo pet glavnih primarnih virusov hepatitis A, B, C, D in E (HAV, HBV, HCV, HDV in HEV). Potek akutnega virusnega hepatitis A je večinoma enak ne glede na povzročitelja, HBV, HCV in HDV pa lahko povzročijo kronično okužbo, ki lahko privede do kroničnega vnetja jeter s cirozo, odpovedjo delovanja jeter in primarnega jetroceličnega karcinoma. Kronični hepatitis C lahko uspešno pozdravimo z na virus neposredno delujočimi učinkovinami. Hepatitis B ni ozdravljiv, ga pa lahko uspešno obvladujemo z nukleotidnimi ali nukleozidnimi zaviralci, v določenih primerih tudi z interferonom alfa. Hepatitis A in hepatitis B, posledično pa tudi hepatitis D, lahko učinkovito preprečujemo s cepljenjem. Uspešno zdravljenje in preprečevanje virusnih hepatitisov sta leta 2016 spodbudila Svetovno zdravstveno organizacijo k postavitvi prve globalne strategije za eliminacijo virusnega hepatitis A kot javnozdravstvenega problema do leta 2030. Z nacionalno strategijo obvladovanja hepatitisov B in C, sprejeto že koncem devetdesetih let, in uvedbo sodobnega zdravljenja, se Slovenija približuje temu cilju.

KLJUČNE BESEDE:

hepatitis B, hepatitis C, na virus neposredno delujoče učinkovine, nukleozidni analogi, nukleotidni analogi, Slovenija

ABSTRACT

Infection with hepatitis viruses represents one of the major causes of liver damage and an important public health problem globally with high mortality that has already exceeded the one from aids. There are five major hepatitis viruses: A, B, C, D, and E (HAV, HBV, HCV, HDV, and HEV). The course of acute viral hepatitis is mostly the same; however only HBV, HCV and HDV can cause a chronic infection that may lead to cirrhosis with end-stage liver disease and primary hepatocellular carcinoma. Chronic hepatitis C can be cured using direct acting antivirals. Hepatitis B cannot be cured, however it



can be successfully controlled by nucleoside and nucleotide analogues, occasionally also by interferon alpha. Hepatitis A and B (and consequently D) are vaccine preventable diseases. Successful treatment as well as prevention of viral hepatitis infections encouraged the World Health Organisation to set up the first global health sector strategy on elimination of viral hepatitis as a public health threat by the year 2030. Based on the national strategy that was set up at the end of the nineties and the introduction of the latest treatment options Slovenia is on its way to reach this goal.

KEY WORDS:

hepatitis B, hepatitis C, direct acting antivirals, nucleoside analogues, nucleotide analogues, Slovenia

2 EPIDEMIOLOŠKE ZNAČILNOSTI VIRUSNIH HEPATITISOV

Okužba z virusi hepatitisa je v svetu precej razširjena, predvsem na določenih endemičnih področjih. Za HAV in HEV (genotipa 1 in 2) so to večinoma nerazvite dežele z nizkim higienskim standardom v osrednji in jugovzhodni Aziji, Afriki, na Bližnjem vzhodu in v Srednji Ameriki, za HAV pa tudi nekateri predeli Južne Amerike in Grenlandija (2). Področja z visoko pojavnostjo okužbe s HBV (nad 8 %) so prav tako osrednja ter jugovzhodna Azija in Afrika, deli Južne Amerike in skrajni sever Severne Amerike. Veliko okuženih s HCV je v osrednji ter jugovzhodni Aziji in Afriki, v Egiptu, precej pa tudi v Italiji in še nekaterih drugih južnoevropskih državah. V razvitem svetu se okužbi s HBV in HCV pojavljata predvsem v skupinah z velikim tveganjem za okužbo.

Hepatotropni virusi se med seboj razlikujejo po načinu prenosa okužbe: medtem ko se HAV in HEV (genotipa 1 in 2) prenašata po fekalno-oralni poti, se HBV, HCV in HDV prenašajo pri neposrednem vnosu skozi kožo ali sluznico, bodisi pri parenteralnem stiku z okuženo krvjo, pri spolnem stiku z okuženo osebo, ali z okužene matere na plod oz. novorojenca (preglednica 1) (2). Novejše raziskave kažejo, da se v Evropi, Ameriki in tudi drugod v razvitem svetu okužba s HEV genotipov 3 in 4 prenaša predvsem preko termično slabo obdelanega mesa in mesnih izdelkov divjačine, divjih in domačih svinj ter še nekaterih drugih živali (zoonoza).

3 KLINIČNE ZNAČILNOSTI VIRUSNIH HEPATITISOV

Akutni virusni hepatitis je akutna sistemska okužba pri kateri prednjači okvara jeter z vnetjem in nekrozo. Inkubacijske dobe se med seboj razlikujejo glede na povzročitelja oz. način okužbe (preglednica 1) (2). Simptomi in znaki akutnega virusnega hepatitisa so večinoma enaki ne glede na povzročitelja in zajemajo vse oblike – od subkliničnega poteka do hitro napredujoče odpovedi delovanja jeter. Brezsíptomni potek je značilen za skoraj tri četrtine vseh okužb, zelo redko pa bolezen poteka bliskovito in konča s smrtnim izhodom (fulminantna oblika). Do zunajjetrnih zapletov v poteku akutnega hepatitisa lahko pride zaradi odlaganja imunskih kompleksov, kar se odraža z vaskulitisom (predvsem pri hepatitisu B), glomerulonefritisom (pri hepatitisih B in C) in še z nekaterimi drugimi sindromi.

Glede na vrsto povzročitelja akutnega virusnega hepatitisa lahko okuženi ozdravi in pridobi trajno imunost pred ponovno okužbo (vedno pri okužbah s HAV; vedno pri imunsko zadostnih s HEV; najpogosteje pri okužbi s HBV) ali ostane kronično okužen (pri okužbah s HBV, HDV in večini okužb s HCV) in lahko zbolí za kroničnim virusnim hepatitisom, ki lahko vodi v cirozo z dokončno odpovedjo delovanja jeter ali v primarni jetrnocelični karcinom (preglednica 1) (2).

4 ZDRAVLJENJE

Zdravljenje akutnega virusnega hepatitisa je večinoma simptomatsko (2). Predvsem je pomembno, da bolnik počiva, uživa zdravo uravnoteženo prehrano in ne uživa alkohola in drugih, jetrom škodljivih snovi (npr. določena zdravila). Usmerjeno z nukleozidnimi in nukleotidnimi analogi (NA) zdravimo težji potek akutnega hepatitisa B. Z na virus neposredno delujočimi učinkovinami pa želimo preprečiti prehod akutne okužbe s HCV v kronično, še posebej pri subkliničnem poteku okužbe. Kot hepatitis A je tudi hepatitis E samoozdravljiva bolezen, vendar pa pri slednjem usmerjeno protivirusno zdravljenje z ribavirinom priporočajo za zdravljenje bolnikov s hujšim potekom, imunsko oslabeledih ter tistih z nevrološko simptomatiko. Hujši, življenjeogrožajoč potek kateregakoli akutnega virusnega hepatitisa zahteva intenzivno podporno zdravljenje v intenzivni enoti, pri odpovedi delovanja jeter pa je potrebna presaditev organa.

Preglednica 1. Epidemiološke in klinične značilnosti virusnih hepatitisov (2).

Table 1. Epidemiological and clinical characteristics of viral hepatitises (2).

Značilnosti		HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
Način okužbe	fekalno-oralno	+++	–	–	–	+++ ¹
	perkutano	±	+++	+++	+++	–
	perinatalno	–	+++	+	+	–
	spolno	±	++	+	++	–
Najpogostejša starostna skupina		otroci, mladi odrasli	mladi odrasli (spolno, perkutano), novorojenci (90 % ob rojstvu)	pogosteje odrasli	mladi odrasli (spolno, perkutano), novorojenci (vertikalno)	mladi odrasli
Inkubacija		15–50 dni	30–180 dni	15–160 dni	30–180 dni	14–60 dni
Akutni klinični potek	akutni hepatitis, subklinična oblika	++	++	+++	±	++
	akutni hepatitis, fulminantna oblika	0,3–0,6 %	0,1–1 %	0,1 %	2–20 %	1–2 % ²
Kronični klinični potek	kronični hepatitis	–	5–10 % odrasli 90 % novorojenci	75 %	koinfekcija: 5 % superinfekcija: 70–95 %	– (izjemoma nekatere imunsko oslabele osebe)
	ciroza	–	15–40 % kroničnih hepatitisov	10–30 % kroničnih hepatitisov	60–70 % kroničnih hepatitisov	–
	HCC	–	+	+	±	–
Profilaksa		Ig, inaktivirano cepivo	HBIG, rekombinantno cepivo	–	rekombinantno cepivo	–
Zdravljenje akutnega hepatitisa z zdravili		–	težji potek: entekavir, tenofovir	kombinacija zaviralcev polimeraze NS5B, proteaze NS3/4A in/ali področja NS5A	–	težji potek: ribavirin

HCC = angl. hepatocellular carcinoma, jetrnocelični karcinom; HBIG = hiperimuni B Ig; HAV = virus hepatitisa A, HBV = virus hepatitisa B; HCV = virus hepatitisa C; HDV = virus hepatitisa D; HEV = virus hepatitisa E;

– = ni možno; ± = možno, a zelo redko; + = redko; ++ = pogosto; +++ = najpogosteje;

¹ V razvitih državah obstaja tudi avtohtona okužba s HEV (zoonoza po zaužitju toplotno slabo obdelanega mesa in mesnih izdelkov okuženih svinj in nekaterih divjih živali).

² 10–20 % pri nosečnicah.



V nadaljevanju predstavljamo kronična hepatitis B in C, ki ju zdravimo s protivirusnimi učinkovinami glede na mednarodna oz. nacionalna priporočila.

5 HEPATITIS B

Po zadnjih ocenah SZO je s HBV okuženih 257 milijonov ljudi, vsako leto pa kronični okužbi podleže 890 000 bolnikov (1). Zaradi dolgotrajno prikritega poteka bolezni se le 9 % okuženih (22 milijonov) zaveda okužbe, le 8 % teh pa prejema zdravljenje (1,7 milijona). V Evropi HBV povzroča tretjino vseh kroničnih hepatitisov, je vzrok 40 % primerom končne jetrne ciroze, 40 % raka na jetrih in je vzrok za 35 % presaditev jeter odraslih. Po okužbi s HBV manj kot polovica okuženih zboli s klasično sliko akutnega hepatitis B, pri ostalih je okužba klinično nema. Med 5 % in 10 % okuženih ostane kronično okuženih. Po najnovejši klasifikaciji Evropskega združenja za bolezni jeter (*angl. European Association for the Study of the Liver, okr. EASL*) kronični hepatitis B delimo na dve različni bolezni, HBeAg-pozitiven kronični hepatitis in HBeAg-negativen kronični hepatitis (4). Pri obeh gre za bodisi obliko kronične okužbe bodisi obliko kroničnega hepatitis B. Razlikujeta se predvsem po aktivnosti pomnoževanja virusa, kar vodi v različno pogostnost nastanka zapletov oz. življenjeprograjajočih posledic kroničnega hepatitis B. Pri nezdravljenih bolnikih je petletna incidenca nastanka ciroze 8 % do 20 %, med njimi pa je petletno tveganje za nastanek odpovedi delovanja jeter 20 %. Letno tveganje za nastanek primarnega raka jeter pri bolnikih s cirozo je 2 % do 5 %. Zadnje raziskave kažejo, da se rak lahko pojavi celo pri bolnikih, ki so uspešno zdravljeni glede kroničnega hepatitis B.

Glavni cilj zdravljenja kroničnega hepatitis B je preprečitev nastanka življenjskoogrožajočih posledic (4, 5). Z danes poznanim in uporabljenim zdravljenjem lahko normaliziramo ravni aminotransferaz in dosežemo odsotnost HBV DNK v krvi (aviremijo) ter serokonverzijo HBeAg pri kroničnem HBeAg-pozitivnem hepatitisu. Optimalen cilj, odstranitev HBsAg iz krvi, je možen, a zelo redko dosežen cilj. Idealen cilj zdravljenja – odstranitev HBsAg iz jetrne celice, pa zaenkrat še ni možen. Pri vsaki osebi, ki je bila kadarkoli okužena s HBV, namreč v jedru jetrnih celic doživljenjsko vztraja delček virusne DNK (*angl. covalently closed circular DNA, okr. cccDNA*), ki ga z danes poznanim zdravljenjem

ne moremo odstraniti. To pomeni, da je popolna ozdravitev hepatitis B ta trenutek nemogoča, lahko pa z zdravljenjem in rednim kliničnim nadzorom dosežemo optimizacijo stanja.

Na podlagi najnovejših smernic zdravljenja EASL iz leta 2017 zdravimo vse bolnike s kroničnim HBeAg-pozitivnim ali HBeAg-negativnim hepatitisom B, ki imajo HBV DNK nad 2 000 IU/ml, nenormalno raven alanin aminotransferaze (ALT) in/ali vsaj zmerno fibrozo jeter; vse bolnike s cirozo (kompenzirano ali dekompenzirano) in zaznavno viremijo HBV DNK; vse bolnike s HBV DNK nad 20 000 IU/ml in ALT dvakrat nad zgornjo normalno ravno (ne glede na stadij fibroze) (4). Ob tem pa zdravimo tudi vse bolnike s kroničnim HBeAg-pozitivnim hepatitisom, ki imajo v družini prisoten jetrocelični karcinom ali so starejši od 30 let in imajo visoko viremijo HBV DNK (ne glede na ALT ali stadij fibroze).

Že vrsto let imamo na voljo zdravila za zdravljenje hepatitis B, bodisi v obliki pegiliranega interferona alfa z omejenim trajanjem zdravljenja (le za nekatere podskupine bolnikov), bodisi v obliki NA (6). To so: lamivudin, adefovir, telbivudin, entecavir (ETV) in tenofovir dipivoksil (TDF) in njegovo predzdravilo tenofovir alafenamid (TAF). Tovrstno zdravljenje je dolgotrajno, večinoma doživljenjsko.

Smernice EASL priporočajo le uporabo NA, ki so zelo potentni in imajo visoko bariero za razvoj odpornih sevov virusa (4). Priporočen je režim z ETV, TDF ali TAF, medtem ko lamivudina, adefovira in telbivudina, razen za nekatere določene primere bolnikov, ne priporočajo več. Kombiniranega zdravljenja z večimi NA na splošno ne priporočajo, razen v izjemnih primerih. Pegiliran interferon alfa priporočajo predvsem za bolnike, okužene z genotipom A, in za mlajše bolnike.

Učinkovitost zdravljenja z NA so preučevali v različnih kliničnih raziskavah (4). Pri bolnikih s kroničnim HBeAg-pozitivnim hepatitisom B so po petih letih zdravljenja z ETV ugotovili 99-odstotni virološki odziv (odsotnost viremije HBV DNK) in v 53-odstotno odstranitev HBeAg. Po petih letih zdravljenja s TDF je bil pri bolnikih s kroničnim HBeAg-pozitivnim hepatitisom B prisoten 97-odstotni virološki odziv, v 73 % normalizacija ALT, v 49 % izguba HBeAg in v 40 % serokonverzija HBeAg (pojav protiteles anti-HBe), medtem ko je prišlo v 10 % do izgube HBsAg, v 8 % pa do serokonverzije HBsAg. Pri bolnikih s kroničnim HBeAg-negativnim hepatitisom je bil virološki odziv na petletno zdravljenje z ETV 98 %, biokemični pa 95 %, medtem ko so beležili pojav na ETV odpornih sevov virusa pri manj kot 1 %. Pri zdravljenju tovrstnih bolnikov s TDF je bil v registracijskih študijah virološki odziv zabeležen v 99 %, bio-

kemični v 88 %, proti TDF odpornih sevov virusa pa ni bilo zaznati. V vsakodnevni klinični praksi zdravljenja tovrstnih bolnikov pa je bil virološki odziv po treh oz. štirih letih zdravljenja 92–100 %, brez pojava odpornih sevov virusa (7). Le pri 1 % bolnikov s kroničnim HBeAg-negativnim hepatitisom, zdravljenih z ETV ali TDF, je prišlo do izgube HBsAg. Rezultati kliničnih raziskav zdravljenja s TAF kažejo, da je bil pri bolnikih s kroničnim HBeAg-pozitivnim hepatitisom v 48. tednu zdravljenja virološki odziv 64-odstoten, v 96. tednu pa 75-odstoten. Po 48 tednih zdravljenja je bila izguba HBeAg prisotna pri 14 %, serokonverzija HBeAg pa pri 10 %; po 96 tednih zdravljenja so tovrstne rezultate beležili pri 22 % oz. 18 %. Po 96 tednih zdravljenja je pri 1 % bolnikov, zdravljenih s TAF, prišlo do odstranitve HBsAg (8). Pri bolnikih s kroničnim HBeAg-negativnim hepatitisom pa je po 48 tednih zdravljenja s TAF prišlo do virološkega odziva pri 94 %, le-ta pa je pri skoraj vseh vztrajal do 96. tedna zdravljenja (90 %); le pri enem bolniku je tedaj prišlo do izginotja HBsAg (< 1 %) (9).

Zaradi dolgotrajnosti zdravljenja z NA je bolnike potrebno redno nadzorovati, tako glede odziva na zdravljenje, kot tudi glede adherence in možnih neželenih učinkov. V združenih analizah vseh preiskovanih bolnikov, zdravljenih s TDF ali TAF, niso odkrili odpornih sevov HBV (4). Pri zdravljenju z ETV ali TDF je bilo potrebno prilagajati odmerke glede na delovanje ledvic pri sGFR < 50 ml/min, saj so med dolgotrajnim zdravljenjem odkrili pri določenem deležu zdravljenih okvaro ledvične funkcije, medtem ko le-te niso zabeležili pri zdravljenih s TAF (10). Pri zdravljenih s TDF so beležili tudi primere nastanka Fanconijevega sindroma, kronično tubularno okvaro ledvic in znižanje mineralne gostote kosti (11). Zato je pri bolnikih, zdravljenih s TDF, potrebno redno spremljanje ledvične funkcije (eGFR) in ravni fosfatov v krvi (4). Zgoraj opisane prednosti zdravljenja s TAF potrjujejo tudi raziskave zdravljenja bolnikov s HIV/aidsom (12).

Nukleozidne in nukleotidne analoge pa uporabljamo tudi za kemoprofilakso pri preprečevanju reaktivacije HBV. Le-ta se lahko pojavi pri bolnikih s prisotno cccDNK, ki prejemajo določeno vrsto zdravljenja za oslabitev imunskega odziva (kemoterapija, biološka zdravila, dalj časa trajajoče zdravljenje z višjimi odmerki kortikosteroidov). Zato je potrebno vse bolnike pred uvedbo imunosupresivnega zdravljenja presejalno testirati glede okužbe s HBV in v primeru prisotnih označevalcev pretekle ali trenutne okužbe glede na smernice uvesti kemoprofilakso. Le-to je potrebno uvesti vsaj en do dva tedna pred uvedbo imunosupresivnega zdravljenja, prekinemo pa jo lahko šele leto in pol po njegovem zaključku (4).

5.1 HEPATITIS B V SLOVENIJI

V Sloveniji pojavnost okužbe s HBV ocenjujejo pod 0,5 %, vsako leto pa je na novo prijavljenih manj kot 20 akutnih ali novoodkritih kroničnih okužb s HBV, vendar so uradni podatki najverjetneje podcenjeni. Leta 2017 je bilo prijavljenih le 15 primerov akutnega hepatitisa B (13). Raziskava značilnosti znano okuženih s HBV v Sloveniji za obdobje 1996–2010 je pokazala, da je največji delež s HBV okuženih oseb v starostni skupini 30–40 let. HBeAg-negativna kronična okužba je prisotna pri 86 %, okužba z genotipom HBV D, ki zahteva zdravljenje z NA in ne s pegiliranim interferonom, pa je prisotna pri 84 % preiskovanih oseb (14). Leta 2010 so bile jasno začrtane posodobljene smernice klinične obravnave zdravljenja in kemoprofilakse hepatitisa B (15). Zdravila lahko predpisujejo le pri Zavodu za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) imenovani določeni infektologi in gastroenterologi-hepatologi. Posodobljene nacionalne klinične smernice upoštevajo zadnja priporočila EASL iz leta 2017 (4).

V Sloveniji glede na zelo majhen delež bolnikov s sevi, odpornimi na lamivudin, le-tega še vedno predpisujemo tistim, ki smo jim ga uvedli pred mnogimi leti in še niso razvili odpornosti nanj. Adefovir smo kot izbiro zaradi odpornosti na lamivudin v preteklosti predpisali le zelo majhnemu številu bolnikov in jim ga izjemoma še vedno predpisujemo, v kolikor ni prišlo do razvoja odpornih sevov. Telbivudina v Sloveniji ne uporabljamo več. Prednostno zdravilo izbire pri bolnikih s hepatitisom B je ETV – v primeru razvoja odpornih sevov ga zamenjamo s TDF, glede na zgoraj omenjene prednosti oz. indikacije pa vse več upodabljamo TAF. Prav tako slednjega prednostno uporabljamo pri specifičnih skupinah bolnikov (npr. bolnikih s HIV/aidsom, bolnikih s kronično boleznijo ledvic in še nekaterih drugih).

6 HEPATITIS C

Po zadnjih podatkih SZO je v svetu 71 milijonov ljudi okuženih s HCV, ki povzroča tri četrtine vseh kroničnih hepatitisov, je vzrok 40 % primerom končne jetrne ciroze, 60 % raka na jetrih in je vzrok za 30 % presaditev jeter odraslih (1). Po okužbi s HCV le 20–30 % okuženih zbolijo s klasično sliko akutnega hepatitisa, pri ostalih je okužba klinično nema in se je večinoma sploh ne zavedajo (2). Kar 70–85 % okuženih ostane kronično okuženih. Četrtna do tret-



jina kronično okuženih nima nikoli izraženih simptomov in znakov kronične okužbe, pri ostalih pa se razvije kronični hepatitis različne nekroinflamatorne aktivnosti in stopnje fibroze, ki ga največkrat odkrijemo naključno in pri 1–6 % letno preide v odpoved delovanja jeter. Pojav jetrnoceličnega karcinoma, ki je dokazano povezan s HCV, se pojavi pri 1–4 % letno.

Z zdravljenjem hepatitisa C želimo doseči trajni virološki odziv (popolna in dokončna odstranitev HCV iz telesa), ki je doživljenjski, saj je hepatitis C zaenkrat edina kronična virusna bolezen, ki je ozdravljiva (16). V preteklosti priporočenega zdravljenja kroničnega hepatitisa C s kombinacijo pegiliranega interferona alfa s podkožnim vbrizgavanjem enkrat tedensko in peroralnega nukleozidnega analoga ribavirina, ki je bilo dolgotrajno, bolniku neprijazno, s številnimi neželenimi učinki in le delno uspešno, ne uporabljamo več (17).

Od leta 2011 imamo na voljo različne peroralne, na tarče virusnega življenjskega kroga neposredno delujoče učinkovine

(*angl. direct acting antivirals, okr. DAAs*). Dodatek enega od prvih neposrednih zaviralcev virusne proteaze prve generacije (boceprevir, telaprevir) pri okuženih z genotipom HCV 1 je izboljšal učinkovitost zdravljenja za 25 % (16).

Razvoj novih zaviralcev NS3 proteaze, NA in ne-nukleozidnih zaviralcev polimeraze in zaviralcev področja NS5A in njihove kombinacije, brez interferona in bodisi skupaj z ribavirinom bodisi brez njega (preglednica 2) pa je omogočil, da se uspeh zdravljenja približuje 100 %. Ob tem pa je tovrstno zdravljenje tudi precej krajše (8 do 12 tednov), varno (največkrat le utrujenost, glavobol) in bolniku prijazno (vsa zdravila so za peroralno uporabo) ter primerno tudi za t. i. posebne skupine bolnikov (bolniki s HIV/aidsom, s kronično boleznijo ledvic, z zunajjetrnimi manifestacijami okužbe, z dekompenzirano jetrno cirozo, s ponovitvijo bolezni v presajenih jetrih), žal pa ne za otroke, mlajše od 12 let (17, 18). Problem lahko predstavljajo součinkovanja protivirusnih zdravil s temeljnimi zdravili, ki jih bolnik redno prejema zaradi

Preglednica 2. Pregled na virus neposredno delujočih učinkovin za zdravljenje hepatitisa C (2).

Table 2. Overview of direct acting antiviral drugs for hepatitis C treatment (2).

Učinkovina	Način delovanja	Odmerek
Sofosbuvir	Nukleotidni zaviralec polimeraze NS5B	400 mg dnevno (1 odmerek)
Sofosbuvir+ledipasvir	Nukleotidni zaviralec polimeraze NS5B +zaviralec NS5A	400/90 mg dnevno (1 odmerek)
Daclatasvir	Zaviralec NS5A	60 md dnevno (1 odmerek)
Paritaprevir/ritonavir+ombitasvir	Zaviralec proteaze NS3/4A +zaviralec NS5A	50/75/12,5 mg dnevno (1 odmerek)
Dasabuvir	Nenukleozidni zaviralec polimeraze NS5B	250 mg dnevno (2 odmerka)
Elbasvir+grazoprevir	Zaviralec NS5A+zaviralec proteaze NS3/4A	50/100 mg dnevno (1 odmerek)
Glecaprevir+pibrentasvir	Zaviralec proteaze NS3/4A+zaviralec NS5A	100/40 mg dnevno (1 odmerek-3 tablete)
Sofosbuvir+velpatasvir	Nukleotidni zaviralec polimeraze NS5B+zaviralec NS5A	400/100mg dnevno (1 odmerek)
Sofosbuvir+velpatasvir+voksilaprevir	Nukleotidni zaviralec polimeraze NS5B+zaviralec NS5A+zaviralec proteaze NS3/4A	400/100/100 mg dnevno (1 odmerek)

NS = *angl. non-structural*. Označuje področja genoma virusa hepatitisa C z zapisom za sedem nestrakturnih beljakovin za podvojevanje virusnega genoma in cepitev virusnega poliproteina (NS1, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B). Na virus neposredno delujoče učinkovine zavirajo proteazo NS3/4A, polimerazo NS5B in področje NS5A.

kroničnih bolezni in jih je zato v času zdravljenja hepatitisa C potrebno ustrezno prilagoditi. Pojavljajo se že mutantrni sevi HCV, odporni proti določenim DAAs (17).

Zdravljenje je uspešno, če se virus odstrani iz krvi (HCV RNK pod zaznavno ravnjo) in ga ne moremo zaznati še tri oz. šest mesecev po zaključku zdravljenja (trajni virološki odziv). Na uspešnost zdravljenja vplivajo različni dejavniki s strani gostitelja (stadij fibroze) in s strani virusa (genotip). Pri bolnikih z življenjogrožajočo cirozo jeter in z rakom na jetrih se z določenimi omejitvami lahko odločimo za presaditev jeter.

Z zdravljenjem akutne okužbe z DAAs pri večini bolnikov preprečimo, da bi okužba prešla v kronično obliko (17).

Sofosbuvir je prvi iz razreda nukleotidnih zaviralcev NS5B polimeraze, učinkovit proti vsem genotipom HCV, ki ga uporabljamo v kombinaciji z drugimi DAAs (ledipasvir, velpatasvir, voksilaprevir), brez interferona alfa. Ne presnavlja se preko citokroma P450, transport poteka preko glikoproteina P. Večinoma se izloča skozi ledvica v obliki defosforiliranega nukleozidnega presnovka. Najpogostejša neželena učinka sta utrujenost in glavobol (17).

Ledipasvir sodi v prvo generacijo zaviralcev NS5A in je učinkovit proti genotipoma HCV 1 in 4. Uporabljamo ga le v kombinaciji s sofosbuvvirom. Izloča se z žolčem v nespremenjeni obliki. Najpogostejša neželena učinka kombinacije obeh učinkovin sta utrujenost in glavobol (17).

Daclatasvir je zelo selektiven zaviralec NS5A, ki je učinkovit proti vsem genotipom HCV in ga lahko kombiniramo z drugimi DAAs (sofosbuvir). Je substrat CYP3A4 ter substrat in zaviralec glikoproteina P. Izloča se z blatom. Najpogostejši neželeni učinki so utrujenost, glavobol in siljenje na bruhanje (17).

Paritaprevir z ritonaviro, ombitasvir in dasabuvir je fiksna kombinacija DAAs za zdravljenje bolnikov z genotipom HCV 1, brez dasabuvira pa bolnikov z genotipom HCV 4. Paritaprevir sodi v drugi val prve generacije zaviralcev proteaze NS3/4A, ki se presnavlja preko CYP3A4 in ga zato dajemo vedno skupaj z majhnim odmerkom zaviralca CYP3A4 ritonaviro. Ombitasvir je zaviralec NS5A prve generacije. Dasabuvir je ne-nukleozidni zaviralec od RNK odvisne RNK polimeraze NS5B. Paritaprevir in ombitasvir se izločata večinoma z blatom, dasabuvir pa se presnavlja v jetrih in izloča z žolčem. Najpogosteje poročana neželena učinka kombinacije sta utrujenost in siljenje na bruhanje (17).

Kombinacija elbasvira (zaviralec NS5A) in grazoprevira (zaviralec proteaze NS3) se uporablja za zdravljenje bolnikov z genotipoma HCV 1 in 4. Kombinacija se uporablja brez ribavirina, predviden čas zdravljenja pa je 12 tednov, le v primerih okužbe z genotipoma 1a in 4 jo ob visoki viremiji predpisujemo skupaj z ribavirinom za 16 tednov (17).

Proti vsem genotipom HCV (pangenotipsko) učinkujeta kombinaciji sofosbuvira z velpatasvirom (zaviralec NS5A) ter kombinacija glecaprevira (zaviralec proteaze NS3/4A) s pibrentasvirom (zaviralec NS5A) (19-21). Slednja ne vključuje ribavirina in omogoča 8-tedensko zdravljenje, razen pri bolnikih s cirozo, končno odpovedjo delovanja ledvic ter predhodno z DAAs neuspešno zdravljenih bolnikov – ti potrebujejo 12-tedenski režim zdravljenja. Hkratno dajanje te kombinacije z zaviralci protonske črpalke ni priporočljivo, pozornost pa je potrebna tudi pri uporabi antilipemikov, saj so nekateri celo kontraindicirani (17). Zdravljenje s kombinacijo sofosbuvir/velpatasvir traja 12 tednov in je primerno za predhodno neuspešno zdravljene bolnike, pri katerih so se pojavili sevi HCV, odporni proti predhodnim DAAs. Kombinacija pa ni primerna za bolnike s cirozo, okužene z genotipom 3. Kombinacija lahko součinkuje drugimi temeljnimi zdravili: hkratno dajanje z zaviralci protonske črpalke ni priporočljivo, posebna pozornost je potrebna pri hkratni uporabi amiodarona, določeni antikonvulzivi pa so kontraindicirani (22).

Kombinacijo sofosbuvira z velpatasvirom in dodanim voksilaprevirom uporabljamo za t. i. reševalno zdravljenje, saj združuje tri učinkovine z neposrednim delovanjem na HCV preko različnih mehanizmov delovanja v življenjskem krogu HCV. Deluje pangenotipsko in je izredno učinkovita pri predhodno z DAAs neuspešno zdravljenih bolnikih. Uporablja se brez ribavirina in omogoča tudi 8-tedenski režim zdravljenja.

Slaba stran vseh DAAs je visoka cena, ki predstavlja pomemben problem v vseh, tudi ekonomsko bogatih evropskih državah. V prehodnem obdobju je vsaka izmed evropskih držav individualno pristopila k reševanju tega problema in postavila omejitvene kriterije za njihovo uporabo. V letu 2018 so bili le-ti v večini evropskih držav ukinjeni.

6.1 HEPATITIS C V SLOVENIJI

V Sloveniji pojavnost okužbe s HCV ocenjujejo na 0,3 %. Leta 2017 je bilo prijavljenih le 111 primerov kroničnega hepatitisa C, vendar so uradni podatki najverjetneje podcenjeni (13). Raziskava značilnosti znano okuženih s HCV v Sloveniji je pokazala, da največji delež s HCV okuženih oseb navaja intravensko uporabo drog kot način okužbe (61 %), v zadnjih sedmih letih pa 8 % novoodkritih navaja razne zdravstvene posege, 80 % med njimi prejetje transfuzije krvi pred letom 1993 (23).

K zdravljenju bolnikov s hepatitisom C smo pristopili kompleksno že leta 1997 z ustanovitvijo interdisciplinarne sku-

pine specialistov za to področje in s postavitvijo temeljev klinične obravnave bolnikov (24) in nacionalne strategije obvladovanja hepatitisa C (25). Tega smo se lotili eni prvih v svetu, saj SZO šele v zadnjih letih spodbuja države članice k sprejetju nacionalnih strategij. Leta 2007 smo ustanovili nacionalno mrežo za zdravljenje hepatitisa C pri uporabnikih prepovedanih drog, ki povezuje 18 centrov za preprečevanje in zdravljenje odvisnosti od prepovedanih drog (CPZOPD) in pet centrov za zdravljenje virusnega hepatitisa. Gre za unikatni model v svetu, ki služi kot primer dobre prakse Evropskemu centru za nadzor nad drogami (*angl. European Monitoring Center for drugs and Drug Addiction, okr. EMCDDA*) (26).

V Sloveniji imamo od leta 2014 na voljo DAAs za zdravljenje bolnikov, okuženih z genotipoma HCV 1 in 4, od leta 2017 pa tudi za okužene z genotipoma HCV 2 in 3 oziroma vse pangenotipske kombinacije. Raziskava učinkovitosti zdravljenja v letih 2015–2017 je pokazala 97-odstotno ozdravitev, delež pa je bil enak tudi v skupini oseb, ki uporabljajo droge.

Z več kot dvajsetletno strategijo obvladovanja okužbe s HCV in skrbno načrtovanim zdravljenjem okuženih nam je v Sloveniji že uspelo povsem izkoreniniti HCV v skupini hemofilikov, bolnikov na hemodializi, bolnikov z znano dekompenzirano cirozo ter tistih s presajenimi organi in okuženih s HIV. Pospešeno se lotevamo eliminacije v skupini uporabnikov prepovedanih drog, tako pri tistih v programih nadomestnega zdravljenja, kot tudi pri uporabnikih nizkopražnih programov in ljudi na prestajanju kazni zapora.

7 ZAKLJUČEK

Živimo v času izjemnih preventivnih, diagnostičnih in terapevtskih možnosti za obvladovanje virusnih hepatitisov, hepatitis C pa je edini, ki ga lahko povsem pozdravimo. Svetovna zdravstvena organizacija zato spodbuja eliminacijo virusnih hepatitisov kot javnozdravstvenega problema do leta 2030. Če bomo v prihodnje močno izboljšali stopnjo odkrivanja okuženih in še dosledneje izvajali ukrepe za preprečevanje okužbe, predvsem pa zdravili in pozdravili vse okužene s HCV, lahko pričakujemo, da bodo primeri okuženih z virusi hepatitisa v Sloveniji postali prava redkost.

8 LITERATURA

1. World Health Organisation. Global hepatitis report, 2017. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255017/1/WHO-HIV-2017.06-eng.pdf>.
2. Matičič M. Virusni hepatitis. In: Tomažič J, Strle F, eds. *Infekcijske bolezni. 2nd ed. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2017. p. 350-69.*
3. World Health Organisation. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. Towards ending viral hepatitis. June 2016. Available from: who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?ua=1.
4. European Association for the Study of Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2017; 67: 370-98.*
5. European Association for the Study of Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012; 57: 167-85.*
6. Lampertico P, Chan HL, Janssen HL, Strasser SI, Schindler R, Berg T. Review article: long-term safety of nucleoside and nucleotide analogues in HBV-monoinfected patients. *Aliment Pharmacol Ther 2016; 44:16-34.*
7. Lampertico P, Soffredini R, Yurdaydin C, Idilman R, Papatheodoridis GV, Margariti E, et al. Four years of tenofovir monotherapy for NUC naïve field practice European patients suppresses HBV replication in most patients with a favorable renal safety profile but does not prevent HCC in patients with or without cirrhosis. *Hepatology 2013; 58: 647-705.*
8. Buti M, Gane E, Seto WK, Chan HL, Chuang W-L, Stepanova T, et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol 2016;1:196-206.*
9. Chan HL, Fung S, Seto WK, Chuang W-L, Chen C-Y, Kim HJ, et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg- positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol 2016; 1:185-95.*
10. Maggi P, Montinaro V, Leone A, Fasano M, Volpe A, Bellacosa C, et al. Bone and kidney toxicity induced by nucleotide analogues in patients affected by HBV-related chronic hepatitis: A longitudinal study. *J Antimicrob Chemother 2014; 70: 1150-4.*
11. Gill US, Zissimopoulos A, Al-Shamma S, Burke K, McPhail MJ, Barr DA, et al. Assessment of bone mineral density in tenofovir-treated patients with chronic hepatitis B: can the fracture risk assessment tool identify those at greatest risk? *J Infect Dis 2014; 211: 1-9.*
12. Custodio JM, Fordyce M, Garner W, Vimal M, Ling KH, Kearney BP, et al. Pharmacokinetics and safety of tenofovir alafenamide in HIV-uninfected subjects with severe renal impairment. *Antimicrob Agents Chemother 2016; 60: 5135-40.*
13. Nacionalni inštitut za javno zdravje Republike Slovenije. *Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni v Sloveniji v letu 2017. Poročilo. Available from: <http://www.nijz.si/sl/epidemiolosko-spremljanje-nalezljivih-bolezni-letna-porocila>.*
14. Kmet Lunaček N. *Epidemiološke, klinične in virološke značilnosti bolnikov s kronično okužbo z virusom hepatitisa B v Sloveniji.*

- Doktorska disertacija. Ljubljana: Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani; 2017. p. 45-6.
15. Matičič M, Poljak M. Slovenske nacionalne usmeritve za preprečevanje reaktivacije hepatitisa B pri bolnikih, ki potrebujejo imunosupresivno zdravljenje. *Zdrav Vestn* 2010; 79: 599-608.
 16. European Association for the Study of Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection*. *J Hepatol* 2014; 60: 392-420.
 17. European Association for the Study of Liver. *EASL recommendations on hepatitis C treatment 2018*. *J Hepatol* 2018; 69: 461-511.
 18. European Association for the Study of Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection*. *J Hepatol* 2011; 55: 245-64.
 19. Gane E, Poordad F, Wang S, et al. High Efficacy of ABT-493 and ABT-530 Treatment in Patients With HCV Genotype 1 or 3 Infection and Compensated Cirrhosis. *Gastroenterology* 2016; 151: 651-9.e1.
 20. Poordad F, Felizarta F, Asatryan A, Sulkowski MS, Reindollar RW, Landis CS, et al. Glecaprevir and pibrentasvir for 12 weeks for hepatitis C virus genotype 1 infection and prior direct-acting antiviral treatment. *Hepatology* 2017; 66: 389-97.
 21. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *NEJM* 2015; 373: 2599-607.
 22. Bourliere M, Gordon SC, Flamm CL, et al. Sofosbuvir, velpatasvir and voxilaprevir for previously treated HCV infection. *N Engl J Med* 2017; 376: 2134-46.
 23. Gregorčič S. Opredelitev demografskih, epidemioloških in viroloških značilnosti pri na virus hepatitisa C pozitivnih osebah v Sloveniji v obdobju 2008-2014. Magistrsko delo. Ljubljana: Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani; 2016. p. 28-9.
 24. Matičič M, Brinovec V, Lešničar G, Vidmar L, Meglič-Volkar J. Hepatitis C v Sloveniji. *ISIS* 1999; 8: 49-51.
 25. Matičič M, Kastelic A. Nacionalne usmeritve obvladovanja okužbe z virusom hepatitisa C pri uživalcih drog v Sloveniji. *Zdrav Vestn* 2009; 78: 529-39.
 26. Matičič M. A national multidisciplinary healthcare network for treatment of hepatitis C in people who inject drugs in Slovenia. *BMC Infect Dis* 2014; 14 Suppl 6: S6.



Z ZDRAVILI POVZROČENE OKVARE JETER

DRUG-INDUCED LIVER INJURY

AVTOR / AUTHOR:

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

*JZ Lekarna Ljubljana,
Komenskega 11, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: bostjan.martinc@lekarna-lj.si

1 UVOD

Jetra opravljajo metabolno pretvorbo skoraj vseh zdravil, ki vstopajo v telo, zato se jetrne okvare lahko pojavljajo kot neželeni stranski učinki zdravil (1).

Postavitev diagnoze jetrne okvare, povzročene z zdravili, predstavlja velik izziv. Pomagamo si z laboratorijskimi izvidi (serumske koncentracije jetrnih encimov in bilirubina) in klinično sliko (utrujenost, slabost, srbenje kože, zlatenica, trebušna bolečina) (2). Pomembni so tudi podatki o zdravilu in odmerku, kadar bolnik uživa več zdravil hkrati pa časovno sosledje jemanja posameznih zdravil, saj je lahko interakcija zdravil sprožila jetrno okvaro. Pomemben je čas pojava jetrne okvare (na začetku, med ali po končanem zdravljenju) ter podatki o poprej ugotovljeni jetrni bolezni in njenem morebitnem poslabšanju ob uživanju zdravila (3, 4).

Z zdravili povzročene jetrne okvare so po pogostosti prehitile okužbe z virusnim hepatitisom in so tako vodilni

POVZETEK

Z zdravili povzročene jetrne okvare predstavljajo ene izmed najtežje prepoznanih akutnih in kroničnih jetrnih obolenj oziroma okvar. V splošni populaciji bolnikov, ki jemlje zdravila, je pojavnost jetrnih okvar nizka. Kadar pride do akutne jetrne okvare, pa so njen vzrok pogosto zdravila. Zato je zelo pomembno, da pri vseh bolnikih, ki imajo akutno okvaro jeter, neodvisno od katere koli znane že obstoječe bolezni jeter, upoštevamo možnost prisotnosti z zdravili povzročene jetrne okvare. Tovrstne jetrne okvare lahko razvrstimo med intrinzične (odvisne od odmerka, npr. zaradi prekomernega odmerjanja paracetamola) ali idiosinkratične (neodvisne od odmerka, npr. povezane z dajanjem amoksicilina s klavulansko kislino), pri čemer so slednje relativno redke. Rezultati obsežnih, prospektivnih študij poročajo, da so z idiosinkratičnimi jetrnimi okvarami najpogosteje povezana nesteroidna protivnetna zdravila, protimikrobna zdravila, zdravila z delovanjem na osrednji živčni sistem, statini ter imunosupresivi. Prispevek povzema epidemiologijo, različne oblike, dejavnike tveganja, pogosto povezana zdravila ter klinične in histološke značilnosti z zdravili povzročenih jetrnih okvar.

KLJUČNE BESEDE:

z zdravili povzročene jetrne okvare, epidemiologija, dejavniki tveganja, hepatotoksičnost

ABSTRACT

Drug-induced liver injury is one of the most challenging acute or chronic liver conditions. The incidence of liver injury is low in the general patient population. However, when it comes to the acute liver failure, it is often caused by drugs. As such, the possibility of drug-induced liver injury should be considered in all patients who present with acute liver damage, independent of any known pre-existing liver disease. Drug-induced liver injury can be classified as intrinsic/dose-dependent (acetaminophen overdose) or idiosyncratic/dose-independent, with the latter form being relatively uncommon (associated with amoxicillin-clavulanic acid). Large, ongoing, prospective studies have reported that nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antimicrobial drugs, drugs affecting central nervous system, statins, and immunosuppressives are the most commonly associ-

ated with idiosyncratic drug-induced liver injury. This review summarizes the epidemiology, different forms, risk factors, as well as clinical and histological features of drug-induced liver injury.

KEY WORDS:

drug-induced liver injury, epidemiology, risk factors, hepatotoxicity

ALI STE VEDELI?

- Da je paracetamol najpogostejši razlog akutne jetrne odpovedi kot posledice zdravil.
- Da jetrne okvare lahko nastopijo več tednov ali mesecev po prenehanju jemanja zdravila.
- Da se le pri 5–10 % bolnikov, ki se na zdravilo odzovejo s povečanjem serumskih koncentracij jetrnih transaminaz, v nadaljevanju dejansko razvije jetrna okvara.
- Da lahko pri okrog 10 % bolnikov z akutno jetrno odpovedjo to stanje vodi v možganske edeme, sepso in smrt.

vzrok akutne jetrne odpovedi v ZDA. Polovica vseh akutnih odpovedi je namreč posledica hepatotoksičnega delovanja zdravil. Potencialno toksičnih zdravil, ki lahko sprožijo jetrno okvaro, je že več kot tisoč (5).

V nastanek akutne in kronične jetrne okvare lahko vodijo različna zdravila, vključujoč paracetamol, protimikrobna zdravila, nesteroidne antirevmatike, statine, antitrombotike, zdravila za zdravljenje srčno-žilnih bolezni, zdravila z delovanjem na osrednji živčni sistem, antineoplastike in imunosupresive (6, 7). Večina akutnih jetrnih poškodb se po pravi spontano po prenehanju delovanja povzročitelja, del poškodb pa napreduje v kronično obliko (8).

2 OBLIKE Z ZDRAVILI POVZROČENIH JETRNH OKVAR

Z zdravili povzročene jetrne okvare lahko vključujejo različne vrste akutnih in kroničnih oblik jetrnih obolenj (preglednica 1). Najpogosteje se pojavljata akutni hepatitis in holestatska jetrna bolezen (9).

Preglednica 1: Oblike jetrnih obolenj kot posledice z zdravili povzročenih jetrnih okvar (1, 9–11).

Table 1: Forms of liver diseases as a consequence of drug-induced liver injury (1, 9–11).

Oblika jetrnega obolenja	Učinkovina/skupina učinkovin
Akutni hepatitis	Bromfenak, izoniazid, nimesulid, paracetamol, troglitazon.
Kronični hepatitis*	Dantrolen, diklofenak, disulfiram, fluorokinoloni, metildopa, minociklin, nitrofurantoin.
Akutna holestaza	Zaviralci ACE, amoksicilin s klavulansko kislino, androgeni steroidi, eritromicin, etinilestradiol, flukloksacilin, klorpromazin, nimesulid, rifampicin.
Kronična holestaza*	Klorpromazin.
Autoimunski hepatitis	Atorvastatin, hidralazin, iplimumab, metildopa, minociklin, nitrofurantoin, antagonisti TNF- α , vemurafenib.
Mešani hepatitis/holestaza oz. atipični hepatitis	Fenitoin, sulfonamidi.
Nealkoholni steatohepatitis	Amiodaron, tamoksifen, valprojska kislina.
Fibroza/ciroza	Metotreksat.
Mikrovezikularna zamaščenost jeter	Valprojska kislina, nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze.
Veno-okluzivna bolezen	Busulfan, ciklofosfamid.
Hepatitis peliozis	Azatioprin, hormoni.
Adenom in hepatocelularni karcinom	Hormoni.
Nodularna regenerativna hiperplazija	Azatioprin, bleomicin, ciklofosfamid, klorambucil, doksorubicin, interleukin-2, trastuzumab.

* – Učinkovine, ki povzročajo akutno obliko, lahko pogosto povzročijo tudi kronično obliko jetrne okvare.

ACE – angiotenzin-konvertaza, TNF – tumor nekrotizirajoči faktor.



Z zdravili povzročene jetrne okvare so lahko predvidljive oz. intrinzične – imajo visoko stopnjo pojavnosti in so odvisne od odmerka zdravila, ali nepredvidljive oz. idiosinkratične – imajo nizko stopnjo pojavnosti – 1/2000 – 1/100 000 bolnikov ter niso povezane z odmerkom zdravila, načinom aplikacije zdravila ali s trajanjem zdravljenja. (9).

Večina predvidljivih hepatotoksinov se odkrije v predkliničnih študijah na živalih oz. šele v fazi kliničnih testiranj v procesu razvoja zdravila. Reakcije, ki jih v navedenih fazah razvoja zdravila ne odkrijejo, so praktično vedno idiosinkratične (12). Čas med pričetkom terapije in pojavom jetrnega obolenja je specifičen za posamezno zdravilo in nudi boljši vpogled v patogenezo jetrne okvare (13).

2.1 INTRINZIČNA OBLIKA Z ZDRAVILI POVZROČENE JETRNE OKVARE

Intrinzične jetrne okvare povzročajo zdravila ali njihovi presnovki z močnim direktnim toksičnim delovanjem. Značilen je zgoden nastop jetrne okvare nekaj dni po izpostavitvi predvsem visokim odmerkom teh zdravil, kot v primeru predoziranja s paracetamolom (13).

Toksičnost paracetamola je najpogostejši vzrok hude intrinzične, z zdravili povzročene jetrne okvare in predstavlja vzrok za približno polovico vseh akutnih jetrnih odpovedi (14). Smrt bi v večini primerov lahko preprečili, saj gre največkrat za posledice nenamerne prekoračenja odmerka paracetamola. Uživanje 4 g paracetamola dnevno (maksimalni priporočljivi dnevni odmerek), lahko povzroči dvig serumskih koncentracij jetrnih transaminaz do več kot 3 x mnogokratnik normalne vrednosti (ULN), izražen v internacionalnih enotah (IU), pri okrog 44 % zdravih posameznikov (5). Dolgotrajno zdravljenje z manjšimi odmerki paracetamola, se je izkazalo za varno, saj niso bile ugotovljene nobene povezave z jetrno okvaro (13). V primeru zastrupitve s paracetamolom je na voljo antidot N-acetilcistein (NAC), ki je zelo učinkovit, če se ga zaužije znotraj 8 ur po akutni zastrupitvi. NAC izboljša preživetje in je zato lahko zdravilo izbora tudi pri akutnih jetrnih odpovedih, ki so posledica delovanja drugih zdravil in ne le paracetamola (15). Paracetamol se presnavlja v jetrnih hepatocitih. Oksidacija paracetamola z izoenzimoma CYP2E1 in CYP3A4 lahko vodi do nastanka zelo reaktivnega presnovka N-acetil-p-benzokinonimina (NAPBI), ki se v nadaljevanju reducira in detoksificira. Prekomerno kopičenje NAPBI do katere pride zaradi presežene redukcijske kapacitete endogenega glutathiona vodi do nekroze hepatocitov. NAC olajša regeneracijo glutathiona in s tem detoksifikacijo nakopičenega

NAPBI. Stradanje ali prekomerno kronično uživanje alkohola poveča tveganje za hepatotoksične reakcije paracetamola zaradi zmanjšanja jetrnih zalog glutathiona in verjetno tudi zaradi povečane ekspresije CYP2E1 (10).

2.2 IDIOSINKRATIČNA OBLIKA Z ZDRAVILI POVZROČENE JETRNE OKVARE

Idiosinkratične reakcije predstavljajo obliko z zdravili povzročenih jetrnih okvar, ki se kot simptomatske bolezni pojavijo po nekaj tednih izpostavljenosti zdravilu (1–8 tednov) ali še kasneje (do 12 mesecev). Idiosinkratične reakcije, ki se pojavijo po nekaj tednih, so imunsko pogojene preobčutljivostne reakcije. Spremlja jih povišana telesna temperatura, izpuščaji, eozinofilija in značilen hiter ponoven nastop reakcije ob ponovni uvedbi zdravila. Tipični primeri zdravil, ki povzročajo tovrstne reakcije so sulindak, fenitoin in amoksisicilin s klavulansko kislino. Tovrsten tip reakcije npr. nastopi 3–4 tedne po 1–2 tedenskem zdravljenju z amoksisicilinom s klavulansko kislino (14).

Nasprotno pa kasne idiosinkratične reakcije, ki se pojavijo šele po npr. 12 mesecih, ne potekajo po mehanizmu preobčutljivostnih reakcij. V tem primeru je odziv na ponovni stik z zdravilom zakasnen in raznolik. Tipičen primer tovrstnih reakcij so poškodbe jeter, povzročene z izoniazidom ali troglitazonom (16).

Številna zdravila ob uvedbi v terapijo povzročijo prehodno povečanje serumskih koncentracij jetrnih transaminaz, navadno 3–5-krat višje ravni od normalnih. To povečanje ob kroničnem jemanju zdravil sčasoma izzveni, zato se tovrstne idiosinkratične reakcije največkrat odvijajo neopazene in so prehodne narave. Natančen mehanizem prilagoditve na zdravila ni poznan (7). Nekatera zdravila, npr. statini povzročijo prehodne poškodbe jeter, nato pa se jetra v večini primerov popolnoma obnovijo brez kakršnihkoli posledic (17). Pri majhnem odstotku bolnikov (5–10 %), ki so se na zdravilo odzvali s povečanjem serumskih koncentracij jetrnih transaminaz, pa se v nadaljevanju dejansko razvije jetrna okvara (18).

3 DEJAVNIKI TVEGANJA ZA POJAV Z ZDRAVILI POVZROČENIH JETRNIH OKVAR

Ne glede na to, ali je hepatotoksičnost zdravila predvidljiva ali nepredvidljiva, odvisna od presnavljanja učinkovine ali

nagnjenosti k preobčutljivosti, na samo dovzetnost vpliva poleg toksičnega potenciala učinkovine tudi medsebojno delovanje genetskih dejavnikov in dejavnikov okolja (slika 1). Najpogostejši dejavniki tveganja so starost nad 55 let, ženski spol, sočasna uporaba zdravil, sočasna obolenja (npr. hepatitis C, hepatitis B, okužba z virusom HIV), predhodni hepatotoksični učinki zdravil, prehrambeni status, nosečnost, nedavna operacija, odmerki zdravila in uporaba alkohola. Toksični potencial učinkovine vključuje sposobnost tvorbe reaktivnih metabolitov, tvorbe hepatotoksično delujočega acilglukoronida in povzročanja škodljivih učinkov na celične mitohondrije (17, 19, 20).

Določeni ljudje so tako na primer bolj dovzetni za pojav idiosinkratičnih reakcij, drugi manj. Razlog za to je lahko v tem, da imajo jetrni encimi, predvsem citokrom P450 izoenzimi, ki so odgovorni za metabolizem tujih molekul, vključno z učinkovinami, široko variabilnost v izražanju in katalitični aktivnosti, kar se odraža v veliki fenotipski raznolikosti med ljudmi. Ljudje, ki razvijejo idiosinkratične reakcije na posamezne učinkovine, bodisi metabolizirajo le-te na edinstven način ali pa jim primanjkujejo določeni nevtralizirajoči encimi, ki bi zaščitili celice pred nastalimi reaktivnimi metaboliti (22).

4 KLINIČNE ZNAČILNOSTI Z ZDRAVILI POVZROČENIH JETRNH OKVAR

Klinični obseg z zdravili povzročene jetrne okvare je lahko zelo različen, vse od asimptomatskega, blagega povišanja serumskih vrednosti jetrnih transaminaz do akutne jetrne odpovedi. Huda jetrna okvara je opredeljena z 10 x povečanjem vrednosti serumskih koncentracij jetrnih transami-



Slika 1: Dejavniki tveganja za hepatotoksično reakcijo (10, 21).

Figure 1: Potencial risk factors for drug-induced liver injury (10, 21).

naz, s hiperbilirubinemijo, zlatenico in zmanjšano sintezo albuminov ter faktorjev strjevanja krvi (23).

Na osnovi biokemičnega vzorca sprememb vrednosti jetrnih testov z zdravili povzročene jetrne okvare lahko razdelimo v tri skupine: hepatocelularne, holestatične in mešane (9). Prevladujoče povečanje serumskih koncentracij jetrnih transaminaz kaže na hepatocelularno smrt, medtem ko povečanje serumskih koncentracij alkalne fosfataze (AF) kaže na poškodbe žolčevodov (holestazni tip). Kadar nobena od laboratorijskih vrednosti ne prevladuje, je vrsta jetrne okvare dvoumna in jo razvrščamo kot mešani tip (9). Tip okvare opredelimo z razmerjem med aktivnostjo jetrne alanin aminotransferaze (ALT) in aktivnostjo AF ($R = (ALT/ULN)/(AF/ULN)$) (preglednica 2) (5, 6, 9).

5 AKUTNE Z ZDRAVILI POVZROČENE JETRNE OKVARE

5.1 AKUTNA HEPATOCELULARNA OKVARA

Akutna hepatocelularna okvara poteka pogosto z minimalnimi kliničnimi znaki in pride do blagega povišanja aktivnosti jetrnih encimov brez klinično pomembnih simptomov. Takrat zdravil še ne ukinjamo, spremljanjati pa moramo aktivnosti jetrnih encimov. Če pa aktivnost jetrnih encimov narašča ali se pojavijo simptomi jetrne bolezni, moramo zdravilo ukiniti. V preglednici 3 so navedeni štirje kriteriji. V kolikor je kateri izmed njih izpolnjen, se priporoča prenehanje jemanja zdravila (24).

O klinično pomembni hepatocelularni okvari govorimo, kadar je zvečanju serumskih koncentracij aminotrasferaz pridruženo zvečanje serumskih koncentracij celokupnega bilirubina (pogosto več kot 3-krat nad normalo) ali zvišanje mednarodnega normiranega razmerja (INR). Prizadeti sta dve pomembni jetrni funkciji – izločanje žolča in sinteza koagulacijskih faktorjev. Takšen tip okvare lahko povzroči več kot 100 različnih zdravil (5, 24). Pri takšni sliki jetrne okvare moramo zdravilo takoj ukiniti. Kadar se jetrna funkcija močno in hitro slabša, je včasih edina rešitev nujna transplantacija jeter. Tveganje smrti zaradi akutne jetrne odpovedi je v tej skupini 10 % (3, 24).

5.2 AKUTNA HOLESTATIČNA JETRNA OKVARA

Akutna holestatična okvara se lahko kaže s čisto holestazo ali s sočasnim vnetjem zaradi okvare holangiocitov (10).



Preglednica 2: Klinične oblike z zdravili povzročene jetrne okvare ter povezava z različnimi učinkovinami oz. skupinami učinkovin (3, 11, 16, 21).
Table 2: Clinical types of drug-induced liver injury in association with different drugs (3, 11, 16, 21).

	Hepatocelularni tip jetrne okvare	Holestatični tipjetrne okvare	Mešani tipjetrne okvare
Simptomi	Asimptomatsko, slabo počutje, navzeja, bruhanje, majhen porast telesne temperature, kožni izpuščaj, koagulopatija, encefalopatija.	Srbenje kože, zlatenica, aholično blato, temen urin.	Asimptomatsko, slabo počutje, navzeja, bruhanje, majhen porast telesne temperature, koagulopatija, encefalopatija, srbenje kože, zlatenica, aholično blato, temen urin.
Laboratorij	ALT > 3 ULN, ALT/AF > 5 Serumske koncentracije aminotransferaze so lahko močno povečane. Serumske koncentracije bilirubina so lahko povečane.	ALT > 2 ULN, AF > 2 ULN, ALT/AF < 2 Serumske koncentracije bilirubina so pogosto povečane.	ALT > 3 ULN, AF > 2 ULN, 2 < ALT/AF < 5 Serumske koncentracije bilirubina so lahko povečane.
Učinkovine/skupine učinkovin	Aspirin, alopurinol, amiodaron, baklofen, bupropion, ciprofloksacin, imatinib, izoniazid, ketokonazol, lizinopril, losartan, metotreksat, NSAR, paracetamol, rifampicin, statini, tetraciklini, valprojska kislina.	Amoksicilin-klavulanska kislina, anabolni steroidi, cefalosporini, eritromicin, flukloksacilin, ibersartan, klorpromazin, klindamicin, klopidogrel, peroralni kontraceptivi.	Amoksicilin-klavulanska kislina, anabolni steroidi, azatioprin, enalapril, eritromicin, fenitoin, karbamazepin, klindamicin, lamotrigin, nitrofurantoin, sulfonamidi, trazodon, trimetoprim-sulfometoksazol, verapamil.

AF – alkalna fosfataza, AIH – avtoimuni hepatitis, ALT – alanin aminotransferaza, ULN – mnogokratnik normalne vrednosti izražen v internacionalnih enotah IU, NSAR – nesteroidne protivnetne učinkovine.

Preglednica 3: Priporočila za ukinitvev zdravila, ki je povzročilo jetrno okvaro (24).

Table 3: Recommendations for medication withdrawal (24).

1.	ALT ali AST > 8 ULN
2.	ALT ali AST > 5 ULN dlje kot dva tedna
3.	ALT ali AST > 3 ULN in bilirubin > 2 ULN ali INR > 1,5
4.	ALT ali AST > 3 ULN združeno s simptomi utrujenosti, navzeje, bruhanja, bolečine v desnem zgornjem kvadrantu ali povečana in občutljiva jetra, povišana telesna temperatura, kožni izpuščaj in/ali eozinofilija > 5 %.

AF – alkalna fosfataza, ALT – alanin aminotransferaza, AST – aspartat aminotransferaza, INR – mednarodno normirano razmerje, ULN – mnogokratnik normalne vrednosti izražen v internacionalnih enotah IU.

Čista (kanikularna) holestaza je posledica škodljivega delovanja zdravil na membranske prenašalce za žolčne kisline. Ta tip okvare je pogostejši pri mladih. Povzročitelji so največkrat spolni hormoni – anabolni steroidi in peroralni kontraceptivi, citarabin in azatioprin. Običajno je asimptomatska, lahko pa se pojavi srbež kože in zlatenica. Smrtnost je v tej skupini 1–8 % (10).

Holestatična jetrna okvara s sočasnim vnetjem zaradi okvare holangiocitov je pogostejša pri starejših. Najpogosteje jo povzročajo amoksicilin s klavulansko kislino, ma-

krolidi, nitrofurantoin, naproksen, sulfonilsečnine, terbinafin, ciklosporin in fenotiazinski nevroleptiki. Poteka z bolečinami v trebuhu, zlatenico, bolečimi povečanimi jetri in povišano telesno temperaturo, tako da je klinična slika zelo podobna sliki pri zaporih žolčevodov in holangitisu (4).

5.3 AKUTNA MEŠANA JETRNA OKVARA

Mešani tip označuje mešana klinična slika akutnega hepatitisa in holestaze (4, 10).

6 KRONIČNE Z ZDRAVILI POVZROČENE JETRNE OKVARE

To so okvare, ki trajajo vsaj 3 mesece od postavitve začetne diagnoze v primeru hepatocelularne oblike ter 6 mesecev v primeru holestatske in mešane oblike jetrne okvare (8). Spremljajo jih povečane serumske koncentracije jetrnih encimov ALT, ki so pogosto > 2-krat večje od ULN (3, 10). Pri kroničnih jetrnih boleznih, še posebno pri cirozi, nastanejo številne patofiziološke spremembe, ki lahko močno spremenijo delovanje zdravil. Znižanje jetrnega pretoka, porto-sistemskega obkroga, ascites ter zmanjšano število in funkcija hepatocitov lahko okvarijo jetrni metabolizem in očistek zdravil. Ker je pri cirozi zmanjšana sinteza albumina, je tudi razpoložljivost prostega zdravila za privzem v tkiva zvišana. V holestatičnih jetrnih boleznih je lahko zmanjšano izločanje metabolitov zdravil z žolčem. Pri jetrni cirozi je lahko spremenjen tudi tkivni odgovor na zdravila, kot sta primera povečane občutljivosti na psihotropna zdravila in nesteroidne protivnetne učinkovine (NSAR) pri jetrni cirozi (15).

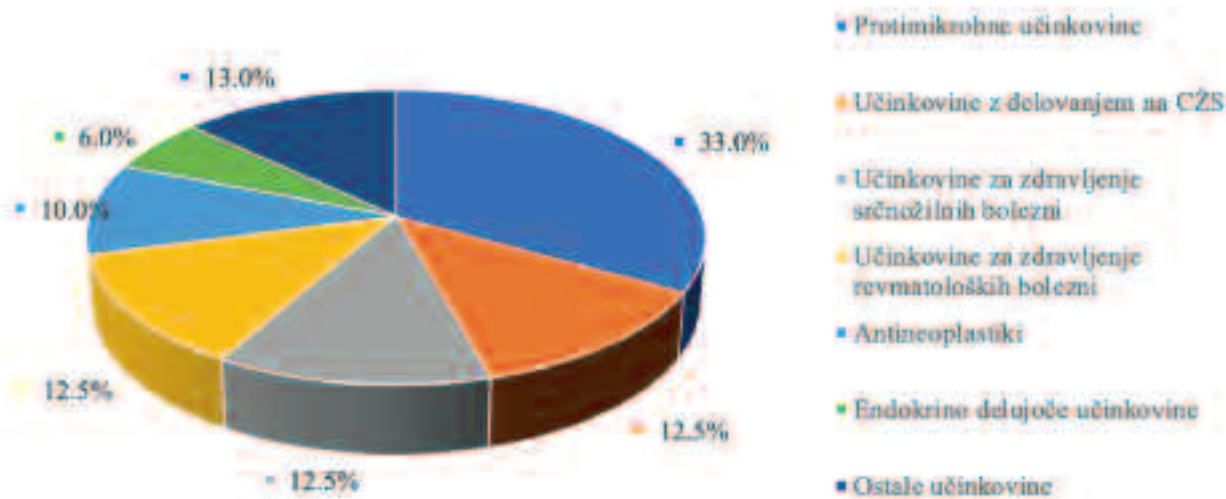
7 ZDRAVILA, KI NAJPOGOSTEJE POVZROČAJO Z ZDRAVILI POVZROČENE JETRNE OKVARE

Pojavnost z zdravili povzročenih jetrnih okvar v splošni populaciji ni povsem poznana in jo je težko določiti, saj je veliko število primerov asimptomatskih. Ocene se gibljejo nekje med 10–19 primerov na 100 000 prebivalcev na leto (8, 10, 14, 25). Na sliki 2 so prikazane skupine zdravil, ki so najpogosteje povezane z jetrnimi okvarami.

7.1 PROTIMIKROBNA ZDRAVILA

Protimikrobna zdravila so najpogosteje povezana s pojavom z zdravili povezane jetrne okvare. Med najpogostejšimi je naveden amoksicilin s klavulansko kislino, s stopnjo pojavnosti 1,7/10 000 predpisanih receptov (14). Tveganje za jetrno okvaro se povečuje s starostjo, sočasnim jemanjem drugih zdravil in trajanjem zdravljenja. Pri starostnikih, ki prejemajo več zdravil hkrati, je pojavnost 5,2/10 000 predpisanih receptov (5). Znaki jetrne okvare, ki se navadno pojavijo 6 tednov po pričetku zdravljenja z amoksicilin-klavulansko kislino.

Z zdravili povzročene jetrne okvare



CŽS – osrednji živčni sistem

Slika 2: Skupine zdravil, ki so najpogosteje povezane z zdravili povzročenimi jetrnimi okvarami (26).
Figure 2: Drugs commonly involved as causes of drug-induced liver injury (26).



vulansko kislino, vključujejo slabost, trebušne bolečine, zlatenico, povišano telesno temperaturo, boleče zaprtje, temen urin, srbečico kože in virusnim okužbam podobne znake. Laboratorijski testi lahko pokažejo holestatski tip poškodbe, pretežno hepatocelularni tip poškodbe ali mešani tip poškodbe. Holestatski in mešani tip poškodbe se pogosteje pojavljata pri starostnikih (predvsem ženskah po 65. letu), ki se zdravijo dalj časa oz. so v preteklosti že prejeli omenjeni antibiotik, medtem ko se hepatocelularni tip pogosteje pojavlja pri mlajših bolnikih na kratkotrajnem antibiotičnem zdravljenju (5, 14). Pri večini bolnikov gre za blago obliko, pri kateri si jetra opomorejo v 4–6 mesecih. V redkih primerih gre za hujšo obliko, kjer okvare napredujejo v duktopenijo ali v akutno jetrno odpoved in smrt (5, 6, 21).

Nastanek holestatskega tipa jetrne poškodbe lahko povzroči tudi trimetoprim-sulfometoksazol (27). Za jetrne okvare, povzročene s fluorokinoloni, je značilen hiter nastop (2–9 dni) z nenadnim pričetkom, medtem ko bolnik še prejema antibiotik. Do asimptomatskega, blagega in prehodnega povečanja serumskih koncentracij jetrnih encimov prihaja pri približno 2–3 % bolnikov, ki se zdravijo s fluorokinoloni. Pojav zlatenice in hepatitisa je v teh primerih veliko manj verjeten (6). Pogosto so prisotni znaki alergijske reakcije: kožni izpuščaji, povišana telesna temperatura in eozinofilija. Vzorec okvare zajema celoten spekter, od hepatocelularnega, holestatskega in mešanega tipa jetrnih okvar. Večina teh okvar se popravi sama, vendar je čas zdravljenja lahko podaljšan. Znani so tudi primeri akutne in kronične jetrne okvare in smrti, vendar se le-ti pojavljajo redkeje kot v primeru amoksicilina s klavulansko kislino (5).

Tudi makrolidni antibiotiki (eritromicin, azitromicin, telitromicin, klaritromicin) lahko povzročajo jetrne poškodbe. Rezultati študij kažejo, da je kar 20 % vseh primerov kroničnih jetrnih poškodb, povezanih z antibiotiki, posledica jemanja azitromicina. Makrolidi povzročajo idiosinkratične jetrne okvare, ki pogosto potekajo po mehanizmu preobčutljivostnih reakcij. Navzkrizna reaktivnost makrolidov pri the tipih jetrnih reakcij ni znana (28).

7.2 NESTEROIDNA PROTIVNETNA ZDRAVILA

Tudi pri NSAR se lahko pojavijo idiosinkratične hepatotoksične reakcije, ki so bile v preteklosti tudi vzrok za umik nekaterih NSAR s tržišča. Primer takšnega zdravila, kjer je bila zaradi povečanega tveganja za pojav jetrnih

okvar uvedena vrsta previdnostnih ukrepov, je na primer nimesulid (6).

Povečano tveganje je povezano predvsem z uporabo nimesulida, sledita ibuprofen in veliki odmerki ketoprofena. NSAR predstavljajo skupino zdravil, ki se zelo pogosto uporablja, pogosto tudi v samozdravljenju, in sicer v odmerkih, ki ne zahtevajo vedno predpisa zdravniškega recepta. To predstavlja visoko tveganje za neželene učinke, kar pomeni, da je povečano tveganje tudi za pojav jetrnih okvar, čeprav so le-te zelo redke (29).

7.3 STATINI

Uporaba statinov je relativno redko povezana s pojavom z zdravili povzročenih jetrnih okvar (3 %). Najpogosteje gre za vpletenost atorvastatina in simvastatina. Jetrna okvara, povzročena s statini, je navadno idiosinkratična in je lahko povezana z genetsko raznolikostjo v genih, ki kodirajo zapis za presnovne encime CYP ter v genih, ki nosijo zapis za določene transporterje (14, 30). Statini povzročijo prehodne poškodbe jeter, nato pa se jetra v večini primerov popolnoma obnovijo brez kakršnihkoli posledic. Le pri 5–10 % bolnikov pa se v nadaljevanju dejansko razvije jetrna okvara (17, 18). Najpogosteje gre za holestatski ali mešani tip jetrne okvare, ki v redkih primerih lahko vodi v akutno jetrno odpoved in potrebo po urgentni transplantaciji jeter (14, 30).

7.4 ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA OSREDNJI ŽIVČNI SISTEM

Antidepresivi in/ali antiepileptiki so prav tako tudi v terapevtskih odmerkih lahko odgovorni za hepatotoksične okvare. Jetrne okvare, ki so posledice jemanja paroksetina, citaloprama in venlafaksina, so reverzibilne in izginejo po prekinitvi zdravljenja. Nastop hepatotoksičnega delovanja antidepresivov se pojavi v 5 dneh do 6 mesecih od začetka jemanja. Relativno skopi podatki kažejo, da so antidepresivi pri okrog 0,5–3 % bolnikov povezani z blagim, asimptomatskim povečanjem aktivnosti jetrnih encimov. Antidepresivi so lahko hepatotoksični predvsem pri starostnikih in tistih bolnikih, ki sočasno uživajo več zdravil (31).

Med antikonvulzivi so poročila za jetrne okvare, ki jih povzroča karbamazepin, in sicer granulomatoze in mešano obliko hepatitisa z nekrozo ali holestazo. Karbamazepin ima variabilno stopnjo navzkrizne reaktivnosti z drugimi antikonvulzivi, vključno s fenitoinom in lamotriginom (8).

8 SKLEPI

Jetra so pomemben tarčni organ za zdravila, saj v njih poteka proces presnove in eliminacije večine ksenobiotikov, med njimi tudi zdravil. Osnovna učinkovina oz. pogostejši njeni presnovki lahko bodisi prizadenejo ključne jetrne funkcije bodisi povečajo občutljivost jeter na citokine in vnetne celice ali izzovejo imunski odziv. Omenjene reakcije so navadno nepredvidljive, kar pomeni, da imajo verjetno ključno vlogo pri dovzetnosti za navedene neželene učinke zdravil na jetra genetski dejavniki in dejavniki okolja. Zdravila lahko kot neželeni učinek povzročajo različna jetrna obolenja, vendar posamezna učinkovina navadno povzroči zanjo specifično poškodbo glede trajanja obolenja in njegove patološke/klinične manifestacije. Hepatotoksičnost zdravil predstavlja ključni izziv že v fazi razvoja zdravila ter v fazi spremljanja varnosti in učinkovitosti, ko je zdravilo že na tržišču in na voljo bolnikom. Za v bodoče največji izziv predstavlja natančnejša prepoznavna in opredelitev patogenoze idiosinkratičnih reakcij, saj so le te nepredvidljive in se odkrijejo šele v postmarketinški fazi raziskav posameznega zdravila. K temu bo v veliki meri pripomoglo že samo vključevanje farmakogenomskih in toksikogenomskih raziskav v fazi predkliničnih in kliničnih testiranj.

9 LITERATURA

1. Abboud G, Kaplowitz N. Drug-induced liver injury. *Drug Saf* 2007; 30 (4): 277–294.
2. Hassan A, Fontana RJ. The diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Liver Int* 2019; 39 (1): 31–41.
3. Alempijevic T, Zec S, Milosavljevic T. Drug-induced liver injury: Do we know everything? *World J Hepatol* 2017; 9 (10): 491–502.
4. Bjornsson E. Review article: drug-induced liver injury in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32 (1): 3–13.
5. Fisher K, Vuppalanchi R, Saxena R. Drug-Induced Liver Injury. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139 (7): 876–887.
6. Licata A, Minissale MG, Calvaruso V, et al. A focus on epidemiology of drug-induced liver injury: analysis of a prospective cohort. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21 (1 Suppl): 112–121.
7. Bleibel W, Kim S, D'Silva K, et al. Drug-induced liver injury: review article. *Dig Dis Sci* 2007; 52 (10): 2463–2471.
8. Stine JG, Chalasani N. Chronic liver injury induced by drugs: a systematic review. *Liver Int* 2015; 35 (11): 2343–2353.
9. Hoofnagle JH, Bjornsson ES. Drug-Induced Liver Injury – Types and Phenotypes. *N Engl J Med* 2019; 381 (3): 264–273.
10. Tujios S, Fontana RJ. Mechanisms of drug-induced liver injury: from bedside to bench. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8 (4): 202–211.
11. Amin MD, Harpavat S, Leung DH. Drug-induced liver injury in children. *Curr Opin Pediatr* 2015; 27 (5): 625–633.
12. Regev A. Drug-induced liver injury and drug development: industry perspective. *Semin Liver Dis* 2014; 34 (2): 227–239.
13. Caparotta TM, Antoine DJ, Dear JW. Are some people at increased risk of paracetamol-induced liver injury? A critical review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol* 2018; 74 (2): 147–160.
14. Andrade RJ, Chalasani N, Bjornsson ES, et al. Drug-induced liver injury. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5 (1): 58.
15. Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc* 2014; 89 (1): 95–106.
16. Uetrecht J. Mechanisms of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Adv Pharmacol* 2019; 85: 133–163.
17. Watkins PB. Idiosyncratic liver injury: challenges and approaches. *Toxicol Pathol* 2005; 33 (1): 1–5.
18. Russo MW, Watkins PB. Are patients with elevated liver tests at increased risk of drug-induced liver injury? *Gastroenterology* 2004; 126 (5): 1477–1480.
19. Lee G, Campbell-Cole C. Recognising and managing atrial fibrillation in the community. *Br J Community Nurs* 2014; 19 (9): 422–426.
20. DeLeve LD, Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1995; 24 (4): 787–810.
21. Licata A. Adverse drug reactions and organ damage: The liver. *Eur J Intern Med* 2016; 28: 9–16.
22. Aithal GP. Diclofenac-induced liver injury: a paradigm of idiosyncratic drug toxicity. *Expert Opin Drug Saf* 2004; 3 (6): 519–523.
23. Kok B, Karvellas CJ. Management of Cerebral Edema in Acute Liver Failure. *Semin Respir Crit Care Med* 2017; 38 (6): 821–829.
24. U.S. Department of Health and Human Services FDA, Center of Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Guidance for Industry. Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. 2009. <https://www.fda.gov/downloads/Guidances/UCM174090.pdf>, dostopano: 31.7.2019.
25. Bessone F, Robles-Diaz M, Hernandez N, et al. Assessment of Serious Acute and Chronic Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury in Clinical Practice. *Semin Liver Dis* 2019; 39 (3): 381–394.
26. Bjornsson ES. Hepatotoxicity by Drugs: The Most Common Implicated Agents. *Int J Mol Sci* 2016; 17 (2): 224.
27. Fontana RJ. Pathogenesis of idiosyncratic drug-induced liver injury and clinical perspectives. *Gastroenterology* 2014; 146 (4): 914–928.
28. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, et al. Features and Outcomes of 899 Patients With Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. *Gastroenterology* 2015; 148 (7): 1340–1352.
29. Donati M, Conforti A, Lenti MC, et al. Risk of acute and serious liver injury associated to nimesulide and other NSAIDs: data from drug-induced liver injury case-control study in Italy. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 82 (1): 238–248.
30. Bjornsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. *J Hepatol* 2012; 56 (2): 374–380.
31. Voican CS, Corruble E, Naveau S, et al. Antidepressant-induced liver injury: a review for clinicians. *Am J Psychiatry* 2014; 171 (4): 404–415.

IZBIRA IN PRILAGAJANJE ODMERJANJA ZDRAVIL PRI BOLEZNIH JETER

DRUG SELECTION AND DOSING IN PATIENTS WITH LIVER DISEASE

AVTOR / AUTHOR:

Polonca Drofenik¹

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

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

1 UVOD

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

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

POVZETEK

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

KLJUČNE BESEDE:

jetra, ciroza, zdravila, prilagajanje odmerkov

ABSTRACT

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

KEY WORDS:

liver, cirrhosis, drugs, dose adjustment

ALI STE VEDELI?

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

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

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

2 JETRNI OČISTEK

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

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

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

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

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

3 BOLEZNI JETER IN NJIHOV VPLIV NA FARMAKOKINETIKO ZDRAVILNIH UČINKOVIN

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



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

3.1 ABSORPCIJA

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

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

3.2 PORAZDELITEV IN VEZAVA NA PLAZEMSKÉ PROTEINE

V telesu med tkivnimi prostori lahko prehaja le nevezana učinkovina, zato je njena porazdelitev odvisna od dinamičnega ravnotežja vezave na krvne celice, plazemske proteine in tkivne makromolekule. Številne učinkovine, ki se običajno v veliki meri vežejo na plazemske beljakovine, imajo pri bolnikih s cirozo značilno večji delež nevezane oblike. Razlogov za to je več: zmanjšana sinteza albumina in α 1-kislega proteina; kopičenje endogenih substanc, npr. bilirubina, ki zmanjšuje afiniteto vezave učinkovin na proteine plazme; ter možne kvalitativne spremembe v molekulah plazemskih proteinov. Zaradi zmanjšane vezave je volumen porazdelitve teh učinkovin povečan. Prav tako je pri bolnikih z edemi in ascitesom povečan volumen porazdelitve hidrofilnih učinkovin. Polnilne odmerke takih učinkovin moramo zato pogosto povečati, zlasti kadar želimo takojšen učinek (npr. pri betalaktamskih antibiotikih). Po drugi strani odvečna tekočina predstavlja rezervoar hidrofilnih učinkovin, zato je njihova razpolovna doba podaljšana (2, 3).

3.3 METABOLIZEM IN JETRNI OČISTEK

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

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

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

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

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

3.4 IZLOČANJE

Izločanje z žolčem

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

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

Izločanje z ledvicami

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

4 VPLIV BOLEZNI JETER NA FARMAKODINAMIKO ZDRAVILNIH UČINKOVIN

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

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

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

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

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

5 OCENA JETRNE FUNKCIJE

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



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

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

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

6 PRILAGAJANJE ODMERKOV ZDRAVIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7 SKLEP

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

8 LITERATURA

1. Koffas A, Kennedy P. Liver Disease. In: Whittlesea C, Hodson K, editors. *Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 6th ed. International Edition: Elsevier; 2019. 258-77.
2. Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64:1147-61.
3. Delco F, Tchambaz L, Schlienger R, Drewe J, Krähenbühl S. Dose adjustment in patients with liver disease. *Drug Safety*. 2005;28(6): 529-45.
4. Hafner M. Heparorenalne motnje/Hepatorenalni sindrom. In: Lindič J, Kovač D, Kveder R, Malovrh M, Pajek J, Aleš Rigler A et al., editors. *Bolezni ledvic*. 3rd ed. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Slovensko nefrološko društvo: Univerzitetni klinični center, Klinični oddelek za nefrologijo. 2014;519-25.
5. UpToDate [Internet]. Such J, Runyon BA. Ascites in adults with cirrhosis: Diuretic-resistant ascites Literature review current through: Aug 2019. This topic last updated: Aug 14, 2018. Dostopano: 27. 08. 2019 na https://www.uptodate.com/contents/ascites-in-adults-with-cirrhosis-diuretic-resistantascites?search=liver%20cirrhosis%20diuretic%20resistance&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
6. Laffi G1, La Villa G, Carloni V, Foschi M, Bartoletti L, Quartini M, et al. Loop diuretic therapy in liver cirrhosis with ascites. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993;22 Suppl 3:S51-8.
7. Rakoski M, Goyal P, Spencer-Safer M, Weissman J, Mohr G, et al. Pain management in patients with cirrhosis. *Clinical Liver Disease*. 2018;11(6): 135-9.
8. Giannini E, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ* 2005;172(3): 367-79.
9. UpToDate [Internet]. Friedman LS. Approach to the patient with abnormal liver biochemical and function tests (Literature review current through: Jun 2019. This topic last updated: Mar 05, 2019. Dostopano: 06. 07. 2019 na https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-abnormal-liver-biochemical-and-function-tests?search=abnormal%20liver%20tests&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
10. United States Food and Drug Administration [Internet]. Guidance for industry: pharmacokinetics in patients with impaired hepatic function: study design, data analysis, and impact on dosing and labelling. FDA, 2003. Dostopano 11. 06. 2019 na: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pharmacokinetics-patients-impaired-hepatic-function-study-design-data-analysis-and-impact-dosing-and-labelling>.
11. European Medicines Agency [Internet]. Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired hepatic function. Dostopano 06. 07. 2019 na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-pharmacokinetics-medicinal-products-patients-impaired-hepatic-function_en.pdf
12. World Health Organisation [Internet]. Stuart MC, Kouimtzi M, Hill SR. (editors). *Model Formulary 2008 Appendix 5: Hepatic impairment*. Dostopano 07. 07. 2019 na https://books.google.si/books?id=hdA6eGJGTRoC&pg=PA621&pg=PA621&dq=who+appendix+5+hepatic+impairment&source=bl&ots=8zimZWWvvg&sig=ACfU3U2P8l_NdvAX4aEJ41dPtjg

F1CNUHQ&hl=sl&sa=X&ved=2ahUKEwjT8zPi8fjAhXRwosKHW
WrCbgQ6AEwCHoECAkQAQ#v=onepage&q=who%20appendi
x%205%20hepatic%20impairment&f=false

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

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

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



INTERAKCIJE MED ZDRAVILI PRI BOLNIKIHZ OKVARO JETER

DRUG INTERACTIONS IN PATIENTS WITH LIVER DISEASES

AVTOR / AUTHOR:

doc. dr. Lea Knez, mag. farm., spec. klin. farm.

*Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo
Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik
Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani,
Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: lea.knez@klinika-golnik.si

1 UVOD

Zdravljenje z zdravili pri bolnikih z boleznimi jeter zahteva zelo skrben premislek o pričakovani koristi in možnih tveganjih vsakega posameznega zdravila in celotnega izbora predpisanih zdravil (1). Ob bolezni jeter namreč pričakujemo ne samo spremenjene farmakokinetike (FK), ampak tudi farmakodinamike (FD) zdravil. Ker se obseg teh sprememb zelo razlikuje glede na vrsto in stopnjo jetrne okvare ter ker so maloštevilni objavljeni podatki praviloma omejeni na

POVZETEK

Zdravljenje z zdravili pri bolnikih z boleznimi jeter zahteva skrben premislek o možnih tveganjih in koristi zdravljenja. Ob odsotnosti podatkov o vplivu jetrne bolezni na farmakokinetiko in farmakodinamiko zdravil, še manj pa na interakcije med zdravili, je treba zdravljenje omejiti na nujno potrebna zdravila s prednostno izbiro kombinacij, ki so že uveljavljene v klinični praksi. Protivirusna zdravila v uporabi pri zdravljenju virusnega hepatitisa C imajo veliko tveganje za interakcije med zdravili, zato moramo ob vsakem predpisu zdravila preveriti in izključiti klinično pomembne interakcije med zdravili. Ob velikem vplivu sprememb delovanja jeter na farmakokinetiko zdravil je razsežnost farmakokinetičnih interakcij pri bolnikih z boleznimi jeter primerljiva in celo manjša kot pri bolnikih brez bolezni jeter, medtem ko je razsežnost farmakodinamičnih interakcij, ki poslabšajo simptome jetrne bolezni, večja.

KLJUČNE BESEDE:

Zdravila, interakcije med zdravili, bolezni jeter, jetrna ciroza, virusni hepatitis C

ABSTRACT

Drug treatment in patients with liver disease requires careful consideration of the risks and benefits of each single drug. The lack of data on the effect of liver disease on drugs' pharmacokinetics, pharmacodynamics and drug interactions constrains drug use to the minimum and to combinations already established in clinical practice. Some novel drugs in the treatment of viral hepatitis C have a great potential for clinically important drug-drug interactions and mandate vigilance. In light of the major impact of liver disease on altered drugs' pharmacokinetics, the impact of pharmacokinetic drug interactions is no larger in patient with vs without liver disease, whereas the impact of pharmacodynamic drug interactions, that may worsen the complications of the underlying liver disease, is greater.

KEY WORDS:

Drugs, drug interaction, liver disease, liver cirrhosis, viral hepatitis C

bolnike z jetrno cirozo, mora biti izbira vsakega zdravila individualna na podlagi bolnikove bolezni jeter in osnovnih

ALI STE VEDELI?

- Pri bolnikih z boleznimi jeter je smiselno predpisati čim manj zdravil in v kombinacijah, ki so pri teh bolnikih preverjene v kliničnih raziskavah ali se pogosto uporabljajo v klinični praksi.
- Zdravila za zdravljenje virusnega hepatitisa C pogosto stopajo v klinično pomembne interakcije na nivoju presnovnih encimov in prenašalnih proteinov ter z zdravili, ki vplivajo na izločanje želodčne kisline.
- Farmakodinamične interakcije, ki lahko prispevajo k poslabšanju jetrne funkcije ali zapletov bolezni, zahtevajo večjo previdnost pri bolnikih z boleznimi jeter kot pri tistih brez.
- Obseg farmakokinetičnih interakcij z reverzibilnimi zaviralci presnovnih encimov je obratno sorazmeren s stopnjo jetrne okvare.

značilnostih uporabljenega zdravila (2). Ta izbor dodatno zaplete zdravljenje z več zdravili za osnovno bolezen jeter in za spremljajoče bolezni, ki lahko vstopajo v številne interakcije. Običajno so podatki o obsegu in tveganjih interakcij med zdravili omejene le na bolnike brez bolezni jeter, zato moramo sami pri oceni kliničnega pomena interakcij in predlogu ustreznih ukrepov upoštevati dodatna tveganja za neželene dogodke zdravljenja z zdravili, ki jih pričakujemo pri bolnikih z boleznimi jeter. V nadaljevanju podajamo nekaj razmislekov, ki nam lahko pri tem pomagajo.

2 POGOSTOST INTERAKCIJ MED ZDRAVILI PRI BOLNIKI Z BOLEZNIMI JETER

Zagotovo je pri bolnikih z boleznimi jeter smiselno predpisati čim manj zdravil in v kombinacijah, ki so pri teh bolnikih preverjene v kliničnih raziskavah ali se pogosto uporabljajo v klinični praksi. Žal, pogosto to ni mogoče in tako bolniki z boleznimi jeter pogosto jemljejo več zdravil. Več kot 5600 bolnikov z jetrno cirozo je v povprečju jemalo po devet zdravil, več kot 4000 bolnikov z virusnim hepatitisom C (HCV) pa je v povprečju jemalo po sedem zdravil, katerim so bila dodana še protivirusna zdravila (3, 4). Ker pri različnih boleznih jeter uporabljamo različna zdravila, se tudi tveganje za interakcije, njihova vrsta in predvsem klinični pomen razlikujejo.

2.1 INTERAKCIJE MED ZDRAVILI PRI BOLNIKI Z JETRNO CIROZO

Pri retrospektivnem pregledu zdravljenja z zdravili pri 400 bolnikih z jetrno cirozo so prepoznali 132 interakcij pri petini bolnikov (5). Te potencialne interakcije so se izrazile v 15 neželenih dogodkih zdravljenja z zdravili. Med najbolj pogosto predpisanimi zdravili pri bolnikih z jetrno cirozo so pričakovano zaviralci protonske črpalke (ZPČ), antagonist aldosteronskih receptorjev, diuretiki zanke, zaviralci beta receptorjev in benzodiazepini (3, 5). Ob predpisu teh zdravil so pričakovano bile med bolj pogostimi interakcijami tiste s povečanim tveganjem za hiperkaliemijo ob spironolaktonu z drugimi zdravili z vplivom na kalij (18 %), povečanim tveganjem za krvavitve ob hkratnem predpisu različnih zdravil z vplivom na hemostazo (13 %) in povečano tveganje za nefrotoksičnost, običajno ob predpisu NSAR (7 %). Med najbolj pogostimi neželenimi dogodki zaradi interakcij med zdravili so bile krvavitve (5/15 bolnikov) in hiperkaliemija (4/15 bolnikov) (5). Delež interakcij, ki se je izrazil v škodo bolniku, je visok, nad 10 %, in nakazuje, da je ista interakcija verjetno klinično bolj pomembna pri bolj bolnih bolnikih, kot so tisti z jetrno cirozo.

2.2 INTERAKCIJE MED ZDRAVILI PRI BOLNIKI Z VIRUSNIM HEPATITISOM C

Še večje tveganje za klinično pomembne interakcije med zdravili pričakujemo pri bolnikih z virusnim hepatitisom C (HCV), ki jih zdravimo z zdravili, ki so substrati, zaviralci in induktorji presnovnih encimov in prenašalnih proteinov, in običajno prejemajo še številna druga zdravila (Preglednica 1) (6, 7). Poleg interakcij na ravni presnovnih encimov in prenašalnih proteinov je absorpcija nekaterih zdravil (ledipasvir/sofosbuvir; sofosbuvir/velpatasvir; sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir; v manjšem obsegu tudi glekaprevir/pibrentasvir; ombitasvir/paritaprevir/ritonavir) odvisna od želodčnega pH, kar zahteva prilagoditev zdravljenja z zdravili, ki vplivajo na izločanje želodčne kisline (7). Pri tem je zagotovo prvi korak preverba nujnosti zdravljenja z zdravilom, ki vpliva na izločanje želodčne kisline, saj so ta zdravila pogosto predpisana brez veljavne indikacije. V primeru veljavne indikacije, je, poenostavljeno, zdravila za zdravljenje HCV vedno potrebno vzeti pred zdravili, ki vplivajo na izločanje želodčne kisline, sam časovni zamik med obema zdraviloma pa je odvisen od mehanizma in časa delovanja



zdravila, ki vpliva na izločanje želodčne kisline. Samozdravljenje s temi zdravili pri bolnikih s HCV ni primerno. Ob neustrezni prilagoditvi zdravljenja pride do zmanjšane biološke uporabnosti protivirusnih zdravil in posledično lahko do izostanka kliničnega učinka, kar je ob tako pomembni bolezni in tako učinkovitih zdravilih nedopustno.

Pomen pregleda in izključitve klinično pomembnih interakcij s protivirusnimi zdravili poudarjajo tudi evropske smernice za zdravljenje hepatitisa C (8). Pogosto interakcije med zdravili vplivajo na izbiro režima zdravljenja HCV, kar pa lahko predstavlja izziv, kljub več režimom zdravljenja, ki so na razpolago. To so pokazali v retrospektivnem pregledu

interakcij med štirimi različnimi režimi zdravljenja HCV in zdravili za spremljajoče bolezni pri več kot 4000 bolnikih s HCV (4). Pri 3 do 18 % bolnikov, odvisno od izbranega režima zdravljenja HCV, so prepoznali interakcijo, ki predstavlja kontraindikacijo za zdravljenje, pri 95 bolnikih pa je bila taka interakcija prisotna z vsemi preučevanimi režimi zdravljenja HCV. Ti podatki dokazujejo, da je pri bolnikih na protivirusnem zdravljenju pregled interakcij nujen ne le ob uvedbi usmerjenega zdravljenja, ampak tudi pri predpisu vsakega novega zdravila, bolniku pa je smiselno odsvetovati uporabo zdravil in drugih izdelkov v samozdravljenju brez posveta z infektologom.

Preglednica 1: Podatki o farmakokinetičnih interakcijah zdravil za zdravljenje virusnega hepatitisa C s presnovnimi encimi in prenašalnimi proteini (7).

Table 1: Pharmacokinetic interactions of drugs for treatment of hepatitis C virus with metabolic enzymes and transport proteins (7).

Zdravilna učinkovina	CYP 3A4	P-gp	BCRP	UGT 1A1	Drugi
Daklatasvir	S; IND*	S; INH	INH	-	OATP 1B1: INH
Dasabuvir	S	S; INH	S; INH	INH	CYP 2C8: S
Elbasvir	S	S; INH	INH	-	-
Glekaprevir	INH*	S; INH	S; INH	INH*	OATP 1B1/3: S; INH; CYP 1A2: INH*
Grazoprevir	S; INH	S	INH	-	OATP 1B1/3: S
Ledipasvir	IND; INH (GIT)	S; INH	S; INH	IND; INH (GIT)	CYP 2C: IND
Ombitasvir	-	S	S	INH	-
Paritaprevir	S	S; INH	S; INH	INH	OATP 1B1/3: S; INH; OATP 2B1: INH
Pibrentasvir	INH*	S; INH	S; INH	INH*	OATP 1B1/3: INH; CYP 1A2: INH*
Simeprevir	S; INH (GIT)	S; INH	-	-	MRP2: S; INH; OATP 1B1/3: S; INH; OATP 2B1: S; CYP 1A2: INH (GIT)
Sofosbuvir	-	S	S	-	-
Velpatasvir	S	S; INH	S; INH	-	CYP 2B6, 2C8: S; OATP 1B1/3: S; INH
Voksilaprevir	S	S; INH	S; INH		CYP 1A2, 2C8: S; OATP 1B1/3: S; INH

Legenda: CYP = citokrom P450; P-gp = P-glikoprotein; BCRP = protein odpornosti pri raku dojke; GIT = gastrointestinalni trakt; IND = induktor; INH = inhibitor; MRP = protein za multiplo odpornost na zdravila; OATP = organski anionski prenašalni polipeptidi; S = substrat; *zaradi majhnega vpliva ni pričakovati klinično pomembnih interakcij

3 VPLIV BOLEZNI JETER NA INTERAKCIJE MED ZDRAVILI

Poleg zdravil, ki jih prejemajo bolniki z boleznimi jeter, moramo pri tolmačenju interakcij med zdravili upoštevati vpliv spremenjene jetrne funkcije in zapletov bolezni jeter. Ta vpliv je presenetljivo bolj pomemben pri farmakodinamičnih kakor pri farmakokinetičnih interakcijah.

3.1 VPLIV BOLEZNI JETER NA FARMAKODINAMIČNE INTERAKCIJE MED ZDRAVILI

Spremembe jetrne funkcije in zapleti ob bolezni jeter pri posameznem bolniku intuitivno velevajo previdnost pri uporabi zdravil, ki lahko le-te poglobijo. Vendar ob skrbi na prilagoditve odmerjanja zdravil ob jetrni okvari pogosto spregledamo farmakodinamične interakcije, kjer neželeni učinki zdravil lahko prispevajo k poslabšanju jetrne funkcije ali zapletov bolezni (3).

Pri bolnikih z boleznimi jeter moramo skrbno premisliti o uporabi hepatotoksičnih zdravil, njihova uporaba pa ni samoumevno kontraindicirana (1, 9). Pri redkih zdravilih, kjer je hepatotoksičnost intrinzično povezana z značilnostmi zdravila, npr. paracetamol, metotreksat, valprojska kislina lahko tveganje za le-to zmanjšamo z ustrezno prilagoditvijo odmerkov (9,10). Za veliko večino zdravil, kjer se hepato-

toksičnost pojavi praviloma redko in kot idiosinkratična reakcija, pa tveganje ni večje pri bolnikih z boleznimi jeter. Kljub temu velja previdnost pri uporabi hepatotoksičnih zdravil, saj bo pri bolniku z boleznijo jeter, tudi če je pojav hepatotoksičnosti enako verjeten kot pri ostalih bolnikih, njen potek zaradi zmanjšane funkcionalne rezerve jeter težji (1).

Morda je še večja previdnost potrebna pri zdravilih, ki zaradi svojega osnovnega delovanja ali neželenih učinkov povečajo tveganje za zaplete bolezni jeter (Preglednica 2). Tako se moramo izogibati zdravilom, ki povzročajo zaprtje, oziroma ob njihovem uporabi predpisati tudi odvajala (1, 9, 11). To je pomembno predvsem pri bolnikih s cirozo jeter in tveganjem za razvoj encefalopatije, ki se poveča ob zmanjšanem izločanju toksičnih snovi z blatom.

Bolniki z boleznimi jeter imajo pogosto moteno hemostazo, npr. zaradi manjše absorpcije vitamina K, manjše sinteze faktorjev koagulacije ali trombocitopenije, ter pogosto tudi okvarjeno gastrointestinalno (GIT) sluznico, npr. ob prekomernem uživanju alkohola in že prisotnih varicah, zato so podvrženi večjemu tveganju za krvavitve. To moramo upoštevati ob predpisu več zdravil, ki bodisi vplivajo na hemostazo ali bodisi dodatno poškodujejo GIT sluznico.

Ob predpisu vsakega zdravila, ki zaviralno deluje na centralni živčni sistem (CŽS), in predvsem ob hkratnem predpisu več takih zdravil se moramo zavedati, da so bolniki z boleznimi jeter bolj občutljivi na njihove učinke in da ta zdravila povečajo tveganje za encefalopatijo pri bolnikih z jetrno cirozo. Zaradi povečanega tveganja za epileptični

Preglednica 2: Nekatera zdravila, ki zahtevajo previdnost pri bolnikih z boleznimi jeter (1, 9, 11).

Table 2: Drugs that should be used with caution in patients with liver disease (1, 9, 11).

Zdravila, ki povzročajo/povečajo tveganje za:	Skupina bolnikov
Zaprtje (npr. opioidi, antiholinergiki, nedihidropiridinski zaviralci kalcijevih kanalčkov, setroni)	S tveganjem za encefalopatijo
GIT razjede (npr. NSAR, aspirin, kortikosteroidi)	S portalno hipertenzijo, varicami, motnjami v hemostazi, trombocitopenijo
Krvavitve (npr. antikoagulanti, antiagregacijska zdravila, SSRI, zdravila, ki povzročajo trombocitopenije)	Večina bolnikov
Sedacijo (npr. opioidi, benzodiazepini, zolpidem, antipsihotiki triciklični antidepresivi)	S tveganjem za encefalopatijo
Zadržujejo Na in vodo (npr. NSAR, zdravila z visoko vsebnostjo Na)	Z ascitesom
Nefrotoksična zdravila (npr. NSAR, aminoglikozidi)	S tveganjem za hepatorenalni sindrom



napad ob akutni odtegnitvi od alkohola se moramo izogibati zdravilom, ki znižujejo prag za zgibke, kot so tramadol in SSRI.

Previdnost velja tudi pri zdravilih, ki zadržujejo natrij in vodo v telesu, saj lahko poslabšajo ascites, in nefrotoksičnih zdravilih, ki pripomorejo k poslabšanju ledvične funkcije pri bolnikih z jetrno cirozo.

3.2 VPLIV BOLEZNI JETER NA FARMAKOKINETIČNE INTERAKCIJE MED ZDRAVILI

Vpliv sprememb v delovanju jeter na farmakokinetiko zdravil je kompleksen, ob tem pa je sam vpliv na obseg farmakokinetičnih interakcij manj pomemben (12, 13).

Maloštevilni klinični podatki o obsegu interakcij na nivoju zaviranja presnovnih encimov iz družine citokromov P450 (CYP) pri bolnikih z jetrno cirozo opisujejo zelo zmanjšan vpliv reverzibilnih in nespremenjen vpliv ireverzibilnih zaviralcev CYP na očistke zdravil (13–16). Pri bolnikih z jetrno cirozo so sorazmerno s stopnjo jetrne okvare namreč opisali zmanjšan privzem zaviralcev CYP v hepatocite in manjšo aktivnost presnovnih encimov s posledično manjšim obsegom farmakokinetičnih interakcij. Tako so pri sočasnem zdravljenju z reverzibilnim zaviralcem CYP 1A2 fluvoksaminom in substratom CYP 1A2 lidokainom, opisali manjšanje obsega interakcije z napredujočo jetrno okvaro (14). Ob sočasni uporabi se je očistek lidokaina zmanjšal za 60 % pri zdravih prostovoljcih, za 44 % pri bolnikih z blago jetrno okvaro (Child-Pugh stopnje A) in za samo 9 % pri hudi jetrni okvari (Child-Pugh stopnje C). Podobna opažanja so opisali tudi pri sočasni uporabi fluvoksamina in teofilina kot substrata CYP 1A2 (15). Pri sočasnem zdravljenju z ireverzibilnim zaviralcem CYP 3A4 eritromicinom in kininom pa so opisali primerljiv vpliv eritromicina na očistek nevezanega kinina (16).

Kliničnih podatkov o spremenjenem obsegu farmakokinetičnih interakcij na ravni indukcije CYP pri bolnikih z okvarjeno jetrno funkcijo ni (13). Na podlagi poizkusov na živalih pričakujemo, da se indukcija encimov in posledično tudi interakcije na tem nivoju ohranijo tudi ob kompenzirani jetrni cirozi.

Seveda tudi ob odsotnosti podatkov o povečanem vplivu farmakokinetičnih interakcij pri hudi okvari jeter, ne smemo pozabiti, da bo izpostavljenost zdravilom, tudi ob odsotnosti interakcije, zaradi same hudo okvarjene jetrne funkcije pomembno večja in zato zahteva pozorno spremljanje in prilagajanje glede na želene in neželene učinke zdravljenja.

4 SKLEP

Zdravljenje z zdravili pri bolnikih z boleznimi jeter zahteva skrbne premislek o možnih tveganjih in koristi zdravljenja. Ob odsotnosti podatkov o vplivu jetrne bolezni na farmakokinetiko in farmakodinamiko zdravil, še manj pa na interakcije med zdravili, je treba zdravljenje omejiti na nujno potrebna zdravila s prednostno izbiro kombinacij, ki so že uveljavljene v klinični praksi. Protivirusna zdravila v uporabi pri zdravljenju HCV imajo veliko tveganje za interakcije med zdravili, zato moramo ob vsakem predpisu zdravila preveriti in izključiti klinično pomembne interakcije med zdravili. Ob velikem vplivu sprememb delovanja jeter na farmakokinetiko zdravil je razsežnost farmakokinetičnih interakcij pri bolnikih z boleznimi jeter primerljiva ali celo manjša kot pri bolnikih brez bolezni jeter, medtem ko je razsežnost farmakodinamičnih interakcij, ki poslabšajo simptome jetrne bolezni, večja.

5 LITERATURA

1. Lewis JH, Stine JG. Review article: Prescribing medications in patients with cirrhosis - A practical guide. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(12):1132–56.
2. UK Medicines Information. What pharmacokinetic and pharmacodynamics factors need to be considered when prescribing drugs for patients with liver disease? [Internet]. [cited 2019 Jul 31]. Available from: www.sps.nhs.uk
3. Weersink RA, Taxis K, Drenth JPH, Houben E, Metselaar HJ, Borgsteede SD. Prevalence of Drug Prescriptions and Potential Safety in Patients with Cirrhosis: A Retrospective Real-World Study. *Drug Saf.* 2019;42(4):539–46.
4. Ahmed A, Schriever C, Britt N, Yager J, Amin R, McGuey L, et al. Comparing drug interaction frequencies of various hepatitis C treatment regimens among monoinfected patients. *Ann Hepatol.* 2019;18(4):601–6.
5. Franz CC, Egger S, Born C, Rätz Bravo AE, Krähenbühl S. Potential drug-drug interactions and adverse drug reactions in patients with liver cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(2):179–88.
6. Garrison KL, German P, Mogalian E, Mathias A. The drug-drug interaction potential of antiviral agents for the treatment of chronic hepatitis C infection. *Drug Metab Dispos.* 2018;46(8):1212–25.
7. University of Liverpool. HEP Drug Interactions [Internet]. [cited 2019 Jul 31]. Available from: www.hep-druginteractions.org
8. Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018;69(2):461–511.

9. North-Lewis P. *Drugs and the liver*. London: Pharmaceutical Press; 2011.
10. Bleibel W, Kim S, D'Silva K, Lemmer ER. *Drug-Induced Liver Injury: Review Article*. *Dig Dis Sci*. 2007 Sep 1;52(10):2463–71.
11. Diep U, Chudow M, Sunjic KM. *Pharmacokinetic Changes in Liver Failure and Impact on Drug Therapy*. *AACN Adv Crit Care*. 2017;28(2):93–101.
12. Verbeeck RK, Musuamba FT. *Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction*. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(8):757–73.
13. Palatini P, De Martin S. *Pharmacokinetic drug interactions in liver disease: An update*. *World J Gastroenterol*. 2016;22(3):1260–78.
14. Orlando R, Piccoli P, De Martin S, Padrini R, Floreani M, Palatini P. *Cytochrome P450 1A2 is a major determinant of lidocaine metabolism in vivo: effects of liver function*. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;75:80–8.
15. Orlando R, Padrini R, Perazzi M, De Martin S, Piccoli P, Palatini P. *Liver dysfunction markedly decreases the inhibition of cytochrome P450 1A2-mediated theophylline metabolism by fluvoxamine*. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;79(5):489–99.
16. Orlando R, De Martin S, Pegoraro P et al. *Irreversible CYP3A4 inhibition accompanied by plasma protein-binding displacement: a comparative analysis in subjects with normal and impaired liver function*. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;85:319–26.



UPORABA ZDRAVILNIH RASTLIN IN PREHRANSKIH DOPOLNIL PRI SAMOZDRAVLJENJU BOLEZNI JETER

THE USE OF MEDICINAL HERBS AND FOOD SUPPLEMENTS IN SELF-TREATMENT OF LIVER DISEASES

AVTOR / AUTHOR:

Patricija Dolinar, mag. farm.

*Javni zavod Gorenjske lekarnе, Gosposvetska ulica
12, 4000 Kranj*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: patricija.dolinar@gorenjske-lekarne.si

1 UVOD

V Sloveniji so trenutno vsi izdelki, ki so namenjeni samozdravljenju težav z jetri, razvrščeni med prehranska dopolnila, kar močno omejuje njihovo terapevtsko rabo, saj po definiciji tovrstni pripravki niso namenjeni zdravljenju. Nadzor nad

POVZETEK

V lekarno vsakodnevno prihajajo ljudje, ki želijo kupiti izdelek za »razstrupljanje in zaščito jeter«. V večini primerov gre za prehranska dopolnila z zdravilnimi rastlinami, med katerimi prevladuje pegasti badelj. Ovrednotenje raziskav o detoksifikacijskih učinkih je težavno, saj ni dobro definirano, kateri populaciji je razstrupljanje namenjeno, in kakšen učinek naj bi z njim dosegli. Največ raziskav v povezavi z razstrupljanjem in zaščitnim delovanjem na jetra so naredili prav s pegastim badljem, a po presoji Evropske agencije za zdravila (EMA) niso povsem ustrezne, zato monografija Evropske unije (EU) podpira samo tradicionalno uporabo te rastline. Po monografiji EU artičoka in kurkuma nista indicirani za podporo jetrni funkciji. Rastlina, ki še nima svoje monografije EU, a je njeno pozitivno delovanje na jetra podprto z nekaj kliničnimi raziskavami, je šisandra. Omenjenim rastlinam hepatoprotektivno delovanje pripisujemo izključno na podlagi dolgotrajnih pozitivnih uporabniških izkušenj.

KLJUČNE BESEDE:

bolezni jeter, samozdravljenje, prehranska dopolnila, zdravila rastlinskega izvora, pegasti badelj

ABSTRACT

People who would like to buy a »liver detoxification and protection« product come to pharmacies daily. In most cases these products are herbal food supplements among which the most popular are supplements with milk thistle. Research of detoxification effect is difficult since determination of target population and the results of detoxification are not well defined. Most researches were conducted on milk thistle, but according to the assessment of the European Medicines Agency (EMA) they are insufficient, therefore only traditional use of the herb is supported by European Union (EU) herbal monograph. According to EU herbal monograph artichoke and turmeric are not indicated for support of the liver function. Schisandra is a herb which doesn't have its own EU monograph, but some clinical trials support its positive effect on liver. Hepatoprotective effect of all mentioned herbs

is based exclusively on long-term positive experiences of their use.

KEY WORDS:

liver diseases, self-treatment, food supplements, herbal medicinal products, milk thistle

ALI STE VEDELI?

- V raziskavi, kjer so retrospektivno proučevali zdravljenje zastupitev z zeleno mušnico v dvajsetletnem obdobju, navajajo najnižjo stopnjo umrljivosti pri zastupitvah ob aplikaciji silibina in N-acetil cisteina (oba aplicirana kot monoterapija) ter ob aplikaciji silibina skupaj z betalaktamskimi antibiotiki; slednji veljajo za uveljavljeno terapijo zastupitve z amatoksini.
- Vrsto ime »*marianum*« izvirja iz latinščine. Nanaša se na legendo, po kateri naj bi Devica Marija med bežanjem v Egipt iskala miren kraj za dojenje otroka. Zatočišče je našla med listi pegastega badlja. Nekaj kapljic mleka je padlo nanje, zato naj bi imeli listi še danes bele lise in črte.

presojo zdravstvenih trditev na prehranskih dopolnilih vrši Evropska agencija za varnost hrane (EFSA). Prehranska dopolnila za jetra pogosto oglašujejo z obljubama »čiščenje jeter« in »razstrupljanje telesa«. Pojma je težko opredeliti, saj ni jasno definirano, kakšni so pričakovani končni klinični izidi, in kateri ciljni skupini ljudi so tovrstni izdelki namenjeni, torej ali so to ljudje z zastupitvami ali splošna populacija odraslih posameznikov. EFSA do sedaj še ni odobrila nobene vloge za predlagano zdravstveno trditev o razstrupljanju jeter. Nekaj jih je zaradi pomanjkanja dokazov zavrnila (npr. propolis (1), N-acetil-L-cistein (2), zelen plod kavovca (*Coffea arabica*) (3)), veliko pa jih na razsodbo še čaka (npr. zel ozkolistnega trpotca (*Plantago lanceolata*) (4), list majarona (*Origanum majorana*) (5), plod pegastega badlja (*Silybum marianum*) (6) idr.). V prehodnem obdobju se lahko zdravstvene trditve, kljub temu da njihova strokovna in znanstvena utemeljenost še nista bili raziskani, pod določenimi pogoji, ki ustrezajo Uredbi št. 1924/2006 Evropskega parlamenta in Sveta o prehranskih in zdravstvenih trditvah na živilih, z dne 20. decembra 2006, vseeno uporabljajo (7). Trditve o razstrupljanju na slovenskem trgu najpogosteje uporabljajo za prehranska dopolnila s pegastim badljem in artičoko.

Jetra imajo sicer izredno moč obnavljanja, saj so eden redkih notranjih organov, ki so sposobni regeneracije (8). Za obnovo je ključna temeljita sprememba življenjskega

sloga, prehranska dopolnila lahko pripomorejo le v manjšem obsegu. V prehranskih dopolnilih, ki nosijo navedbe o zaščiti, hitrejši obnovi in razmaščevanju jeter, se najpogosteje pojavlja pegasti badelj, sledijo mu artičoka, kurkuma in šisandra.

2 PEGASTI BADELJ (*SILYBUM MARIANUM*)

Največ raziskav o hepatoprotektivnem delovanju so izvedli s pegastim badljem. Je rastlina iz družine nebinovk (Asteraceae). Za učinke pegastega badlja so najbolj zaslužni trije flavolignani: silibinin ali silibin (50 %), silikristin (25 %) in silidianin (25 %), ki jih s skupnim imenom imenujemo silimarin (9). V fitoterapiji ponavadi uporabljamo standardiziran izvleček plodov, katerega vsebnost je najpogosteje izražena glede na odstotek silimarina ali njegove glavne komponente – silibina (10).

Zrel plod pegastega badlja vsebuje 3–6 % silimarina. Dnevni odmerek je 200–400 mg silimarina, kar pomeni 12–15 g plodov pegastega badlja (9).

Mehanizem delovanja pegastega badlja ni povsem dobro raziskan. Domnevajo, da so vanj vpleteni vsaj trije mehanizmi. Po prvem mehanizmu naj bi sestavine iz pegastega badlja spodbudile sintezo DNA, RNA in beljakovin, ter tako posredno prispevale k obnavljanju jetrnih celic. Po drugem mehanizmu naj bi silimarin vplival na lastnosti membrane jetrnih celic tako, da bi skozi onemogočil prehajanje strupov. Tretji domnevni mehanizem pa je antioksidativno delovanje silimarina v jetrnih celicah. Zaradi tega naj bi se v jetrih povečala koncentracija glutationa, ki ga celice uporabljajo pri odstranjevanju radikalov ter inaktivaciji drugih reaktivnih zvrsti (9).

Zaradi svojih farmakokinetičnih lastnosti ima silimarin slabo biološko uporabnost po peroralni uporabi. Ker je precej lipofil, je njegova absorpcija iz črevesja slaba, temu pa sledi še obširen metabolizem prvega prehoda. Plazemska koncentracija silimarina je posledično nizka, prav tako je nizka koncentracija v tarčnem organu. Uporaba vodnih izvlečkov, kot je npr. čaj plodov pegastega badlja, za doseganje hepatoprotektivnih učinkov zato ni smiselna (11). V monografiji EU je priprava čaja navedena z namenom izboljšanja prebave. Pripravimo ga tako, da 3–5 g zdrobljenih plodov prelijemo s hladno vodo ter hitro prevremo, ali pa jih prelijemo z vrelo vodo in pustimo stati 10–30 minut. Pijemo ga dva do trikrat na dan, pred obroki (12).



Učinkovitejša je uporaba pripravkov, ki vsebujejo standardiziran suhi izvleček pegastega badlja, pridobljen z etilacetatom, 96 % etanolom, acetonom ali metanolom (9, 12). Boljšo absorpcijo silimarina naj bi dosegli v pripravkih, kjer je kompleksiran s fosfatidilholinom, lahko pa je tudi v obliki glikokonjugatov (glukočni, manozni, galaktozni in laktozni konjugati), ki imajo večjo topnost v vodi in povečujejo antioksidativni učinek silimarina (11). V eni izmed raziskav na živalskih modelih so večji antifibrotični učinek silimarina dokazali tudi z njegovo vgraditvijo v ciklodekstrine, t. j. ciklične molekule iz oligosaharidov, ki delujejo kot nosilci molekul silimarina in omogočajo njegovo boljšo absorpcijo skozi steno tankega črevesja (13).

Glede na klinične raziskave je najučinkovitejša intravenska uporaba, pri čemer zaradi slabe topnosti uporabljajo predzdravilo, dinatrijevo sol silibinin-C-2',3'-dihidrogen sukcinata, ki je v vodi dobro topna (9). Uporabljamo ga pri zastrupitvah z zeleno mušnico (*Amanita phalloides*), skupaj z betalaktamskimi antibiotiki, v obliki intravenske infuzije (10). Začetna infuzija traja eno uro, njen odmerek je 5 mg silibinina/kg telesne mase. Sledi ji druga (kontinuirna) infuzija z odmerkom 20 mg silibinina/kg telesne mase/dan, v štirih deljenih odmerkih. Vsak odmerek dajemo z dvournno intravensko infuzijo. Tovrstno zdravljenje glede na klinično raziskavo bistveno izboljša možnosti preživetja zastrupljenecv in zmanjša stopnjo poškodb jeter, povzročenih z amatoksini (14). Raziskovanje učinkovitosti pripravkov pegastega badlja pri zastrupitvah z zeleno mušnico je težavno. Zastrupitve niso zelo pogoste, pa tudi neetično bi bilo zaradi kontrole nekaterim zastrupljenecv odreči najboljše možno zdravljenje (9).

V kliničnih raziskavah so poleg zastrupitev z amatoksini proučevali še vpliv pegastega badlja na poškodbe jeter zaradi alkoholizma, neželenih učinkov zdravil in zaradi virusne okužbe. Klinično preizkušanje iz leta 2012 je pokazalo, da pri bolnikih, ki so 24 tednov uživali 420 mg ali 700 mg silimarina dnevno, v treh deljenih odmerkih, končni izid zdravljenja ni bil nič boljši kot pri bolnikih, ki so namesto silimarina uživali placebo (15).

Odbor za zdravila rastlinskega izvora (Herbal medicinal product committee – HPMC) pri EMA navkljub številnim kliničnim raziskavam, ki dokazujejo pozitivni vpliv pegastega badlja na jetra, ni uspel priti do jasnih zaključkov o njegovem delovanju. Zato je presodil, da je pegasti badelj zdravilna rastlina, ki je uveljavljena zaradi njene dolgotrajne (tradicionalne) uporabe (12). Glavni razlog so slabo načrtovane klinične raziskave: vanje je bilo vključeno premajhno število pacientov, pojavljale so se razlike v odmerjanju in trajanju zdravljenja (11).

Potencialni neželeni učinki pripravkov iz pegastega badlja so suha usta, slabost, razdražljiv želodec, diareja, glavobol, alergijske reakcije (vnetje kože) in srbenje. Pogostost navedenih neželenih učinkov ni znana. Izdelkov iz pegastega badlja ne smemo uporabljati pri pacientih, ki so alergični na rastline iz skupine nebinovk (*Asteraceae*) (16).

3 ARTIČOKA (*CYNARA SCOLYMUS*)

Je rastlina iz družine nebinovk (*Asteraceae*). V pripravkih največkrat uporabljajo liste (*Cynarae folium*), ki vsebujejo fenolne kisline, flavonoide ter grenke seskviterpenske laktone. Vodne in etanolne izvlečke artičoke uporabljamo kot holeretike, holekinetike, pri dispepsiji, v zadnjem času pa vedno več tudi pri razstrupljanju jeter. Pripravke iz listov artičoke uporabljamo pri nizkokaloričnih dietah in dietah, ki zmanjšujejo koncentracijo lipidov v krvi (9). Zaradi pomanjkanja kliničnih raziskav je težko potrditi dejanske pozitivne učinke artičoke za katero koli od naštetih zdravstvenih težav. Zeliščni pripravki listov artičoke, ki jih navaja monografija, in njihovo odmerjanje, so prikazani v preglednici 1 (17).

Hepatoprotektivni učinek listov artičoke so dokazali v kar nekaj raziskavah. V randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani raziskavi s paralelnimi skupinami, so 100 bolnikov z zamaščenimi jetri razvrstili v dve skupini. 50 jih je dva meseca prejelo izvleček listov artičoke (600 mg na dan v deljenih odmerkih), 50 pa placebo. Rezultati so pokazali koristne učinke artičoke na različne parametre ultrazvočnega pregleda jeter (npr. premer portalne vene, pretok krvi v jetrih, velikost jeter), jetrne teste in raven holesterola v krvi. V podobni raziskavi bolnikov z nealkoholnim steatohepatitisom, ki so dva meseca dnevno prejeli 2700 mg izvlečka artičokinih listov (v deljenih odmerkih), so se prav tako normalizirale vrednosti jetrnih encimov in raven holesterola (18).

V odprti raziskavi 15 bolnikov z virusom hepatitisa C, ki so prejeli vodni ekstrakt (infuz) divje egipčanske artičoke (*C. cardunculus* var. *sylvestris*) trikrat dnevno tri mesece, so spremljali raven serumske alanin aminotransferaze (ALT) in aspartat aminotransferaze (AST). Rezultat zdravljenja je bilo linearno zmanjšanje serumskih ALT in AST na normalne vrednosti pri 12 bolnikih, koncentracija virusne RNA v serumu pa je bila pod zaznavno vrednostjo (19).

Med neželenimi učinki so najpogostejše preobčutljivostne reakcije. Uporaba je odsvetovana pri ljudeh z obstrukcijo

Preglednica 1: Zeliščni pripravki listov artičoke (*Cynara scolymus folium*), navedeni v monografiji EU (17).

Table 1: Herbal preparations of *Cynara scolymus folium* listed in its European Union herbal monograph (17).

Zeliščni pripravek listov artičoke (<i>Cynara scolymus folium</i>)	Priporočeni dnevni odmerek
zdrobljeni listi artičoke, za pripravo čaja	3–6 g
uprašeni listi artičoke	600–1500 mg
suhi izvleček posušenih listov (ekstrakcijsko topilo: voda)	400–1320 mg
suhi izvleček svežih listov (ekstrakcijsko topilo: voda)	600–2700 mg
gosti izvleček svežih listov (ekstrakcijsko topilo: voda)	1800 mg
gosti izvleček posušenih listov (ekstrakcijsko topilo: etanol 20 % (V/V))	2,1 g

žolčnika in žolčnimi kamni. Kljub temu, da natančen mehanizem delovanja artičoke še ni dokončno poznan, predvidevajo, da artičoka inhibira različne izoencime citokroma P450, zato je potrebna previdnost pri pacientih, ki jemljejo zdravila, ki so lahko substrat za omenjene izoencime (18).

4 KURKUMA (*CURCUMA LONGA*)

Glavna učinkovina korenike kurkume je kurkumin. Pridobivamo ga z ekstrakcijo korenike v vrelem etanolu, ki ga nato odparimo, vsebino ekstrahiramo z dietiletrom in filtriramo. Po odstranitvi dietiletra preostane rumen aromatični prah (9). Kurkumin deluje antioksidativno, protimikrobno, protitumorno, protivnetno, imunomodulatorno in antiangiogeno (9). Večina kliničnih preizkušanj se osredotoča na delovanje kurkumina, in ne izvlečka kurkume. Uporaba kurkumina v medicini je omejena zaradi slabe biološke uporabnosti – le 15 % se ga absorbira, ostalo se izloči, večinoma z blatom.

Kurkumin je hidrofoben in zato neprimeren za intravensko aplikacijo (20). V teku je veliko raziskav za izboljšanje biološke uporabnosti kurkumina. Na živalih raziskujejo delovanje kapsulirane liposomalne oblike kurkumina. Izboljšanje biološke uporabnosti pa preverjajo tudi v raziskavah, kjer kurkumin dajejo sočasno s piperinom, saj dokazano izboljša njegovo absorpcijo (20, 21).

Monografija navaja uporabo korenike kurkume v različnih trdnih in tekočih oblikah za peroralno uporabo. Pripravki in njihovo odmerjanje so navedeni v preglednici 2 (22).

Zaščitni učinek kurkumina na jetra so dokazali na podganah, zastrupljenih s hepatotoksičnim odmerkom klorokina (23). Učinkovitost kurkume na ljudeh so preverjali v 12-tedenski randomizirani, s placebom kontrolirani raziskavi. Zajeta je bila populacija 48 odraslih bolnikov s povišanimi vrednostmi serumske ALT. Polovica bolnikov je trikrat dnevno prejela dve kapsuli s 500 mg fermentiranim izvlečkom kurkume, polovica bolnikov pa placebo. Pri fermentiranem prahu kurkume so v primerjavi s placebom opazili znatno znižanje ALT in AST v 12. tednu raziskave. Pri gama-glutamil transferazi, alkalni fosfatazi, celokupnem bilirubinu in koncentraciji lipidov med skupinama ni bilo pomembnih razlik (24).

Preglednica 2: Zeliščni pripravki korenike kurkume (*Curcuma longa*, rhizoma), navedeni v monografiji EU (22).

Table 2: Herbal preparations of *Curcuma longa* rhizoma, listed in its European Union herbal monograph (22).

Zeliščni pripravek korenike kurkume (<i>Curcuma longa</i> rhizoma)	Priporočeni dnevni odmerek
uprašena korenika kurkume	1–3 g
zdrobljena korenika kurkume, za pripravo čaja	1–3 g
tinktura (1:10), ekstrakcijsko topilo: etanol 70 % (V/V)	1,5–3 ml
tinktura (1:5), ekstrakcijsko topilo: etanol 70 % (V/V)	10–15 ml
suhi ekstrakt, ekstrakcijsko topilo: etanol 96 % (V/V)	90–162 mg
suhi ekstrakt, ekstrakcijsko topilo: etanol 50 % (V/V)	200–400 mg

ALI STE VEDELI?

- V zadnjih nekaj desetletjih se povečuje število raziskav hepatoprotektivnega učinka kave. Raziskave so pokazale, da če popijemo dve ali več skodelic kave na dan, s tem pripomoremo k izboljšanju klinične slike jetrne fibroze in zmanjšamo možnosti za raka jeter. A rezultati raziskav povezave med steatozo jeter in pitjem kave so si nasprotujoči. Tako kofeinska kot brezkofeinska kava sta pokazali podobne rezultate pri izboljšanju fibroze pri nealkoholni maščobni jetrni bolezni, kar pomeni, da so v kavi polifenoli tisti, ki prispevajo k antifibrotični funkciji, in ne kofein. Potrebne so nadaljnje raziskave za določitev antifibrotičnega učinka kave ter določitev natančnega postopka kuhanja kave in njenega optimalnega odmerka, potrebnega za hepatoprotektivni učinek.

Kurkumin je močan induktor izoencimov citokroma P450, predvsem CYP-1A1, zato povzroči hitrejši metabolizem vseh ksenobiotikov, ki se presnavljajo s tem encimom (9). Kurkuma lahko medsebojno deluje z nesteroidnimi anti-revmatiki, antikoagulanti (varfarinom) in nekaterimi antihiperlipemiki. Odsvetujemo uporabo med nosečnostjo in dojenjem. Uporabo korenike kurkume odsvetujemo tudi pri zapori žolčnih poti (20).

5 ŠISANDRA (SCHISANDRA CHINENSIS)

Med vsemi predstavljenimi zdravilnimi rastlinami je za šisandro na voljo najmanj izsledkov kliničnih raziskav. Gre za plezajoče drevo iz družine šisandrovk (*Schisandraceae*), ki zraste tudi do 10 metrov v višino. Najdemo jo na obronkih mešanih gozdov Kitajske, Japonske in azijskega dela Rusije, uspeva pa tudi pri nas. Plodovi so užitni surovi ali kuhani. Iz njih izdelujejo tudi marmelade in sokove (9).

Šisandra še nima svoje EU monografije. V tradicionalni kitajski medicini njene plodove uporabljajo kot adaptogen, v različnih predkliničnih raziskavah pa so se posvečali tudi zaščitnemu delovanju soka šisandre na jetra. Učinkujejo lignani, in sicer wu-wei-zu C, šisanterin D, deoksigomizin A, gomizin N in gomizin C (25). Njihova hepatoprotektivna aktivnost je posledica prisotnosti ene ali dveh metilendioksi

skupin v njihovi strukturi (26). Odmerki, ki jih za adaptogeno delovanje navajajo v literaturi, so za posušene uprašene plodove 1,5–6 g dnevno, za tinkturo, pripravljeno iz suhih plodov šisandre in 95 % etanola, pa 20–30 kapljic dvakrat na dan (25).

Klinične raziskave so pokazale, da je plod šisandre učinkovit pri zaviranju z zdravili povzročene dviga serumskih ALT, AST in celokupnega bilirubina (27). Zaradi za-beleženih učinkov na jetrno encimsko aktivnost, zlasti CYP3A, lahko šisandra vstopa v interakcije z zdravili, ki se presnavljajo z istim encimom tega citokroma, kot je denimo midazolam (25). Ugotovitve iz raziskave na zdravih prostovoljcih tudi kažejo, da je pri posameznikih, ki sočasno jemljejo substrate P-glikoproteina (npr. takrolimus), potrebna prilagoditev odmerka (28). Podatkov o resnih neželenih učinkih ni – poročali so le o blagih pre-bavnih težavah (24).

6 DRUGO

Obetavne farmakološke raziskave so naredili tudi z naslednjimi rastlinskimi metaboliti: flavonoidi (luteolin, baikalein genistein, naringenin, kvarcetin, rutin, epigalokatehinalat), terpeni (andrografolid, ginsenzoid, glicirizin, betulinska kislina), fenolnimi kislinami (klorgenska, salvia-nolna), stilbeni (resveratrol), alkalodi (berberin) in antrakinoni. Ti rastlinski metaboliti so večkrat dodani prehranskim dopolnilom za jetra, vendar niti EFSA, niti EMA nista znanstveno podprli njihovega hepatoprotektivnega delovanja (29).

Poleg naštetih zdravilnih rastlin in spojin rastlinskega izvora v zvezi s hepatoprotektivnim učinkom večkrat omenjajo tudi učinkovino N-acetil-L-cistein. Registrirana kot zdravilo je glavni antidot za zastrupitve s paracetamolom (intravenska infuzija) in mukolitik (peroralna uporaba). Služi kot predzdravilo za L-cistein, ki je prekurzor celičnega antioksidanta glutationa (30). Zaradi številnih *in vitro* raziskav in raziskav na živalih, kjer se je izkazal kot močan antioksidant, je vedno bolj zaželen v prehranskih dopolnilih za stanja, kjer so glavni razlog za nastale težave reaktivne kisikove zvrsti, kar vključuje tudi okvare jeter. Uporaba različnih raziskovalnih metod in neprimerljivost podatkov med raziskavami onemogoča sklepanje o njegovem dejanskem učinku na jetra (31). Tudi EFSA je zdravstveno trditev o tem, da povečevanje koncentracije glutationa s

cisteinom podpira razstrupljevalno funkcijo jeter, zaradi pomanjkanja dokazov o povezavi hrana z učinkom, zavrnila (2).

7 ZAKLJUČEK

O pegastem badlju, artičoki, kurkumi in šisandri obstajajo številne raziskave njihovih učinkov z različnimi zaključki. Največ raziskav, ki proučujejo razstrupljanje jeter in hepatoprotektivno delovanje, pripisujemo pegastemu badlju, a so za EMA neustrezne, zato je učinkovanje pegastega badlja in drugih, zgoraj omenjenih rastlin, podkrepjeno izključno z dolgoletnimi pozitivnimi uporabniškimi izkušnjami. Da bi lahko znanstveno podprli njihovo delovanje so potrebne dodatne, bolje načrtovane klinične raziskave.

8 LITERATURA

1. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to propolis (ID 1242, 1245, 1246, 1247, 1248, 3184) and flavonoids in propolis (ID 1244, 1644, 1645, 3526, 3527, 3798, 3799) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* [Internet]. 19. 10. 2010 [citirano 10. 7. 2019]; 8(10):1795. Dostopno na: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2010.1795>
2. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to L cysteine and L methionine alone or in combination and maintenance of normal hair (ID 597, 4224, 4297, 4685, 4686), maintenance of normal nails (ID 597, 4224, 4685), maintenance of normal skin (ID 665, 666, 1916), contribution to normal collagen formation (ID 4685) and contribution to normal glutathione formation (ID 1745) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* [Internet]. 19. 10. 2010 [citirano 10. 7. 2019]; 8(10):1795. Dostopno na: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2010.1795>
3. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to various food(s)/food constituent(s) claiming an increase in renal water elimination, "kidneys health", "urinary health", "bladder health", "health of lower urinary tract", "blood health", "elimination", "urinary system benefits" and/or "supports/promotes the excretory function of the kidney", and treatment/prevention of renal gravel/kidney stones and urinary tract infections pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* [Internet]. 19. 10. 2010 [citirano 10. 7. 2019]; 8(10):1795. Dostopno na: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2010.1742>
4. EFSA. Register of questions EFSA [Internet]. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA): EFSA; 2016 [zadnja sprememba 15. 12. 2016; citirano 10. 7. 2019]. Dostopno na: <http://registerofquestions.efsa.europa.eu/roqFrontend/wicket/page?24>
5. EFSA. Register of questions EFSA [Internet]. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA): EFSA; 2016 [zadnja sprememba 15. 12. 2016; citirano 10. 7. 2019]. Dostopno na: <http://registerofquestions.efsa.europa.eu/roqFrontend/ListOfQuestionsNoLogin?26>
6. EFSA. Register of questions EFSA [Internet]. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA): EFSA; 2016 [zadnja sprememba 15. 12. 2016; citirano 10. 7. 2019]. Dostopno na: <http://registerofquestions.efsa.europa.eu/roqFrontend/ListOfQuestionsNoLogin?26>
7. EUR-Lex. Uredba (ES) št. 1924/2006 [Internet]. Evropski parlament, Svet Evropske unije; 2006 [zadnja sprememba 13. 12. 2014; citirano 27. 8. 2019]. Dostopno na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1924&from=SL>
8. Abu Rmilah A, Zhou W, Nelson E, Lin L, Amiot B, Nyberg SL. Understanding the marvels behind liver regeneration. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*. 2019 May ; 8(3): e340.
9. Štrukelj B, Slanc Može P. Prebavila. In: Kreft S, Kočevar Glavač N, urednika. *Sodobna fitoterapija*. Prebavila. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo; 2013.p. 211–355.
10. Lexicomp. Milk thistle (Natural Products Database) [Internet]. Wolters Kluwer Clinical Drug Information; 2019 [zadnja sprememba: 12.4.2019; citirano: 13. 7. 2019]. Dostopno na: https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/fc_rnp2/3750264?searchUrl=%2Fflico%2Faction%2Fsearch%3Fq%3Dmilk%2520thistle%26t%3Dname%26va%3Dmilk%2520thistle
11. Federico A, Dallio M, Loguercio C. Silymarin/Silybin and Chronic Liver Disease: A Marriage of Many Years. *Molecules*. 2017 Jan 24;22(2).
12. EMA. European Union monographs and list entries. Milk thistle [Internet]. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC); 2018 [zadnja sprememba: 5. 6 2018; citirano: 14.7.2019]. Dostopno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-silybum-marianum-l-gaertn-fructus_en.pdf
13. Gharbia S, Balta C, Herman H, Rosu M, Váradi J, Bácska I, et al. Enhancement of Silymarin Anti-fibrotic Effects by Complexation With Hydroxypropyl (HPBCD) and Randomly Methylated (RAMEB) β -Cyclodextrins in a Mouse Model of Liver Fibrosis. *Front Pharmacol*. 2018 Aug 13; 9: 883.
14. Enjalbert F, Rapior S, Nouguièr-Soulé J, Guillon S, Amouroux N, Cabot C. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002;40(6):715–57.
15. Fried MW, Navarro VJ, Afdhal N, Belle SH, Wahed AS, Hawke RL, et al. Effect of Silymarin (Milk Thistle) on Liver Disease in Patients With Chronic Hepatitis C Unsuccessfully Treated With Interferon Therapy. *JAMA*. 2012 Jul 18; 308(3): 274–282.



16. Lexicomp. Milk Thistle (Martindale: The Complete Drug Reference) [Internet]. Wolters Kluwer Clinical Drug Information; 2019 [zadnja sprememba: 12.4.2019; citirano: 13. 7.] Dostopno na: https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/martindale_f/1353463?searchUrl=%2Ffco%2Faction%2Fsearch%3Fq%3Dmilk%2520thistle%26t%3Dname%26va%3Dmilk%2520thistle
17. EMA. European Union monographs and list entries. Artichoke [Internet]. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC); 2019 [zadnja sprememba: 7. 2. 2019; citirano: 14.7.2019]. Dostopno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-cynara-ca rdunculus-l-syn-cynara-scolymus-l-folium_en.pdf
18. Lexicomp. Artichoke (Natural Products Database) [Internet]. Wolters Kluwer Clinical Drug Information; 2018 [zadnja sprememba: 20. 12. 2018; citirano: 30. 8. 2019]. Dostopno na: https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/fc_rnp2/3750021?searchUrl=%2Ffco%2Faction%2Fsearch%3Fq%3Dartichoke%26t%3Dname%26va%3Dartichoke#uses-nested-11-0
19. Elsebai MF, Abass K, Hakkola J, Atawia AR, Farag MA. The wild Egyptian artichoke as a promising functional food for the treatment of hepatitis C virus as revealed via UPLC-MS and clinical trials. *Food Funct.* 2016 Jul 13;7(7):3006–16.
20. Lexicomp. Curcuma longa (Natural Products Database) [Internet]. Wolters Kluwer Clinical Drug Information; 2019 [zadnja sprememba: 14. 6. 2019; citirano: 30. 8. 2019]. Dostopno na: https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/fc_rnp2/3750389?searchUrl=%2Ffco%2Faction%2Fsearch%3Fq%3Dcurcuma%26t%3Dname%26va%3Dcurcuma
21. Han Y, Chin Tan TM, Lim LY. In vitro and in vivo evaluation of the effects of piperine on P-gp function and expression. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2008 Aug 1;230(3):283–9.
22. EMA. European Union monographs and list entries. Curcuma longa [Internet]. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC); 2019 [zadnja sprememba: 24. 1. 2019; citirano: 14.7.2019]. Dostopno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-curcuma-longa-l-rhizoma-revision-1_en.pdf
23. Pari L, Amali DR. Protective role of tetrahydrocurcumin (THC) an active principle of turmeric on chloroquine induced hepatotoxicity in rats. *J Pharm Pharm Sci.* 2005 Apr 30;8(1):115–23.
24. Sang-Wook K, Ki-Chan H, Eun-Kyung C, Su-Young J, Min-Gul K, Dae-Young K, et al. The effectiveness of fermented turmeric powder in subjects with elevated alanine transaminase levels: a randomised controlled study. *BMC Complement Altern Med.* 2013 Mar 8; 13: 58.
25. Lexicomp. Schisandra (Natural Products Database) [Internet]. Wolters Kluwer Clinical Drug Information; 2017 [zadnja sprememba: 18. 10. 2017; citirano: 30. 8. 2019] Dostopno na: https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/fc_rnp2/3750345?searchUrl=%2Ffco%2Faction%2Fsearch%3Fq%3Dschisandra%26t%3Dname%26va%3Dschisandra
26. Chiu HF, Chen TY, Tzeng YT, Wang CK. Improvement of liver function in humans using a mixture of schisandra fruit extract and sesamin. *Phytother Res.* 2013 Mar;27(3):368–73.
27. Zhu P, Li J, Fu X, Yu Z. Schisandra fruits for the management of drug-induced liver injury in China: A review. *Phytomedicine.* 2019 Jun;59:152760.
28. Fan L, Mao XQ, Tao GY, Wang G, Jiang F, Chen Y. Effect of Schisandra chinensis extract and Ginkgo biloba extract on the pharmacokinetics of talinolol in healthy volunteers. *Xenobiotica.* 2009 Mar;39(3):249–54
29. Kreft S. Miti in resnica o detoksifikaciji jeter z zdravilnimi rastlinami in prehranskimi dopolnili. *Farm vestn* 2017; 68
30. DrugBank. Acetylcysteine [Internet]; 2019. [zadnja sprememba: 9. 9. 2019; citirano: 10. 9. 2019]. Dostopno na: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB06151>
31. Šalamon Š, Kramar B, Pirc Marolt T, Poljšak B, Milislav I. Medical and Dietary Uses of N-Acetylcysteine. *Antioxidants* 2019, 8, 111.

HEPATOTOKSIČNOST ZDRAVILNIH RASTLIN IN PREHRANSKIH DOPOLNIL

HEPATOTOXICITY OF MEDICINAL HERBS AND FOOD SUPPLEMENTS

AVTOR / AUTHOR:

Andrea Šetina, mag. farm.¹,
prof. dr. Samo Kreft, mag. farm.²

¹ Dolenjske lekarnе, Kandljska cesta 1,
8000 Novo mesto

² Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Katedra za farmacevtsko biologijo,
Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: andrea.setina@dolenjske-lekarne.si

1 UVOD

Široka lekarniška in spletna ponudba zdravilnih rastlin v različnih izdelkih (npr. prehranska dopolnila), ki zaradi pomanjkljivega nadzora nemalokrat zaobidejo varnostna priporočila, trenutno predstavlja enega večjih izzivov za farmacevtsko stroko. Posebej zaskrbljujoče je dejstvo, da po številnih tovrstnih izdelkih ne posegajo samo zdravi posamezniki, ampak tudi kronični bolniki, kot so bolniki z različnimi stopnjami jetrne okvare. Kljub dobrim namenom lahko tako nehote naredimo več škode kot koristi, kar vča-

POVZETEK

Uporaba zdravilnih rastlin v svetu narašča. Potrošniki so vse bolj seznanjeni s posledicami nezdravega življenjskega sloga, zato ne preseneča zanimanje za izdelke, ki naj bi bili povsem naravni in jih zato ljudje večinoma dojemajo kot varne. Rastline, ki so akutno toksične, so ljudje že davno prepoznali kot strupene in jih ne uporabljajo. Rastline, ki pa so kronično toksične, ljudje težje spoznajo kot škodljive in jih kljub dolgoročni škodljivosti uporabljajo. Pojavlja se vse več raziskav o hepatotoksičnosti številnih rastlin, zaradi česar lahko pride celo do življenjsko ogrožajoče odpovedi jeter. Zaradi pomanjkljivega nadzora, zdravju škodljivih sestavin in onesnaženosti s težkimi kovinami je lahko še posebej nevarno nakupovanje izdelkov izven lekarn in na spletu. V tem prispevku bomo predstavili možne mehanizme hepatotoksičnih zdravilnih rastlin ter prikazali nekaj zdravilnih rastlin, ki so ob nepravilni uporabi lahko hepatotoksične.

KLJUČNE BESEDE:

zdravilne rastline, prehranska dopolnila, hepatotoksičnost, okvara jeter

ABSTRACT

The use of medicinal plants is rising globally. Consumers are becoming more aware of the consequences of leading an unhealthy lifestyle, therefore the interest in supposedly natural products is not surprising. Medicinal plants come from nature, which is why people perceive them as safe. Plants that are acutely toxic have long been recognized by humans as harmful and not used. However, plants that are chronically toxic are more difficult to recognize as harmful, and are continued to be used. On the contrary, several studies confirm hepatotoxicity of common herbs that could possibly lead to life-threatening liver failure. Buying these products online can be utterly dangerous due to the lack of control, toxic ingredients and potential presence of heavy metals. In this article, we will present the mechanisms of hepatotoxicity of medicinal plants and show some medicinal plants that can be hepatotoxic when used incorrectly.

KEY WORDS:

medicinal herbs, food supplements, hepatotoxicity, liver disease



sih pripelje do pomembnih in tudi usodnih posledic na zdravje. Ključna sta kritičen pogled na kakovost in varnost izdelkov ter strokovno svetovanje bolnikom glede nakupa in uporabe prehranskih dopolnil. V prispevku bomo izpostavili potencialno škodljive rastline in druge spojine, ki zlasti ob nepravilni uporabi lahko povzročijo bolezen ali celo odpoved jeter.

2 TVEGANJA ZA POŠKODBO JETER PRI UPORABI ZDRAVILNIH RASTLIN IN PREHRANSKIH DOPOLNIL

Prijubljenost in uporaba rastlinskih in drugih prehranskih dopolnil v svetovnem merilu močno naraščata. Veliko zanimanje za tovrstne izdelke v prosti prodaji potrjujejo podatki iz Združenih držav Amerike kot tudi nam geografsko bližjih držav Evropske unije. V eni izmed raziskav je tako kar polovica vprašanih odraslih Američanov navedla, da so v zadnjem mesecu uporabili vsaj eno prehransko dopolnilo, medtem ko se podatki za posamezne evropske države med seboj precej razlikujejo. Uporaba prehranskih dopolnil je najnižja v Grčiji in drugih južnih državah, povsem drugače pa je na severu Evrope. V eni izmed raziskav navajajo, da so na Danskem zabeležili več kot 60 % uporabnikov prehranskih dopolnil (1, 2). Vse pogostejša uporaba prehranskih dopolnil oziroma rastlinskih pripravkov, ki jih laična javnost večinoma smatra kot varne, pa prinaša kar nekaj skrb vzbujajočih zdravstvenih posledic, med katerimi se pojavlja tudi odpoved jeter. Prava incidenca hepatotoksičnosti zaradi uporabe zdravilnih rastlin ni znana. Večina podatkov izhaja iz anekdotičnih poročil o primerih, serijah primerov, retrospektivnih analiz baz podatkov in registrov neželenih učinkov, kot sta španski register DILI (*drug-induced liver injury*) in ameriška mreža DILI. Na podlagi razpoložljivih podatkov ocenjujejo, da so zdravilne rastline vzrok za hepatotoksičnost pri 2 % do 11 % bolnikov z zdravili povzročene okvare jeter (3–5). Med letoma 2010 in 2011 so na islandski populaciji izvedli raziskavo, ki je razkrila, da kar 16 % primerov z zdravili povzročene okvare jeter lahko pripišejo uporabi prehranskih dopolnil (6). Verjetno je hepatotoksičnost zaradi zdravilnih rastlin še pogostejša v državah jugovzhodne Azije, Afrike in Srednje Amerike (7, 8).

Predvidevamo lahko, da je takšnih primerov dejansko več, kot kažejo podatki, saj bolniki redko poročajo o neželenih učinkih, ker težav ne povežejo z uporabo prehranskih do-

ALI STE VEDELI?

- Prehranska dopolnila so po zakonodaji opredeljena kot živila, s katerimi je možno dopolnjevati običajno prehrano, ne pa za zdravljenje in lajšanje bolezenskih stanj. Za trženje prehranskega dopolnila niso potrebne klinične raziskave, kakovost prehranskega dopolnila pa je v veliki meri odgovornost proizvajalca. Kontrolo izdelkov, ki so že na trgu, izvaja Zdravstveni inšpektorat, medtem ko podatke o neželenih učinkih zbira Nacionalni inštitut za javno zdravje.
- Pulegon lahko najdemo tudi v eteričnem olju poprove mete, v katerem se nemalokrat pomotoma znajde polajeva meta, kar ob zaužitju večje količine lahko vodi do negativnih posledic na zdravje.

polnil, ali pa se bojijo odziva zdravnika. Ob nizki ravni zahtev je možna celo onesnaženost izdelkov s pesticidi, hepatotoksičnimi rastlinami, težkimi kovinami (svinec, živo srebro, arzen) in mikroorganizmi. Hepatotoksičnost zdravilnih rastlin je lahko posledica medsebojnega delovanja več dejavnikov, kot so rastlinski metaboliti, ekstrakcijska topila (etanol), pojav plesni pri neustreznem shranjevanju in ostanki pesticidov. Pomanjkanje nadzora ter slaba sledljivost izdelka sta še bolj izrazita pri spletni prodaji, ko imajo kupci lažji dostop tudi do pogosto nevarnih, v Evropski uniji prepovedanih rastlin in drugih učinkovin neznanega izvora (9–12).

Različne vrste toksičnosti za jetra se lahko kažejo kot asimptomatsko povišane vrednosti jetrnih biokemičnih testov, holestaza, nekroza ali fibroza jeter, ciroza, odpoved jeter in jetrna venookluzivna bolezen (13). Bolezen se pogosto začne z nespecifičnimi simptomi, kot so slabo počutje, dispepsija in zmanjšanje telesne teže, čemur sledijo zlatenica, pruritus, edem in motnje strjevanja krvi (14–16).

Običajno težave prenehajo že nekaj tednov po prekinitvi jemanja prehranskega dopolnila, ki je povzročilo okvaro jeter. V najtežjih primerih pa se lahko pojavi akutna odpoved jeter z jetrno encefalopatijo in koagulopatijo, kar zahteva transplantacijo jeter (9). Verjetnost, da izdelek povzroči okvaro jeter, se poveča ob dolgotrajnem jemanju visokega odmerka potencialno hepatotoksične spojine, sočasnem uživanju večjega števila izdelkov ter ob polifarmakoterapiji in spremljajočih sočasnih obolenjih. Še posebej je potrebno upoštevati zdravila s hepatotoksičnim potencialom in ozkim terapevtskim oknom (10, 11). Zdravilne rastline, za katere je znano, da lahko povzročijo okvaro jeter, so navedene v preglednici 1, podrobneje pa bodo opisane v nadaljevanju prispevka.

3 ZDRAVILNE RASTLINE IN DRUGE SPOJINE, KI SO POTENCIALNO ŠKODLJIVE ZA JETRA

3.1 Listi čajevca (*Camellia sinensis*), iz katerih lahko pripravimo zeleni čaj, med drugim vsebujejo različne katehine, med katerimi prevladuje ester galne kisline, epigalokatehingat, ki ima od vseh navedenih spojin najmočnejši

antioksidativni učinek (9, 18). Priporočen dnevni vnos za zeleni čaj znaša tri do pet skodelic čaja, na trgu pa je na voljo veliko število izdelkov, predvsem pripravkov za hujšanje, ki vsebujejo visoke koncentracije zelenega čaja v obliki prahu ali suhega izvlečka. Visoki odmerki epigalokatehingat, ki so zaradi njegove slabe absorpcije in biološke uporabnosti potrebni za doseg učinka, lahko med uživanjem tovrstnih pripravkov sprožijo nastanek reaktivnih kisikovih zvrsti, ki povzročijo okvaro mitohondrijev v jetrnih celicah in posledično okvaro ali celo akutno odpoved jeter

Preglednica 1: Pregled hepatotoksičnosti izbranih rastlinskih drog.

Table 1: Hepatotoxicity of selected herbal substances.

Ime rastline	Latinsko poimenovanje	Del rastline	Učinkovine	Uporaba	Mehanizem okvare	Toksični dnevni odmerek	Viri
Čajevcec	<i>Camellia sinensis</i>	list	katehini (epigalokatehingat); metilksantini (kofein, teofilin, teobromin), saponini, tanini, flavonoidi, fenolne kisline, aminokisline, polisaharidi	stimulans, diuretik in stomachik, protimikrobno in protivnetno delovanje, zmanjšanje telesne mase (povečana lipoliza)	hepatocelularna poškodba	1500 mg epigalokatehingat	(10, 11, 18).
Aloja	<i>Aloe barbadensis</i> ter <i>Aloe ferox</i> in njeni hibridi	list	1,8-dihidroksi-antracenski derivati, ki se aktivirajo s pomočjo črevesnih bakterij (aloe-emodin-9-antron); alkaloidi	antioksidativni, protivnetni in hepatoprotektivni učinek, spodbuja obnovo tkiva, lajšanje težav z želodcem, laksativ	hepatocelularna poškodba	500 mg ekstrakta listov aloje	(19, 20)
Sena	<i>Senna alexandrina</i>	list	1,8-dihidroksi-antracenski derivati (senozidi), ki se aktivirajo s pomočjo črevesnih bakterij	laksativ – kratkotrajno lajšanje težav z zaprtjem	hepatocelularna poškodba	kronična uporaba preseženih priporočenih dnevni odmerkov	(21)
Krvavi mlečnik	<i>Chelidonium majus</i>	zel	alkaloidi (berberin, celeritrin, celidonin in sangvinarin); organske kisline, flavonoidi, saponini	protimikrobno in protivnetno delovanje (virusne bradavice), spazmolitik, holeretik	hepatocelularna poškodba	9 mg alkaloidov	(9, 10, 22)



Lišaji, ki vsebujejo usninsko kislino	lišaji rodu <i>Usnea</i>	lišaj	furandion	protimikrobno delovanje, zmanjšanje telesne mase	hepatocelularna poškodba	500 mg usninske kisline	(23, 24)
Kava kava	<i>Piper methysticum</i>	korenina	pironi (laktoni)	anksiolitik, antidepresiv, mišični relaksant, lajšanje nespečnosti in simptomov menopavze	hepatocelularni in holestatski mehanizem poškodbe	250 mg pironov	(9, 10, 25, 26)
Polajeva meta	<i>Mentha pulegium</i>	zel	pulegon (monoterpenoid) – aktivni metabolit mentofuran	abortiv, emenagog	imunski in holestatski mehanizem poškodbe (izčrpavanje glutaciona)	15 ml eteričnega olja polajeve mete	(9, 10, 17, 27)
Navadni vrednik	<i>Teucrium chamaedrys</i>	cvetovi	diterpenoidi (citotoksični metaboliti epoksidi); saponini, flavonoidi, glikozidi	protivnetno delovanje, zdravljenje putike, lajšanje prebavnih težav, zniževanje krvnega tlaka in glukoze	hepatocelularna poškodba	600-1600 mg navadnega vrednika	(9, 10)

(10). V Franciji in Španiji so leta 2003 obravnavali skupno 13 primerov okvare jeter (od tega so bili štirje resni), ki so jih povezali z izdelkom, ki naj bi pripomogel k izgubi telesne mase. Ena kapsula je vsebovala 375 mg etanolnega izvlečka zelenega čaja (standardiziranega na 25 % epigalokatehinalata), priporočen odmerek pa je bil dvakrat dnevno dve kapsuli (18). Znaki okvare jeter se navadno zaradi hepatocelularnega mehanizma poškodbe oziroma citotoksičnosti epigalokatehinalata pojavijo po nekaj tednih ali mesecih rednega uživanja visokih odmerkov zelenega čaja. Po prenehanju uporabe prehranskega dopolnila se jetrni encimski testi in zdravstveno stanje bolnikov običajno normalizirajo že v nekaj tednih (9, 10, 18).

3.2 Listi aloje (*Aloe barbadensis* ter *Aloe ferox* in njeni hibridi) vsebujejo 1,8-dihidroksiantracenske derivate, ki delujejo laksativno. Bakterije v črevesju jih metabolizirajo v aktivne spojine, med katerimi prevladuje aloe-emodin-9-antron (19). Rastlina se v različnih standardiziranih pripravkih, ki vsebujejo 10–30 mg aloina, pojavlja v tekoči obliki in v obliki posušenega vodnega izvlečka. Znani so toksični učinki na ledvice in posamezni primeri akutnega hepatitisa,

povzročene s pripravki, ki vsebujejo alojo. Omenjeni škodljivi učinki so bili zabeleženi pri posameznikih, ki so vsakodnevno uživali 500 mg ekstrakta listov aloje (*Aloe barbadensis*) v časovnem obdobju štirih tednov (20).

3.3 Tudi listi sene (*Senna alexandrina*) vsebujejo 1,8-dihidroksiantracenske derivate, med katerimi prevladujejo senozidi. Standardizirani pripravki sene se v obliki čaja ter drugih trdnih ali tekočih farmacevtskih oblik, ki vsebujejo 10–30 mg senozida B, v lekarnah izdajajo kot zdravilo brez recepta. Registrirana zdravila so indicirana za zdravljenje zaprtja, vendar velja priporočilo glede časovne omejitve uporabe, ki naj ne bi trajala dlje kot teden dni. Ob daljši uporabi pride do neželenega učinka, t.i. sindroma lenega črevesa, obenem pa kronično uživanje velikih odmerkov lahko privede do okvare ledvic in jeter oziroma toksičnega hepatitisa (21).

3.4 Zel krvavega mlečnika (*Chelidonium majus*) iz družine makovk (Papaveraceae) vsebuje alkaloido z benzilzokinolinsko strukturo, med katerimi prevladujejo berberin, celeritrin, celidonin in sangvinarin. Pripravki so navadno v

ALI STE VEDELI?

- Aloe vera je gel, ki ga pripravijo iz sredice alojinih listov in se najpogosteje uporablja za kozmetične namene. Gel vsebuje predvsem polisaharide, ne pa tudi antrakinonskih glikozidov, ki imajo odvajalni učinek in se nahajajo v drugih delih lista aloje.
- Pri nabiranju rastlin v naravi je vedno potrebna previdnost, kar velja tudi za nabiralce gob. Znaki zastrupitve (bruhanje, driska, povišani jetrni encimi) nastopijo že v nekaj urah, zastrupitev pa lahko zelo hitro napreduje v akutno odpoved jeter.
- Znani so primeri jetrne okvare zaradi uživanja prepovedanih drog, kot so amfetamini, kokain, buprenorfin ter ketamin in gamahidroksibutirat (GHB), posebej problematične pa so se izkazale nove psihoaktivne snovi, kot imenujemo nove »dizajnerske« droge z neznanim farmakokinetičnim profilom in nepredvidljivimi učinki. Nevarnost za okvaro jeter se poveča ob sočasnem uživanju alkohola z drogami ali uživanju kanabisa v primeru okužbe s hepatitisom C.

obliki tinkture in suhega ali etanolnega izvlečka za peroralno uporabo, Odbor za zdravila rastlinskega izvora Evropske agencije za zdravila HMPC (*Committee on Herbal Medicinal Products*) pa kot dodatno možnost navaja še zunanjo in okularno uporabo. Alkaloidi, za katere je značilna slaba absorpcija, povzročajo draženje sluznice prebavil, zabeleženo pa je bilo tudi večje število primerov akutnega hepatitisa, zato je HMPC predlagal največji dovoljeni skupni dnevni vnos alkaloidov krvavega mlečnika, ki naj ne bi presegal 2,5 mg, s časovno omejitvijo jemanja največ štiri tedne zapored (9, 18, 22).

3.5 Usninsko kislino, ki se nahaja v lišajih rodu *Usnea*, najdemo predvsem v izdelkih za lajšanje kašlja ter izdelkih za izgubo telesne mase. Učinkovini pripisujejo sposobnost prekinitve protonskega gradienta preko mitohondrijske membrane, zaradi česar naj bi prišlo do odklopa prenosa elektronov od oksidativne fosforilacije in motene sinteze energijsko bogate molekule ATP. Vendar pa se pripravki za pomoč pri hujšanju niso izkazali za varne, saj so povzročali hepatocelularno okvaro. Najnižji dnevni odmerek usninske kisline, ki je privedel do jetrne okvare, je znašal 500 mg. Leta 2001 je Ameriška agencija za hrano in zdravila FDA (*Food and Drug Administration*) zaradi več primerov okvare jeter, ki so bili posledica hepatotoksičnega učinka enega izmed izdelkov za hujšanje, od proizvajalca zahtevala odpoklic izdelka s trga (23, 24). Ni pa izključeno,

da ni hepatotoksičnosti povzročila katera druga izmed deklariranih ali nedeklariranih snovi v izdelku.

3.6 Kava kava (*Piper methysticum*) je rastlina, ki raste na otokih Južnega Pacifika. V korenini prisotni laktoni pironi naj bi zaradi citotoksičnega delovanja povzročali hepatocelularno in holestatično obliko hepatitisa, zabeležili pa so celo pojav fulminantnega hepatitisa, ki je zahteval transplantacijo jeter (9, 18, 25). Pripravki z izvlečki kave kave zaradi negativnega mnenja HMPC na podlagi dokazov o toksičnosti posledično niso prisotni na evropskem trgu (26). Pri uporabi te rastline se okvara jeter pojavlja samo pri občutljivih osebah, kar imenujemo idiosinkratična toksičnost. Idiosinkratična oblika hepatotoksičnosti, je povezana z nastankom reaktivnih metabolitov in pogosto vključuje aktivacijo imunskega sistema, je nepredvidljiva in neodvisna od odmerka (28, 29). Nasprotno pa je intrinzična oblika poškodbe jeter predvidljiva in odvisna od odmerka. Domnevajo, da je večina hepatotoksičnosti rastlin verjetno idiosinkratičnih, vendar dokazi o tem še niso dovolj prepričljivi (17, 30, 31). Zaradi idiosinkratične hepatotoksičnosti ima kava kava zelo nizko incidenco hepatotoksičnosti pri normalni populaciji (32). Idiosinkratični neželeni učinki so na splošno pri poskusnih živalih zelo redki, rezultati predkliničnih preiskav s kavo kavo pa hepatotoksičnosti sploh niso zaznali (30, 32). Ker nimamo primernih eksperimentalnih modelov, ne moremo zanesljivo ugotoviti mehanizma hepatotoksičnosti te in drugih rastlin z idiosinkratično hepatotoksičnostjo (17, 30).

3.7 Zel polajeve mete (*Mentha pulegium*) vsebuje monoterpenoid pulegon, ki v jetrih izčrpava glutation. S pulegonom se lahko srečamo v eteričnem olju polajeve mete, mešanicah eteričnih olj ter različnih komercialnih pijačah, kar ob zaužitju večje količine lahko vodi do negativnih posledic na zdravje. Rastlina je iz ustnega izročila znana kot abortiv, za nevrotoksične in hepatotoksične učinke pulegona pa naj bi bil odgovoren njegov aktivni metabolit mentofuran (9, 18, 27).

3.8 Cvetovi navadnega vrednika (*Teucrium chamaedrys*) med drugim vsebujejo diterpenoide, ki imajo v strukturi furanske obroče. Navadni vrednik povzroči značilno intrinzično obliko hepatotoksičnosti, ki je od odmerka odvisna in ponovljiva (33). Hepatotoksične snovi v vredniku so omejeni neoklerodanski diterpenoidi, ki jih izoencimi citokroma P450 3A oksidirajo v reaktivne metabolite z epoksidno skupino (34). Če je teh metabolitov preveč, lahko izčrpajo jetrne zaloge glutationa, kar povzroči vezavo diterpenoidov na celične proteine in privede do apoptoze jetrnih celic, hepa-



titisa ali celo odpovedi jeter. (33, 34). Toksični učinek navadnega vrednika se lahko okrepi ob sočasnem uživanju pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko, druge induktorje encimov citokroma ali ob izčrpanih zalogah glutaciona (10).

3.9 Pirolizidinski alkaloidi (PA) so spojine, ki se nahajajo v več kot 350 rastlinskih vrstah. V rastlinah imajo zaščitno vlogo pred insekti, pri ljudeh pa so ti PA lahko hepatotoksični. PA so drug primer spojin, ki povzročajo intrinzično obliko poškodbe jeter (venookluzivne bolezni) in tudi v tem primeru je pomembna aktivacija PA z jetrnimi citokromi P450. Tudi hepatotoksičnost PA je odvisna od odmerka in s tem predvidljiva (35–37). Za neželene učinke na jetrih naj bi bila ključna pretvorba PA v pirolne derivate, kar poteka z jetrnimi encimi citokroma P450 (CYP3A4). Kot posledica poškodovanih ali spremenjenih jetrnih sinusoidnih celic se pojavijo znaki jetrne venookluzivne bolezni, za katero je zaradi motenega jetrnega pretoka značilna klinična slika z ascitesom in portalno hipertenzijo (38). Poznamo več kot 660 PA in njihovih derivatov N-oksidov. Približno polovica naravno prisotnih PA povzroča subakutne poškodbe jeter in potencialno raka jeter (39–41). Nevarne vrste PA se nahajajo predvsem v različnih vrstah grinta (*Senecio* spp.), repuha (*Petasites* spp.), lapuha (*Tussilago* spp.) in gabeza (*Symphytum* spp.) (16, 42). V zadnjem času so manjše količine PA našli še v mnogih drugih zdravilnih rastlinah, vendar še ni jasno, ali gre za kontaminacijo ali naravno prisotnost, zato je potreben poostren nadzor. PA so v nizki koncentraciji prisotni tudi v nekaterih živilih, kot so žita, mlečni izdelki, jajca, med in meso (42–44).

Na splošno so hepatotoksični PA, ki imajo nenasičen necinski skelet, medtem ko so tisti z nasičenim skeletom varni (41). Najbolj strupeni PA vsebujejo dvojno vez na položaju 1, 2, kot so retronecin, heliotridin in otonecin. Ob dolgotrajni izpostavljenosti PA (ponavadi več mesecev) nastane okluzija žil, kar omeji pretok krvi, sčasoma nastane tudi jetrna ciroza (37, 45). Evropska agencija za zdravila je leta 2016 določila, da mora biti vnos PA z zdravili rastlinskega izvora čim manjši in ne sme presegati 0,35 µg, hkrati pa je določila še triletno prehodno obdobje, ko je vnos lahko do 1 µg dnevno (46). Letos je Evropska agencija za zdravila to prehodno obdobje podaljšala še za dve leti, torej do leta 2021 (47).

3.10 Vitamini in minerali se nahajajo v različnih prehranskih dopolnilih in drugih izdelkih v prosti prodaji. Pri uživanju dnevni odmerki nad priporočenimi, tudi na račun sočasnega uživanja več različnih pripravkov, lahko dosežemo toksične koncentracije, ki škodijo delovanju jeter. Železo in

vitamin A v visokih odmerkih izkazujeta neposredne hepatotoksične učinke, kar dokazuje klinični primer poskusa samomora z zaužitjem desetih tablet zdravila, ki so skupno vsebovale 3 g železovega sulfata. Visoki odmerki železa vodijo do nastanka reaktivnih kisikovih zvrsti, ki poškodujejo mitohondrije, ter do nekroze jetrnih celic. Takšne poškodbe lahko dolgoročno povzročijo cirozo in raka jeter (48, 49). Lipidotopni vitamin A se v primeru preseženih odmerkov kopiči v jetrnih celicah, kar povzroči fibrozo in hipertrofijo celic. Posledice se lahko klinično izrazijo šele čez leta, in sicer v obliki ciroze, hepatitisa in drugih znakov, kot sta ascites in portalna hipertenzija. Nevarna je predvsem kronična uporaba visokih odmerkov vitamina A, ko dnevni vnos presega 25 000 IE, toksičnost vitamina A pa še posebej ogroža bolnike z že obstoječimi jetrnimi obolenji, zato jim svetujemo le minimalen vnos le-tega (50). Za jetra so lahko škodljivi tudi vodotopni vitamini, kot je vitamin B3 ali niacin. Klinični primeri, ki opisujejo zaužitje večje količine vitamina B3, namenoma ali z energijsko pijačo, potrjujejo, da lahko povzroči dvig koncentracije jetrnih aminotransferaz in druge znake hepatocelularne okvare jeter (51, 52).

3.11 Zdravju nevarne, a enostavno dostopne pripravke najdemo tudi na policah športnih trgovin, v telovadnicah in fitnessih. V napitkih za povečanje mišične mase, po katerih posegajo tudi neprofesionalni in rekreativni športniki, se namreč nemalokrat znajdejo sicer zakonsko prepovedani **anabolični agensi** (steroidi), ki ob večletni uporabi lahko povzročijo hepatocelularno ali holestatično poškodbo jeter, kar potrjujejo vse bolj pogosti klinični primeri, o katerih poročajo med drugim tudi iz Španije. Medtem ko so v časovnem obdobju 1994–2009 zaznali pet primerov hepatotoksičnosti zaradi uporabe anaboličnih agensov, so jih samo med letoma 2010 in 2013 našli kar petnajst. Poleg povzročanja androgenega videza jih namreč povezujejo z jetrnimi adenomi, hepatocelularnim karcinomom ter jetrno peliozo. K jetrni okvari zaradi jemanja steroidov so še bolj nagnjeni posamezniki z visokim indeksom telesne mase in z že obstoječo steatozo jeter. Zaskrbljujoč je podatek, da so z anaboličnimi agensi včasih onesnaženi tudi na videz nedolžni izdelki, ki naj bi vsebovali samo vitamine (53, 54). Večno priljubljeni so **izdelki za hujšanje**, ki obljublajo hitro in učinkovito znižanje telesne mase. Takšne izdelke izdeluje tudi eno izmed ameriških podjetij, ki ponuja napitke, kapsule, tablete in energijske ploščice z zaščiteno formulo, s pomočjo katerih naj bi uporabniki korenito spremenili svoj življenjski slog in se čudežno otresli odvečnih kilogramov. Izdelki se prodajajo na spletu in s pomočjo zastopnikov, katerih naloga je pridobiti čim več novih uporabnikov.

Kljub priljubljenosti preparatov so iz različnih držav (Islandija, Švica, Argentina) že poročali o več kot tridesetih primerih hepatotoksičnosti, ki jih pripisujejo uporabi omenjenih izdelkov, leta 2018 pa so poročali o smrtnem primeru v Indiji. Sicer zdrava 24-letnica z znano diagnozo hipotiroze je dva meseca v skladu s priporočili proizvajalca uživala tri različne izdelke omenjene znamke, nato pa zaradi nenadne akutne odpovedi jeter umrla med čakanjem na presaditev organa. Proizvajalec ni želel razkriti sestavin, v neodvisnih preizkušanjih pa so v njih našli več vrst težkih kovin (kadmij, krom, živo srebro, svinec, barij). Navajajo tudi možno kontaminacijo s patogenimi mikroorganizmi (55).

Čeprav nam ime in sestava rastlinskih pripravkov s področja Azije zaradi jezikovnih in geografskih ovir pogosto nista poznana, so nam tovrstni pripravki po zaslugi globalizacije, svetovnega spleta in potovanj bližje kot kadarkoli prej. Uporaba izdelkov kitajske medicine ter predvsem ajurvedskih pripravkov je lahko tvegana, saj ocenjujejo, da kar 20 % le-teh vsebuje težke kovine, ki jih včasih namenoma dodajajo zaradi domnevne okrepitev terapevtskega učinka, poročali pa so tudi o dodajanju sinteznih učinkovin (56).

4 SKLEP

Rastline lahko zdravijo, ob nesmotrni uporabi pa tudi škodijo, zato je pomembno, da v primeru rastlinskih pripravkov in prehranskih dopolnil s potencialno hepatotoksičnostjo bolnikom odsvetujemo dolgotrajno jemanje le-teh. Posameznikom, ki so nagnjeni k sočasni uporabi večjega števila prehranskih dopolnil, zaradi nepredvidljivih posledic na jetra in druge vitalne organe ne priporočamo jemanja visokih odmerkov posameznih učinkovin, četudi so te »naravnega izvora«. Pomemben vidik farmacevtskega poklica predstavlja kritičen odnos do novih izdelkov, ki se pojavijo na trgu, ter ozaveščanje bolnikov in širše javnosti o nevarnostih zakonsko slabo urejene spletne prodaje zdravil in prehranskih dopolnil.

5 LITERATURA

1. Skeie G, Braaten T, Hjartåker A, Lentjes M, Amiano P, Jakszyn P, et al. Use of dietary supplements in the European prospective

- investigation into cancer and nutrition calibration study. *Eur J Clin Nutr.* 2009; Vol. 63: 226–238.
2. Bailey RL, Gahche JJ, Lentino C V., Dwyer JT, Engel JS, Thomas PR, et al. Dietary Supplement Use in the United States, 2003–2006. *J Nutr.* 2011; 141:261–266.
3. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Pelaez G, Pachkoria K, García-Ruiz E, et al. Drug-induced liver injury: An analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology.* 2005; 129(2): 512–21.
4. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J, et al. Causes, Clinical Features, and Outcomes From a Prospective Study of Drug-Induced Liver Injury in the United States. *Gastroenterology.* 2008; 135(6): 1924–1934.e4.
5. Ibáñez L, Pérez E, Vidal X, Laporte JR. Prospective surveillance of acute serious liver disease unrelated to infectious, obstructive, or metabolic diseases: Epidemiological and clinical features, and exposure to drugs. *J Hepatol.* 2002; 37(5): 592–600.
6. Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology.* 2013; 144:1419–1425.
7. Suk KT, Kim DJ, Kim CH, Park SH, Yoon JH, Kim YS, et al. A prospective nationwide study of drug-induced liver injury in Korea. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107(9):1380–7.
8. Wai CT, Tan BH, Chan CL, Sutedja DS, Lee YM, Khor C, et al. Drug-induced liver injury at an Asian center: A prospective study. *Liver Int.* 2007; 27(4): 465–74.
9. de Boer YS, Sherker AH. Herbal and Dietary Supplement Induced Liver Injury. *Clinics in Liver Disease.* 2017; 21 (1): 135–149.
10. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: Herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* 2013; 37:3–17.
11. Janež D. Sodobna uporaba zdravilnih rastlin v Evropski uniji. *Farm Vestn.* 2013; 64:91–93.
12. Kreft S, Pravst I, Klinc I, Tuš M, Selak M, Prevodnik T. Kriteriji za izbor rastlinskih prehranskih dopolnil za prodajo v lekarni – Criteria for the selection of herbal food supplements for sale in a pharmacy. *Farm Vestn [Internet].* 2018; 69:283–299. Available from: http://www.sfd.si/uploads/datoteke/kreft_pravst_klinc_tu_selak.pdf
13. Estes JD, Stolpman D, Olyaei A, Corless CL, Ham JM, Schwartz JM, et al. High prevalence of potentially hepatotoxic herbal supplement use in patients with fulminant hepatic failure. In: *Archives of Surgery.* 2003.
14. Woo CSJ, El-Nezami H. Herbal hepatotoxicity. In: *Toxicology of Herbal Products.* 2017.
15. Stickel F, Shouval D. Hepatotoxicity of herbal and dietary supplements: an update. *Archives of Toxicology.* 2015; 89(6):851–65.
16. Schiano TD. Hepatotoxicity and complementary and alternative medicines. *Clinics in Liver Disease.* 2003; 7(2):453–73.
17. Kleiner D. E. *Drugs and Toxins.* In: *MacSween's Pathology of the Liver.* 7th Ed. Elsevier; 2017. 715 p.
18. Assessment report on *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, non fermentatum folium. EMA/HMPC/283629/2012.
19. European Union herbal monograph on *Aloe barbadensis* Mill. And on *Aloe* (various species, mainly *Aloe ferox* Mill. and its hybrids), folii succus siccatus. EMA/HMPC/625788/2015.
20. Rabe C, Musch A, Schirmacher P, Kruijs W, Hoffman R. Acute hepatitis induced by an *Aloe vera* preparation: A case report. *World J Gastroenterol.* 2005; 11(2): 303–304.



21. European Union herbal monograph on *Senna alexandrina* Mill. (*Cassia senna* L.; *Cassia angustifolia* Vahl), folium. EMA/HMPC/625849/2015.
22. Assessment report on *Chelidonium majus* L., herba. EMA/HMPC/369801/2009.
23. Sanchez W, Maple JT, Burgart LJ, Kamath PS. Severe hepatotoxicity associated with use of a dietary supplement containing usnic acid. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81(4): 541-544.
24. Guo L, Shi Q, Fang JL, Mei N, Ali AA, Lewis SM, et al. Review of usnic acid and *Usnea barbata* toxicity. *Journal of Environmental Science and Health - Part C Environmental Carcinogenesis and Ecotoxicology Reviews.* 2008; 26(4): 317-338.
25. Brauer RB, Stangl M, Siewert JR, Pfab R, Becker K. Acute liver failure after administration of the herbal tranquilizer kava-kava (*Piper methysticum*) [3]. *Journal of Clinical Psychiatry.* 2003; 64(2): 216-218.
26. Public statement on *Piper methysticum* G. Forst., rhizoma. EMA/HMPC/450588/2016.
27. Public statement on the use of herbal medicinal products containing pulegone and menthofuran. EMA/HMPC/138386/2005.
28. Uetrecht J. Idiosyncratic Drug Reactions: Current Understanding. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2007; 47:513-39.
29. Uetrecht J. Idiosyncratic drug reactions: Past, present, and future. *Chemical Research in Toxicology.* 2008; 21, 1: 84-92.
30. Teschke R, Eickhoff A. Herbal hepatotoxicity in traditional and modern medicine: Actual key issues and new encouraging steps. *Front Pharmacol.* 2015; 6:72.
31. Kristanc L, Kreft S. European medicinal and edible plants associated with subacute and chronic toxicity part II: Plants with hepato-, neuro-, nephro- and immunotoxic effects. *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2016 Jun; 92: 38-49. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278691516300771>
32. Teschke R, Schwarzenboeck A, Hennermann KH. Kava hepatotoxicity: A clinical survey and critical analysis of 26 suspected cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008; 20(12):1182-93.
33. Larrey D, Faure S. Herbal medicine hepatotoxicity: A new step with development of specific biomarkers. *Journal of Hepatology.* 2011; 54(4): 599-601.
34. Larrey D, Vial T, Pauwels A, Castot A, Biour M, David M, et al. Hepatitis after germander (*Teucrium chamaedrys*) administration: Another instance of herbal medicine hepatotoxicity. *Ann Intern Med.* 1992; 117(2): 129-32.
35. Fu PP, Xia Q, Lin G, Chou MW. Pyrrolizidine Alkaloids – Genotoxicity, Metabolism Enzymes, Metabolic Activation, and Mechanisms. *Drug Metabolism Reviews.* 2004; 36(1): 1-55.
36. Miranda CL, Reed RL, Guengerich FP, Buhler DR. Role of cytochrome p450iia4 in the metabolism of the pyrrolizidine alkaloid senecionine in human liver. *Carcinogenesis.* 1991; 12(3): 515-9.
37. DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB. Toxic Injury to Hepatic Sinusoids: Sinusoidal Obstruction Syndrome (Veno-Occlusive Disease). *Semin Liver Dis.* 2002; 22(1): 27-42.
38. Moreira R, Pereira DM, Valentão P, Andrade PB. Pyrrolizidine alkaloids: Chemistry, pharmacology, toxicology and food safety. *International Journal of Molecular Sciences.* 2018; 19(6): 1668.
39. Roeder E. Medicinal plants in Europe containing pyrrolizidine alkaloids. *Pharmazie* [Internet]. 1995 Feb;50(2):83-98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7700976>
40. Roeder E. Medicinal plants in China containing pyrrolizidine alkaloids. *Pharmazie.* 2000; 55(10): 711-26.
41. Neuman MG, Cohen LB, Opris M, Nanau R, Jeong H. Hepatotoxicity of pyrrolizidine alkaloids. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* 2015; 18(4): 825-43.
42. Edgar JA, Colegate SM, Boppré M, Molyneux RJ. Pyrrolizidine alkaloids in food: A spectrum of potential health consequences. *Food Addit Contam – Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 2011; 28(3): 308-24.
43. Edgar JA, Roeder E, Molyneux RJ. Honey from plants containing pyrrolizidine alkaloids: A potential threat to health. *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* 2002; 50(10): 2719-2730.
44. Bodi D, Ronczka S, Gottschalk C, Behr N, Skibba A, Wagner M, et al. Determination of pyrrolizidine alkaloids in tea, herbal drugs and honey. *Food Addit Contam – Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 2014; 31(11): 1886-95.
45. DeLeve LD, McCuskey RS, Wang X, Hu L, McCuskey MK, Epstein RB, et al. Characterization of a reproducible rat model of hepatic veno-occlusive disease. *Hepatology.* 1999; 29(6): 1779-91.
46. European Medicines Agency. Public statement on contamination of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products with pyrrolizidine alkaloids. EMA/HMPC/328782/2016. 2016.
47. European Medicines Agency. Call for scientific data for use in HMPC assessment work on 'Public statement on contamination of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products with pyrrolizidine alkaloids (EMA/HMPC/328782/2016). EMA/HMPC/37920/2019. 2019.
48. Lai J, Chu J, Arnon R. Pediatric liver transplantation for fulminant hepatic failure secondary to intentional iron overdose. *Pediatr Transplant.* 2017. e12994. (doi: 10.1111/ptr.12994)
49. Pietrangelo A. Mechanisms of iron hepatotoxicity. *Journal of Hepatology.* 2016; Vol. 65: 226-227.
50. Geubel AP, De Galocsy C, Alves N, Rahier J, Dive C. Liver damage caused by therapeutic vitamin A administration: Estimate of dose-related toxicity in 41 cases. *Gastroenterology.* 1991; 100:1701-1709.
51. Ellsworth MA, Anderson KR, Hall DJ, Freese DK, Lloyd RM. Acute Liver Failure Secondary to Niacin Toxicity. *Case Rep Pediatr.* Vol. 2014; Article ID 692530. (<http://dx.doi.org/10.1155/2014/692530>)
52. Harb JN, Taylor ZA, Khullar V, Sattari M. Rare cause of acute hepatitis: A common energy drink. *BMJ Case Rep.* 2016. (doi:10.1136/bcr-2016-216612)
53. Solimini R, Rotolo MC, Mastrobattista L, Mortali C, Minutillo A, Pichini S, et al. Hepatotoxicity associated with illicit use of anabolic androgenic steroids in doping. *European review for medical and pharmacological sciences.* 2017; 21 (1 Suppl): 7-16.
54. Awai HI, Yu EL, Ellis LS, Schwimmer JB. Liver toxicity of anabolic androgenic steroid use in an adolescent with nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2014; Vol. 59(3): e32-e33.
55. Philips CA, Augustine P, Rajesh S, John SK, Valiathan GC, Mathew J, et al. Slimming to the Death: Herbalife®-Associated Fatal Acute Liver Failure—Heavy Metals, Toxic Compounds, Bacterial Contaminants and Psychotropic Agents in Products Sold in India. *J Clin Exp Hepatol.* 2019; 9(2): 268-272.
56. Breeher L, Gerr F, Fuortes L. A case report of adult lead toxicity following use of Ayurvedic herbal medication. *J Occup Med Toxicol.* 2013; 8:26.

Z DOKAZI PODPRTA STORITEV PREGLED UPORABE ZDRAVIL V SLOVENIJI

EVIDENCE BASED MEDICINES USE REVIEW IN SLOVENIA

AVTOR / AUTHOR:

asist. Urška Nabergoj Makovec, mag. farm.
prof. dr. Mitja Kos, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Katedra za socialno farmacijo,
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: urska.nabergoj.makovec@ffa.uni-lj.si

1 PREGLED UPORABE ZDRAVIL

Pregled zdravil (*ang. medication review*) je strukturirano ovrednotenje pacientovih zdravil z namenom optimizacije njihove uporabe in izboljšanja zdravstvenih izidov. To vključuje prepoznavanje težav, povezanih z zdravili (DRP), in priporočanje ukrepov (1). Med storitvami, osnovanimi na pregledu zdravil, so v lekarniški praksi največkrat zastopane storitve tipa 2a, ki v mednarodnem okolju običajno slišijo na ime pregled uporabe zdravil (*ang. medicines use review*) (2-4). Slovenska različica, storitev pregled uporabe zdravil (PUZ), se je razvila s poenotenjem številnih predhodnih aktivnosti domačih magistrov farmacije ter zgledu podobnih storitev v evropskem prostoru (5). V okviru Lekarniške

POVZETEK

V slovenskih lekarnah se od leta 2014 izvaja storitev pregled uporabe zdravil (PUZ), kar nas umešča med 14 evropskih držav, ki ponujajo tako vrsto storitve. Namen tega preglednega članka je na podlagi do sedaj zbranih dokazov opredeliti koristi in izzive storitve PUZ ter podati usmeritve za njen nadaljnji razvoj. Rezultati randomizirane kontrolirane klinične raziskave kažejo, da PUZ pri slabo sodelujočih pacientih izboljša sodelovanje pri zdravljenju z zdravili. Poleg tega potrjujejo, da se v okviru storitve prepozna visok delež dejanskih težav, povezanih z zdravili, ter da se jih polovica tudi delno ali v celoti razreši. Dodatno so bili pacienti po PUZ manj zaskrbljeni glede neželenih ali dolgotrajnih učinkov zdravil. V prihodnosti je smiselno nasloviti predvsem izziv prepoznavne pacientov s slabim sodelovanjem v praksi, kar lahko dosežemo na primer z ožjimi kriteriji primernih pacientov za storitev in natančnejšo opredelitvijo ciljnih skupin pacientov.

KLJUČNE BESEDE:

pregled uporabe zdravil, koristi, sodelovanje pacientov pri zdravljenju z zdravili, tarčne skupine pacientov, z dokazi podprta lekarniška dejavnost

ABSTRACT

Slovenia is one of the 14 European countries in which community pharmacies offer medicines use review service. The aim of this narrative review is to present current evidence on benefits of the service in Slovenia and to address challenges for the future development of the service. Results of the randomised controlled clinical study show medicines use review in Slovenia enhances adherence among patients with low level adherence. In addition, the study confirms service's ability to identify high number of manifested drug related problems and around half is also partially or fully resolved. Moreover, due to the service patients are less worried about adverse or long-term effects of their medicines. Better identification of patients with low adherence in practice should be addressed in the future, one of the possibilities is to create target patient groups for the service.

KEY WORDS:

medicines use review, benefits, medication adherence, patient target groups, evidence-based pharmacy practice



ALI STE VEDELI?

- Pregled uporabe zdravil se v različnih oblikah izvaja v polovici evropskih držav.
- Raziskava Univerze v Ljubljani, Fakultete za farmacijo dokazuje, da storitev pregled uporabe zdravil znatno izboljša sodelovanje pri zdravljenju z zdravili pri pacientih, ki slabo sodelujejo.
- Prihodnost storitve leži v usmeritvi na tarčne skupine pacientov s prepoznanimi izzivi v sodelovanju pri zdravljenju z zdravili, kar bo zagotavljalo njeno učinkovitost in dolgoročno vzdržnost.

zbornice Slovenije (LZS) je nastal standardni operativni postopek za PUZ (6), ki med drugim določa, da pogovor s pacientom oziroma skrbnikom opravi magister farmacije z ustrežno kompetenco. Ključni cilji PUZ so izboljšati sodelovanje pri zdravljenju z zdravili, pacientovo seznanjenost z zdravili, način uporabe zdravil ter odpraviti morebitne težave pri zdravljenju z zdravili (6).

2 IMPLEMENTACIJA PREGLEDA UPORABE ZDRAVIL V EVROPSKEM PROSTORU

Raziskava PRACTISE (PhaRmAcist-led Cognitive Services in Europe; 2016-2017) navaja, da je v 41 % držav (14 od 34 sodelujočih) prisotna nekakšna oblika pregleda uporabe zdravil. V 9 državah se storitev izvaja v redni praksi, vendar pogostost izvajanja med njimi močno variira. Tri države, ki imajo urejeno sistemsko financiranje, poročajo o višji frekvenci izvajanja kot preostalih 6, kjer financiranje ni sistemsko urejeno. V 5 državah se storitev izvaja v okviru posameznih projektov, med njimi je v dveh državah izvajanje storitve finančno podprto (2). Razširjenost pregleda uporabe zdravil (tip 2a) v evropskem prostoru glede na raven implementacije in urejeno sistemsko financiranje je podrobneje prikazana na sliki 1.

Na vrhu uspešnih držav s sistematizirano in financirano storitvijo sta Anglija in Severna Irska, sledi jima Švica.



Slika 1. Razširjenost pregleda uporabe zdravil (tip 2a) v evropskem prostoru glede na raven implementacije in urejeno sistemsko financiranje. (povzeto po viru 2).

Figure 1. Presence of medicines use review services (type 2a) in Europe with level of implementation and presence of reimbursement (adapted from reference 2).

Storitev tu doseže veliko število pacientov, ima sistemsko urejeno financiranje, njeno izvajanje se redno vrednoti ter prilagaja potrebam v praksi (2, 7). Prav angleški primer potrjuje, da gre uspešna in trajnostno naravnana implementacija z roko v roki z raziskovalno podporo pri umeščanju storitve in spremljanju njenih izidov (8, 9).

Prvi izvajalci PUZ v Sloveniji so se pri uvajanju storitve srečevali s podobnimi izzivi kot angleški (slaba prepoznavnost storitve, pomanjkanje časa, izzivi z usklajevanjem rednega dela z izvajanjem storitve). Na drugi strani so prejeli tudi sorodne spodbude (zadovoljstvo pacientov, krepitev strokovne vloge farmacevta pri zdravljenju z zdravili), ki dajejo zagon za nadaljnje delo. Za prihodnost storitve so navajali potrebo po dokazih o koristih storitve preko katerih bo storitev zanimiva tudi za plačnika ter kakovostno izvajanje, ki stoji na kontinuiranem profesionalnem razvoju, tako strokovnega znanja kot tudi drugih podpornih veščin (5, 8, 10).

3 SODELOVANJE PACIENTOV PRI ZDRAVLJENJU Z ZDRAVILI V SLOVENIJI

Po mednarodnih raziskavah se deleži ustreznih sodelujočih pacientov pri zdravljenju kroničnih bolezni gibljejo okrog 50 % (11). Podobno sliko nam narišejo rezultati raziskav sodelovanja pri zdravljenju z zdravili na slovenski populaciji, ki so zbrani v preglednici 1 (12-15).

Preglednica 1. Rezultati raziskav sodelovanja pri zdravljenju z zdravili na slovenski populaciji. Za vrednotenje sodelovanja je bil uporabljen vprašalnik Morisky Medication Adherence Scale (©MMAS-8, 16-18) z osmimi postavkami in točkovnim razponom od 0-8 točk. Pacienti so bili glede na doseženo število točk opredeljeni kot slabo (<6), srednje (6 - <8) ali dobro (8) sodelujoči.

Table 1. Results of adherence studies on Slovenian population. Adherence was assessed with the use of 8-item Morisky Medication Adherence Scale (©MMAS-8, 16-18) with scoring range from 0 to 8 points. Based on the score patients' adherence was marked as low (<6), medium (6-<8) or high (8).

BOLEZEN	Velikost vzorca (N)	Delež nepopolno (slabo + srednje) sodelujočih (%)	Delež popolno (dobro) sodelujočih (%)	Vir
Sladkorna bolezen tipa 2	93	41 %*	59 %*	(12)
Respiratorne bolezni (astma in /ali KOPB)	292	47 % (24 % slabo, 23 % srednje)	53 %	(13)
Arterijska hipertenzija	468	47 % (16 % slabo, 31 % srednje)	53 %	(14)
	101	43 % (10 % slabo, 33 % srednje)	57 %	(15)

* povprečen delež sodelovanja med intervencijsko in kontrolno skupino

Zelo velik izziv pri zdravljenju predstavljajo tudi zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov. V farmakoepidemiološki raziskavi za obdobje 2009–2013 so ugotovili, da se terapijo prekine 62,2 % oseb, od tega 45,9 % že v prvem letu zdravljenja (19).

4 KORISTI STORITVE PREGLED UPORABE ZDRAVIL V SLOVENIJI

Leta 2017 smo izvedli randomizirano kontrolirano klinično raziskavo z namenom ovrednotenja koristi, ki jih PUZ prinaša. Vključeni pacienti so bili randomizirani v kontrolno ali testno skupino, ki je na prvem srečanju prejela PUZ. Po 12 tednih sta obe skupini prišli na ponovno oceno preiskovanih parametrov.

Primarni izid raziskave je bil **ovrednotenje sodelovanja** po Morisky Medication Adherence Scale z osmimi postavkami (©MMAS-8, 16-18) na prvem srečanju in po 12 tednih ter ugotoviti, ali zaradi PUZ pride do razlik v sodelovanju med skupinama. Na srečanju 1 (N=153) je bilo med pacienti 34 % dobro sodelujočih in 66 % pacientov, ki ne sodelujejo popolnoma, pri čemer jih je 48,4 % srednje sodelovalo in 17,6 % slabo sodelovalo.

Med srečanjema se je delež slabo sodelujočih v kontrolni skupini malenkost povečal (2 %), v testni pa zmanjšal (3 %). Obenem se je v obeh skupinah za 10 % zmanjšal delež srednje sodelujočih, za 15 % pa je narasel delež dobro sodelujo-



čih. Sodelovanje se je izboljšalo pri 35 % pacientov v testni skupini in 22 % v kontrolni skupini. Kljub ugodnemu trendu prehajanja pacientov med kategorijami sodelovanja in deležu pacientov z izboljšanjem v sodelovanju pa koristi PUZ nismo uspeli dokazati na celotnem vzorcu vključenih pacientov.

Učinkovitost PUZ pa se je pokazala pri pacientih, ki so slabo sodelovali ob vključitvi v raziskavo. Pri teh pacientih je PUZ izboljšal sodelovanje v primerjavi s kontrolno skupino za 15 % (1,2 točki po ©MMAS-8). Raven izboljšanja sodelovanja pri teh pacientih je bila povezana tudi s samoočeno zdravstvenega stanja pacienta (na 5-stopenjski lestvici zelo slabo- zelo dobro). Pacienti s slabim zdravstvenim stanjem so izkazovali manjše izboljšanje v sodelovanju (4 % oziroma 8 %) v primerjavi s pacienti s srednjim ali dobrim zdravstvenim stanjem.

Na celotnem vzorcu nismo uspeli pokazati značilnega vpliva PUZ na zmanjšanje **bremena pri zdravljenju z zdravili**, saj ga 80 % pacientov ocenjujejo kot minimalno ali ga ne občuti (po Living With Medicines Questionnaire, ©LMQ, 20, 21). PUZ pa je značilno zmanjšal zaskrbljenost pacientov glede neželenih in dolgoročnih učinkov zdravil in sicer pri pacientih, ki redno jemljejo manjše število zdravil (2-4 oziroma do 5 enot zdravil na dan) in so pri njihovem jemanju samostojni.

Poznavanje zdravljenja z zdravili med pacienti v naši raziskavi je na visoki ravni. V 90 % primerov je bil podan pravilen odgovor o namenu uporabe (indikaciji) posameznega zdravila in celokupnem dnevnem odmerku. Med navedenimi primeri je bil v 80 % pravilen tudi režim odmerjanja. Še nekoliko višji odstotek (94 % in 88 %) je bil dosežen v primerih na novo predpisanih zdravil. Med srečanjem ni prišlo do značilnih razlik v izboljšanju razumevanja med testno in kontrolno skupino.

Farmacevti so tekom raziskave pri 77 pacientih v testni skupini prepoznali 220 DRP-jev. Visok delež (41 %) predstavljajo **dejanski DRP**, med katerimi sta skoraj 2/3 povezani z varnostjo (neželeni dogodki, kot je na primer vrto- glavica), petina z učinkovitostjo (na primer nezdravljeni simptomi oziroma indikacija), preostali pa s stroški zdravljenja in nezadovoljstvom pacientov s terapijo. Med prepoznanimi DRP-ji slabo sodelujočih pacientov je razmerje med potencialnimi in dejanskimi težavami skoraj enako, največ k dejanskim težavam prispevajo neželeni učinki. Visoko število prepoznanih dejanskih težav potrjuje ugotovitve implementacijske raziskave in utrjuje vlogo PUZ pri odkrivanju DRP-jev (5). Zanimivo pa je, da je pri dejanskih težavah iz naslova varnosti, dejavnik tveganja največkrat opredeljen kot drugo ali nejasen, pri učinkovitosti pa je glavni razlog izbira zdravila. Temu trendu sledijo tudi intervencije,

kjer je na prvem mestu napotitev pacienta k zdravniku. Med **potencialnimi težavami** (N=130) prednjači tako namerna kot nenamerna nepravilna uporaba zdravil in posledično samostojne intervencije na nivoju pacienta. **Izidi dejanskih težav** se razdelijo približno po četrtinah – četrtina jih je v celoti razrešena, četrtina delno, četrtina ostaja nerazrešena, pri preostanku pa izid ni znan. Pri tem je razveseljivo, da med razrešenimi težavami najdemo veliko število neželenih dogodkov. Zanimivi pa so izidi težav, povezanih s stroški, kjer v večini primerov ne pride do rešitve zaradi pomanjkljivega sodelovanja pacienta, kar potrjuje, da pacienti, raje kot menjavo zdravila za generično ali terapevtsko alternativo, izberejo doplačilo (22).

5 IZZIVI STORITVE PREGLED UPORABE ZDRAVIL

PUZ je deloval pri pacientih, ki imajo izraženo težavo s sodelovanjem, kar govori v prid presejanja oziroma boljšega prepoznavanja pacientov, ki slabo sodelujejo. V raziskavi smo imeli sorazmerno nizek delež vključenih pacientov s slabim sodelovanjem (17,6 %), ki nakazuje, da se trenutna praksa vključevanja pacientov bolj osredotoča na druge dejavnike zdravljenja z zdravili.

Med razlogi za vključitev pacienta v PUZ je bilo namreč vprašanje sodelovanja navedeno le v peščici primerov. Kot primarni razlog za PUZ je bila navedena **polifarmakoterapija**, in sicer v treh četrtinah primerov kot eden izmed razlogov, v polovici celo kot edini razlog. To nakazuje, da sočasna uporaba več zdravil hkrati ne pomeni nujno tudi slabega sodelovanja pri zdravljenju z zdravili. Polifarmakoterapija je sicer lahko dejavnik tveganja za druge dejanske DRP-je in PUZ predstavlja učinkovito orodje za njihovo prepoznavo. Obenem pa je magister farmacije pri njihovem reševanju omejen, tako z dostopom do kliničnih podatkov kot možnimi ukrepi v njegovi pristojnosti, ki bi stanje izboljšali. Razmisliti je potrebno, katere izzive polifarmakoterapije lahko in zmoremo učinkovito obravnavati v okviru PUZ, katere pa bi bilo ustrezneje obravnavati drugje, na primer v okviru storitve farmakoterapijski pregled. Poleg tega je smiselno zagotoviti ustrezno spremljanje pacientov po storitvi PUZ, ki bo pripomoglo k dejanskemu vrednotenju izidov pacientov in posledično tudi storitve.

Na drugem mestu je kot razlog za PUZ, sledila želja pacientov po dodatnih informacijah. Nerazumevanje zdravljenja z zdravili je lahko razlog za slabo sodelovanje ter

neustrezno uporabo zdravil, vendar navadno te želje izražajo pacienti, ki se v večji meri zavedajo izzivov zdravljenja in zato aktivno iščejo rešitve. Višje tveganje tako predstavljajo pacienti, ki po storitvi ne povprašujejo in bi morali biti aktivneje prepoznani s strani zdravstvenih delavcev.

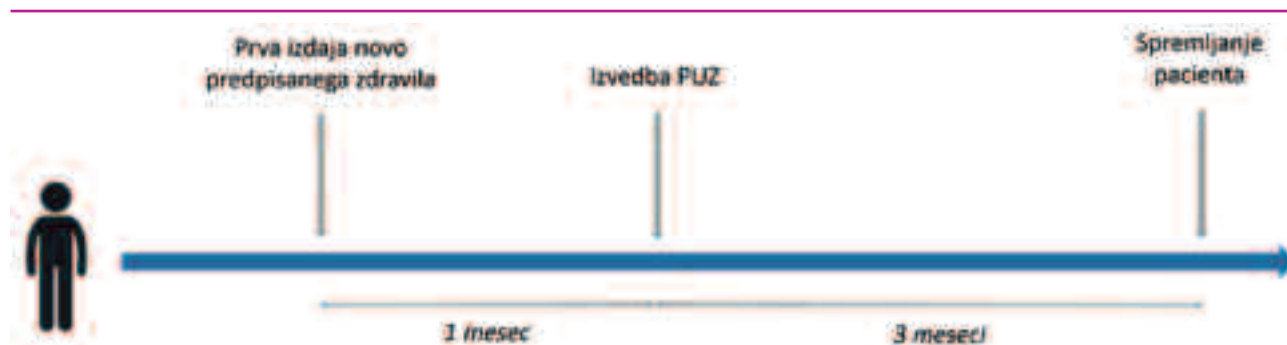
6 UČINKOVITA IN RACIONALNA STORITEV PREGLED UPORABE ZDRAVIL

Izvajanja PUZ z vidika pacienta ni težko utemeljiti. Storitev je orientirana na pacienta, nudi mu podporo pri zdravljenju z zdravili, omogoča mu boljše razumevanje zdravljenja in odpravlja morebitne skrbi. Čeprav so vse navedene koristi dobrodošle, pa se je ob tem treba zavedati omejitev zdravstvenega sistema, ki ob omejenih finančnih virih, potrebuje učinkovite in racionalne ukrepe, ki bodo naslovili ključne izzive zdravljenja in posledično izboljšali zdravstvene izide. Sodelovanje pri zdravljenju z zdravili je neposredno povezano z zdravstvenimi izidi (11). V mednarodni literaturi že obstajajo jasni dokazi, da s storitvami pregleda uporabe zdravil lahko pozitivno vplivamo na sodelovanje pacientov pri zdravljenju z zdravili. Pred kratkim smo te rezultate potrdili tudi z raziskavo koristi PUZ v Sloveniji. Storitev pa se lahko dodatno izboljša z usmeritvijo na t. i. tarčne skupine pacientov, ki imajo večje izzive s sodelovanjem pri zdravljenju z zdravili. Obenem je smiselno iskati načine za racionalno obliko izvajanja storitve, ki za plačnika pomeni finančno predvidljivost in zagotavlja storitvi dolgoročno vzdržnost. Pristop tarčnih skupin so uporabili v Združenem kraljestvu, kjer imajo od leta 2011 vpeljane 4 tarčne skupine za PUZ-u sorodno storitev, imenovano Medicines Use Review (MUR), in sicer za zdravila z visokim tveganjem za hospita-

lizacijo (npr. varfarin), paciente, ki so bili odpuščeni iz bolnišnice, zdravila za zdravljenje respiratornih bolezni in zdravila za zdravljenje kardiovaskularnih obolenj) (23). Poleg tega so istega leta vpeljali tudi komplementarno storitev imenovano New Medicines Service (NMS) (24), ki se osredotoča na novo uvedena zdravila in s tem na preprečevanje nesodelovanja pacienta ob začetku terapije. Elliot in sodelavci so pokazali, da imajo pacienti po NMS 10 % višjo raven sodelovanja pri zdravljenju z zdravili napram redni praksi. V analizi stroškovne učinkovitosti NMS pa se je to preneslo v višjo kakovost življenja teh pacientov ob nižjih celokupnih stroških (25).

Primer takšnega pristopa je bil v okviru skupine Skrbnik kompetenc pri LZS oblikovan tudi za slovensko prakso. Farmacevt bi se ob prvi izdaji na novo predpisanega zdravila s pacientom dogovoril za PUZ, ki bi ga izvedel čez en mesec. V tem času bi pacient pridobil prvo izkušnjo z novim zdravilom, ki pomeni spremembo v zdravljenju, kar lahko vpliva na zdravljenje z že obstoječo terapijo, razvoj neželenih učinkov, ipd. Farmaceutu pa vmesni čas omogoča dovolj prostora za ustrezno pripravo na izvedbo storitve. Predlagano pa je bilo tudi spremljanje pacienta, ki bi zagotovilo vrednotenje uspešnosti izvajanih ukrepov. Primer izvedbe storitve je prikazan na sliki 2.

Izvajanje storitve PUZ za vse paciente, ki imajo na novo predpisano zdravilo, bi še vedno pomenilo preširok nabor pacientov ter s tem prevelik izvedbeni in finančni zalogaj. Kriterije za izbiro pacientov je smiselno zožiti na tiste skupine pacientov, za katere imamo v Sloveniji prepoznane izzive pri sodelovanju (npr. astma, sladkorna bolezen tipa 2, arterijska hipertenzija) in s tem možnost oblikovati učinkovite pristope za njihovo obravnavo. Tako je nastal predlog tarčnih skupin pacientov, ki je vsebinsko prikazan v preglednici 2. Za vsako izmed navedenih skupin je bilo v okviru farmakoepidemiološke raziskave vzorcev predpiso-



Slika 2. Primer izvedbe storitve PUZ za paciente, ki imajo na novo predpisano zdravilo (povzeto po viru 26).

Figure 2. Performance of Medicines Use Review service for patients, with newly prescribed medicines (adapted from reference 26).



vanja zdravil ovrednoteno tudi potencialno število pacientov v posamezni tarčni skupini (26).

7 ZAKLJUČEK

Storitev PUZ lahko izboljša sodelovanje pri slabo sodelujočih pacientih, v njenem okviru se prepozna veliko število dejanskih težav povezanih z zdravili in ima pozitiven vpliv na skrbi pacientov glede neželenih ali dolgotrajnih učinkov zdravil. Za večjo učinkovitost, ki bo zagotavljala njen obstoj, je potrebno racionalizirati izvajanje in se usmeriti na tarčne skupine pacientov, ustrezno prepoznavo njihovih potreb in temu primerno prilagajanje ukrepov na ravni posameznega pacienta.

Preglednica 2. Potencialne tarčne skupine pacientov, ki so opredeljene s številom predpisanih zdravil v posamezni skupini: celokupno število pacientov na enem izmed zdravil v tarčni skupini ter število pacientov, ki imajo na novo predpisano zdravilo iz tarčne skupine (povzeto po viru 26).
Table 2. Proposed patient target groups, defined with numbers of patients with prescribed medicines from the target group: number of patients prescribed at least one medicine from the target group and number of patients with newly prescribed medicine from the target group (adapted from reference 26).

SKUPINE ZDRAVIL SKLADNO Z ATC KLASIFIKACIJO	Število pacientov, ki so v letu 2015 jemali vsaj eno zdravilo iz izbrane skupine zdravil	Število pacientov, ki so imeli v letu 2015 na novo predpisano zdravilo iz izbrane skupine zdravil
Zdravila za zdravljenje diabetesa (A10)	105.358	10.292
Antitrombotiki (B01)	245.480	52.270
Zdravila za zdravljenje kardiovaskularnih obolenj (C01, C02, C03, C07, C08, C09, C10)	535.401	46.970
Zdravila za zdravljenje hipertenzije (C02, C03, C07, C08, C09)	487.412	40.912
Zdravila za zdravljenje protina (M04)	26.279	6.610
Psihoanaleptiki (N06)	152.787	39.378
Zdravila za obstruktivne pljučne bolezni (R03)	150.235	64.938

Rezultati so bili pridobljeni na podlagi podatkov anonimizirane zbirke podatkov Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije o izdanih zdravilih na recept v letu 2015.

8 ZAHVALA

Večina raziskav oz. konceptov, ki jih navajava v članku, je nastalih v sodelovanju s kolegi, s katerimi imava priložnost sodelovati in se jim iskreno zahvaljujemo:

- dr. Nina Griese-Mammen, prof. dr. Kurt Hersberger, dr. Markus Messerli, dr. Saia Leikola, doc. dr. Nejc Horvat, dr. Foppe van Mil, vsebina: *PCNE definicija »medication review« in tipologija storitev osnovanih na pregledu zdravil*,
- Tamara Imfeld-Isenegger, Ines Soares, doc. dr. Nejc Horvat, izr. prof. dr. Filipa Costa, prof. dr. Kurt Hersberger, projekt: *PhaRmAcist-led Cognitive Services in Europe (PRACTISE) s pregledom implementacije in financiranja pregleda uporabe zdravil*,

- asist. Ana Janežič, izr. prof. dr. Igor Locatelli, vsebina: sodelovanje pacientov z astmo in hipertenzijo pri zdravljenju z zdravili,
- asist. dr. Boštjan Martinc, izr. prof. dr. Igor Locatelli, prof. dr. Aleš Mrhar, vsebina: sodelovanje pacientov z diabetesom pri zdravljenju z zdravili,
- asist. dr. Andreja Detiček, vsebina: vztrajnost pacientov pri zdravljenju z zdravili za spreminjanje ravni serumskih lipidov,
- asist. dr. Nika Mardetko, vsebina: doplačila pacientov pri zdravljenju z zdravili,
- asist. Špela Žerovnik, vsebina: tarčne skupine pacientov za pregled uporabe zdravil,
- vsem magistratom farmacije, ki so aktivno sodelovali v raziskavah Katedre za socialno farmacijo, Univerze v Ljubljani, Fakultete za farmacijo in vodstvom javnih lekarniških zavodov, da so raziskave omogočili,
- skupina Skrbnik kompetenc pri LZS: mag. Darja Potočnik Benčič, spec., mag. Nina Pisk, spec., Bojan Madjar, spec., asist. dr. Alenka Kovačič, spec., doc. dr. Lea Knez, spec., vsebina: koncepti in razvoj storitve pregled uporabe zdravil v Sloveniji.

9 LITERATURA

- Griese-Mammen N, Hersberger KE, Messerli M, Leikola S, Horvat N, van Mil JWF, et al. PCNE definition of medication review: reaching agreement. *Int J Clin Pharm.* 2018; 40:1199-208.
- Imfeld-Isenegger T in sod. PRACTISE - Pharma- led Cognitive Service in Europe (Part B): mapping of medication review services across Europe (Abstracts PCNE Working Symposium 2018, Fuengirola). *Int J Clin Pharm.* 2018;40:488-508.
- Pharmaceutical Group of the European Union (PGEU). PGEU Annual Report 2017. Bruselj, 2018. <https://www.pgeu.eu/publications/annual-report-2017/> dostop: 15.7.2019
- Pharmaceutical Group of the European Union (PGEU). PGEU Annual Report 2018. Bruselj, 2019. <https://pgeu-annual-report.eu/> dostop: 15.7.2019
- Pisk N, Madjar B, Nabergoj Makovec U, Kos M. Uvajanje storitve pregled uporabe zdravil v Sloveniji. *Farm Vestn.* 2018; 69:44-48.
- Lekarniška zbornica Slovenije. *Storitev pregled uporabe zdravil.* Ljubljana, 2016, str. 7-53
- Stewart D, Whittlesea C, Dhital R, Newbould L, McCambridge J. Community pharmacist led medication reviews in the UK: A scoping review of the medicines use review and the new medicine service literatures. *Res Social Adm Pharm.* 2019; in press.
- Latif A, Boardman H. Community pharmacists' attitudes towards medicines use reviews and factors affecting the numbers performed. *Pharm World Sci.* 2008; 30: 536-543.
- Latif A. Community pharmacy Medicines Use Review: current challenges. *Integr Pharm Res Pract.* 2017;7:83-92.
- Nabergoj Makovec U, Kos M, Pisk N. Community pharmacists' perspectives on implementation of Medicines Use Review in Slovenia. *Int J Clin Pharm.* 2018; 40:1180-8.
- Sabate E. *Adherence to long-term therapies: evidence for action.* World Health Organization. Geneva, 2003.
- Martinc B. Vpliv farmacevtske intervencije na urejenost glikemije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 [specialistična naloga]. Ljubljana, 2014
- Janežič A, Locatelli I, Kos M. Criterion validity of 8-item Morisky Medication Adherence Scale in patients with asthma. *PLoS One.* 2017; 12: 1-10
- Janežič A, Locatelli I, Dolenc M, Kos M. Patient adherence to antihypertensives in Slovenia (Abstracts PCNE Working Symposium 2014, Silema). *Int J Clin Pharm.* 2014;36:847-57.
- Janežič A, Locatelli I, Kos M. Raziskava vpliva sprememb terapije na urejenost krvnega tlaka pri pacientih s hipertenzijo. (raziskava v teku). Ljubljana, 2018.
- Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008; 10: 348-354.
- Krousel-Wood M, Islam T, Webber LS, Re RN, Morisky DE in sod. New medication adherence scale versus pharmacy fill rates in seniors with hypertension. *Am J Manag Care.* 2009; 15: 59-66.
- Morisky DE, Di Matteo MR. Improving the measurement of self-reported medication nonadherence: response to authors. *Journal of Clin Epidemiology.* 2011; 64:255-257; discussion:258-263
- Detiček A, Kersmanc NE, Mardetko N, Kos M. Medication persistence with lipid-lowering treatment in Slovenia (Abstracts PCNE Working Conference 2017, Bled) *Int J Clin Pharm* 2017; 39(3):601-26.
- Katusiime B, Corlett SA, Kraska J. Development and validation of a revised instrument to measure burden of long-term medicines use: the Living with Medicines Questionnaire version 3. *Patient Relat Outcome Meas.* 2018; 9: 155-68.
- Kraska J, Katusiime B, Corlett SA. Validation of an instrument to measure patients' experiences of medicine use: the Living with Medicines Questionnaire. *Patient Prefer Adherence.* 2017; 11:671-9.
- Mardetko N, Nabergoj Makovec U, Kos M. Doplačila pacientov za zdravila na recept in sodelovanje pri zdravljenju z zdravili. *Zdravila v kardiologiji* (zbornik 8. simpozij Sekcije kliničnih farmacevtov pri SFD), Moravske Toplice 2018. p. 221.
- Pharmaceutical Services Negotiating Committee (PSNC). *National target groups for MURs.* London, 2019. <https://psnc.org.uk/services-commissioning/advanced-services/murs/national-target-groups-for-murs/> . Dostop: 20.8.2019
- National Health Service of United Kingdom (NHS UK). *New Medicine Service (NMS). Department of Health and Social Care (DHSC);* 2019. <https://www.nhs.uk/using-the-nhs/nhs-services/pharmacies/new-medicine-service-nms/> .Dostop: 20.8.2019
- Elliott RA, Tanajewski L, Gkountouras G, Avery AJ, Barber N, Mehta R, et al. Cost Effectiveness of Support for People Starting a Long-Term Medication for a Long-Term Condition Through Community Pharmacies: An Economic Evaluation of the New Medicine Service (NMS) Compared with Normal Practice. *PharmacoEconomics.* 2017; 35:1237-55.
- Žerovnik Š, Kos M. Effective and rationale Medicines Use Review in Slovenia: evidence based policy (Abstracts PCNE Working Conference 2019, Egmond aan Zee). *Int J Clin Pharm.* 2019;41:593-617.



IZZIVI PRI SVETOVANJU BOLNIKU S CIROZO JETER V LEKARNI

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

AVTOR / AUTHOR:

Neža Pišek, mag. farm., spec.

Lekarna Tolmin, Trg Maršala Tita 11, 5220 Tolmin

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: laboratorij@lekarna-tolmin.si

1 UVOD

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

POVZETEK

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

KLJUČNE BESEDE:

jetrna ciroza, hepatotoksičnost, zdravila, zapleti ciroze

ABSTRACT

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

KEY WORDS:

hepatic cirrhosis, hepatotoxicity, medicines, complications of cirrhosis

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

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

2 PREDSTAVITEV PRIMERA

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

3 RAZPRAVA

3.1 ZAKAJ SE BOLNIKU S CIROZO JETER PREDPIŠE DIURETIKE?

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

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

3.2 ZAKAJ SE BOLNIKU S CIROZO JETER PREDPIŠE PROPRANOLOL?

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

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

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

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

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

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

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

METFORMIN so v preteklosti obravnavali kot hepatotoksično učinkovino. Trenutno velja za zdravilo izbora pri bolnikih s kompenzirano cirozo jeter, v kolikor ni dodatnih dejavnikov tveganja za razvoj laktacidoze. npr. uživanje alkohola ali zmanjšana ledvična funkcija (pri oceni glomerulne filtracije 30–45 ml/min/1,73 m² se priporoča do 1000 mg dnevno, pod 30 ml/min/1,73 m² pa je kontraindiciran) (7, 9, 10).

3.4 ALI LAHKO BOLNIK S CIROZO JETER JEMLJE ZOLPIDEM?

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

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

3.5 ZDRAVLJENJE BOLEČINE PRI BOLNIKI S CIROZO JETER

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

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

4 UKREPANJE S SVETOVANJEM

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

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

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

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

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

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

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

6 LITERATURA

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

5 SKLEP

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

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

PRIMER BOLNIKA Z RESNIMI ZAPLETI OB NAPREDOVALI JETRNI CIROZI

CLINICAL CASE: A PATIENT WITH SEVERE COMPLICATIONS OF PROGRESSIVE LIVER CIRRHOSIS

AVTOR / AUTHOR:

Matej Dobravc Verbič, mag. farm., spec.

*Univerzitetna klinika za pljučne bolezni
in alergijo Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: matej.dobravc@klinika-golnik.si

1 UVOD

Najpogostejši vzrok jetrne ciroze pri nas je dolgotrajno prekomerno uživanje alkohola (1). Bolnik z napredovalo obliko jetrne ciroze je izpostavljen številnim resnim zapletom zaradi slabšanja biosintetske, presnovne in izločevalne jetrne funkcije ter spremenjenih hemodinamskih razmer (2, 3). Stopnjo jetrne okvare najpogosteje opredelimo s Child-Pugh točkovnikom, po katerem stopnja A pomeni blago jetrno

POVZETEK

Bolnik z napredovalo obliko jetrne ciroze je izpostavljen številnim resnim zapletom zaradi slabšanja biosintetske, presnovne in izločevalne jetrne funkcije ter spremenjenih hemodinamskih razmer. Predstavljen je klinični primer bolnika z ascitesom, hepatično encefalopatijo in hepatorenalnim sindromom ob napredovali alkoholni jetrni cirozi.

KLJUČNE BESEDE:

napredovala jetrna ciroza, ascites, hepatična encefalopatija, hepatorenalni sindrom

ABSTRACT

Patient with progressive liver cirrhosis is exposed to various severe complications due to deteriorating biosynthetic, metabolic and excretory function of the liver as well as due to changes in haemodynamics. A clinical case of ascites, hepatic encephalopathy and hepatorenal syndrome in a patient with end-stage alcoholic liver cirrhosis is presented.

KEY WORDS:

end-stage liver cirrhosis, ascites, hepatic encephalopathy, hepatorenal syndrome

okvaro, pri stopnji B in C pa običajno že govorimo o dekompenzaciji. Med pogoste zaplete sodijo ascites, varice požiralnika ali želodca, spontani bakterijski peritonitis, hepatična encefalopatija (HE) in hepatorenalni sindrom (HRS) (1). Predstavljen je klinični primer bolnika z različnimi zapleti napredovale alkoholne jetrne ciroze.

2 ASCITES

Bolnik (BT, 64 let) z anamnezo dolgoletnega prekomernega uživanja alkohola opravi pregled pri osebnem zdravniku. BT ima slab apetit in slab prehranski status (66 kg; pomanjkanje mišične mase, kaheksija), z vidnim nabiranjem tekočine in tiščočo bolečino v abdomnu. Laboratorijski izvidi: Na⁺ 135 mmol/l, K⁺ 4,5 mmol/l; celokupni bilirubin 81 μmol/l; direktni bilirubin 32 μmol/l; ALT 0,64 μkat/l; AST 0,60 μkat/l; alkalna fosfatasa 3,74 μkat/l; albumin 28 mg/l. V terapiji prejema spi-

ronolakton 100 mg zjutraj, vitamine B-kompleksa 1 tbl dnevno, pantoprazol 20 mg zjutraj. Postavljena je diagnoza zmernega ascitesa ob alkoholni jetrni cirozi.

Ascites, tj. nabiranje proste zunajcelične tekočine v peritonealni votlini, je najpogostejši zaplet jetrne ciroze. Zaradi portalne hipertenzije pride do povečanega intrasinusoidalnega tlaka, splahnlične in sistemske vazodilatacije. Ob posledični aktivaciji sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) in simpatičnega živčnega sistema se zmanjša pretok krvi skozi ledvica, pride do zadrževanja natrija in vode. Ob slabši biosintetski funkciji jeter je zmanjšana sinteza albumina in znižan onkotski tlak (1). Blagi ascites je viden le z ultrazvokom trebuha; pri zmerem ascitesu je abdomen simetrično razširjen, trebušna stena pa je mehka, v nasprotju s tesnim ascitesom, pri katerem je trebušna stena napeta (4).

Pri zdravljenju ascitesa je cilj izguba 0,5–1 kg tekočine dnevno. Pri hitrejši odstranitvi tekočine obstaja nevarnost ledvične odpovedi in/ali hiponatriemije (5). Prvi ukrep je omejitev vnosa soli (<2 g dnevno), kar zadošča pri približno 15 % bolnikov (4). Pri ostalih je potrebno diuretično zdravljenje. Prva izbira je antagonist aldosterona. Najučinkovitejši je spironolakton, ki ga predpišemo v monoterapiji ali skupaj s furosemidom, v razmerju 100 mg spironolaktona: 40 mg furosemida (5). Odmerek po potrebi titriramo do najvišjih odmerkov 400 mg spironolaktona in 160 mg furosemida, pri tem moramo biti pozorni na morebitne zaplete, povezane z diuretično terapijo, kot so motnje elektrolitov, metabolna alkalozna in HE (1). Približno 10 % bolnikov pa ima na diuretike neodzivno oz. refraktarno obliko ascitesa, ki jo potrdimo s furosemidnim testom (intravensko aplikacijo furosemida in 8-urnim zbiranjem urina) (7). Pri obilnem ascitesu z večjo abdominalno distenzijo ali ob neučinkovitosti diuretikov se odločimo za razbremenilno paracentezo. Za preprečevanje hemodinamskih zapletov ob zmanjšanju volumna krvi sočasno uporabimo 6–8 g albumina (v obliki i.v. infuzije 20-odstotne raztopine) na vsak liter odstranjenega ascitesa (5, 7, 8).

Realna ocena delovanja ledvic je težka, saj imajo bolniki s cirozo pogosto znižano koncentracijo serumskega kreati-

nina (zaradi zmanjšane mišične mase in manjše pretvorbe kreatina v kreatinin). Pri bolnikih z ascitesom je telesna masa zaradi nabiranja tekočine višja. Vsaka zdravila, ki se v večji meri izločajo skozi ledvica, in tista z ozkim terapevtskim oknom je potrebno predpisovati previdno. Potrebna je dodatna pozornost na nefrotoksična zdravila, ki lahko prispevajo k okrnjeni ledvični funkciji (6).

Pri BT se ob zmerem ascitesu odločimo za dodatek furosemida 40 mg v diuretično terapijo in spremljanje učinkovitosti. Po potrebi odmerkov diuretikov povišujemo ob kontroli elektrolitov in ledvičnih retentov.

3 HEPATIČNA ENCEFALOPATIJA

BT je po 3 tednih sprejet v bolnišnico z znaki zmedenosti, splošne utrujenosti, časovne dezorientiranosti in nehotenih trzljajev rok. Laboratorijski izvidi: Na^+ 130 mmol/l, K^+ 3,2 mmol/l, sečnina 16,5 mmol/l, kreatinin 149 $\mu\text{mol/l}$, celokupni bilirubin 90 $\mu\text{mol/l}$; direktni bilirubin 41 $\mu\text{mol/l}$. V terapiji sedaj prejema spironolakton 200 mg dnevno, furosemid 80 mg dnevno, pantoprazol 20 mg zjutraj, flurazepam 30 mg zvečer. Postavljena je diagnoza HE 3. stopnje. HE je presnovni učinek ob dekompenzaciji jetrne bolezni na centralni živčni sistem (CŽS). Ob zmanjšani metabolni funkciji jetrnih celic, portalni hipertenziji s portosistemskimi obvodi in povečani prepustnosti krvno-možganske pregrade številne neuroaktivne snovi, kot so amonijak in aromatične aminokisliline, prehajajo v CŽS (6, 9). Odraža se s širokim spektrom kognitivnih, vedenjskih in motoričnih simptomov in znakov, prikazanih v preglednici 1, na podlagi katerih stopenjsko opredelimo resnost HE (2, 10, 11).

Možnih sprožilnih dejavnikov HE je več: okužba (npr. spon-tani bakterijski peritonitis), dehidracija ali elektrolitske motnje,

Preglednica 1: Stopnje hepatične encefalopatije glede na simptome (10, 11)

Table 1: Grades of hepatic encephalopathy according to manifestations (10, 11)

Stopnja hepatične encefalopatije	Simptomi
1	motnje čustvovanja, npr. evforija, depresivnost; motnje fine motorike, npr. pisanja; zmanjšana pozornost; motnje spanja
2	letargija; intelektualni upad; spremenjeno, neustrezno obnašanje; plahutajoči tremor
3	somnolenca; časovna in krajevna zmedenost; amnezija
4	sopor, koma

visok vnos beljakovin, zaprtje, krvavitve v prebavila, pa tudi nekatera zdravila z delovanjem na CŽS (9, 11). Pri bolnikih s cirozo se želimo izogniti opioidnim analgetikom, saj imajo sedativne lastnosti in pogosto povzročajo zaprtje, s čimer lahko sprožijo ali poslabšajo HE (6, 9). Zelo pogost sprožilni dejavnik HE so benzodiazepini in drugi hipnotiki, ki jih je ob pojavu HE potrebno ukiniti (4, 6, 11). Med zdravili moramo biti pozorni tudi na diuretike, ki lahko povzročijo motnje elektrolitov in dehidracijo. Mehanizem njihovega vpliva ni v celoti pojasnjen, v določeni meri je verjetno odgovorna jetrna hipoksija (ob poslabšanem pretoku krvi skozi jetra) in posledično zmanjšan metabolizem toksinov v jetrih (6).

Poleg prepoznavne in korekcije sprožilnega dejavnika je zdravilo prvega izbora laktuloza v začetnem odmerku 45–90 ml dnevno, razdeljeno na več odmerkov. Odmerek prilagajamo s ciljem 2–3 odvajanj mehkega blata na dan (2, 10). Višji odmerki laktuloze niso zaželeni in lahko povzročijo aspiracijo, dehidracijo, hipernatriemijo, iritacijo v perianalnem predelu in celo poslabšanje HE (6). Laktulozo uporabimo tudi kot sekundarno preventivo za preprečevanje ponovitev HE (7). Ob neučinkovitosti laktuloze ali ponavljajoči HE se uporablja rifaksimim v odmerku 800–1200 mg dnevno (1, 11). Pri bolnikih s cirozo je, neodvisno od HE, priporočeni dnevni vnos beljakovin 1,2–1,5 g/kg telesne mase. Dieti z znižanim vnosom proteinov se izogibamo (11).

Pri BT ob dehidraciji začasno ukinemo diuretike in bolnika hidriramo z 0,9% raztopino NaCl, z dodatkom kalija i.v. ali per os. Flurazepam je ob HE kontraindiciran, zato ga trajno ukinemo. Uvedemo laktulozo, npr. 20 ml 3x dnevno. V primeru vztrajajoče HE je smiselna uvedba rifaksimina.

4 HEPATORENALNI SINDROM

BT je po 3 mesecih sprejet v bolnišnico, ob ponovnem nabiranju tekočine v peritonealni votlini. Pove, da v zadnjih dneh odvaja manj vode. Laboratorijski izvidi: Na⁺ 132 mmol/l, K⁺ 4,6 mmol/l, sečnina 11,5 mmol/l, kreatinin 268 μmol/l, celokupni bilirubin 112 μmol/l; direktni bilirubin 53 μmol/l. V terapiji prejema laktulozo 2 merici dnevno, rifaksimim 550 mg 2x dnevno, pantoprazol 40 mg zjutraj, spironolakton 100 mg zjutraj, furosemid 40 mg zjutraj, diklofenak 75 mg 2x dnevno, tianeptin 12,5 mg 3x dnevno. Po ukinitvi diuretikov in diklofenaka se ledvična funkcija ne izboljša. Postavljena je diagnoza HRS.

O HRS govorimo, ko pri bolniku s hudo jetrno boleznijo pride do ledvičnega popuščenja s porastom serumske koncentracije kreatinina nad 133 μmol/l, ki se ne izboljša ob ukinitvi diuretikov in ob nadomeščanju tekočin z 1,5 litra 0,9-odstotne raztopine NaCl (11). Ker ni klinične metode, s katero HRS ločimo od drugih vzrokov akutne ledvične odpovedi, je potrebno izključiti parenhimsko bolezen ledvic, obstrukcijo v sečilih, šok, bakterijsko okužbo in gastrointestinalne ali ledvične izgube tekočine (1, 12, 13). HRS se največkrat razvije pri bolnikih z napredovalo cirozo, ki že kažejo druge znake jetrne bolezni, kot so zlatenica, zatekanje prstov, pajkasti nevusi, splenomegalija, nagnjenost h krvavitvam, HE, edemi in ascites (12).

Do HRS pride zaradi slabše prekrvavljenosti ledvic pri napredovali jetrni cirozi (6). V zgodnejši fazi ledvična perfuzija ostaja ohranjena zaradi povečane sinteze vazodilatatornih prostaglandinov, v kasnejših fazah pa ob vse slabši polnitvi arterij in maksimalni aktivaciji vazokonstriktorskih sistemov pride do oligurične ledvične odpovedi (3, 12). Med vsemi zapleti ciroze jeter HRS predstavlja najslabšo prognozo (13). Hitra diagnoza in ukrepanje sta pomembna, saj z ustreznimi ukrepi izboljšamo kratkoročne izide v času čakanja na presaditev jeter (2).

Ločimo dva tipa HRS. Tip 1 odraža hitro, akutno odpoved ledvic, pri kateri se koncentracija serumskega kreatinina poveča za 100 % oziroma nad 221 μmol/l. Pogosto je povezan s sprožilnimi dejavniki, kot sta spontani bakterijski peritonitis ali razbremenilna paracenteza. Tip 2 predstavlja počasneje potekajoče slabšanje funkcije ledvic, pogosto se pojavlja ob refraktarnem ascitesu in ima nekoliko boljšo stopnjo preživetja kot tip 1 (1).

Pri sumu na HRS ukinemo zdravljenje z diuretiki (5). Tip 1 HRS zdravimo s sistemskimi vazokonstriktori, najpogosteje s terlipresinom i.v. 2–12 g dnevno, razdeljeno na več odmerkov (1, 6). Terlipresin povzroči strikcijsko splahnjenost krvnega obtoka in porast arterijskega tlaka, kar je pomembno pri predhodno zmanjšanem volumnu krvi v ledvičnem obtoku (4, 13). Na ta način izboljša delovanje ledvic pri 40–50 % bolnikov s HRS tipa 1 in pri 60–70 % bolnikov s HRS tipa 2 (5). Začetni odmerek je običajno 1 mg na 6 ur, v kombinaciji z albuminom (1 g/kg telesne mase prvi dan, nato pa 20–50 g dnevno). Doseči želimo padec serumskega kreatinina pod 133 μmol/l. Če vrednost kreatinina ne pade vsaj za 25 % v treh dneh, odmerek terlipresina povečamo na 2 mg na 6 ur. Zdravljenje ukinemo po največ 14 dneh (5, 14). Terlipresin je kontraindiciran pri ishemični bolezni srca in periferni ishemiji udov (3).

Namesto terlipresina se pri tipu 1 redkeje uporabljata oktreotid (priporočena je kombinacija z midodrinom, ki pa v

Sloveniji ni dobavljiv) ali noradrenalin. Za oba je na voljo malo dokazov o klinični učinkovitosti (5).

Če ni kontraindikacij, v določenih primerih pri HRS pride v poštev vstavev transjugularnega intrahepatičnega portosistemskega obkoda (TIPS) (1). TIPS zmanjša portalno hipertenzijo in omogoči prerazporeditev dela krvi iz splahnicega obtoka v sistemske cirkulacijo. S tem se nekoliko zavre aktivacija RAAS in simpatika, zato se zmanjša vazokonstrikcija v ledvičnem obtoku (2). Vstavev TIPS-a ima določena tveganja, kot je npr. pojav ali poslabšanje HE, zato je kontraindicirana pri bolnikih s cirozo stopnje C po Child-Pugh, ob aktivni okužbi, progresivnem ledvičnem popuščanju, pa tudi pri hudih okvarah srca ali pljuč (2, 10). Pri tipu 2 HRS zdravimo refraktarni ascites z razbremenilno paracentezo in albuminom (5).

Nadaljnje zdravljenje z diuretiki lahko poslabša ledvično odpoved (1, 6). Spironolakton je zaradi nevarnosti hiperkaliemije pri tipu 1 kontraindiciran. Furosemid se ob tehtni presoji pri določenih bolnikih lahko uporablja za ohranitev izločanja urina ali pri hipervolemiji (5). Nesteroidna protivnetna zdravila pri bolnikih s cirozo niso optimalna izbira za zdravljenje bolečine (15).

Edino zdravljenje, ki pomembno podaljša čas preživetja bolnikov s HRS, tako pri tipu 1 in 2, je presaditev jeter (8). O presaditvi se odločamo tudi pri bolnikih z drugimi resnimi zapleti jetrne bolezni, kot so refraktarni ascites, HE stopnje 3–4 in varice požiralnika ali želodca. O ustreznosti kandidatov za razvrstitev na listo za presaditev jeter odloča multidisciplinarni tim, glede na definirane kriterije, kot sta oceni po Child-Pugh in MELD (ang. Model for End-Stage Liver Disease) (1, 16).

Pri BT po ukinitvi diuretikov in diklofenaka ob prisotnem tesnem ascitesu bolnika razbremenilno punktiramo. Uvedemo terlipresin 1 mg na 6 ur, v kombinaciji z albuminom (1 g/kg telesne mase prvi dan, nato pa 20–50 g dnevno). Po potrebi odmerke terlipresina po 3 dneh povečamo na 2 mg na 6 ur. Edino zdravljenje, ki BT dolgoročno lahko podaljša preživetje, je presaditev jeter. O predlogu uvrstitve BT na listo za presaditev odloča multidisciplinarni tim.

5 ZAKLJUČEK

Pri bolnikih z napredujočo jetrno cirozo se pogosto pojavijo resni pridruženi zapleti, ki zahtevajo kompleksno obravnavo. Edini način, ki dolgoročno vpliva na preživetje bolnika,

je presaditev jeter. Z drugimi ukrepi lahko izboljšamo kratkoročne izide. Pri predpisovanju zdravil moramo biti pozorni na profil neželenih učinkov, ki lahko stanje bolnika poslabšujejo, npr. dehidracija in elektrolitske motnje ob diuretikih, sedacija pri zdravljenju z delovanjem na CZS, zaprtje pri opioidih, nefrotoksičnost in tveganje za krvavitve pri NSAID.

6 LITERATURA

1. Tasnif YO, Hebert MF. Complications of End-Stage Liver Disease. V: Koda-Kimble & Young's Applied Therapeutics, 10. ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2012. str. 720-42.
2. Koffas A, Kennedy P. Liver disease. V: Whittlesea C, Hodson K. Clinical pharmacy and Therapeutics. 6. ed. London: Elsevier; 2019. str. 258-77.
3. Drnovšek J, Štepec S. Zapleti jetrne ciroze. Gastroenterolog. 2017;21(pril. 2): 169-79.
4. Hafner M. Zapleti jetrne ciroze. Gastroenterolog. 2013;17(pril. 1): 90-97.
5. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. Journal of Hepatology. 2010;53: 397-417.
6. North-Lewis P. Drugs and the liver. London: Pharmaceutical Press; 2008. str. 139-41.
7. Hafner M. Ascites pri jetrni cirozi. V: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. Interna medicina, 4. ed. Littera picta, 2011. str. 672-3.
8. http://www.ztm.si/uploads/pdf_datoteke/Zdravila_1_1_2018.pdf (dostopano 14.7.19)
9. Markovič S. Hepatična encefalopatija. V: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. Interna medicina, 4. ed. Littera picta, 2011. str. 669-72.
10. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. J hepatol. 2014;61(3): 642-659.
11. Hafner M. Diagnostika in zdravljenje hepatične encefalopatije. Gastroenterolog. 2016;20 (pril. 1): 37-44.
12. Ng C, Chan M, Tai M, Lam C. Hepatorenal syndrome. Clin Biochem Rev. 2007;28: 11-17.
13. Hafner M. Hepatorenalni sindrom. V: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. Interna medicina, 4. ed. Littera picta, 2011. str. 674-5.
14. Hafner M. Uporaba humanih albuminov v hepatologiji. 97-102. (dostopano na: <http://www.ztm.si/uploads/publication/610/626.pdf>, dne 14.7.2019)
15. North-Lewis P. Drugs and the liver. London: Pharmaceutical Press; 2008. str. 200-5.
16. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. J Hepatol. 2016; 64(2): 433-485.

NAVODILA ZA AVTORJE

Spodnja poglavja podajajo pomembne informacije za avtorje. Prosim, da jih pri pripravi člankov dosledno upoštevate.

Strokovne in znanstvene članke ter **druge prispevke** objavljamo v slovenskem jeziku, po dogovoru z uredništvom tudi v angleščini. Vsa besedila morajo biti jezikovno in slogovno neoporečna. Uporabljena terminologija mora biti ustrezna, s posluhom za uveljavljanje ustreznih strokovnih izrazov v slovenskem jeziku. **Navajanje zaščitenih imen zdravil in drugih izdelkov ali imen proizvajalcev je nedopustno.** Dovoljeno je le v poglavju *Materials in metode*, izjemoma tudi v primeru, če je naveden popoln seznam vseh na tržišču dostopnih izdelkov.

Strokovni in znanstveni članki so recenzirani. Uredništvo pošlje vsak strokovni in znanstveni članek v recenzijo najmanj dvema recenzentoma. Med postopkom ugotavljanja primernosti prispevka za objavo v Farmacevtskem vestniku zagotavljamo tajnost avtorstva.

SPREJEM PRISPEVKA V UREDNIŠTVO

Članke in druge prispevke sprejemamo v uredniški postopek, če vloga za objavo, poslana po elektronski pošti, poleg članka ali drugega prispevka, vsebuje tudi spremni dopis z izjavo. Izjavo lahko avtor odda tudi preko spletnega obrazca.

Spremni dopis

- naslov članka ali drugega prispevka;
- imena in priimki avtorjev z njihovimi nazivi;
- imena in naslovi ustanov, v katerih so zaposleni;
- telefonska številka in elektronski naslov korespondenčnega avtorja;
- izjava, da članek oziroma prispevek še ni bil objavljen ali poslan v objavo v drugo revijo ter da se z vsebino strinjajo vsi soavtorji.

Dovoljenje za objavo slik

V primeru ponatisa ali minimalnih sprememb slik ali drugih elementov v prispevku mora avtor priložiti dovoljenje lastnika avtorskih pravic za objavo v Farmacevtskem vestniku.

PRVA VERZIJA ČLANKA

V prvi verziji strokovnega ali znanstvenega članka, ki jo avtorji pošljejo uredništvu v recenzijo, avtorji niso imenovani. Celotni obseg članka ne sme presegati **20.000** znakov, vključno s presledki, obseg kratkega znanstvenega članka pa ne sme presegati **10.000** znakov, vključno s presledki. Uredništvo si pridržuje pravico, da po strokovni presoji objavi tudi daljše prispevke.

1 Oblika

Osnovna navodila

- Pisava *Times New Roman*; obojestranska poravnava. Avtorji naj se izogibajo urejanju in oblikovanju besedila (razen enostavnih ukazov, kot so krepko (*bold*), ležeče (*italics*), podčrtano (*underline*) itd.).
- **Naslov:** ne vsebuje števil in okrajšav ter ne presega 90 znakov, vključno s presledki.
- **Naslov poglavja/podpoglavja:** oštevilčen je z zaporedno številko, ne vsebuje okrajšav in ne presega 90 znakov, vključno s presledki.

2 Vsebina članka

Članek je ustrezno strukturiran na poglavja/podpoglavja.

2.1 Izvirni znanstveni članek:

- povzetek v slovenskem in angleškem jeziku (vsak po največ 150 besed);
- ključne besede v slovenskem in angleškem jeziku (največ 5);
- uvod;
- materiali in metode;
- rezultati;
- razprava*;
- sklep;
- literatura.

* Rezultati in razprava so lahko združeni.

2.2 Pregledni strokovni ali znanstveni članek:

- povzetek v slovenskem in angleškem jeziku (vsak po največ 150 besed);

- ključne besede v slovenskem in angleškem jeziku (največ 5);
- poglavja in podpoglavja, ki si smiselno sledijo;
- sklep;
- literatura.

2.3 Kratki znanstveni članek – primer iz klinične prakse:

- povzetek v slovenskem in angleškem jeziku (vsak po največ 150 besed);
- ključne besede v slovenskem in angleškem jeziku (največ 5);
- uvod v primer (splošno o bolezni, epidemiologija, farmakoekonomika);
- prikaz primera (opis pacienta, dosedanje zdravljenje in pacientov odziv, anonimizacija vseh osebnih podatkov);
- razprava (povzeto po literaturi – opredelitev dokazov, ki vplivajo na obravnavo pacienta, npr. smernice, raziskave, obstoječe klinične prakse itd.);
- ukrepanje s svetovanjem (predstavitev ukrepov in svetovanja oz. vodenja pacienta na podlagi zbranih podatkov);
- sklep (pacientov odziv na predlagane ukrepe in klinična uporabnost zbranih podatkov);
- literatura.

Vsaka trditve je podkrepjena z literaturnim virom, zaporedna številka literaturnega vira pa je navedena na koncu trditve v oklepaju. Če je literaturnih virov več, so številke ločene z vejicami in presledki, na primer (1, 3, 8) ali (1–3, 5). Prispevek vsebuje največ **40** literaturnih virov, ki so navedeni v vrstnem redu, kot se pojavljajo v besedilu.

Slike in preglednice

Slike in preglednice so v besedilu članka oziroma prispevka. Označene so z zaporedno številko ter opremljene s pripadajočim besedilom v slovenskem in angleškem jeziku, ki je navedeno pod sliko (primer 1) oziroma nad preglednico (primer 2). V besedilu slike ali preglednice so navedeni tudi ustrezni literaturni viri, razen v primeru, kadar je avtor članka oziroma prispevka tudi avtor slike ali preglednice.

Primer 1:



Slika 1: Logo Slovenskega farmacevtskega društva (1).

Figure 1: Logo of the Slovenian Pharmaceutical Society (1).

Primer 2:

Preglednica 1: Število objav v Farmaceutskem vestniku v letu 2009 (1).

Table 1: Number of publications in the Journal of Pharmaceutical Society in 2009 (1).

Vrsta objave	Število objav
Pregledni članek	X
Izvirni znanstveni članek	X

Slike merijo v širino in višino največ 17 cm. Dimenzijsko se morajo čim bolj približati dejanski velikosti v tiskani verziji. Zaželena velikost besedila na sliki ali grafu je med 8 in 10 pt pri velikosti 1 : 1. Grafi in slike iz excela so uvoženi v besedilo kot »*enhanced metafile*«. Slike mora avtor poslati skupaj s končno verzijo prispevka tudi neodvisno od besedila prispevka v ustreznem slikovnem zapisu: bitni zapis – jpg, png ali tiff – z ločljivostjo najmanj 300 dpi, vektorski zapis – eps, emf ali wmf.

Poimenovanja in okrajšave

Poimenovanja in okrajšave so navedeni skladno po IUPAC, IUBMB in HUGO. Terminologija je skladna s Farmaceutskim terminološkim slovarjem, Formulariumom Slovenicumom in terminološkim slovarjem Slovenskega biokemijskega društva.

Navajanje literature

Za navajanje literaturnih virov uporabljamo »*Vancouver reference style*«. Spodaj podajamo najpogostejše primere navajanja literature iz članka (1) in članka v elektronski reviji (2), knjige (3) in elektronske knjige (4), poglavja v knjigi (5) in poglavja v elektronski knjigi (6) ter spleta (7). Če je avtorjev posameznega članka več kot šest, navedemo le prvih šest, nato sledi »et al.«. Podrobnejša navodila in drugi primeri navajanja referenc so dostopni v dokumentu »*Quick reference guide: Vancouver Citing & Referencing style*« (<http://guides.lib.monash.edu/citing-referencing/vancouver>).

1. Hallal AH, Amortegui JD, Jeroukhimov IM, Casillas J, Schulman CI, Manning RJ, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography accurately detects common bile duct stones in resolving gallstone pancreatitis. *J Am Coll Surg.* 2005 Jun;200(6):869-75.
2. Stockhausen L, Turale S. An explorative study of Australian nursing scholars and contemporary scholarship. *J Nurs Scholarsh [Internet].* 2011 Mar [cited 2013 Feb 19];43(1):89-96. Available from: <http://search.proquest.com.ezproxy.lib.monash.edu.au/docview/858241255?accountid=12528>

3. Carlson BM. *Human embryology and developmental biology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2009. 541 p.
4. Shreeve DF. *Reactive attachment disorder: a case-based approach* [Internet]. New York: Springer; 2012 [cited 2012 Nov 2]. 85 p. Available from: <http://ezproxy.lib.monash.edu.au/login?url=http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4614-1647-0>
5. Blaxter PS, Farnsworth TP. *Social health and class inequalities*. In: Carter C, Peel JR, editors. *Equalities and inequalities in health*. 2nd ed. London: Academic Press; 1976. p. 165-78.
6. Halpen-Felsher BL, Morrell HE. *Preventing and reducing tobacco use*. In: Berlan ED, Bravender T, editors. *Adolescent medicine today: a guide to caring for the adolescent patient* [Internet]. Singapore: World Scientific Publishing Co.; 2012 [cited 2012 Nov 3]. Chapter 18. Available from: http://www.worldscientific.com/doi/pdf/10.1142/9789814324496_0018
7. *Diabetes Australia. Diabetes globally* [Internet]. Canberra ACT: Diabetes Australia; 2012 [updated 2012 June 15; cited 2012 Nov 5]. Available from: <http://www.diabetesaustralia.com.au/en/Understanding-Diabetes/Diabetes-Globally/>

KONČNA VERZIJA ČLANKA

Korespondenčni avtor članka prejme po opravljenem recenzijem postopku obvestilo o sprejemu ali zavrnitvi članka oziroma navodila glede potrebnih popravkov. Uredništvo pričakuje, da bo avtor pripombe recenzentov in uredništva dosledno upošteval in **najkasneje dva tedna po prejetju recenzij** popravljeni prispevek v elektronski obliki poslal na naslov glavne urednice. Vse popravke mora vidno označiti.

Naslovna stran (prva stran) vsebuje:

- naslov prispevka (v slovenskem in angleškem jeziku);
- imena in priimke vseh avtorjev z nazivi, skupaj z imeni in naslovi ustanov, v katerih so zaposleni;
- ime korespondenčnega avtorja in njegov elektronski naslov.

Besedilo

Poglavja in podpoglavja članka si sledijo v vrstnem redu in obliki, kot je navedeno pri navodilih za prvo verzijo članka, vključno s slikami in preglednicami.

Slike

Slike mora avtor poslati tudi neodvisno od besedila članka ali prispevka v ustreznem slikovnem zapisu. Velikost slik se mora ujemati s prej navedenimi zahtevami zaradi ohranjanja kakovosti in razmerij ob pripravi na tisk.

DRUGI PRISPEVKI

Prispevki za rubrike »Zanimivosti iz stroke«, »Iz društvenega življenja«, »Predstavitev knjige« vsebujejo praviloma največ

6.000 znakov, vključno s presledki. Prispevki za rubriko »Osebnosti« ne smejo presegati **3.000 znakov**, vključno s presledki. Prispevke o osebnih vesteh objavlja uredništvo ob jubileju, smrti ali za posebne dosežke članov Slovenskega farmacevtskega društva v aktualnem obdobju. Uredništvo si pridržuje pravico, da po strokovni presoji objavi tudi daljše prispevke.

KOREKTURE IN TISKANA OBLIKA FARMACEVSTKEGA VESTNIKA

Krtačne odtise oblikovanega prispevka morajo avtorji natančno pregledati in označiti nujne popravke, s katerimi ne smejo posegati v vsebino prispevka. Korektore vrne korespondenčni avtor v uredništvo v **elektronski obliki** najkasneje v treh delovnih dneh.

Prvi avtor prejme tri izvode tiskanega Farmacevtskega vestnika.

POŠILJANJE PRISPEVKOV

Avtorji pošljejo članke in druge prispevke v elektronski obliki na naslov glave urednice: urednica-fv@sfd.si.

FARMACEVTSKI VESTNIK NA SPLETU

Farmacevtski vestnik je v obliki pdf **prosto dostopen** na spletni strani Slovenskega farmacevtskega društva (<http://www.sfd.si/?viewPage=19>).

AVTORSKE PRAVICE

© Slovensko farmacevtsko društvo

Brez pisnega dovoljenja uredništva Farmacevtskega vestnika so prepovedani reproduciranje, distribuiranje, javna priobčitev, predelava in kakršna koli druga uporaba avtorskega dela ali njegovih delov v kakršnem koli obsegu in postopku kot tudi tiskanje in predelava elektronske oblike.



FARMA*pro*

Spletno izobraževanje za farmacevtske strokovne delavce v lekarnah.

Nov način ovrednotenja FarmaPro vsebin z licenčnimi točkami za magistre farmacije.

**Celovit pregled
farmakoterapije**

**Aktualne
strokovne
vsebine**

**Video,
članek,
test**



www.farmapro.si

Spletno izobraževanje FarmaPro
je namenjeno strokovni zdravstveni javnosti.

info@farmapro.si