

# FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 2

OSREDNJA TEMA:  
KOŽA  
ANTIAGOAGULACIJSKA IN DRUGA  
ANTITROMBOTIČNA ZDRAVILA



Salus **populi** est suprema lex.

Dobro ljudi je najvišji zakon,

je naše poslanstvo in odgovornost. Odgovornost slovenski družbi, sočloveku, njegovemu zdravju in dobremu počutju.

Skrbimo, da so kakovostna in varna zdravila, medicinski pripomočki in drugi farmacevtski izdelki dostopni vsem, ki jih potrebujejo. **S kakovostno, učinkovito in nemoteno oskrbo lekarn, bolnišnic in drugih zdravstvenih in veterinarskih organizacij, ...**

Smo ljudje, ki delujejo v dobro ljudi. Že polna štiri desetletja.





STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE | PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA

# FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 2 | maj 2014 | letnik 65

ODGOVORNI UREDNIK:  
Borut Štrukelj

GOSTUJOČI UREDNIŠKI ODBOR:  
Mirjana Gašperlin  
Tomaž Vovk

GLAVNA UREDNICA:  
Petra Slanc Može

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

IZDAJATELJSKI SVET:  
Cvetka Bačar  
Polonca Fiala  
Janez Ilaš  
Mitja Kos  
Nina Pisk  
Sonja Rupret  
Franc Vrečer

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

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

Tiska: COLLEGIUM GRAPHICUM  
Naklada: 3.400 izvodov

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

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

Letnik 2014 sofinancira Javna agencija za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije iz sredstev državnega proračuna iz naslova razpisa za sofinanciranje domačih znanstvenih periodičnih publikacij.

## UVODNIK

*Majska številka Farmacevtskega vestnika je letos razdeljena na tri tematske sklope.*

*Prvi sklop združuje satelitsko temo in temo otrok, mladostnikov in kože, kjer se širše obravnavajo mikoze in najpogostejša kožna obolenja, predvsem s stališča farmakoterapije. Osrednja tema so »Antikoagulacijska in druga antitrombotična zdravila«. V zadnjih letih so bila v klinično prakso uvedena nova antikoagulacijska in antitrombotična zdravila. Avtorji prispevkov so poskušali predvsem izpostaviti njihove farmakodinamične in farmakokinetične lastnosti, indikacije, klinične smernice, medsebojno delovanje z drugimi zdravili in hrano, njihove neželene učinke ter varnost. Ta tematski sklop se zaključi z obravnavo kvalitete življenja kroničnega bolnika.*

*Zadnji sklop se dotika izzivov prihodnosti, s katerimi smo farmacevti soočeni v smislu uvajanja farmakoterapijskih pregledov v bolnišnicah, pregledov uporabe zdravil v javnih lekarnah, avtomatizacije dela v javnih lekarnah, tako preko E-recepta in kot tudi robotizacije.*

*V branje in izpopolnjevanje znanja vam torej ponujamo raznolike teme, ki sledijo najnovejšim smernicam v zdravstvu, farmaciji in medicini. Dotikamo se področij, ki se šele razvijajo in bodo močno vplivala na potek delovanja farmacevtov v bodoče, predvsem pri uvedbi E-zdravja in E-recepta, ki že kar predolgo ne omogočata popolne izrabe v praksi, zato nestrpno pričakujemo, kdaj bo celovito E-zdravje povečalo učinkovitost in zmanjšalo preobremenjenost tako zdravnikov, kot tudi farmacevtov in ostalega zdravstvenega osebja.*

Urednika gosta:  
prof.dr. Mirjana Gašperlin  
doc.dr. Tomaž Vovk

Odgovorni urednik FV:  
prof.dr. Borut Štrukelj



## VSEBINA / CONTENT

### PREGLEDNI ZNANSTVENI ČLANKI – REVIEW SCIENTIFIC ARTICLES

- 87 **Tijana Orešič Barač**  
Najpogostejše mikoze kože in nohtov pri mladostnikih in odraslih- epidemiologija in klinična slika / *Most common mycosis of skin and nails in adolescents and adults – epidemiologic and clinical overview*
- 93 **Marjetka Pal**  
Možnosti zdravljenja najpogostejših dermatomikoz pri odraslih in mladostnikih / *Treatment possibilities for the most common dermatomycoses in adults and adolescents*
- 101 **Mateja Lisjak**  
Najpogostejše kožne težave majhnih otrok / *The most frequent skin diseases of small children*
- 113 **Boris Kralj**  
Sistemsko zdravljenje aken pri mladostniku in mladih odraslih / *Systemic treatment of acne in adolescents and young adults*
- 118 **Lucija Peterlin Mašič**  
Učinkovine, ki vplivajo na trombozo / *New drugs affecting thrombosis*
- 129 **Štalc Monika, Alenka Mavri**  
Zdravljenje z novimi peroralnimi antikoagulacijskimi zdravili / *New oral anticoagulants*
- 137 **Miha Čerček**  
Antiagregacijska zdravila: indikacije, smernice, in klinična praksa / *Antiplatelet therapy: indications, guidelines and clinical practice*
- 141 **Samo Zver**  
Pridružene motnje primarne in sekundarne hemostaze in njihov vpliv na varnost uporabe antikoagulacijskih zdravil / *Concomitant disorders of primary and secondary hemostasis and their influence on safety of anticoagulant drug treatment*
- 147 **Alenka Helena Jagodic Vilfan**  
Interakcije novih peroralnih antikoagulacijskih zdravil s hrano in z drugimi zdravili / *Novel oral anticoagulants: food-drug and drug-drug interactions*
- 154 **Iztok Grabnar**  
Farmakokinetika antikoagulacijskih zdravil pri jetrni in ledvični disfunkciji / *Pharmacokinetics of anticoagulant drugs in renal and hepatic impairment*
- 164 **Maja Petre**  
Klinično pomembne razlike med antikoagulacijskimi zdravili / *Clinically important differences between anticoagulation drugs*
- 171 **Mojca Kolnik, Miran Brvar**  
Prepoznavanje neželenih učinkov zdravljenja z antikoagulacijskimi zdravili in ukrepanje / *Recognition and prevention of adverse reactions due to anticoagulant therapy*
- 177 **Zlatka Rakovec - Felser**  
Kronični bolnik in njegovo sodelovanje med zdravljenjem / *Adherence to chronic patient's treatment*

### STROKOVNI ČLANKI - PROFESSIONAL ARTICLES

- 187 **Alenka Premuš Marušič**  
Farmakoterapijski pregledi v bolnišnicah in v ambulantah – izkušnje in evalvacija dela / *Pharmacotherapy reviews in hospitals and at an outpatient clinic - experience and evaluation of work*
- 192 **Bojan Madjar**  
Pregled uporabe zdravil v javni lekarni / *Medicines use review in Community Pharmacy*
- 194 **Romana Rakovec**  
eRecept
- 198 **Jan Rakuša**  
Robotizacija v javnih lekarnah

### 200 ZANIMIVOSTI IZ STROKE

# NAJPOGOSTEJŠE MIKOZE KOŽE IN NOHTOV PRI MLADOSTNIKI IN ODRASLIH - EPIDEMIOLOGIJA IN KLINIČNA SLIKA

## MOST COMMON MYCOSIS OF SKIN AND NAILS IN ADOLESCENTS AND ADULTS – EPIDEMIOLOGIC AND CLINICAL OVERVIEW

AVTOR / AUTHOR:

asist. Tijana Orešič Barač, dr.med,  
spec. dermatovenerolog

*Ustanova*

*Dermatovenerološki oddelek UKC Maribor*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

tijana.oresic@amis.net

### POVZETEK

Glivične okužbe kože in nohtov predstavljajo skupino najbolj pogostih kožnih obolenj. Klinične slike se zelo razlikujejo glede na vrsto povzročitelja, glede na prizadeto področje ter imunski odziv gostitelja. Spontano ne izzvenijo, so nalezljive in predstavljajo vir okužbe tako za preostale dele kože, nohtov kot tudi za druge ljudi. Pomembno jih je ustrezno in pravočasno prepoznati, zdraviti kot tudi izvajati ukrepe za preprečevanje.

### KLJUČNE BESEDE:

*glivične okužbe kože, las in nohtov, dermatofiti, kvasovke, klinične slike, preprečevanje okužb*

### SUMMARY

Fungal infections of the skin represent the most common group of skin diseases. Clinical pictures differ according to the type of fungus, affected area and immunologic response of the host. There is no spontaneous clear up. These infections are contagious and they represent source of infection for other parts of the body, nails and other people. It is important to make correct diagnosis on time and treat infection and implement preventive measures.

### KEY WORDS:

*fungal infections of the skin, hair and nails, dermatophyte, yeasts, clinical picture, prevention of infections*

## 1 UVOD

Glivične okužbe kože in nohtov so ene najpogostejših kožnih bolezni. Ocenjujejo, da vsaj 10 % ljudi enkrat v življenju zbolijo za omenjenimi okužbami. Glive so ubikvitarni mikroorganizmi in v naravi obstaja vsaj 250.000 vrst, od tega je približno 150 patogenih za človeka in živali (1).

Med glivicami so najpogostejši povzročitelji dermatofiti, ki povzročajo okužbe pri približno dveh tretjinah okužb, kvasovke pri eni tretjini, plesni pa le v nekaj odstotkih (6).

Glivične okužbe so v porastu, kar povezujemo s spremenjenim načinom življenja, staranjem prebivalstva in s tem



povezanimi kroničnimi boleznimi, z večjo uporabo široko-spektralnih antibiotikov ter zdravili, ki zmanjšajo imunsko odpornost.

Dermatofiti žive kot paraziti. Hranijo se s proteinom keratinom, ki je sestavni del kože, nohtov in dlak (5). S pomočjo encima keratinaza razgrajujejo keratin, posledica tega pa je vnetje in luščenje kože, lomljenje las in krušenje nohtov. V luskah se elementi gliv (hife) v okolju ohranijo lahko več mesecev, celo let in le-te so lahko vir okužbe.

Dermatofite delimo na:

- antropofilne (se prenašajo med ljudmi z neposrednim stikom ali preko inficiranih lusk, predmetov),
- zoofilne (prenos preko okuženih živali, mačke, psi, glodavci, govedo, konji, perjad),
- geofilne (prenos preko okužene zemlje).

Prevladujejo okužbe z antropofilnimi dermatofiti.

Okužbe kože s kvasovkami povzročajo najpogostejše *Candida albicans*, *Pityriasis versicolor* pa kvasovka *Malassezia furfur*.

Glivice najbolje uspevajo v vlažnem in toplem okolju; tako pogost vir okužbe predstavljajo skupne umivalnice, kopalnišča, zdravilišča, savne in športni objekti. Prav tako so možen vir okuženi predmeti, kot so obušala, oblačila, brisače, kape, glavniki, krtače. Pogosto so prenašalci okužbe osebe s prikrito glivično okužbo stopal, kjer rezervoar predstavljajo medprstja.

Dovzetnejši za okužbe so moški, športniki, starejši ljudje, sladkorni bolniki, bolniki z boleznijo perifernega ožilja, živčevja ter imunsko kompromitirani. Otroci in mladostniki se predvsem okužijo preko stika z živalmi. Poklicno obremenjena skupina so tudi kmetovalci in veterinarji.

## 2 ZNAČILNOSTI GLIVIČNIH OKUŽB KOŽE, LAS IN NOHTOV

Klinična slika je izjemno raznolika. Odvisna je od vrste dermatofita, lokalizacije okužbe ter stopnje imunskega odgovora. Tipična glivična okužba kože klinično zgleda kot okroglo ali ovalno žarišče, ki se širi na periferijo, ima pordel, aktiven, luščeč se rob in centralno usiha. Žarišča so lahko

blaga, s komaj opaznim luščenjem, lahko pa so intenzivna, globoka, boleča, z močno vnetno rdečino in luščenjem. Ob tem je lahko prisoten srbež. Pri imunsko kompromitiranih bolnikih so površinske okužbe kože hujše, izrazitejše, glivice globlje prodirajo, ob tem je lahko prisotna tudi sistemska prizadetost.

### 2.1 IDENTIFIKACIJA POVZROČITELJA

Pred pričetkom zdravljenja je pomembna identifikacija povzročitelja, pri čemer so nam lahko v pomoč klinični podatki kot na primer predel prizadete kože, pojavnost žarišč, stik z živalmi, geografska lokacija, potovanja...

V postopku identifikacije opravimo mikološki pregled, ki zajema pravičen odvzem vzorca in sicer postrganje kožnih lusk, izpuljenje dlak, las, odščip obolelega nohta ter odvzem subungvalnega materiala. Za direktno mikroskopijo uporabimo raztopino KOH, ki jo nakapamo na vzorec ter mikroskopsko z 200- do 400-kratno povečavo identificiramo hife, micelij, spore. Kultivacija pomeni pa zasaditev vzorca na gojišče, inkubacija traja do 5 tednov, nato sledi identifikacija glede na makroskopske in mikroskopske značilnosti kolonij.

### 2.2 ZDRAVLJENJE

Spontane ozdravitve ni. Cilj zdravljenja je reducirati znake in simptome okužbe ter eradicirati okužbo. Nezdavljena okužba lahko preidejo v kronične, se lahko širijo na druge predele kože, nohtov in v globino tkiv. Prav tako nezdavljani bolniki predstavljajo vir okužbe za druge ljudi. Olajša se tudi vstop drugim mikroorganizmom. Posledično lahko pride do brazgotinjenja, alopecije, distrofije nohtov.

Ločimo med mikološko ozdravitvijo, kjer govorimo o negativni direktni mikroskopiji in kulturi ter klinično ozdravitvijo,

*Preglednica 1: Ukrepi za preprečevanje glivičnih okužb.*

*Table 1: Instructions for fungal infection prevention*

UKREPI ZA PREPREČEVANJE OKUŽB
plastična obutev na kopalniščih
ustrezna higiena
suha stopala, medprstja in pregibi
redna menjava nogavic, perila
pranje perila na 60 °C
udobna obutev
lokalni antimikotiki za preventivne namene (posipi, pršila)
dekontaminacija okuženih predmetov
preprečitev stika s potepuškiimi živalmi

Preglednica 2: Diferencialne diagnoze površinskih glivičnih okužb.

Table 2: Differential diagnosis of superficial fungal infections.

KOŽE TRUPA IN OKONČIN	DIMLJE	STOPALA	LASIŠČA
atopični ekcem	eritrazma	kronični ekcem	seboroični dermatitis
numularni dermatitis	luskavica	luskavica	luskavica
luskavica	kandidiaza	atopijski dermatitis	diskoidni lupus
parapsoriza	Mb. Hailey-Hailey		lichen planopilaris
pityriasis rosea			

kjer izzvenijo klinična slika in simptomi (4). Zdravljenje je uspešnejše, če pričnemo zdraviti zgodaj, če smo vztrajni in potrpežljivi pri izvajanju terapije in če ni pridruženih boleznih.

Poznamo lokalno, sistemsko in kombinirano terapijo. Lokalni antimikotiki so v različnih farmacevtskih oblikah (kreme, geli, pršila, šamponi, laki, posipi). Imidazoli, alliamini, hidrokspiridoni ter morfolini so primernejši za dermatofite, za kvasovke polieni ter imidazoli. Lokalna terapija pride v poštev, ko so prizadeti vrhnji sloji kože, majhne površine ter če okužba traja kratek čas. Zdravljenje okužb kože traja vsaj 4 tedne, nohtov vsaj 6 mesecev. Prezgodnja opustitev je povezana s pogostimi ponovitvami.

Za sistemsko zdravljenje uporabljamo terbinafin, itrakonazol, flukonazol ter občasno griseofulvin. Sistemsko zdravljenje se uvede, kadar gre za kronične, napredovale okužbe, kadar je večje število žarišč in kadar imamo prizadet predel glave, dlani, podplatu ter nohtov. Kontraindicirana je pri nosečnicah, doječih materah, alergijah in jetrnih okvarah. Potrebna je pazljivost pri sočasnem jemanju drugih zdravil zaradi možnih interakcij, prav tako je sistemsko zdravljenje lahko povezano z neželenimi učinki.

Pomembno je opozarjati bolnike na izvajanje ukrepov za preprečevanje okužb (Preglednica 1).

## 3 OKUŽBE Z DERMATOFITI

Okužbe z dermatofiti imenujemo tinea. Znanih je približno 40 dermatofitov, delimo jih v tri večje skupine: *Trichophyton*, *Epidermophyton* ter *Microsporum* (2). Najpogostejši povzročitelj je *T. rubrum*, antropofilni dermatofit, ki pov-

zroča okužbe na stopalih, rokah, telesu in nohtih ter *M. canis*, zoofilni dermatofit, ki povzroča okužbe kože, telesa in lasišča (Preglednica 3).

### 3.1 TINEA PEDIS

Je okužba kože stopala in prstov, ki jo najpogosteje povzroča *T. rubrum* ter *T. mentagrophytes* var. *interdigitale*. Pojavlja se pogosteje pri moških, pri 15 % odrasle populacije (4). Govorimo o atletskem stopalu. Poznamo tri oblike:

- interdigitalna (začetek v zadnjih dveh medprstjih, s pojavom srbečice, rdečine z luščenjem, razpokami, zmeščanjem kože) (Slika 1),
- dishidrotična (srbeči bistri mehurčki na podplatu, prstih, v nadaljevanju pojav rdečine z luščenjem),
- skvamozno-hiperkeratotična oblika »moccasin type« (pordeli podplati in robovi stopal z luščenjem, občasno razpoke).

Slika 1: Interdigitalna oblika glivične okužbe stopal (3).

Figure 1: Interdigital form of fungal infection of foot (3).



Dovzetnejši za okužbe so moški, športniki, bolniki z ortopedskimi nepravilnostmi ter boleznimi perifernega žilja in živčevja; okužbe pa se pogosteje prenašajo v skupnih umivalnicah, kopališčih, savnah in zdraviliščih. Pogosto predstavljajo vir okužbe nohtov na nogah. Klinična slika je lahko sorodna različnim dermatozam (Preglednica 2).



**Preglednica 3:** Najpogostejši povzročitelji okužb in obolenja glede na starostno skupino.

**Table 3:** Most common source of infection and diseases according to age group.

	OTROCI, ADOLESCENTI	ODRASLI
Povzročitelj	<i>Microsporum canis</i>	<i>T. rubrum</i>
	<i>T. mentagrophytes</i> var. <i>mentagrophytes</i>	<i>T. mentagrophytes</i> var. <i>interdigitale</i>
	<i>T. verrucosum</i>	<i>E. floccosum</i>
Klinična slika	<i>Tinea corporis</i>	<i>Tinea unguium</i>
	<i>Tinea faciei</i>	<i>Tinea corporis</i>
	<i>Tinea capitis</i>	<i>Tinea pedis</i>
		<i>Tinea inguinalis</i>

### 3.2 TINEA CORPORIS

Je okužba kože trupa in okončin, kjer so stopala, dlani in dimeljska regija izključena. Tipična klinična slika so okrogla ali policiklična, ostro omejena pordela žarišča, z luščenjem po robu in centralnim usihanjem. Lahko jih zamenjamo s številnimi drugimi dermatozami (Preglednica 2).

### 3.3 TINEA INGUINALIS (CRURIS)

Je okužba kože v dimeljski in genitalni regiji. Pogosteje se pojavlja pri moških, navadno s preveliko telesno težo ter velikokrat pri bolnikih, ki že imajo prisotno glivično okužbo stopal ali nohtov. Klinično je prisotna rdečina z luščičim se aktivnim robom v dimeljskem predelu s širjenjem na notranjo stran stegen. Pogosto jo lahko zamenjujemo z dermatozami, ki se prav tako pojavljajo v ingvinalnem predelu (Preglednica 2).

### 3.4 TINEA FACIEI, TINEA BARBAE

Je okužba kože obraza, ki se kaže kot anularna žarišča z rdečino, luščenjem in srbežem. Okužimo se lahko preko

#### ALI STE VEDELI?

- da se elementi gliv v luskah v okolju lahko ohranijo več mesecev, celo let in so vir okužbe
- da je najpogostejši povzročitelj glivičnih okužb pri otrocih in mladostnikih *Microsporum canis*, pri odraslih pa *Trichophyton rubrum*
- da so glivične okužbe stopal pogost vir okužbe nohtov ter vir okužbe za druge ljudi
- da je manj kot 50 % vseh distrofičnih nohtov tudi dejansko okuženih z glivicami

tesnih stikov z okuženo osebo ali hišnimi ljubljenci. Klinično sliko lahko zamenjamo z impetigom, rozaceo, lupusom...

Okužba na bradi je pogostejša pri kmetovalcih, povzročajo jo pogosteje zoofilni dermatofiti in se kaže kot neboleča, močno vneta pordela žarišča v obliki plakov, z gnojnimi mehurčki, krustami. Lahko izgleda podobno bakterijski okužbi s furunkli. Nezdravljena okužba vodi pogosto v brazgotinjenje.

### 3.5 TINEA CAPITIS

Je okužba lasišča. V 90% je povzročitelj *Microsporum canis* (1). Klinična slika je raznolika, od blagega rjavo-sivkastega ali pordelega žarišča z luščenjem, do močne vnetne rdečine s plaki, nodusi, gnojnim izcedkom. Te okužbe so pogoste pri otrocih.

Lasje se vedno neenakomerno lomijo in izpadajo. Podobno klinično sliko lahko vidimo pri različnih boleznih lasišča (Preglednica 2 in Slika 2).

**Slika 2:** Glivična okužba lasišča (3).

**Figure 2:** Fungal infection of scalp (3).



### 3.6 TINEA MANUUM

Je okužba kože dlani z možnostjo širjenja tudi na hrbtišče roke. Prizadeta je navadno ena roka, ob tem pa pogosto opazamo sočasno okužbo stopal, ki je navadno vir okužbe. Klinično vidimo rdečino z luščenjem (suha, hiperkeratotična oblika). Diferencialno diagnostično pridejo v poštev različni kontaktni ekcemi, luskavica...



### 3.7 TINEA UNGUIUM

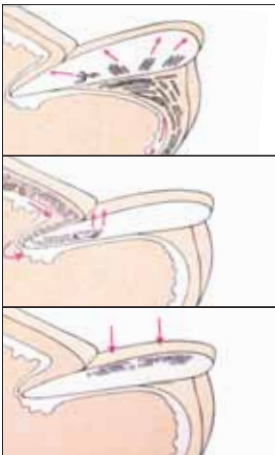
Je glivična okužba nohtov, ki se pojavlja pri 5–10 % populacije, približno v 20 % pri športnikih ter pri 5 % starostnikov. V 90 % okužbo nohtov povzročajo dermatofiti (3). Navadno se prične na palcih stopal. Pogost vir okužbe so mikoze na stopalih. Predispozicijski faktorji so še starost, sladkorna bolezen, motnje periferne cirkulacije in poškodbe. Potrebno pa je vedeti, da je manj kot 50 % vseh distrofičnih nohtov tudi okuženih z glivicami (3). Nohti na rokah so redkeje prizadeti, pogostejši pri populaciji, ki pogosteje moči roke (negovalke, snažilke, kuharice...). Okuženi nohti so rumenkasto razbarvani, oniholitični, zadebeljeni, lahko je prisotna subungvalna hiperkeratoza. Glede na klinično sliko in poti invazije ločimo tri oblike:

- distalno-lateralna (v 80–90 %) (Slika 3),
- proksimalna subungvalna,
- bela superficialna (Slika 4).

Na koncu je lahko prizadeta celotna nohtna plošča in okužba se lahko prenese tudi na druge nohte.

Slika 3: Distalno – lateralna glivična okužba nohta (3).

Figure 3: Distal-lateral fungal nail infection (3).



Slika 4: Načini invazije glivic v noht (3).

Figure 4: Ways of fungal invasion in the nail (3).

### 3.8 MIKROSPORIJA

To je okužba kože in lasišča, povzročena z *Microsporum canis*, ki je v Sloveniji najpogosteje izoliran dermatofit po podatkih Dermatovenerološke klinike (7). Okužba se pogosta pojavlja pri otrocih, ki so v stiku z okuženimi mačkami in psi. Žarišča po telesu so okroglo-ovalna, ostro omejena, pordela z luščenjem in centralnim usihanjem, v lasišču pa se kaže kot luščeča se žarišča z izpadanjem las (Slika 5).

Slika 5: Mikrosporija (arhiv avtorice).

Figure 5: Microsporia (author's archive).



Zaradi visoke kužnosti prizadete dele na odkritih delih telesa pokrivamo, otrokom pa odsvetujemo obisk telesne vzgoje, vrtca ali šole do negativnih nativnih mikoloških izvidov. Pomemben je tudi pregled vseh družinskih članov, ki so v stiku z obolelim. Okužene živali potrebujejo pregled pri veterinarju, okužbe pa se prijavljajo epidemiološki službi.

## 4 OKUŽBE S KVASOVKAMI

V Sloveniji se pojavljajo v približno tretjini vseh primerov, od tega je najpogostejši povzročitelj iz rodu *Candida*. Te kvasovke so sicer del normalne flore prebavil in nožnice.

### 4.1 KOŽNA KANDIDIAZA

Je primarna ali sekundarna kožna okužba, najpogosteje povzročena s kvasovko *Candida albicans*. Predispozicijo za okužbo predstavljajo toplo in vlažno okolje, debelost, okluzija, predeli kože, kjer je izrazito drgnjenje, sladkorna

bolezen, sistemski antibiotiki, imunsko kompromitirani bolniki in dojenčki. Najpogostejša oblika je intertriginozna kandidiaza, kjer vidimo vlažna eritematozna žarišča, občasno z rosenjem, okolnimi gnojnimi mehurčki v dimljah, pod dojkami, pazduhah, spolovilu in interglutealno.

Pri pleničnem izpuščaju gre pri dojenčkih ali inkontinentnih bolnikih ob vlagi, amoniakalni iritaciji, slabi higieni na okluzijsko zaprti koži pod plenico pogosto za superinfekcijo s *kandido*. Tukaj je koža lahko le blago pordela, srbeča, lahko se pa pojavi močno rosenje, mehurčki in ranice.

Pri vulvovaginalni obliki se pojavlja srbež, pekoč eritem ter bel kremast izcedek. Balanitis je okužba glansa, prepucija, ki se kaže z rdečino, srbežem, vezikulami in pustulami. Klinične slike lahko zamenjujemo s seboroičnim dermatitisom, kontaktnimi ekcemi, inverzno luskavico.

Orofaringealna oblika je pogostejša pri starostnikih (v 10 %), novorojencih (v 5 %), pri diabetikih in imunsko kompromitiranih bolnikih (3). Okužba se kaže z rdečino in belkastimi oblogami na ustni sluznici, jeziku, nebnihih lokih, dlesni in žrelu.

Okužba s *kandido* se lahko kaže tudi kot vnetje obnohtja, v obliki akutnih ali kroničnih paronihij, z bolečim vnetjem obnohtnega tkiva, oteklino, razpokami, posledično tudi okužba nohtov z vraščanjem in distrofijami. Le-ta je pogostejša pri poklicih, kjer so v stiku z vodo, čistili in posledično pride do pogostih poškodb in mehčanja periungvalnega tkiva.

## 4.2 PITYRIASIS VERSICOLOR

Je kronično površinsko glivično obolenje, ki ga povzroča kvasovka *Malassezia furfur*, ki je del normalne flore. Povzročča okužbe pri mladih odraslih, predvsem na predelih kože, kjer so na gosto posejane lojnice.

Pogosteje se pojavlja v toplem in vlažnem okolju, pri ljudeh z bolj mastno kožo in prekomernim potenjem. V klinični sliki so vidna bodisi blede-rožnata (variatio alba) bodisi rjavkasta žarišča (variatio fusca) z blagim luščenjem, predvsem po zgornjem delu trupa, ramenskem obroču in vratu. Včasih je žarišča težko ločit od vitiliga ali seboroičnega dermatitisa (Slika 6).



Slika 6: Pityriasis versicolor, variatio fusca (3).

Figure 6: Pityriasis versicolor, variatio fusca (3).

## 5 ZAKLJUČEK

Glivične okužbe kože spadajo med najpogostejša kožna obolenja in so v porastu. So nalezljive, lahko potekajo kronično in ne izzvenijo spontano. Klinična slika je zelo raznolika, velikokrat sorodna drugim dermatozam. Pomembno je pravočasno in pravilno prepoznavanje okužbe ter zgodnji začetek zdravljenja. Ob tem je vedno ustrezno poudariti dosledno izvajanje preventivnih ukrepov pred glivično okužbo, še posebej pri populaciji, ki je zanje bolj dovzetna.

## 6 LITERATURA

1. Kansky A, Miljković J. Kožne in spolne bolezni; 2nd ed., Združenje slovenskih dermatologov, 2009:73-90.
2. Fitzpatrick TB. Color atlas and synopsis of clinical dermatology; The McGraw-Hill Companies, 2001:684-726.
3. Suhonen RE, Dawber R, Ellis DH. Fungal infections of the skin, hair and nails; Martin Dunitz Ltd The Livery house, 1999: 33-87.
4. Williams H, Bigby M, Diepgen T et al. Evidence-based dermatology; Blackwell Publishing, 2008: 358-386.
5. Sterry W, Paus R, Burgdorf W. Dermatology; Georg Thieme Verlag, 2006: 106-116.
6. Dolenc-Voljč M. Zdravljenje glivičnih okužb kože; Farm Vestnik 2006; 57: 93-95.
7. Dolenc-Voljč M. Dermatophyte Infections in the Ljubljana region, Slovenia, 1995-2002; Blackwell Publishing Ltd. 2005; Mycoses, 48, 181-186.

# MOŽNOSTI ZDRAVLJENJA NAJPOGOSTEJŠIH DERMATOMIKOZ PRI ODRASLIH IN MLADOSTNIKI

## TREATMENT POSSIBILITIES FOR THE MOST COMMON DERMATOMYCOSES IN ADULTS AND ADOLESCENTS

AVTOR / AUTHOR:

asist. dr. Marjetka Pal, mag. farm.

*Ustanova*

*JZ Lekarna Ptuj*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: marjetkapal@gmail.com

### POVZETEK

Dermatomikoze so ene najpogostejših okužb pri ljudeh. Trenutno najbolj uporabljeni antimikotiki v dermatologiji so azoli, alilamini, benzilamini, polieni, amorolfin in ciklopiroksolamin. Pri akutnih površinskih glivičnih okužbah kože je običajno učinkovito lokalno zdravljenje. Določene okužbe, kot so okužbe na večji površini kože, kadar so prizadeti lasni mešički ali nohti, zdravimo sistemsko s terbinafinom, z itraconazolom ali s flukonazolom. V članku so zbrani pomembnejši klinični in farmakološki podatki, ki jih moramo upoštevati pri izbiri antimikotika. Glivične okužbe nohtov so kronične in jih je težje zdraviti kot druge dermatomikoze, zato so predstavljene tudi nove možnosti izboljšanja permeabilnosti učinkovin skozi noht in nekaj pripravkov za zdravljenje teh okužb, ki so na voljo brez recepta.

### KLJUČNE BESEDE:

*glivične okužbe kože, zdravljenje, antimikotiki, nohti*

### SUMMARY

Dermatomycoses are one of the most common human infections. Azoles, allylamines, benzylamines, polyenes, amorolfin and ciclopirox olamine are currently most widely used antimycotics in dermatology. Topical treatment is usually effective for acute superficial fungal skin infection. Some selected indications, such as infections of hair follicles, nails or widespread skin lesions, are best treated systemically with terbinafine, itraconazole or fluconazole. The major clinical and pharmacological data, that need to be taken into account when choosing antimycotic, is reviewed. Fungal nail infections are usually chronic and are more difficult to treat than other dermatomycoses, therefore new strategies to facilitate drug penetration into the nail and some nonprescription treatments for fungal nail infections are briefly described.

### KEY WORDS:

*dermatomycoses, treatment, antimycotics, nails*



# 1 UVOD

Glivične okužbe kože, nohtov in lasišča (dermatomikoze) so ene najpogostejših kožnih bolezni z 20 do 25-% prevalenco med svetovnim prebivalstvom (1). Zanje je značilna velika raznolikost kliničnih sprememb, nalezljivost in dolgotrajno zdravljenje. Niso življenjsko ogrožajoče, lahko pa pomembno zmanjšajo kakovost življenja (2). Zaradi nalezljivosti so zelo pomembni tudi nefarmakološki preventivni ukrepi. Pojavnost posameznih vrst okužb se med otroci oz. mladostniki in odraslimi razlikuje (3). Običajno jih zdravimo lokalno, lahko tudi sistemsko ali kombinirano oboje. Zelo razširjeno je samozdravljenje. Zdravljenje glivičnih okužb nohtov je pogosto slabo učinkovito, zato bom podrobneje predstavila novosti na tem področju in pojasnila mehanizme delovanja pripravkov za samozdravljenje, ki niso registrirani kot zdravila.

# 2 ZNAČILNOSTI DERMATOMIKOZ

Povzročitelji dermatomikoz v Sloveniji so v dveh tretjinah dermatofiti, v eni tretjini kvasovke, plesni pa v le nekaj odstotkih (3). Okužbe z dermatofiti imenujemo tinea, čemur dodamo mesto okužbe, npr. tinea pedis, okužba stopal (3, 4). Okužbe s kvasovkami najpogosteje povzročajo *Candida albicans* in jih imenujemo kandidoze. Dermatofiti za razliko od kvasovk ali plesni ne povzročajo invazivnih, sistemskih okužb ali okužb sluznic. Izločajo keratinaze in druge encime, ki jim omogočajo hranjenje s keratinom rožene plasti epidermisa, dlak in las, kar povzroči luščenje kože, lomljenje las in krušenje nohtov (4, 5). Spremembe, ki jih glive povzročajo na koži, lasišču ali nohtih, so zelo raznolike, bolj ali manj vnete. Zaradi podobnosti z drugimi boleznimi kože je pogosto potrebna mikološka potrditev (6).

Z glivami najpogosteje pridemo v stik v zunanjem okolju, otroci in mladostniki se pogosteje okužijo preko živali ali zemlje, odrasli pa preko ljudi (5). Po epidemioloških podatkih, zbranih v Mikološkem laboratoriju Dermatovenerološke klinike v Ljubljani v obdobju 1995-2002, so bile pri odraslih najbolj razširjene dermatofitne okužbe stopal, dimelj in nohtov, pri mladostnikih pa mikrosporija; okužba lasišča,

obraza ali telesa z zoofilnim dermatofitom *Microsporum canis* (3). Pri mlajših, ki se veliko potijo in imajo mastno kožo, je pogosta površinska okužba rožene plasti kože Pityriasis versicolor (poljuden izraz zanj je kožna plesen), ki jo povzročajo lipofilne kvasovke rodu *Malassezia*. Pri mladostnikih, zlasti moških, so pogoste tudi okužbe stopal in dimelj (5).

# 3 ANTIMIKOTIKI ZA ZDRAVLJENJE DERMATOMIKOZ

Dermatomikoze zdravimo predvsem z azoli in alilamini. Obe skupini zavirata sintezo ergosterola (preglednica 1), ki je nujno potrebna sestavina v celičnih membranah gliv, ne najdemo pa ga v celičnih membranah ljudi. To spremeni delovanje in strukturo glivne celične membrane, v celici pa se kopičijo toksični prekursorji ergosterola. Oboje vodi v poškodbo glivne celice oz. njeno smrt (7, 8).

# 4 LOKALNO ZDRAVLJENJE DERMATOMIKOZ

Akutne in površinske glivične okužbe kože manjšega obsega uspešno zdravimo z lokalnimi antimikotiki. Ti so prva izbira pri zdravljenju večine dermatofitnih okužb stopal, dlani, trupa, udov in dimelj, pri kožni kandidozi in Pityriasis versicolor (2, 10). Najpogosteje uporabljeni lokalni antimikotiki so: nistatin, azoli, alilamini/benzilamini, amorolfin in ciklopiroksolamin. Pri izbiri zdravila upoštevamo v nadaljevanju opisane značilnosti; poudarek je na zdravilih, ki so trenutno na voljo v Sloveniji.

Spekter delovanja: Azoli imajo nekoliko širši spekter delovanja kot alilamini. Dobro učinkoviti so proti dermatofitom in kvasovkam ter manj proti plesnim, alilamini pa bolj proti dermatofitom kot kvasovkam in plesnim. Glede na *in vitro* študije antimikotike po moči delovanja proti dermatofitom razvrstimo sledeče: butenafin > terbinafin > naftifin > azoli, pri kandidozi kože pa: azoli > butenafin > naftifin > terbinafin (8).

Drugi farmakološki učinki: Predvsem terbinafin, naftifin, butenafin, bifonazol, ketokonazol in ciklopiroksolamin delujejo

Preglednica 1: Mehanizmi delovanja antimikotikov za zdravljenje dermatomikoz (8, 9).

Table 1: Mechanisms of actions of antimycotics used for the treatment of dermatomycosis (8, 9).

Antimikotiki	Primeri zdravilnih učinkovin	Mehanizmi delovanja
Polieni	amfotericin B, nistatin	destabiliziranje celične membrane glive zaradi vezave na ergosterol
Azoli	imidazoli (klotrimazol, bifonazol, ketokonazol, mikonazol, sertakonazol, sulkonazol) in triazoli (flukonazol, itrakonazol)	zaviranje sinteze ergosterola zaradi inhibicije lanosterol-14 $\alpha$ -demetilaze
Alilamini	terbinafin, naftifin	zaviranje sinteze ergosterola zaradi inhibicije skvalen epoksidaze
Benzilamini	butenafin	
Piridoni	ciklopiroksolamin, piroktonolamin, rilopiroks	med drugim zaviranje aktivnega prenosa prekursorjev esencialnih makromolekul v celico, destabilizacija celične membrane in tvorba kelatov s kovinskimi kationi, kar inhibira številne encime
Morfolini	amorolfin	zaviranje sinteze ergosterola zaradi inhibicije dveh encimov iz skupine citokromov-P450; delta-14-reduktaze in delta-7,8-izomeraze
Benzofurani	griseofulvin	inhibicija mitoze zaradi vezave na glivne mikrotubule

tudi protivnetno, zato so bolj primerni za vnete in srbeče kožne spremembe. Protibakterijsko deluje predvsem mikonazol, ki ima kot indikacijo navedeno, da se lahko uporablja pri dermatomikozah, pri katerih je prišlo do sekundarne okužbe s po Gramu pozitivnimi bakterijami (11). Večini ostalih antimikotikov ima prav tako, vsaj *in vitro*, dokazano protibakterijsko delovanje, azoli bolj na po Gramu pozitivne bakterije, naftifin in terbinafin pa tudi na po Gramu negativne (8, 12, 13).

**Klinična učinkovitost:** Objavljenih je nekaj sistematičnih pregledov literature z meta-analizami, v katerih so primerjali učinkovitost lokalnih antimikotikov pri zdravljenju dermatomikoz. Obravnavajo predvsem zdravljenje dermatofitnih okužb stopal in nohtov na nogah (14, 15), kot tudi vse dermatofitne okužbe trupa, stopal, dimelj, Pityriasis versicolor in površinsko kandidozo (16, 17). V omenjenih meta-analizah so zaključili, da so bili pri vsaki okužbi antimikotiki bolj učinkoviti kot placebo in da so bili alilamini pri zdravljenju okužb stopal bolj učinkoviti od azolov. V zadnji meta-analizi (16, 17) so ugotovili, da razlik v učinkovitosti med azoli in alilamini, če so upoštevali vse proučevane dermatomikoze, ni bilo, vendar so bili značilno učinkovitejši pri vzdrževanju ozdravitve po končanem zdravljenju (16, 17). To je lahko posledica »učinka rezervoarja«, ki ga v poroženeli plasti kože zaradi velike lipofilnosti in keratinofilnosti ustvarijo alilamini/benzilamini ter njihovega fungicidnega učinka na

dermatofite, za razliko od fungistatičnega delovanja azolov (8, 16, 18).

**Odmerjanje in trajanje zdravljenja:** Antimikotike nanašamo na kožo enkrat (bifonazol, terbinafin, naftifin) do trikrat, običajno dvakrat na dan. Trajanje zdravljenja je odvisno od mesta, globine in stadija okužbe ter vrste povzročitelja in je običajno krajše pri alilaminih kot azolih. Nekatere dermatofitne okužbe kože trupa in udov, dimelj ter kože med prsti nog lahko pozdravimo z 1 % terbinafinom ali z 2 % naftifinom že po dveh tednih (19, 20). V splošnem je glivične okužbe kože, predvsem z azoli, potrebno zdraviti dlje, tudi do 6 ali 8 tednov, da preprečimo ponovitve (2, 5). Mikrosporija se zdravi lokalno ali sočasno sistemsko, v povprečju 3 mesece. Pityriasis versicolor lahko v večini primerov pozdravimo po 3 tednih uporabe lokalnih antimikotikov, za preprečevanje lahko pred poletjem nekaj dni uporabimo šampon s ketokonazolom (2, 5). Priporočljivo je, da lokalne antimikotike uporabljamo še nekaj dni do dva tedna po tistem, ko znaki okužbe izginejo in da jih nanesemo  $\approx$  2 cm čez rob okuženega dela kože.

## 5 SISTEMSKO ZDRAVLJENJE DERMATOMIKOZ

Sistemske (peroralno) zdravimo dermatofitne okužbe na večji površini in na poraslih delih kože (lasišče, brada), kronične okužbe stopal in dlani ali kadar lokalno zdravljenje ni učinkovito, pogosto tudi mikrosporijo, kronično potekajoče kandidoze kože in sluznic, razširjene oblike Pityriasis versicolor in okužbe nohtov (2, 10). Pred približno dvajsetimi leti so bili v terapijo uvedeni flukonazol, itrakonazol in terbinafin, s katerimi še danes zdravimo večino dermatomikoz. Griseofulvin in ketokonazol se danes zelo redko predpisujeta (7, 21). Vorikonazol in posakonazol pa (še) nimata odobrenih indikacij za zdravljenje površinskih dermatomikoz, vendar sta že v kliničnem preskušanju (7).

Flukonazol in terbinafin sta indicirana tudi za otroke in mladostnike (preglednica 2). Itrakonazol se pri otrocih uporablja »off-label« in je glede na literaturo enako varen kot pri odraslih (7). Tudi smernice Evropskega združenja za pediatrično dermatologijo vsakega od njih priporočajo kot možnost zdravljenja dermatofitnih okužb lasišča pri otrocih (22).

*Preglednica 2: Klinične značilnosti flukonazola, itrakonazola in terbinafina (7, 23-25).*

*Table 2: Clinical characteristics of fluconazole, itraconazole and terbinafine (7, 23-25).*

	Flukonazol	Itrakonazol	Terbinafin
Način uporabe	neodvisno od hrane	kapsule takoj po obroku, lahko z gaziranimi pijačami, raztopino vsaj eno uro pred jedjo	neodvisno od hrane
Otroci/mladostniki	od rojstva naprej, vendar za sistemske okužbe	»off-label« uporaba	starejši od 2 let
Izbrane kontraindikacije	jemanje zdravil, ki podaljšujejo interval QT in se presnavljajo s CYP3A4	kot pri flukonazolu ter jemanje atorvastatina, simvastatina, lovastatina in določenih drugih zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A4, kongestivno srčno popuščanje ...	ni posebnih
Hepatotoksičnost	vsi so potencialno hepatotoksičnosti, najbolj itrakonazol (26, 27)		
Odmerjanje pri okvari ledvic	pri vseh prilagoditi odmerke, zlasti pri flukonazolu in terbinafinu		
Najpogostejši neželeni učinki	pri vseh podobni; prebavne težave (bolečine v trebuhu, driska, slabost, bruhanje), kožni izpuščaji in glavobol		
Nosečnost	D oz. C*	C	B
Dojenje	pri nobenem se uporaba med dojenjem ne priporoča		

*Opombe: # Prikazana je razvrstitev po ameriški FDA (Food and Drug Administration) klasifikaciji. \* Leta 2011 je FDA flukonazol prerazvrstila iz skupine C v D zaradi poročil o prirojenih napakah pri dolgotrajni sistemski uporabi večjih odmerkov flukonazola v prvem trimesečju nosečnosti. Skupina C ostaja za zdravljenje akutne vaginalne kandidoze z enkratnim 150 mg odmerkom (28).*

### 5.1 INTERAKCIJE ANTIMIKOTIKOV Z DRUGIMI ZDRAVILI

Večina klinično pomembnih interakcij flukonazola, itrakonazola in terbinafina z drugimi zdravili je farmakokinetične narave na nivoju metabolizma s citokromi P450 (CYP). Itrakonazol se presnavlja v glavnem s CYP3A4 in je tudi njegov močan inhibitor. Flukonazol se presnovi v 11 %, pri tem imajo CYP majhno vlogo, je pa močan inhibitor CYP2C9 in CYP2C19 ter šibek inhibitor CYP3A4. Terbinafin ima obsežen metabolizem z vsaj sedmimi CYP, inhibira pa CYP2D6. Nekaj klinično pomembnih interakcij zdravil z antimikotiki je zbranih v preglednici 3. Tem kombinacijam zdravil se je bolje izogibati (9).

Pri sočasnem jemanju itrakonazola z zdravili, ki zmanjšajo kislost želodčnega soka (antacidi, omeprazol, antagonisti na histaminskih receptorjih H<sub>2</sub>), se njegova absorpcija lahko zmanjša. Itrakonazol inhibira glikoprotein P, kar lahko poveča plazemske koncentracije substratov tega proteina (npr. digoksina in vinka alkaloidov). Plazemske koncentracije flukonazola ali itrakonazola lahko klinično pomembno zmanjšajo induktorji CYP3A4 (npr. fenitoin, karbamazepin, rifampicin) (9).

Preglednica 3: Klinično pomembne interakcije antimikotikov z drugimi zdravili zaradi inhibicije CYP (9).

Table 3: Clinically significant drug interactions with antimycotics due to CYP inhibition (9).

Antimikotik	Zdravila, pri katerih se ↑ plazemska koncentracija
Flukonazol	<p><u>CYP3A4:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• benzodiazepini (midazolam, triazolam)</li> <li>• inhibitorji kalcinevrina (ciklosporin)</li> <li>• analgetiki (alfentanil, celekoksib)</li> </ul> <p><u>CYP2C9 in CYP3A4:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• varfarin (INR se lahko ↑ za ≈ 40 %)</li> </ul>
Itrakonazol	<p><u>CYP3A4:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• benzodiazepini (midazolam, triazolam, diazepam, alprazolam)</li> <li>• inhibitorji kalcinevrina (ciklosporin, takrolimus, sirolimus)</li> <li>• kortikosteroidi (metilprednizolon, deksametazon, prednizolon)</li> <li>• zaviralci napetostno odvisnih kalcijevih kanalov (felodipin)</li> <li>• statini (lovastatin, simvastatin, atorvastatin)</li> <li>• zdravila za zdravljenje raka (busulfan, ciklofosfamid)</li> <li>• antipsihotiki (haloperidol, risperidon),</li> <li>• protibakterijska zdravila (klaritromicin, eritromicin)</li> </ul>
Terbinafin	<u>CYP2D6:</u> antidepressivi (paroksetin, venlafaksin), kodein, metoprolol, propafenon

INR-International Normalised Ratio

## 5.2 SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAZLIČNIH GLIVIČNIH OKUŽB KOŽE IN LASIŠČA

V preglednici 4 so prikazani antimikotiki izbora za posamezne okužbe; upoštevajoč interakcije, kontraindikacije in previdnostna opozorila izberemo ustreznega za določeno okužbo. Odvisno od vrste in intenzivnosti okužbe je zdra-

vljenje lahko včasih daljše, kot je navedeno (22). Odmerjanje antimikotikov pri otrocih prilagodimo telesni masi, pri mladostnikih pa, odvisno od telesne mase, že lahko uporabimo odmerke za odrasle. Griseofulvin v Sloveniji ni registriran, je pa še vedno zdravilo prvega izbora pri zdravljenju okužb lasišča z *Microsporum canis* (6). Te so zelo pogoste med slovenskimi otroci in mladostniki, zdravimo jih običajno s terbinafinom (3). Otroci, ki se zdravijo,

Preglednica 4: Sistemsko zdravljenja dermatomikoz pri odraslih.

Table 4: Systemic treatment for dermatomycoses in adults.

Indikacija	Zdravilo 1	Zdravilo 2
<b>Okužbe z dermatofiti</b>		
Trup/udi/dimlje	terbinafin (1 x d 250 mg 2-4 tedne)	itrakonazol (1 x d 200 mg 7 dni ali 1 x d 100 mg 15 dni)
Stopala	terbinafin (1 x d 250 mg 2-6 tednov)	itrakonazol (2 x d 200 mg 7 dni ali 1 x d 100 mg 30 dni)
Lasišče	griseofulvin (1 x d 1g 4-12 tednov)	terbinafin (1 x d 250 mg 4 - 12 tednov)
<b>Kožna kandidoza</b>	flukonazol (1 x d 50 mg 2-4 tedne)	
<b>Pityriasis versicolor</b>	itrakonazol (1 x d 200 mg 7 dni)	flukonazol (1 x d 50 mg 2-4 tedne) ali (1 x t 300-400 mg 1 do 3 tedne)

Opombe: Podatki so povzeti po znanstveno utemeljenih povzetkih za zdravnike Britanskega Nacionalnega inštituta za klinično odličnost (NICE) (29) in povzetkih glavnih značilnosti zdravil, ki so registrirani v Sloveniji (23-25). Flukonazol se včasih uporablja tudi za dermatofitne okužbe kože, pulzno v odmerku 150 mg enkrat tedensko 2 do 4 tedne (6). d-dnevno, t-tedensko



lahko obiskujejo pouk, odsvetuje pa se šolska telovadba in plavanje v bazenih. Svetuje se veterinarski pregled domačih živali, posebej mačk in psov, ker so lahko tudi na videz zdrave živali vir okužbe (6).

## 6 GLIVIČNE OKUŽBE NOHTOV

Prevalenca onihomikoz, vseh glivičnih okužb nohtov ne glede na povzročitelja, je med odraslimi zahodnega sveta 2 % do 14 %. *Tinea unguium* so okužbe z dermatofiti (predvsem s *Trichopyton rubrum*), ki predstavljajo okrog 80-90 % vseh onihomikoz. Okužbe so petkrat pogostejše na prstih nog. Značilne spremembe nohtov pri onihomikozi so: sprememba barve, zadebelitev, deformacija, krhkost in ločitev nohta od posteljice. Težave niso samo estetske, pojavijo se lahko bolečine pri hoji, olajšan je razvoj bakterijske okužbe.

Antimikotiki so pri onihomikozah pogosto slabše učinkoviti kot pri drugih dermatomikozah. Okužba se pogosto ponavlja, glede na študijo iz leta 1998 v  $\approx 20\%$  v 1 do 3 letih po ozdravljeni onihomikozi nohtov nog (30). Osnova je sistemsko zdravljenje, seveda ob potrjeni diagnozi in upoštevanju neželenih učinkov, interakcij, kontraindikacij, zainteresiranosti bolnika, vrste povzročitelja, razširjenosti okužbe, tudi cene zdravljenja (31). Glede na različne ev-

ropske smernice lahko z lokalnimi antimikotiki zdravimo distalno-lateralno in superficialno belo onihomikozo, vendar okužba naj ne bi presegala polovice površine nohta, nohtna matica mora biti neokužena, okuženo mora biti manjše število nohtov (do 4) (32-34). Kombinirano lokalno in sistemsko farmakološko zdravljenje je lahko bolj učinkovito kot monoterapija (32, 34).

Oboleli noht ali bolje del nohta lahko tudi odstranimo, redkeje kirurško ali pa na bolj spremenljiv način z maceracijo s keratinolitikami pod okluzijo, npr. z ureo (20 do 40 %). Odstranitev nohta ni dovolj, potrebno je kombiniranje z lokalnimi ali sistemskimi antimikotiki zaradi gliv, ki so ostale v drugih delih nohtne enote. Ne glede na vrsto zdravljenja je dobro pustiti noht kratek in okuženi del izrezati, če je to mogoče (31).

### 6.1 LOKALNO ZDRAVLJENJE GLIVIČNIH OKUŽB NOHTOV

Glavna težava lokalnega zdravljenja je nedoseganje terapevtskih koncentracij v globljih plasteh nohta zaradi nezadostne penetracije (prehodnosti) zdravilne učinkovine iz površine. Nohtu dajejo trdnost  $\approx 90$  plasti kompaktnih roženih celic, bogatih z  $\alpha$ -keratinom, visoka vsebnost cisteina, disulfidnih vezi in majhna vsebnost vode. Noht se obnaša kot hidrofilna membrana in je prepustnejši za vodo kot epidermis. Vsebuje le od 0,1 do 1 % lipidov, koža  $\approx 20\%$ . Za prenos učinkovin so pomembnejše hidrofilne poti, zato zdravila, ki se nanašajo na kožo, pri okužbah nohtov običajno niso učinkovita, razen izjemoma pri superficialni beli onihomikozi (31). Lastnostim nohta moramo torej prilagoditi učinkovine in formulacije.

Med zdravili za lokalno zdravljenje onihomikoz sta z največ kliničnimi študijami podprta zdravilna laka z amorolfinom in s ciklopiroksolaminom, ki pa ju v Sloveniji ni na voljo. Po nanosu laka po odparitvi topila na nohtu ostane polimerni film, ki vsebuje večjo koncentracijo učinkovine, ki zaradi povečanega difuzijskega gradienta bolje prodira v noht (35). Amorolfin je v kliničnih študijah pokazal klinično izboljšanje pri 38 % do 54 %, ciklopiroksolamin pa do 25 % (36). Penetracijo zdravilne učinkovine skozi noht lahko povečamo na mehanski, kemični ali fizikalni način. Piljenje ali striženje okuženih plasti nohta pred nanosom zdravila lahko izboljša učinkovitost, kar podpirajo tudi izsledki kliničnih študij (31). Veliko kemičnih in fizikalnih metod je še v fazah *in vitro* preskušanja (37). Znani kemični pospeševalci penetracije, ki povzročijo spremembe v strukturi nohta, so:

#### ALI STE VEDELI?

- Večino akutnih, površinskih glivičnih okužb kože manjšega obsega lahko učinkovito pozdravimo z lokalnimi antimikotiki.
- Glede na objavljene meta-analize so pri lokalnem zdravljenju okužb kože z dermatofiti alilamini običajno učinkovitejši od azolov pri vzdrževanju ozdravitve po zaključenem zdravljenju.
- Flukonazol, terbinafin in itraconazol so vsi potencialno hepatotoksični in vstopajo v interakcije na nivoju metabolizma s citokromi P450.
- Pogost mehanizem delovanja pripravkov za samozdravljenje glivičnih okužb nohtov je inhibicija rasti in razmnoževanja gliv zaradi znižanja pH v nohtu.
- Nohti vsebujejo manj kot 1 % lipidov in so prepustnejši za vodo kot epidermis ter rastejo s hitrostjo od  $\approx 1,5$  do 3 mm/mesec.



keratinolitiki (urea, salicilna kislina, gvanidin), merkaptani (*N*-acetilcistein, *N*-(2-merkaptopropionil) glicin), sulfiti, bisulfiti, 2-*N*-nonil-1,3-dioksolan in keratinolitični encimi (37). Fizikalne metode za povečanje penetracije že v uporabi ali še v fazi preskušanj so npr.: iontoforeza, uporaba laserjev in ultrazvoka, hidratacija in okluzija ter mikroporacija (37). Na tržišču je poleg zdravil tudi veliko pripravkov (npr. medicinskih pripomočkov) za lokalno samozdravljenje onihomikoz, za katere večinoma ni (objavljenih) kliničnih študij. Pogost mehanizem delovanja je inhibicija rasti in razmnoževanja gliv zaradi znižanja pH v nohtu. Zdravljenje glivičnih okužb s kisom ni samo »ljudska tradicija«, opisano je tudi v medicinski literaturi (38). Dermatofiti, ki so glavni povzročitelji onihomikoz, so namreč občutljivi na pH (39). Pri pH < 4 so glivne keratinaze, ki optimalno delujejo v nevtralnem ali alkalnem okolju (običajno pri pH 6-9), inhibirane, zato je onemogočeno hranjenje s keratinom, ki je glivam glavni vir hranil (40). Okuženi nohti imajo namreč zaradi amoniaka, ki ga izločajo glive pri presnovi proteinov, bazičen pH, zdravi pa kislega (pH≈5) (41). Ti pripravki pogosto vsebujejo: očetno, mlečno ali citronsko kislino in etil laktat, ki razpade v mlečno kislino in etanol. Nekateri imajo dodan pospeševalec penetracije, filmogeno sredstvo in vodo, ki noht hidrira, kar izboljša penetracijo. V obliki filmogela je pri nas na voljo tudi piroktonolamin (ali pirokton etanolamin, oktopiroks), ki je pogosta sestavina šamponov proti prhljaju. Tako kot ciklopiroksolamin spada v skupino pirdonskih antimikotikov, vendar zanj nisem zasledila objavljenih kliničnih študij za onihomikoze.

Razvoj zdravljenja onihomikoz je usmerjen predvsem v izboljšanje penetracije skozi noht in proučevanje različnih kombinacij zdravljenj. Tavaborol, inhibitor leucil tRNA sintetaze, je nova borova spojina z dobrimi penetracijskimi lastnostmi za lokalno zdravljenje onihomikoz, za katero je že vložena vloga za registracijo pri FDA (42).

## 6.2 SISTEMSKO ZDRAVLJENJE GLIVIČNIH OKUŽB NOHTOV

Za sistemsko zdravljenje onihomikoz se danes v glavnem uporabljata terbinafin in itraconazol, manj kliničnih študij je za flukonazol. Meta-analiza 36 študij, ki so proučevale sistemsko monoterapijo dermatofitnih okužb nohtov nog iz obdobja 1966-2002, je pokazala, da je med temi učinkovinami najbolj učinkovit terbinafin (43), vendar je klinično izboljšanje (negativna mikološka analiza in (skoraj normalen videz nohta) običajno manj kot 50 % (33), pri itraconazolu pa približno polovico manjše (31). Nohti namreč tudi po

učinkovitem zdravljenju velikokrat ne dosežejo normalnega videza (31). Pri okužbah nohtov s kvasovkami iz rodu *Candida*, ki so pogostejše na prstih rok, in okužbah s plesnimi pa je zdravilo izbire itraconazol (36). Terbinafin se pri okužbah nohtov rok običajno uporablja šest tednov, pri nohtih nog pa dvanajst tednov v odmerku 250 mg enkrat na dan za odrasle. Včasih je potrebno podaljšanje zdravljenja, tudi za tri mesece (29), odvisno od hitrosti izraščanja zdravega nohta, ki je na rokah približno 3mm/mesec in 1,5 mm/mesec na nogah (30). Pulzno zdravljenje s terbinafinom (npr. 500 mg dnevno en teden vsak mesec) še ni popolnoma klinično ovrednoteno (36), je pa to že uveljavljeno pri itraconazolu, in sicer en teden v mesecu dvakrat dnevno 200 mg, pri nohtih rok uporabimo dva pulza, pri nohtih nog tri pulze. Glede na meta-analize kliničnih študij so zaradi neželenih učinkov prekinili zdravljenje onihomikoz pri terbinafinu v 3,4 %, pri itraconazolu pulzno v 2,6 % in pri itraconazolu kontinuirano v 4,2 % (31).

## 7 SKLEP

Večina antimikotikov za zdravljenje dermatomikoz je dobro poznanih, saj so v uporabi že vsaj dvajset let. Od takrat je bilo registriranih malo novih učinkovin za zdravljenje teh okužb, npr. butenafin, lulikonazol in sertakonazol za zunanjo uporabo. V glavnem so spojine v razvoju še vedno iz razredov azolov oz. alilaminov. Poleg opisanih možnosti zdravljenja pa so zaradi nalezljivosti teh okužb ne smemo pozabiti na preventivne ukrepe.

## 8 LITERATURA

1. Havlickova B, Czaika VA, Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. *Mycoses* 2008; 51 Suppl 4: 2-15.
2. Dolenc-Voljc M. Zdravljenje glivičnih okužb kože. *Farm Vestn* 2006; 57: 93-95.
3. Dolenc-Voljc M. Dermatophyte infections in the Ljubljana region, Slovenia, 1995-2002. *Mycoses* 2005; 48: 181-186.
4. Nenoff P, Kruger C, Ginter-Hanselmayer G, Tietz HJ. Mycology - an update. Part 1: Dermatomycoses: Causative agents, epidemiology and pathogenesis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014; 12: 188-210.
5. Dolenc-Voljc M. Glivične kožne bolezni. In: Kansky A, Miljković J, ed. *Glivične kožne bolezni*. 2nd ed. Ljubljana: Združenje slovenskih dermatovenerologov; 2009; 73-90.



6. Kelly BP. Superficial fungal infections. *Pediatr Rev* 2012; 33: e22-37.
7. Gupta AK. Systemic antifungal agents. In: Wolverton SE, ed. *Systemic antifungal agents*. 3rd ed. London: Elsevier Health Sciences; 2012; 98-120.
8. Phillips RM, Rosen M. Topical antifungal agents. In: Wolverton SE, ed. *Topical antifungal agents*. 3rd ed. London: Elsevier Health Sciences; 2012; 460-472.
9. Gubbins PO, Anaissie EJ. Antifungal therapy. In: Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, ed. *Antifungal therapy*. 2nd ed. London: Elsevier Health Sciences; 2009; 165-193.
10. Palacia A, Garau M, Gonzalez-Escalada A, Calvo T. Trends in the treatment of dermatophytosis. In: Kushwaha RKS, Guarro J, ed. *Trends in the treatment of dermatophytosis*. 1st ed. Bilbao: Revista Iberoamericana de Micología; 2000; 148-158.
11. Krka. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Daktarin [www.cbz.si](http://www.cbz.si). Dostopano: 29-3-2014.
12. Nolting S, Brautigam M. Clinical relevance of the antibacterial activity of terbinafine: a contralateral comparison between 1% terbinafine cream and 0.1% gentamicin sulphate cream in pyoderma. *Br J Dermatol* 1992; 126 Suppl 39: 56-60.
13. Lek. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Exoderil. [www.cbz.si](http://www.cbz.si). Dostopano: 29-3-2014.
14. Crawford F, Hollis S. Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD001434.
15. Hart R, Bell-Syer SE, Crawford F, Torgerson DJ, Young P, Russell I. Systematic review of topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the feet. *BMJ* 1999; 319: 79-82.
16. Rotta I, Otuki MF, Sanches AC, Correr CJ. Efficacy of topical antifungal drugs in different dermatomycoses: a systematic review with meta-analysis. *Rev Assoc Med Bras* 2012; 58: 308-318.
17. Rotta I, Ziegelmann PK, Otuki MF, Riveros BS, Bernardo NL, Correr CJ. Efficacy of topical antifungals in the treatment of dermatophytosis: a mixed-treatment comparison meta-analysis involving 14 treatments. *JAMA Dermatol* 2013; 149: 341-349.
18. Schafer-Korting M, Schoellmann C, Korting HC. Fungicidal activity plus reservoir effect allow short treatment courses with terbinafine in tinea pedis. *Skin Pharmacol Physiol* 2008; 21: 203-210.
19. Del Rosso JQ, Kircik LH. Optimizing topical antifungal therapy for superficial cutaneous fungal infections: focus on topical naftifine for cutaneous dermatophytosis. *J Drugs Dermatol* 2013; 12: s165-171.
20. McClellan KJ, Wiseman LR, Markham A. Terbinafine. An update of its use in superficial mycoses. *Drugs* 1999; 58: 179-202.
21. Newland JG, Abdel-Rahman SM. Update on terbinafine with a focus on dermatomycoses. *Clin Cosmetol Invest Dermatol* 2009; 2: 49-63.
22. Kakourou T, Uksal U. Guidelines for the management of tinea capitis in children. *Pediatr Dermatol* 2010; 27: 226-228.
23. Lek. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Flukonazol Lek. [www.cbz.si](http://www.cbz.si). Dostopano: 19-3-2014.
24. Novartis. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lamisil. [www.cbz.si](http://www.cbz.si). Dostopano: 19-3-2014.
25. Johnson & Johnson. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Sporanox. [www.cbz.si](http://www.cbz.si). Dostopano: 19-3-2014.
26. Elewski B, Tavakkol A. Safety and tolerability of oral antifungal agents in the treatment of fungal nail disease: a proven reality. *Ther Clin Risk Manag* 2005; 1: 299-306.
27. Garcia Rodriguez LA, Duque A, Castellsague J, Perez-Gutthann S, Stricker BH. A cohort study on the risk of acute liver injury among users of ketoconazole and other antifungal drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 847-852.
28. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Use of long-term, high-dose Diflucan (fluconazole) during pregnancy may be associated with birth defects in infants. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm266030.htm>. Dostopano: 10-3-2014.
29. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Clinical Knowledge Summaries. <http://cks.nice.org.uk/search?q=fungal>. Dostopano: 15-3-2014.
30. Alley MR, Baker SJ, Beutner KR, Plattner J. Recent progress on the topical therapy of onychomycosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2007; 16: 157-167.
31. de Berker D. Clinical practice. Fungal nail disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 2108-2116.
32. Seebacher C, Brasch J, Abeck D, Cornely O, Effendy I, Ginter-Hanselmayer G et al. Onychomycosis. *Mycoses* 2007; 50: 321-327.
33. Roberts DT, Taylor WD, Boyle J. Guidelines for treatment of onychomycosis. *Br J Dermatol* 2003; 148: 402-410.
34. Lecha M, Effendy I, Feuilhade de Chauvin M, Di Chiacchio N, Baran R. Treatment options—development of consensus guidelines. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19 Suppl 1: 25-33.
35. Torkar A, Kristl J, Murdan S. Novosti o dostavljanju učinkovin v nohte. *Farm Vestn* 2007; 58: 15-20.
36. Grover C, Khurana A. An update on treatment of onychomycosis. *Mycoses* 2012; 55: 541-551.
37. Elkeeb R, AliKhan A, Elkeeb L, Hui X, Maibach HI. Transungual drug delivery: current status. *Int J Pharm* 2010; 384: 1-8.
38. Strickler A. Tinea capitis; its treatment with special iodine and dilute acetic acid. *J Am Med Assoc* 1946; 132: 65.
39. Martinez-Rossi NM, Persinoti GF, Peres NT, Rossi A. Role of pH in the pathogenesis of dermatomycoses. *Mycoses* 2012; 55: 381-387.
40. Peres NT, Maranhao FC, Rossi A, Martinez-Rossi NM. Dermatophytes: host-pathogen interaction and antifungal resistance. *An Bras Dermatol* 2010; 85: 657-667.
41. Kunert J. Physiology of keratinophilic fungi. In: Kushwaha RKS, Guarro J, ed. *Physiology of keratinophilic fungi*. 1st ed. Bilbao: Revista Iberoamericana de Micología; 2000.
42. Anacor. Tavorole (AN2690). <http://www.anacor.com/an2690.php>. Dostopano: 20-3-2014.
43. Gupta AK, Ryder JE, Johnson AM. Cumulative meta-analysis of systemic antifungal agents for the treatment of onychomycosis. *Br J Dermatol* 2004; 150: 537-544.

# NAJPOGOSTEJŠE KOŽNE TEŽAVE MAJHNIH OTROK

## THE MOST FREQUENT SKIN DISEASES OF SMALL CHILDREN

AVTOR / AUTHOR:

Mateja Lisjak, dr. med.,  
spec. dermatovenerolog

Zasebna ambulanta, Lili novy 34, 1000 Ljubljana, Slovenija

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: mateja.lisjak@guest.arnes.si

## 1 UVOD

Koža majhnih otrok, predvsem novorojenčkov in dojenčkov se razlikuje od kože adolescentov in odraslih, zato lahko kožne bolezni klinično potekajo drugače, nekatere kožne bolezni pa se pojavljajo le pri novorojenčkih in dojenčkih. Razlikuje se v sestavi, fizioloških procesih in imunskem odgovoru na različne dražljaje (1, 2, 3).

## 2 FIZIOLOŠKE POSEBNOSTI KOŽE NOVOROJENČKOV IN DOJENČKOV

Epidermis novorojenčkov in dojenčkov v prvih mesecih življenja je tanjši in medcelične vezi so rahlejšje, zato je povečano transepidermalno izhlapevanje vode in povečana

## POVZETEK

Koža majhnih otrok, predvsem novorojenčkov in dojenčkov se razlikuje v sestavi, fizioloških procesih in imunskem odzivu od kože adolescentov in odraslih oseb, zato se klinična slika in potek kožnih bolezni lahko razlikujeta, nekatere kožne bolezni pa se pojavljajo le pri novorojenčkih in dojenčkih. Posebna skrb je potrebna pri zdravljenju in nanašanju različnih učinkovin na kožo, saj se lahko zaradi povečane absorpcije razvijejo sistemski neželeni učinki. Pri novorojenčkih se v prvih dneh ali tednih po rojstvu lahko pojavijo benigne kožne spremembe, ki so večinoma prehodnega značaja in ne potrebujejo posebnega zdravljenja ter jih je potrebno prepoznati in razlikovati od resnejših kožnih obolenj. Opisani so tudi različni vzroki nastanka pleničnega izpuščaja in možni načini zdravljenja. Najpogostejša kožna bolezen v otroški dobi je atopični dermatitis, ki ga je včasih pri majhnih otrocih klinično težko razlikovati od seborejičnega dermatitisa. Med virusnimi okužbami so opisane tudi virusne bradavice, ki se razvijejo zaradi okužbe povrhnjice kože z humanimi papiloma virusi, predvsem s fenotipom 1, 2 in 4 ter možni načini njihovega učinkovitega zdravljenja. V članku so opisane najpogostejše kožne bolezni, okužbe kože in kožne manifestacije sistemskih okužb pri majhnih otrocih ter optimalno zdravljenje.

## KLJUČNE BESEDE:

fiziologija otroške kože, kožne bolezni majhnih otrok, prehodni izpuščaji novorojenčka, plenični izpuščaj, bradavice, okužbe otroške kože

## SUMMARY

The skin of small children, particularly newborns and infants, differs in structure, physiological processes and immune response from the skin of adolescents and adults, therefore the clinical findings and the course of the skin diseases may be different and some skin diseases may appear only in newborns and infants. Special care is needed in treatment and applying different substances on a child's skin, because increased absorption can lead to systemic side effects. In newborns different benign eruptions can appear in the first few days or weeks - they are often transient and need no treatment but must be properly recognized and differ-



entiated from potentially serious skin diseases. In the following article different etiologies of diaper rashes and possible ways of treatment are also described. The most frequent skin disease in childhood is atopic dermatitis which is sometimes difficult to differentiate from infant seborrheic dermatitis. Among viral infections viral warts are also described - they develop because of the infection of skin epidermis with human papiloma viruses, mostly fenotips 1, 2 and 4 and the possible ways of their successful treatment are described as well. In the following article the most frequent childhood skin diseases, skin infections and skin manifestations of systemic infections are also described as well as the optimal ways of their treatment.

#### KEY WORDS:

*Child skin physiology, skin diseases of small children, transient eruptions of the newborn, diaper rash, warts, child skin infections*

je absorpcija učinkovin, ki jih nanašamo na površino kože. Večje je tudi sorazmerje med površino kože in volumnom telesa, zaradi česar je potrebna previdnost pri nanašanju lokalnih zdravilnih pripravkov (npr. kortikosteroidnih krem), ki bi lahko povzročili sistemske neželene reakcije.

Koža novorojenčkov in dojenčkov tudi hitreje razvije mehurje in erozije v odgovor na različne dražljaje, npr. mikrobe, alergene ali mehanične poškodbe.

Žleze znojnice in lojnice še niso povsem razvite in so manj dejavne, zato so novorojenčki občutljivejši na povišano temperaturo.

Apokrine žleze ali dišavnice se razvijejo šele v puberteti.

V koži novorojenčkov in dojenčkov v prvih mesecih življenja je v melanocitih v bazalni plasti epidermisa tudi manj melanosomov. Melanosomi so intracitoplazemske vezikule, kjer se sintetizira kožni pigment melanin, služijo pa tudi za transport melanina pripadajočim keratinocitom. Koža dojenčkov je tako občutljivejša za škodljive vplive UV žarkov. Dojenčkov in majhnih otrok nikoli ne izpostavljamo neposrednemu vplivu sončnih žarkov.

Značilno za kožne bolezni novorojenčkov, dojenčkov in majhnih otrok je, da potekajo bolj *eksudativno*, bolj secerirajoče kot pri adolescentih in odraslih.

## 3 BENIGNE KOŽNE SPREMEMBE PREHODNEGA ZNAČAJA NOVOROJENČKOV

Običajno se pojavijo že v prvih dneh ali prvih tednih po rojstvu in novorojenčka ne ogrožajo. Potrebno jih je prepoznati in razlikovati od resnejših kožnih težav. Lahko povzročijo veliko zaskrbljenost pri mamah. Običajno spontano ali ob ustreznem zdravljenju izzvenijo v nekaj dneh ali tednih brez posledic (1, 2, 3).

### Hiperplazija lojnic

Pri približno polovici zdravih donošenih novorojenčkov so v prvih tednih vidne povečane lojnice kot drobne rumenkaste bunčice po obrazu. Razvijejo se zaradi stimulacije žlez lojnic s transplacentarno prenesenimi materinimi androgenimi hormoni. Klinično se jih lahko zamenja z miliji, kjer so bunčice čvrstejšee in bolj blede.

Zdravljenje ni potrebno, saj bunčice spontano izzvenijo najkasneje v nekaj tednih.

### Milia

Milija so drobne retencijske ciste v epidermisu, ki so vidne kot drobne, belkaste bunčice po obrazu, redkeje po trupu in okončinah. Pojavijo se lahko tudi na ustni sluznici. Možen vzrok nastanka milij na obrazu je porodna travma. Razvijejo se pri 40-50 % zdravih novorojencev.

Otroku ne povzročajo težav in izzvenijo spontano v nekaj tednih. V redkih primerih vztrajajo več mesecev. V tem primeru je potreben skrben pregled kože, saj so lahko pridružen znak nekaterih kožnih bolezni (npr. *buloznih epidermoliz*)

### Miliaria

Nastanejo zaradi pregretja otroka zaradi pretoplega in prevlažnega okolja ali pretoplih ali nepredušnih oblačil. Lahko nastanejo tudi zaradi pretirane uporabe mastnih negovalnih mazil in oljnih kopeli.

Miliarija predstavljajo zamašena izvodila žlez znojnic, kar se klinično kaže kot drobni mehurčki, napolnjeni z bistro vse-

bino (*miliaria cristallina*). Če je pridruženo tudi vnetje, so vidne rožnate bunčice z mehurčkom ali brez z značilno vneto okolišnjo kožo (*miliaria rubra*, slika 1)



Slika 1: *Miliaria rubra* (4)  
Figure 1: *Miliaria rubra* (4)

Zadostuje hlajenje otroka (obkladki, kopeli) in ukinitvev maslnih okluzivnih mazil in negovalnih olj. Otroka oblečemo v lažja oblačila.

### Acne infantum

V prvih tednih ali mesecih življenja se lahko pri dojenčku pojavijo akne kot posledica stimulacije žlez lojnic z materinimi transplacentalno prenesenimi in neonatalnimi endogenimi androgenimi hormoni. Možno je, da v razvoju infantilnih aken sodeluje tudi kolonizacija s kvasovko *Malassesia spp.*

Po licih in čelu so klinično vidni ogrci oz. komedoni, bunčice in pustule (gnojni mehurčki), redko ciste in nodusi (slika 2).



Slika 2: *Acne infantum* (4)  
Figure 2: *Acne infantum* (4)

Običajno spontano izzvenijo v nekaj tednih ali mesecih. V primeru, da perzistirajo po 1. letu starosti, je potreben pregled pri endokrinologu.

Običajno zadošča umivanje s toplo vodo in blagim milom. V primeru izrazitejšega vnetja napotimo otroka k dermatologu. Zdravimo z azelaično kislino v kremi ali 1 % raztopino klindamicina.

### Erythema toxicum neonatorum

V prvih dneh po rojstvu, redkeje do 3. tedna starosti se pri približno polovici zdravih novorojencev lahko pojavijo po obrazu, trupu in okončinah drobne bunčice in pustule z značilnim vnetnim kolobarjem, ki spontano izzvenijo v 5-7 dneh. Značilno je tudi, da koža dlani in podplatov ni nikoli prizadeta.

Vzrok za nastanek izpuščaja ni pojasnjen. Predvideva se, da verjetno nastane zaradi hipersenzitivnega odgovora kože na nek antigen iz okolja. Izpuščaj se včasih lahko ponavlja nekaj tednov.

Zdravljenje ni potrebno. Opravimo bris pustul, da izključimo bakterijski osteofolikulitis in neonatalno kandidozo.

## 4 PLENIČNI IZPUŠČAJ

Koža pod plenico se lahko vname zaradi različnih vzrokov (1, 2, 3, 4, 8, 9). S pojavom plenice za enkratno uporabo, še posebej z razvojem materialov, ki močneje vpijajo vlago, je število prizadetih malčkov sicer upadlo, vendar ostaja še precej otrok, ki imajo težave precej dolgo. Najpogostejši vzrok za vneto kožo pod plenico je draženje kože z izločki (urin, blato). Razvije se t.i. *iritativni dermatitis*. Koža je pordeela, otekla in rosi. Lahko je pokrita z mehurčki in erozijami. Značilno je, da koža ni vneto v kožnih gubah (slika 3).

Vlažno in toplo okolje pod plenici omogoča razrast glivic kvasovk iz rodu *Candida*, ki so lahko del normalne flore prebavnega trakta. Koža je vneto tudi v kožnih gubah in vidne so satelitske bunčice in pustule na okolišnji koži (slika 4). K razvoju opisane glivične okužbe prispeva uživanje antibiotikov in diareja.



Slika 3: Plenični izpuščaj (4)  
Figure 3: Diaper rash (4)



Slika 4: Kandidamicični dermatitis pod plenico (4)  
Figure 4: Candidiasis in the napkin area (4)

Koža pod plenico je lahko vnetja tudi zaradi bakterijske okužbe. Vnetja kože je pokrita z gnojnimi mehurčki, erozijami in krastami. Lahko se pojavi sočasno z bakterijsko okužbo žrela.

Seboroični dermatitis je lahko vzrok pleničnega izpuščaja. Pordela koža z rumenkastimi luskami je običajno vidna tudi po lasišču, obrazu, kožnih gubah in popku.

Redkeje je vzrok vnetja kože pod plenico pomanjkanje cinka.

Pri dedno predisponiranih dojenčkih je vnetje kože pod plenico lahko prva klinična manifestacija luskavice. Koža je pordela, zadebeljena in luščeča.

Zdravljenje pleničnega izpuščaja je zelo individualno in prilagojeno stopnji in razširjenosti vnetja. Ker je lahko koža pod plenico vnetja v okviru različnih kožnih bolezni, je potreben skrben pregled celotne kože otroka.

Ko je koža močno vnetja, rosi in je pokrita z erozijami, apliciramo obkladke s fiziološko raztopino do epitelizacije sprememb. Zaželeno je, da je otrok vsaj občasno brez plenice.

Koža nato lahko namažemo nekajkrat s šibkimi ali zmernopotentnimi lokalnimi kortikosteroidnimi kremami. Za zdravljenje majhnih otrok nikoli ne uporabljamo lokalnih kortikosteroidnih pripravkov z močnim delovanjem.

V primeru *kandidamicične* okužbe mažemo kožo z lokalnimi azolnimi antimikotiki, v primeru bakterijske okužbe zdravimo z lokalnimi antibiotiki (fusidna kislina). Čez noč kožo pod plenico zaščitimo z mehko cinkovo pasto. Zelo pomembna je tudi redna ustrezna nega kože.

V primeru zelo izraženega vnetja ali vnetja, ki je dogotrajnejše, je potreben pregled pri dermatologu.

## 5 ATOPIČNI DERMATITIS, DERMATITIS ATOPICA

Atopični dermatitis (AD) je kronična, ponavljajoča se, nealezljiva vnetna kožna bolezen, za katero je značilno hudo srbenje (4,5,6,7). Večina prizadetih otrok ima vse življenje, tudi v odrasli dobi občutljivo, suho in drobno luščečo kožo. Poleg družinskega nagnjenja k atopiji ima pomembno vlogo pri razvoju AD motena sinteza beljakovine filagrin, pomembne sestavine rožene ovojnice korneocitov in motena sinteza ceramidov, pomembne sestavine dvojslojne lipidne ovojnice v roženi plasti epidermisa. Tako je olajšan vdor mikrobov, alergenom in drugim dražečim snovem iz okolja v kožo. Povečano je tudi transepidermalno izhlapevanje vode. Pri 10 % bolnikov z AD ne ugotovimo alergij.

Do prvega leta starosti se sprožilni alergeni nahajajo predvsem v hrani (kravje mleko, jajce, soja, pšenica, arašidi, citrusi idr.), po prvem letu pa se jim pridružijo še inhalatorni alergeni (pršica v hišnem prahu, mačja dlaka, pasji epitel, pelodi trav, dreves in plevelov, perje idr.)

Preobčutljivost po prvem tipu potrdimo z vbodnim testiranjem in dokazom IgE protiteles v krvi.

AD je najpogostejša kožna bolezen v otroštvu. Prvi izbruh se v 50 % pojavi v prvem letu starosti, najpogosteje v tretjem mesecu starosti. V 80 % se pojavi prvi izbruh do 5. leta starosti.



Slika 5: Atopični dermatitis pri dojenčkih  
Figure 5: Atopic dermatitis of infant children



Slika 6: Atopični dermatitis pri majhnih otrocih (4)  
Figure 6: Atopic dermatitis of small children (4)



Slika 7: Atopični dermatitis (4)  
Figure 7: Atopic dermatitis (4)

Izbruh lahko povzroči stik z alergenom, okužba, psihična stiska, nespecifično draženje kože s sintetičnimi ali volnenimi oblačili ter potenje. Izbruh lahko sprožijo tudi ostanki pralnih praškov in mehčalcev na perilu.

Ob izbruhih se pri dojenčkih po ličkih pojavijo žarišča pordele vnete kože, ki rosi. Kasneje se lahko pojavijo tudi buncice in drobni mehurčki (slika 5). Spremembe so precej eksudativne (secernirajoče) in simetrično razporejene po koži. Izpuščaj se lahko razširi na lasišče, iztezne predele zgornjih okončin in trup. Značilno je, da ni prizadeta koža pot plenico, v popku in v kožnih gubah v primerjavi s *seboroičnim dermatitisom*. Otrok se intenzivno praska, joka in je razdražen ter slabo spi. Včasih so vidne tudi razpraskanine in znaki sekundarne bakterijske okužbe, gnojni mehurčki in kruste. Koža celega telesa je izrazito suha in drobno luščiča. V 50 % težave izzvenijo do tretjega leta starosti.

Pri majhnih otrocih v predšolski dobi spremembe niso več tako secernirajoče, temveč bolj suhe (slika 6). Tipično so prizadeti hrbtni deli zapestij, gležnjevi rok in nog ter upogibne strani komolcev (slika 7) in kolen. Na omenjenih mestih so ob izbruhih vidna žarišča pordele, vnete kože z buncicami in razpraskaninami. Zaradi praskanja lahko postane koža na teh mestih zadebeljena s poudarjeno kožno risbo (*lihenificirana*).

Potek bolezni je nepredvidljiv. Približno pri 20-30% bolnikov bolezen vztraja tudi v puberteti ali preide v astmo oz. seneni nahod.

Osnova preventivnega zdravljenja je vztrajno obnavljanje kožne pregrade z ustreznimi negovalnimi mazili. Odsvetuje se pretirano vsakodnevno miljenje (le kožne gube) in uporaba tekočih mil. Svetuje se trdo otroško milo, sintetični detergenti in olja za tuširanje brez dišav. Občasno se svetujejo oljne kopeli, vendar le, ko koža ni vneta. Za pranje se svetujejo blaga pralna sredstva in dvojno izplakovanje.

Potrebno je izogibanje alergenom, če se dokaže preobčutljivost in drugim sprožilnim dejavnikom.

Izbruhe zdravimo z lokalnimi pripravki kortikosteroidov s šibkim ali zmernim delovanjem (pri otrocih nikoli ne uporabljamo lokalnih kortikosteroidov z močnim delovanjem) ali inhibitorji kalcinevrina (pimecrolimus, tacrolimus). Za zmanjšanje srbenja predpišemo sistemski antihistaminik. V primeru neuspelega lokalnega zdravljenja zdravimo sistemsko.

**Juvenilna palmoplantarna dermatitoza** se razvije pri majhnih otrocih, najpogosteje okoli 5. leta starosti in pogosteje pri atopikih pozimi zaradi draženja vlažnih nogavičk



oz. rokavičk. Neredko se zamenja za glivično okužbo in nepravilno zdravi. Značilna je pordela, razpokana in luščiča koža po prstih nog oz. rok (slika 8).



*Slika 8: Juvenilna palmoplantarna dermatitoza (4)*  
*Figure 8: Juvenile palmoplantar dermatosis (4)*

Potrebno je poskrbeti za suhe nogavičke oz. rokavičke in redno mazanje z negovalno kremo. V primeru vnetja nekaj dni mažemo z lokalnimi kortikosteroidi ali pimecrolimusom.

### ALI STE VEDELI?

- Klinični potek kožnih bolezni se pri majhnih otrocih lahko razlikuje od poteka pri odraslih osebah in adolescentih, nekatere kožne bolezni pa se pojavljajo le pri novorojenčkih in dojenčkih. Pri novorojenčkih se v prvih dneh ali tednih po rojstvu neredko pojavijo kožne spremembe, ki so večinoma benigne narave in prehodnega značaja ter ne potrebujejo posebnega zdravljenja, potrebno pa jih je prepoznati in razlikovati od resnejših obolenj.
- Posebna skrbnost je potrebna pri nanašanju lokalnih zdravilnih učinkovin na kožo majhnih otrok. Zaradi relativno večje površine kože v primerjavi s telesno maso in povečane absorpcije je večja verjetnost sistemskih neželenih učinkov. Za zdravljenje majhnih otrok uporabljamo le lokalne pripravke kortikosteroidov s šibkim in zmerno močnim delovanjem. Lokalnih pripravkov s salicilno kislino ne uporabljamo pri otrocih, mlajših od dveh let.
- Plenični izpuščaj nastane zaradi različnih vzrokov, zato je tudi zdravljenje individualno. Najpogostejši vzrok vnetja kože pod plenico je draženje z izločki, manj pogostejše so okužbe in druge kožne bolezni.

## 6 SEBOROJČNI DERMATITIS OTROK, DERMATITIS SEBORRHOICA INFANTUM

Klinično je lahko podoben atopičnemu dermatitisu. Pojavi se običajno prej, večinoma okoli 3. tedna življenja in otrok se navadno ne praska izrazito in ni razdražen. Koža je manj pordela kot pri AD in pokrita z rumenkastimi luskami. Žarišča so po lasišču, obrazu, prsnem košu, v kožnih gubah, popku in pod plenico (slika9).



*Slika 9: Seboroični dermatitis (4)*  
*Figure 9: Seborrheic dermatitis (4)*

Nastane zaradi povečanega delovanja lojnic zaradi transplacentarno prenesenih maternih androgenih hormonov in prisotnosti lipofilnih glivic kvasovk *Malssezia sp.*

Izpuščaj zdravimo z lokalnimi azolnimi antimikotiki. Debele luske na lasišču (temenca) odstranjujemo z indiferentnimi mazili. Salicilne kisline ne nanašamo otrokom, mlajšim od dveh let starosti zaradi povečane absorpcije in možnih sistemskih učinkov.

## 7 OKUŽBE KOŽE

### 7.1 VIRUSNE OKUŽBE

#### Bradavice, Verrucae

Bradavice so posledica virusne okužbe povrhnjice kože s humanimi papiloma virusi (HPV), kamor vstopijo prek majhnih poškodb (2, 3, 4, 5, 6, 7). Prenašajo se z neposrednim stikom in z okuženimi predmeti, lahko pa prenašamo okužbo tudi s praskanjem z enega dela telesa na drugega.





Slika 10: Navadna bradavica (4)

Figure 10: Common wart (4)



Slika 11: Ploščate bradavice (4)

Figure 11: Plane warts (4)



Slika 12: Nitasta (filiformna) bradavica (4)

Figure 12: Filiform wart (4)

Bradavice so ena najpogostejših kožnih okužb oz. kožnih obolenj na splošno. Najpogosteje se pojavijo pri otrocih in mladostnikih.

Na koži se lahko pojavijo v različnih oblikah. Na rokah se običajno razvijejo t.i. navadne bradavice (vulgarne bradavice) v obliki keratotičnih in luščočih buncic (papul, slika 10). Če so locirane v obnohtju, so lahko zelo boleče

Na podplatu se razvijejo t.i. plantarne bradavice, ki lahko povzročajo bolečine pri hoji in so včasih zelo obširne in trdovratne za zdravljenje.

Na obrazu, redkeje na hrbtišču rok se lahko pojavijo ploščate bradavice v obliki ploščatih buncic svetlo rjave barve ali barve okolišnje kože (slika 11).

Na obrazu se lahko pojavijo tudi nitaste (*filiformne*) bradavice, predvsem na nosu, vekah in ustnicah (slika 12).

Bradavice lahko pri zdravih otrocih tudi spontano regresirajo. Približno dve tretjini bradavic spontano izzveni znotraj dveh let. Otrokov imunski odgovor ima pomembno vlogo pri ozdravitvi bradavice, zato ni pričakovati spontane regresije pri imunsko oslabljenih otrocih.

Najpogosteje zdravimo bradavice s *krijoterapijo* s tekočim dušikom, ki povzroči omrzlino okuženih celic in neprecizno stimulacijo imunskega sistema.

Bradavice lahko zdravimo tudi s keratolitikami, ki zmečajo in odluščijo poroženo plast, npr. 15-20 % salicilno kislino v ustrezni podlagi, npr. belem vazelinu. Dodatno se uporabljajo še različne kopeli in okluzije.

V trdovratnejših primerih je uspešno zdravljenje z lokalnim citostatikom 5-fluorouracilom v kombinaciji s keratolitikami.

Kirurško zdravljenje se opušta.

Na obrazu se izogibamo agresivnemu zdravljenju ploščatih bradavic, ker bi lahko povzročilo nastanek brazgotin, zato zdravimo z 2-5 % salicilno kislino v ustrezni podlagi ali z 0,025-0,05 % tretioninom v kremi ali gelu.

Kadar so bradavice zelo odporne na zdravljenje, je potreben pregled pri dermatologu, da izključi morebitne kožne tumorje.

### Moluska, *Mollusca contagiosa*

Povzročajo jih dermatotropni *virus Molluscum contagiosum* (2, 3, 4, 5, 6, 7). Najpogosteje se pojavijo pri otrocih med 3. in 10. letom starosti. Prenašajo se z neposrednim dotikom in praskanjem. Kažejo se v obliki rožnatih ali voščenenih buncic, ki so centralno nekoliko ugreznjene, najpogosteje na obrazu, v pazduhah in dimljah (slika 13). Pri otrocih z atopičnim dermatitisom in imunsko oslabljenih otrocih so lahko zelo razširjene.



**ALI STE VEDELI?**

- Najpogostejša kožna bolezen majhnih otrok je atopični dermatitis. Poleg atopije (nagnjenosti k alergijam po I. tipu) pripomore k razvoju atopičnega dermatitisa motena sinteza beljakovine filagrin, pomembne sestavine rožene ovojnice korneocitov ter ceramidov, ki sestavljajo dvoslojno lipidno ovojnico v roženi plasti epidermisa. Poleg izogibanja alergenom in drugim sprožilnim dejavnikom lahko z ustrezno redno nego kože, ki obnavlja zaščitno kožno pregrado zmanjšamo število izbruhov oz. poslabšanj atopičnega dermatitisa.
- Virusne bradavice so posledica okužbe povrhnjice kože s humanimi papiloma virusi in so prenosljive. Pri zdravih otrocih lahko spontano regresirajo. Najpogosteje jih zdravimo s krioterapijo in keratolitiki.
- Mikrosporijo lahko prenašajo tudi na videz zdrave mačke in psi, zato je potreben pregled živali pri veterinarju. Med zdravljenjem je potrebno dosledno pokrivanje žarišč na koži. Odsvetuje se udeležba pri telesni vzgoji, skupinskih športih in plavanje v bazenu do prvega negativnega mikološkega izvida.

Možna je spontana regresija znotraj nekaj tednov oz. mesecev.

Zdravimo najpogosteje z *ekskohleacijo* po predhodnem nanosu lokalnega anestetika v kremi ali z blago *krioterapijo*.

Lahko zdravimo tudi z raztopino 5% kalijevega hidroksida, ki povzroči razkroj okuženih celic in stimulira imunski odziv. Uporablja se do vnetnega odziva oz. najdlje 14 dni.



Slika 13: Moluska (4)  
Figure 13: Mollusca (4)

## Okužba z virusom Herpes simplex Herpetični gingivostomatitis, Gingivostomatitis herpeticus

Ob primarni okužbi z *virusom Herpes simplex 1 (HSV 1)* v otroštvu se lahko razvije *herpetični gingivostomatitis* (1, 4, 5). Otrok se okuži od drugega otroka v vrtcu, bratca, sestrice ali odrasle osebe s herpetičnim izpuščajem.

Po približno 2-7 dneh po primarni okužbi otrok začne odklanjati hrano, se slini in joka. Na ustni sluznici se pojavijo drobni mehurčki in zelo boleče drobne erozije, pokrite z rumenkasti oblogami, ki se lahko razširijo na ustnice in okolišnje kožo. Značilen je neprijeten zadah iz ust in povečane, boleče vratne bezgavke.

Če otrok sesa prst, se okužba lahko prenese na obnohtje, ki postane pordelo in posuto z mehurčki.

Bolezen ima običajno dobro prognozo in spontano izzveni v 1-2 tednih. Pri otrocih, ki ne bolehajo za kakšno pridruženo boleznijo zadošča izpiranje ust s kamilicami ali lokalnim antiseptikom.

Otrok naj uživa dovolj tekočine in lažjo, tekočo hrano. Včasih predpišemo lokalni anestetik.

V težjih primerih in ob sistemski prizadetosti je potrebna hospitalizacija in sistemsko zdravljenje z aciklovirjem.

Ker se okužba širi kapljično, lahko nastanejo manjše epidemije znotraj jasli in vrtcev.

## Norice, Varicella

Norice so posledica primarne okužbe z *Varicella Zoster virusom* in so precej pogoste med otroci do 10. leta starosti. Virus se prenaša kapljično in s stikom z mehurčkom. Po inkubaciji 2-3 tedne, otrok dobi vročino, se slabo počuti in ima blago vnetje očesnih veznic in dihal. Izpuščaj se najpogosteje najprej pojavi na obrazu in v lasišču, kasneje lahko tudi drugje po telesu. Značilne so rdeče makule in mehurčki, ki močno srbijo in se po nekaj dneh posušijo. Krastice odpadejo v nekaj tednih. Značilno so povečane bezgavke v zatilju.

Otrok je kužen 1-2 dni pred pojavom izpuščaja in dokler se mehurčki ne posušijo.

Pomembno je, da se otrok čim manj praska, da ne pride do sekundarne bakterijske okužbe in posledično do atrofičnih brazgotin.

Potreben je počitek in dovolj tekočine.

Srbenje zmanjšamo s sistemskimi antihistaminiki. Na kožo lahko naneseemo cinkov tekoči puder ter raztopine ali kreme z antipruritikom, npr. 1-5 % mentolom.

V primeru sekundarne okužbe zdravimo z antibiotičnimi kremami.

V težjih primerih se predpiše aciklovir sistemsko. V primeru težjega poteka je potrebno otroka napotiti k infektologu.

### Gianotti-Crostijev sindrom, Acrodermatitis papulosa infantum

Ob prebolevanju različnih virusnih obolenj dihal, okužbe z Epstein-Barr virusom, redkeje virusov hepatitisa A, B in C ter enterovirusov se lahko na koži majhnih otrok pojavi izpuščaj (2, 3, 4, 5), ki ni odraz delovanja specifičnega povzročitelja, temveč imunskega odgovora na okužbo (**parainfekcijski izpuščaj**).

Po koži so vidne drobne rožnate bunčice in vezikule, predvsem po obrazu, glutealno in po izteznih delih okončin, ki le rahlo srbijo. Izpuščaj je nenevaren in običajno spontano izzveni v 1 mesecu, redko perzistira do 6 mesecev. V primeru izrazitejšega srbenja zdravimo s sistemskimi antihistaminiki in lokalnimi kortikosteroidnimi pripravki ob zdravljenju sočasne okužbe.

## 7.2 BAKTERIJSKE OKUŽBE KOŽE - Piodermije

Otrokova koža se kontaminira z mikrobi že v porodnem kanalu, zato imamo vse življenje na koži prisotno določeno količino rezidentnih nepatogenih mikrobov, ki ščitijo kožo pred okužbo s patogenimi mikroorganizmi.

Okužbe kože povzročajo *piogene bakterije*, ki povzročajo gnojenje, zato jih imenujemo *piodermije* kože (2, 4, 5, 6, 7).

Najpogostejša povzročitelja sta zlati stafilokok (*Staphylococcus aureus*) in *betahemolitični streptokok skupine A (piogeni streptokok)*, ki se običajno nahaja v nosu, žrelu in perianalno. Okužba se prenaša neposredno, z izločki, praskanjem ali brisačami.

### Impetigo, Impetigo contagiosa

Najpogostejše se pojavi pri otrocih v poletnih in jesenskih mesecih, lahko se pojavi tudi v preostalem delu leta. Pre-



Slika 14: Impetigo(4)

Figure 14: Impetigo (4)

naša se s kontaktom ali prek okuženih predmetov. Lahko se pojavi pri večjem številu družinskih članov ali večjem številu otrok v šoli ali vrtcu.

Običajno se na obrazu (širjenje nosnega izločka) ali kje drugje po koži pojavijo bistri ali gnojni mehurčki (slika 14), ki počijo in nastanejo zelenorjave ali rumenkaste kraste. Včasih je prisotno tudi sočasno vnetje z erozijami v koticnih ust (*angulus infectiosus oris*).

Regionalne bezgavke so lahko povečane.

Debele kraste zmečamo z oljnimi oblogami (npr. z oljnim oljem) in jih nato previdno mehansko odstranimo s pinčetami. Skozi kraste zdravilne učinkovine slabo prehajajo. Sveže mehurje odpremo s sterilnimi škarjami in apliciramo obkladke s fiziološko raztopino.

Zdravimo z lokalnimi antibiotiki v kremah (fusidna kislina, mupirocin). Sistemsko zdravimo le pri zelo obširnih oblikah, prizadetosti bezgavk in znakih sistemske okužbe.

### Perianalni streptokokni dermatitis, Dermatitis strept. perianalis

Pri majhnih otrocih, predvsem moškega spola, se lahko pojavi rdečina z bolečimi erozijami in ragadami perianalno. Prvi znak je običajno zadrževanje blata, saj je odvajanje precej boleče. Povzročitelj je *piogeni streptokok*, ki se je najverjetneje prenesel z rokami in praskanjem iz nosu.

Zdravimo z obkladki, lokalnim antibiotikom v kremi ter sistemsko s penicilinom v sirupu oz. tabletah 2-3 tedne.



### Ostiofolikulitis, Ostiofolliculitis

Značilni so drobni gnojni mehurčki (pustule) v predelu lasnih izvodil po okončinah, glutealno in pri majhnih otrocih lahko tudi po lasišču zaradi okužbe epidermalnega dela dlačnega mešička. Nastanek pospešuje povečano potenje, dolgotrajno sedenje, sladkorna bolezen in tesna oblačila.

Gnojne mehurčke odpremo s sterilno iglo ali vrhom skalpela in nato apliciramo antibiotično kremo ali antiseptično raztopino. Zelo redko je potrebno sistemsko zdravljenje.

### 7.3 GLIVIČNE OKUŽBE

Okužbe kože povzročajo *dermatofiti in kvasovke* (2, 3, 4, 5, 6).

Okužbe z *dermatofiti* imenujemo s skupnim imenom *tinea* in jih poimenujemo po lokalizaciji prizadetosti kože, npr. *tinea capitis, faciei, pedis, manus, inguinalis, unguium*.

Kožne spremembe pri otrocih povzročajo *dermatofiti* iz rodu *Microsporum, Trichophyton* in *Epidermophyton*. Prenašajo se z neposrednim stikom z okuženo osebo ali živaljo ali prek predmetov, kontaminiranih s kožnimi luski, npr. brisač, glavnikov ipd. Možne so okužbe v bazenih in skupinskih igrah. Za potrditev okužbe je potreben mikološki pregled. Lahko se okužijo tudi s stikom z okuženo zemljo.

Pri povrhnji obliki tinee (*tinea superficialis*) so na neporasli koži vidna rožnata žarišča s poudarjenim luščecim robom in svetlejšo notranjostjo žarišča zaradi imunske reakcije gostitelja.

Za okužbo lasišča so občutljivi predvsem majhni otroci, kjer lojnice še niso dejavne (fungistatično delovanje loja). V lasišču so vidna manjša rožnata žarišča z neenakomerno odlomljenimi lasmi nekaj mm nad površino kože.

V primeru nezdravljene povrhnje okužbe lasišča, slabše odpornosti ali agresivnejših povzročiteljev se lahko pojavi globoka okužba lasišča (*tinea profunda*) z močno vnetimi žarišči z iztekanjem gnoja.

V primeru manjših žarišč na neporasli koži običajni zadošča zdravljenje z lokalnimi antimikotiki v kremah 3-4 tedne oz. do negativnega mikološkega izvida, v primeru obširnejših žarišč zdravimo sistemsko. Okužbo lasišča vedno zdravimo sočasno sistemsko in lokalno. Pri tem lasišče otroka obrijemo, da ne spregledamo manjših žarišč in povzročimo ponovne okužbe.

### Mikrosporija, Microsporiasis

V toplejših mesecih je pogosta mikrosporija, ki jo povzroča okužba z glivico *Microsporum canis*. Vir okužbe so običajno potepuške mačke, manjkrat psi, lahko so tudi navidezno zdrave živali.

Po koži so vidna značilna rožnata žarišča s poudarjenim robom (slika 15). Pri majhni otrocih je vedno potrebno pregledati tudi lasišče.

V primeru manjšega števila manjših žarišč zadošča lokalno zdravljenje in dosledno pokrivanje žarišč. V primeru obsežnejših žarišč in ob okužbi lasišča predpišemo tudi sistemske antimikotike za vsaj 4 tedne oz. do prvega negativnega mikološkega izvida, nato še lokalno do 2. negativnega mikološkega izvida.

Odsvetuje se udeležba pri telesni vzgoji in vseh skupinskih športih ter plavanje v bazenih do prvega negativnega mikološkega izvida.

Potrebno je natančno pregledati vse družinske člane oz. otroke, s katerimi je bil okuženi v kontaktu ter opraviti pregled živali pri veterinarju.

Okužbe nohtov z *dermatofiti* (*onihomikoze*) so pri dojenčkih in majhnih otrocih redke. Če je prizadeta manjša površina nohta, zadošča lokalno zdravljenje, sicer je potrebno sistemsko zdravljenje z antimikotiki.

Okužbe s *kvasovkami* iz rodu *Candida*, predvsem *C. albicans* so pri dojenčkih pogoste. Dovzetnost poveča prebolevanje okužb in jemanje antibiotikov. Novorojenčki se



Slika 15: Mikrosporija (4)

Figure 15: Microsporiasis (4)

okužijo med porodom. Najpogosteje se okužbe s kvasovkami v prvih tednih kažejo v obliki *kandidamicetičnega stomatitis* (soor) in z vnetjem kože pod plenico. Vnete se lahko tudi kožne gube. Soor se kaže z belkastimi oblogami na pordeli ustni sluznici in sluznici jezika. Zdravimo z lokalnimi antimikotiki v suspenzijah, raztopinah ali gelu 10-14 dni. Prizadeto kožo zdravimo z azolnimi antimikotiki v kremah. V obširnejših primerih zdravimo sistemsko.

## 7.4 OKUŽBE S PARAZITI

### Naglavna ušivost, *Pediculosis capitis*

Povzročajo jo naglavna uš *Pediculus humanus*, ki se prenaša z osebnimi stiki, glavniki, pokrivali, brisačami in igračkami. Okuži se lahko tudi čisto lasišče in neredke so manjše epidemije v šolah in vrtcih. Bolj vidna od same uši so jajčeca (*gnide*), zlasti za uhlji. Ugrizi uši so srbeči. V lasišču vidimo srbeče bunčice, ki so pogosto razprskane, s pridruženno sekundarno bakterijsko okužbo.

Zdravilo izbora za naglavno uš je šampon z 1 % permetri-  
nom (2). Na voljo so tudi šamponi z oljnimi snovmi, ki uš zadušijo. Po umivanju je potrebno lase prečesati z gostim glavnikom. Za odstranjevanje gnid se svetuje tudi izpiranje lasišča z raztopino tople vode in kisa v razmerju 2:1.

Skrbno je potrebno pregledati vse osebe, ki so bile v stiku z okuženim, predmete pa oprati, razkužiti oz. prezračiti.

### Garje, *Scabies*

Povzročajo jih pršica *Sarcoptes scabiei var. hom.* Okužba se prenaša z osebnim stikom, ležanjem v skupni postelji, odevami ali oblačili. Inkubacijska doba je ob primarni okužbi 3-6 tednov, ob ponovni okužbi pa 24 ur. Značilno je srbe-



Slika 16: Garje (4)  
Figure 16: Scabies (4)

nje, ki se močno okrepi v toplem okolju, predvsem ponoči v postelji.

Po koži so vidni nekaj mm dolgi rdečerjavi rovčki in bunčice, predvsem med prsti rok, upogibnih straneh zapestij (slika 16) in komolcev, po sprednji pazdušni gubi, okoli pasu popka, okoli prsnih bradavic, po gluteusih, stegnih, gležnjih in pri fantih tudi po spolovilu. Pri dojenčkih in majhnih otrocih se lahko pojavi izpuščaj tudi po obrazu, dlaneh in podplatih.

Nekaj tednov po uspešnem zdravljenju se lahko pri manjših otrocih pojavijo večje bunčice ali vozlički v pazduhah, dimljah in spolovilu, ki so verjetno odraz imunske reakcije na antigene razpadlih parazitov.

V primeru predhodnega mazanja z lokalnimi kortikosteroidi zaradi suma na atopijo je lahko klinična slika zabrisana, zato je smiselno ob srbeči otroški koži pomisliti tudi na garje.

Zdravimo sočasno vse družinske člane oz. osebe, ki so bile z okuženim v kontaktu. Majhne otroke mažemo tudi po obrazu in glavi.

Pri majhnih otrocih zdravimo z 6 % salicilnim vazelinom in 5 % permetrinom. Pri dojenčkih, mlajših od enega leta je primerna le 2,5 % permetrin krema (2). Ob tem se je potrebno skopati, zamenjati posteljnino, razkužiti oz. prezračiti okužene predmete, saj pršica ne preživi brez hrane več kot nekaj dni.

## 8 SKLEP

Ker nežna koža majhnih otrok še ni povsem razvita, je potek kožnih bolezni nekoliko drugačen kot pri adolescentih in odraslih. Potreben je skrben pregled celotne kože otroka in podrobna družinska anamneza. Ob nanašanju različnih zdravnih učinkovin na površino kože moramo vedno pomisliti na potencialne sistemske stranske učinke zaradi povečane absorpcije in penetracije.



# 9 LITERATURA

1. Cohen B. *Pediatric Dermatology*. Elsevier Mosby, Philadelphia, USA, 2005.
2. Dragoš V. *Osnove otroške dermatologije za pediatre: zbornik tečaja*. Dermatovenerološka klinika, Ljubljana, 2010.
3. Kansky A. *idr. Kožne in spolne bolezni*. ZSD, Ljubljana, 2002.
4. Lisjak M. *Uporabna dermatologija*. Chiara, Ljubljana, 2013.
5. Braun FO *idr. Dermatology*. 3. izdaja. Springer, Berlin, 2010.
6. Bologna JL *idr. Dermatology* 5. izdaja. Mosby Elsevier, Philadelphia, 2007.
7. Sterry W, Paus R, Burgdorf W. *Dermatology* 6. izdaja. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2006.
8. Murat-Susič S, Husan K. *Differential diagnosis of skin lesions in the diaper area*. *Acta Dermatovenerol Croat* 2007; 15(2): 108-12.
9. Ravanfar P, Wallace J *Diaper dermatitis: a review and update*. *Curr Opin Pediatr* 2012; 24(4): 472-9.
10. *Clinicalkey*, [http://www.clinicalkey.com/zadnji\\_dostop](http://www.clinicalkey.com/zadnji_dostop) 24.3. 2014.

# SISTEMSKO ZDRAVLJENJE AKEN PRI MLADOSTNIKU IN MLADIH ODRASLIH

## SYSTEMIC TREATMENT OF ACNAE IN ADOLESCENTS AND YOUNG ADULTS

AVTOR / AUTHOR:

prim. Boris Kralj, dr. med.

*Ustanova*

*AKD, Ukmarjeva 4, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: boris.kralj@akd.si

## 1 UVOD

*Acne vulgaris* so bolezen pilosebacealne enote (dlačno – lojnična enota), na koži opažamo značilne spremembe, kot so komedoni, vnetne papule, pustule in nodusi, ciste in brazgotine. Prizadeneje predele kože obraza in prsnega koša. Akne se najpogosteje pojavijo v obdobju pubertete (1).

### POVZETEK

*Acne vulgaris* so bolezen mladostnikov in mladih odraslih. Kadar so močno izražene lahko vodijo v trajne posledice, kot so brazgotine in druge motnje na koži, mladostniki imajo lahko tudi psihološke težave in težave pri vzpostavljanju socialnih stikov. Sistemska terapija je pomembna tako za blažitev akutnih težav, kot tudi za preprečevanje kroničnih zapletov na koži ter psihičnih in socialnih stisk.

### KLJUČNE BESEDE:

*Acne vulgaris, lokalna in sistemska terapija, retinoidi, neželeni učinki*

### SUMMARY

*Acne vulgares* is a disease of adolescents and young adults, which when severe can produce scarring and permanent disfigurement of the skin. Systemic treatment is necessary to reduce acute symptoms as well as for prevention of chronic skin problems and psychological and social impairment in these patients.

### KEY WORDS:

*acne vulgares, topic and systemic therapy, retinoids, adverse effects*

Akne najpogosteje srečamo v starostnem obdobju med 15 in 17 let, pri 15 do 20 % obolelih govorimo o srednje težki in težki klinični sliki. Pojavljati se začnejo v zgodnji puberteti, ko nastopi prekomerna mastnost kože, tvorijo se komedoni, prisotni so vnetni procesi (2).

Ločimo več tipov aken:

- komedonske akne,
- papulopustulozne akne,
- nodularne konglobatne akne,
- ostale oblike aken.

**Komedonske akne:** to obliko aken opišemo kot nevnetne komedone s črnimi in belimi zaprtimi komedoni, običajno zajamejo sredinske predele obraza.

**Papulopustulozne akne:** za to obliko aken so značilne nevnetne in vnetne spremembe, ki obsegajo papule in pustule (do 5 mm premera), le-te lahko napredujejo v globoke pustule in noduse. V tem primeru so vnetne spremembe



dolgotrajne, v večini primerov trajajo več tednov, kar povzroči vnetni izgled kože.

**Nodularne - konglobatne akne:** Značilne kožne spremembe opišemo z več pojmi; kot manjše noduse opišemo kožne spremembe, ki merijo manj kot 5 mm v premeru, nodusi so kožne spremembe večje od 5 mm. Kadar so



Slika 1: Komedonske akne



Slika 2: Papulopustulozne akne



Slika 3: Nodularne – konglobatne akne

kožne spremembe večje od enega centimetra, govorimo o velikih nodusih. Pri tej obliki aken so prizadete velike površine kože. Konglobatne akne so boleče, spremljajo jih eksudativne spremembe kože, ki lahko povzročijo uničenje kože in podkožja. Akne konglobata najpogosteje prizadenejo kožo na zgornjem delu trupa, zgornjih delih zgornjih okončin, prizadeta je tudi koža obraza. Poleg komedonov, papul in nodusov pri bolnikih pogosto vidimo tudi globoke vnetne podkožne spremembe. Kadar se akne ne zdravijo pravočasno in pravilno, sledi faza brazgotinjenja.

**Ostale oblike aken** so manj pogoste: fulminantne akne (acne fulminans), gram negativni folikulitis, fulminantna rosacea (rosacea fulminans), mehanične akne, akne novorojenčkov, kronične - perzistentne akne (3).

## 2 PATOGENEZA AKEN

V patogenezi aken igra pomembno vlogo genetika. Predispozicijo za akne pri določenih posameznikih lahko vsaj delno razložimo tudi z genetsko komponento, ki so jo preučevali v več raziskavah, tako glede težavnosti aken kot glede sorodstvenih vezi. Obstaja več kandidatov za gene, ki so lahko povezane z aknami, vključno s polimorfizmi v TNF-alfa, IL-1 alfa, CYP1A1 med drugim (4, 5).

Omeniti velja štiri patogenetske mehanizme:

- produkcija sebuma,
- propionibacterium acne (*P. acne*), ki kolonizira folikle,
- sprememba procesa keratinizacije,
- sproščanje mediatorjev vnetja v kožo.

Najnovejše raziskave hkrati poudarjajo še vlogo lipidov v loju (sebumu). Nova spoznanja o patogenezi aken so bila objavljena v letu 2003 in kažejo, da imunološka in vnetna dogajanja, ki spominjajo na tip IV pozne preobčutljivostne reakcije, nastopijo še pred hiperkeratinizacijo (prekomerno poroženevanje kože). Pomembno vlogo naj bi igrali tudi CD4 limfociti, makrofagi in aktivacija citokinov. *P. acne* hkrati pospeši vnetno dogajanje, ker aktivira receptorje na membranah vnetnih celic. Proliferator peroksisomskega aktivirajočega receptorja regulira tvorbo sebuma (loja). Sebacealne žleze (lojne žleze) so neuroendokrini vnetni organ, ki usklajuje lokalni odgovor na stres. Androgeni imajo vpliv na folikularne korneocite. Oksidirani lipidi v sebumu lahko stimulirajo produkcijo vnetnih mediatorjev (4).



*P. acne* so prisotne v pilosebacealni enoti in igrajo pomembno vlogo pri nastanku aken, prekomerni tvorbi loja (sebuma) in nastanku komedonov (6).

## 3 KVALITETA ŽIVLJENJA IN AKNE

V ospredju problematike aken so vsekakor psihološki vplivi na posameznika, saj akne močno vplivajo na kvaliteto življenja. Akne prizadenejo najbolj vidne dele telesa - kožo in zelo pogosto najbolj izpostavljeni del - obraz. Mladostnik ali mlada odrasla oseba s težko obliko aken lahko kaže znake depresije, samomorilne težnje, anksioznost, psihosomatske simptome in sram.

Večkrat so prisotne težave v navezovanju stikov s sovrstniki, pri iskanju partnerja, pojavi se tako zahtevna socialna problematika, izolacija od družbe. Zaradi aken posamezniki navajajo tudi težave pri iskanju službe in zaposlovanju (2).

## 4 ZDRAVLJENJE AKEN

Zdravljenje je odvisno od oblike in izraženosti aken. Pred pričetkom zdravljenja niso potrebne dodatne preiskave in laboratorijske analize, razen pri tistih bolnikih, kjer je podan sum na hormonske motnje, kot je na primer motnja v delovanju ščitnice, ali hiperandrogene motnje (sindrom policističnih ovarijev).

### 4.1 ZDRAVLJENJE BLAGIH ALI ZMERNIH AKEN

**a) Lokalno zdravljenje blagih ali zmernih aken vključuje predvsem retinoide.** Le ti delujejo komedolitično, zmanjšajo nenormalne mitoze keratinocitov, hiperkeratinizacijo in vnetje. So terapija izbire pri komedonskih in vnetnih aknah.

Med opisanimi neželenimi učinki so lahko lokalna vnetja, draženje kože, preobčutljivost na svetlobo ter izrazito suha koža.

Med zdravila te skupine uvrščamo tretinoin, tezaroten in adapalen.

Zdravilo, ki ga v dermatologiji uporabljamo že dolga leta je **benzoilperoksid (benzoyl peroxide)**, ki deluje antibakterijsko, ne sodi med retinoide. Odstranjuje odmrle celice kože, odstranjuje odvečni loj in maščobo v foliklih, ter zmanjšuje vnetno dogajanje. Posebno učinkovit je v kombinaciji z antibiotičnimi losjoni ali kremami. V lekarnah je dostopen kot emulzija, gel ali krema v koncentracijah od 2,5 do 10 %. Med neželenimi učinki so opisani suha, luščiča in pordela koža, zato je priporočeno, da se koncentracija v pripravkih povečuje postopno, če s preparati nizke koncentracije ne dosežemo pravega učinka.

**Med lokalna antibakterijska sredstva uvrščamo še antibiotike v obliki dermalnih tekočin** ali krem, ki delujejo na *P. acne*. Najbolj znana sta eritromicin ter klindamicin (1). Kadar za zdravljenje aken uporabljamo lokalna antibiotična sredstva velja priporočilo, da jih vedno uporabljamo skupaj z enim od drugih preparatov, kot so na primer benzoilperoksid ali pa lokalni retinoidi. Pri uporabi takšne kombinacije bo učinek terapije boljši (7).

### b) Uporaba sistemskih antibiotikov pri zmernih aknah ali pri težki klinični sliki

Kadar je klinična slika močnejše izražena, kadar je močno prisotna vnetna reakcija, oziroma opazimo znake sekundarne okužbe, posežemo po sistemskih antibiotikih. V tem primeru so med najbolj ustreznimi antibiotiki, ki jih mora bolnik prejemati več tednov: doksiciklin (doxycycline) (odmerek 50 do 200 mg na dan), trimetoprim-sulfametoksazol (odmerek 80/400 mg na 12 do 24 ur) ter minociklin (minocycline) (odmerek 50 mg na 12 do 24 ur) (1). Prav tako med antibiotike izbora uvrščamo eritromicin in tetracikline (odmerek 500 do 1000 mg na dan), ter azitromicin v odmerku 250 mg na dan, trikrat tedensko.

Najpogostejši neželeni učinki tetraciklinov so gastrointestinalne motnje (slabost, ezofagitis), zato priporočamo, da se jemljejo po obroku, kožne reakcije (rdečica, srbež ali preobčutljivost na svetlobo), redko pa tudi vaginalna kandidiaza (8).

Minociklin je danes najpogosteje predpisan antibiotik za dolgotrajno zdravljenje aken. Žal pa je že opisana rezistenca *P. acne* pri dolgotrajni uporabi antibiotikov, ki vodi do ponovnega poslabšanja aken (9).

**c) Pri zdravljenju aken se pogosto uporablja tudi hormonska terapija.** Za mladostnice in mlade ženske uporabljamo hormonsko kontracepcijo, ki zmanjša sintezo androgenov. Tudi v tem primeru klinični odgovor pričaku-



jemo po dolgotrajni uporabi, v povprečju znaki izboljšanja nastopijo po štirih do šestih mesecih uporabe. Lahko jih uporabljamo v kombinaciji s ciproteron acetatom (cyproterone acetat) ali klormedin acetatom (chlormedine acetat), ki sodijo v skupino gestagenov z antiandrogenim in antigonadotropnim učinkom, le ti zmanjšujejo tvorbo loja - sebuma in komedonov (1).

Peroralni kontraceptivi te skupine torej zmanjšujejo prisotnost biološko aktivnega prostega testosterona, ovarijsko tvorbo androgenov, zavirajo ovulacijo, kar vse vodi do zmanjšanja produkcije loja - sebuma (9).

Neželeni učinki teh preparatov so redki, zajemajo pa občutek napetosti v prsih, glavobole, slabost, vmesne krvavitve, opisani so hepatotoksični učinki (8).

*Spironolakton* je antagonist aldosterona, ki ima blagi antiandrogeni učinek, predpišemo ga v odmerku 50-200 mg na dan. Tudi spironolakton zmanjšuje tvorbo loja - sebuma. Njegovo predpisovanje je omejeno zaradi neželenih učinkov, kot so hiperkaliemija, teratogenost in ginekomastija pri moškem in menstrualna disfunkcija pri ženski (1).

Med neželenimi učinki tega preparata so opisani še padeč krvnega tlaka - hipotenzija, ter občutek napetosti v prsih (8).

**d) Preostala zdravila:** Pri bolnikih s kongenitalno adrenalno hiperplazijo že standardno redno zdravljenje z nizkimi odmerki **sistemskih kortikosteroidov** lahko izboljša klinično sliko (9).

V sodobni dermatologiji tudi v zdravljenju aken zavzemajo posebno mesto **laserji**. Uporabljajo so infrardeči, »pulsed dye« laserji ter »intense pulse« laserji, ki delujejo protivnetno, običajno se uporabljajo le kratek čas (2).

## 4.2 ZDRAVLJENJE NAJTEŽJE KLINIČNE SLIKE AKEN: NODULARNE - KONGLOBATNE AKNE

**Peroralni izotretinoin:** Izotretinoin (13-cis retinojska kislina) je peroralni retinoid, ki je v Združenih državah Amerike odobren od leta 1982 za bolnike z težjo obliko aken, kot so, nodularna ali brazgotinska oblika aken, akne konglobata in fulminantne akne. V obdobju med leti 1992 do 2000 se je uporaba tega zdravila povečala za 250 % zaradi dokazane klinične učinkovitosti pri najtežji obliki ali pri ponavljajočih aknah ter dolgih obdobjih remisij, ki dosega 70-90 % (10).

Izotretinoin deluje preko zmanjšanja velikosti sebacealne žleze (lojno - znojna enota), zmanjšanjem tvorbe komedonov in zmanjšanjem kolonizacije s *P. acne* (1).

Izotretinoin predpisujemo v odmerkih med 0,5 do 1 mg/kg/dan. Največkrat pričnemo z nižjim odmerkom zdravila, kasneje pa odmerek povečamo na do 1mg/kg/dan, če ga bolnik dobro prenaša. Standardni kumulativni odmerek izotretinoina je med 120 in 150 mg/kg telesne teže. Akne se lahko ponovijo pri bolnikih v do 30 %, tveganje je večje, če bolnik ne prejema zdravila v priporočenem odmerku (10).

Med neželenimi učinki izotretinoina so najpogostejši:

**Depresivnost in suicidalnost**, kjer pa je potrebno pomisliti na morebitno ozadje težav. Ali gre dejansko za depresijo, ki je povezana s prejetjem ali pa nima depresija nobene povezave z prejetjem zdravila (11).

Zaključki številnih raziskav, ki so obravnavale to področje, so pokazali, da je verjetnost depresivnosti in suicidalnosti pri bolnikih, ki jemljejo izotretinoin, izjemno majhna. Tudi kadar se pojavijo znaki depresije, večinoma izzvenijo v zelo kratkem času (dva do sedem dni). Izotretinoin ima v telesu zelo kratko razpolovno dobo in se iz telesa povsem izloči v obdobju enega do dveh tednov. Tako težko povežemo klinično sliko depresije z jemanjem izotretinoina še več mesecev po končani terapiji. Večkrat bi lahko znake depresije povezali z neizpolnjenimi pričakovanji glede terapije ali drugih težav zaradi aken (spremenjen telesni izgled). Pogosto ima bolnik prevelika pričakovanja glede te terapije, lahko pa gre tudi za bolnike, ki imajo neprepoznane znake depresije že pred pričetkom jemanja izotretinoina (11).

Bolniki z nezdravljenimi aknami sodijo v skupino s povečanim tveganjem za razvoj depresije in suicidalnosti, zato potrebujejo posebno obravnavo že pred pričetkom zdravljenja z izotretinoinom ali drugimi sistemskimi oblikami zdravljenja, med samim zdravljenjem ali po njem, priporočamo obravnavo pri psihologu ali pri psihiatru (12).

**Vnetno obolenje prebavnega trakta:** Prvi podatki o povezavi vnetnih obolenj prebavnega trakta z izotretinoinom so se pojavili leta 2006. Zaključki številnih opravljenih raziskav so bili naslednji: tak neželeni učinek lahko pričakujemo po nekaterih raziskavah pri 1 bolniku na 10.000 zdravljenih, po drugih pa pri 1 na 2.977 zdravljenih, vsekakor pa je klinična slika večinoma blaga, kar izniči tveganje zaradi bra-

zgotin na koži, ki ostanejo po nezdravljeni težki klinični sliki aken (11).

**Teratogenost:** sodi med najbolj resne neželene učinke izotretinoina. Kadar nosečnica prejema izotretinoin pride do sponatnega splava v 50% nosečnosti, novorojenčki mamice, ki so prejemale izotretinoin v času nosečnosti, pa imajo v polovici primerov srčno-žilne ali kostne deformacije (13). Zato je izjemnega pomena, da mlade bolnice ustno in pisno obvestimo in poučimo o pomenu zanesljive kontracepcije v času pred in med zdravljenjem z izotretinoinom, v primeru, da do zanositve kljub vsemu pride, pa je potreben pravočasen posvet o morebitni prekinitvi nosečnosti (11).

**Zapleti na koži in sluznicah** so povezani z odmerki izotretinoina. Bolniki opisujejo izjemno suho kožo in sluznice, redko pa se pojavi vnetje očesne veznice - konjunktivitis ali vnetje ustnic in ustne sluznice (heilitis), ki je lahko tudi zaplet okužbe s *P. acnee*. V tem primeru predpišemo lokalne vlažilce kože in sluznic, v primeru vnetja tudi antibiotično zdravljenje (13).

**Med sistemski neželenimi učinki** so opisani glavobol, akutna rdečica, povišani jetrni testi, izpadanje las, srbečica, krvavitev iz nosu - epistaksa, ki pa se le redko pojavijo (13). Med zelo redkimi možnimi neželenimi učinki izotretinoina so še prekomerno izpadanje las - telogeni efluvium, bolečine v mišicah - mialgija, povišane vrednosti LDL holesterola, znižane vrednosti zaščitnega HDL holesterola, Forestierova bolezen ali difuzna skeletna hiperostoza, kalcinacije vezi, ki pa nastopijo le pri zelo visokih odmerkih zdravila (8).

Opisana je še benigna intrakranialna hipertenzija, ki je lahko neželeni učinek izotretinoina in se kaže kot glavobol. Tveganje za ta zaplet je večje, kadar bolnik prejema izotretinoin v kombinaciji z drugimi zdravili - največkrat v kombinaciji s tetraciklini, zato sočasno jemanje obeh zdravil odsvetujemo (9).

## 5 SKLEP

Sistemsko zdravljenje aken predstavlja pomembno terapevtsko možnost pri težkih oblikah aken, ki nezdravljenje vodijo v brazgotinjenje kože ter druge kožne spremembe

ter psihične zaplete (depresivnost, suicidalnost). Lečeči dermatolog mora upoštevati vse terapevtske možnosti, morebitne zaplete zdravljenja aken in neželene učinke uporabljenih zdravil. Izbrati je potrebno najbolj optimalno možnost za zdravljenje aken za določenega bolnika in se pri tem zavedati posledic nezdravljenih aken.

Danes se sodobne raziskave na področju zdravljenja aken usmerjajo na spoznanja patogeneze aken ter molekularnih raziskav bakterij *P. acne*. Razvijajo se nova zdravila, ki bi namesto lokalnih antibiotikov delovala na bazi antimikrobnih peptidov ali uporabe vakcin (12).

## 6 LITERATURA

1. Nguyen R, Su J. Treatment of acne vulgaris. *Pediatrics and child health*;2010:119-125.
2. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet* 2011; 379: 361-72.
3. Nast A, Dréno B, Bettoli V, Degitz K, Erdmann R, et al; European Dermatology Forum. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26 Suppl 1:1-29.
4. Thiboutot D, Gollnick H et al. New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. *J AM ACAD Dermatol* 2009; 60:S1-S44.
5. Fulton J, Elston DM. Acne vulgaris. *Medscape Reference* 2013 (<http://emedicine.medscape.com/article/1069804-overview>. Datum dostopa: April, 2014
6. Beylot C, Auffret N et al. *Propionibacterium acnes*: an update on its role in the pathogenesis of acne. *JEADV* 2014; 28: 271-278.
7. Simpson RC, Grindlay DJ, Williams HC. What's new in acne? An analysis of systemic reviews and clinically significant trials published in 2010-11. *Clinical and Experimental Dermatology* 2011; 36: 840-844.
8. Tripathi SV, Gustafsson CJ, Huang KE, Feldman SR. Side effects of common acne treatments. *Expert Opin Drug Saf* 2013; 12: 39-51.
9. Katsambas A, Papakonstantinou A. Acne: Systemic Treatment. *Clinics in Dermatology* 2004; 22: 412-418.
10. Newman M, Bowe W, Heughehaert C, Shalita A. Therapeutic Considerations for severe Nodular Acne. *Am J Clin Dermatol* 2011; 12(1): 7-14.
11. Wolverton S, Harper JC. Important Controversies Associated with Isotretinoin Therapy. *Am J Clin Dermatol* 2013; 14: 71-76.
12. Borovaya A, Olisova O, Ruzicka T, Sardy M. Does isotretinoin therapy of acne cure or cause depression? *International Journal of Dermatology* 2013; 52: 1040-1052.
13. Layton A. The use of isotretinoin in acne. *Dermato Endocrinology* 2009; 1:162-169.



# UČINKOVINE, KI VPLIVAJO NA TROMBOZO

## NEW DRUGS AFFECTING THROMBOSIS

AVTOR / AUTHOR:

izr. prof. Lucija Peterlin Mašič, mag. farm.

*Ustanova*

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,  
Katedra za farmacevtsko kemijo, Aškerčeva 7,  
1000 Ljubljana, Slovenija*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: lucija.peterlin@ffa.uni-lj.si

## 1 UVOD

Nepoškodovan srčnožilni sistem je nujen za preživetje organizma, zato so se razvili mehanizmi, ki preprečujejo izgubo krvi, kadar je prizadeta integriteta žilnega sistema. V normalnem stanju srčnožilnega sistema ima ključno vlogo pri vzdrževanju njegove integritete endotelij notranjosti žilnih sten in srca, ki je v stiku s krvjo. V primeru poškodbe žilne stene ali endotelijske plasti funkcijo vzdrževanja te integritete prevzame proces strjevanja krvi ali **hemostaza**. Normalen hemostatični odgovor temelji na interakciji stene krvne žile, krožečih trombocitov in koagulacijskih faktorjev. Posledica motenj v mehanizmih hemostaze je razvoj **tromboze**, pri kateri v poškodovani žili pride do zlepljanja trombocitov in tvorbe krvnih strdkov (1).

## POVZETEK

Arterijska in venska tromboza sta, v nasprotju s hemostazo, patološka procesa strjevanja krvi, kjer pride do nenadzorovane zamašitve arterije ali vene s krvnim strdkom. Zamašitev vene s strdkom lahko vodi do venske tromboze, zamašitev pljučne arterije pa do pljučne embolije. Pri venskih trombotičnih zapletih ima ključno vlogo koagulacija krvi in nastanek fibrina, zato so za zdravljenje najprimernejše anti-koagulacijske učinkovine. Vzrok arterijske tromboze je večinoma ruptura aterosklerotičnega plaka, ki vodi v poškodbo endotelija in posledično v patološko strjevanje krvi. Popolna ali delna zamašitev koronarne arterije lahko povzroči srčno kap, arterije v možganih možgansko kap ali arterije na periferiji periferno ishemijo. Pri zdravljenju arterijski trombotičnih zapletov večinoma uporabljamo antiagregatorne učinkovine, ki preprečujejo aktivacijo in agregacijo trombocitov, hkratna uporaba antikoagulacijskih učinkovin pa ima dokazano sinergistični učinek. Novejše antikoagulacijske učinkovine kot so peroralni direktni zaviralci trombina (dabigatran) in faktorja Xa (rivaroksaban, apiksaban, endoksaban) imajo številne prednosti pred klasičnimi antikoagulacijskimi učinkovinami, ki se v terapiji uporabljajo že več kot 60 let in dajejo potencial za izboljšano zdravljenje tromboemboličnih zapletov.

## KLJUČNE BESEDE:

*hemostaza, arterijska in venska tromboza, novejše peroralne antikoagulacijske učinkovine, antiagregatorne učinkovine*

## SUMMARY

Arterial and venous thrombosis are in contrast to haemostasis the pathological processes of the blood clotting leading to uncontrolled block of the artery or vein by a blood clot. Venous thrombosis comprises deep-vein thrombosis, which occurs most often in the large veins of the legs and pulmonary embolism when the clot blocks the blood flow in a pulmonary artery. Blood coagulation and the formation of fibrin have the key role in the pathogenesis of vein thrombosis; therefore anticoagulation therapy has become the primary management strategy for venous thrombosis. The primary trigger for arterial thrombosis is the rupture of an atheroscle-

rotic plaque, causing a complete or partial vessel occlusion. Most acute myocardial infarctions are caused by thrombosis developed on a coronary atherosclerotic plaque. In the treatment of arterial thrombotic complications antiaggregatory drugs are mainly used, which prevent the activation and aggregation of platelets, but simultaneous use of anticoagulants has shown a synergistic effect. Newer anticoagulants such as oral direct thrombin inhibitors (dabigatran etexilate) and factor Xa (rivaroxaban, apixaban, endoxaban) have many advantages over traditional anticoagulants, which are used in therapy for over 60 years and provide potential for improved treatment of thromboembolic complications.

**KEY WORDS:**

*haemostasis, arterial and venous thrombosis, novel oral anticoagulants, antiaggregatory drugs*

## 2 PRIMARNA IN SEKUNDARNA HEMOSTAZA

Hemostazo obsegajo **primarna in sekundarna hemostaza**, ki potekata hkrati in povezano ter vodita do nastanka stabilnega trombocitnega strdka, ter **fibrinoliza**, ki je proces resorpcije nastalega strdka.

### *Primarna hemostaza*

Primarna hemostaza vključuje adhezijo trombocitov na krvi izpostavljena subendotelijska kolagenska vlakna med poškodbo žilne stene (Adhezija, Slika 1). Adhezijo omogočajo interakcije med glikoproteinom VI na površini trombocitov s kolagenom in interakcije med glikoproteinom Ib-V-IX na trombocitih s von Willebrandovim faktorjem vezanim na kolagen. Ob tem procesu se sproščajo iz trombocitnih granul agonisti aktivacije trombocitov (ADP, serotonin, tromboksan  $A_2$ ), ki spremenijo obliko trombocitov in spremembo konformacije fibrinogeneskega receptorja (GPIIb/IIIa) na njihovi površini (Aktivacija, Slika 1), kar vodi v agregacijo trombocitov (Agregacija, Slika 1). Trombociti se med seboj povezujejo z interakcijo med divalentnim fibrinogenom in fibrinogenскими receptorji na posameznih trombocitih. Pri aktivaciji trombocitov pomaga tudi trombin, ki aktivira PAR1 in PAR4 receptorje na njihovi površini. Iz aktiviranih trom-

bocitov se sproščajo tudi derivati arahidonske kisline, ki še dodatno pospešijo proces aktivacije trombocitov ter mediatorji, ki povzročajo vazokonstrikcijo na mestu poškodbe. Trombocitni strdek, ki nastane v procesu primarne hemostaze, je nestabilen in krhek, zato sočasno z nastajanjem trombocitnega čepa v procesu sekundarne hemostaze nastaja fibrin, ki strdek dodatno ojača (2a, 3).

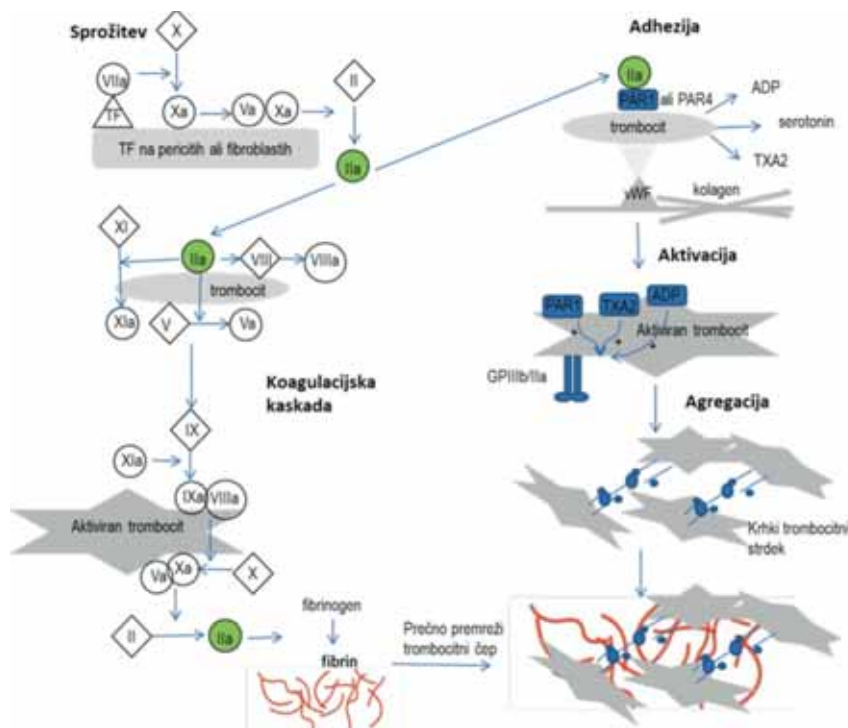
### *Sekundarna hemostaza*

Sekundarno hemostazo sproži interakcija med faktorjem VIIa in tkivnim faktorjem (TF), ki se izrazi na fibroblastih in subendotelijskih pericitih, ko pridejo v stik s krvjo po poškodbi žilne stene (Sprožitev, Slika 1). Faktor VIIa je v cirkularijoči krvi normalno prisoten in deluje kot detektor za izpostavljeni TF oz. kot detektor žilnih poškodb. Nastali kompleks fVIIa/TF aktivira faktor X v faktor Xa (fXa), le ta pa v protrombinaznem kompleksu s faktorjem V iz protrombina tvori majhno količino trombina. Ti majhni količini nastalega fXa in trombina nakazujeta na potencialno nevarnost poškodbe. Aktivnost začetnega prokoagulacijskega sistema kontrolirata v krvi ves čas prisotna inhibitor tkivnega faktorja in antitrombin, ki zavreta morebitni lažni ali prekomerni odziv (2a).

Ko koncentracija trombina, ki nastane tekom protrombinaznega kompleksa, preseže določeno vrednost, trombin z aktivacijo faktorjev V, VIII in XI sproži koagulacijsko kaskado ali sekundarno hemostazo (Koagulacijska kaskada, Slika 1). Končni produkt koagulacijske kaskade je s prečnimi povezavami stabiliziran fibrin, ki skupaj s trombociti tvori stabilen krvni strdek. Koagulacijska kaskada, v kateri sodelujejo koagulacijski faktorji, ki so v glavnem serinske proteinaze, je zaporedje pretvorb večjih koagulacijskih faktorjev iz neaktivnih v aktivne oblike. Poteka na aktivirani površini trombocitov, katere končni rezultat je tvorba kompleksa fXa/fVa, ki pretvarja protrombin v večje količine trombina in je pri tem približno 100-krat učinkovitejši od protrombinaznega kompleksa fXa/fV na začetku primarne hemostaze. Na ta način trombin ojači svojo lastno nastajanje in njegova nadaljnja funkcija je pretvarjanje fibrinogena v fibrin ter hkratna aktivacija faktorja XIII, ki kovalentno poveže monomere fibrina med seboj in s tem gradi fibrinsko mrežo in ojača ter stabilizira krvni strdek nastal v procesu primarne hemostaze.

Proces koagulacije se lahko sproži po *ekstrinzični poti*, ki je odločilna na začetku tvorbe fibrina in po *intrinzični poti*, ki prevzame ključno vlogo pri rasti strdka in pri vzdrževanju tvorbe fibrina. Koagulacijo lahko sprožimo po intrinzični ali





Slika 1: Shematski prikaz primarne in sekundarne hemostaze (povzeto po 3).  
Figure 1: Schematic presentation of primary and secondary haemostasis (3).

ekstrinzični poti le *in vitro*, medtem ko se *in vivo* koagulacija vedno sproži po ekstrinzični poti (2b). Obe poti se združita pri aktivaciji faktorja Xa, tudi pred združitvijo pa so posamezni faktorji skupni obema potema (1-3).

Strjevanje krvi mora biti skrbno nadzorovano, saj ima že en sam strdek lahko usodne posledice. Številni inhibitorji v plazmi preprečujejo, da bi se strdki razširili z mesta poškodbe. Koagulacijsko kaskado regulirajo trije glavni zaviralni sistemi: *protein C*, *inhibitor poti tkivnega faktorja* in *antitrombin*. Razpolovni čas aktivnosti trombina v serumu je le 14 s, saj njegovo aktivnost uravnavajo inhibitorji iz družine serpinov (inhibitorji serinskih proteinaz), od katerih sta najpomembnejša antitrombin in heparinski kofaktor II. Antitrombin inhibira koagulacijo z ireverzibilno vezavo na trombin in aktivna mesta faktorjev IXa, Xa, XIa in XIIa (3).

#### Razgrajevanje strdka - fibrinoliza

Po zaustavitvi krvavitve se mora krvni strdek v procesu celjenja rane odstraniti s fibrinolizo. Posebno velik pomen ima fibrinoliza, če je nastanek strdka patološki. Za razgrajevanje krvnih strdkov je odgovorna serinska proteinaza *plazmin*. Poškodovane endoteljske celice postopoma sproščajo tkivni aktivator plazminogena, ki aktivira v krvnem strdku vezan plazminogen v plazmin, ki razgrajuje polimeriziran fibrin (4).

## 3 VENSKA IN ARTERIJSKA TROMBOZA

Arterijska in venska tromboza sta v nasprotju s hemostazo patološka procesa strjevanja krvi, kjer pride do nenadzorovane zamašitve arterije ali vene s krvnim strdkom. Po Virchow triadi, že izpred 150 let, sta pogojeni z motnjami v žilni steni, pretoku krvi in njeni sposobnosti koagulacije (5). Po današnji različici triade pa so motnje v žilni steni pogojene z aterosklerozo, vnetjem, motnjami v sposobnosti koagulacije in motnjami v pretoku krvi (turbulence ali staze) (6).

Najpogostejši vzrok **venske tromboze** je moten pretok krvi, zaradi imobilnosti, večjih ortopedskih operacij kot sta zamenjava kolka in kolena ali povečanega pritiska v venah. Patogeni procesi, ki lahko sprožijo vensko trombozo so nenormalen pretok krvi (npr. staza), poškodba žilne stene ali spremembe endotelija in hiperkoagulabilnost krvi. Nastali krvni strdek je bogat z eritrociti in ga imenujemo tudi rdeči krvni strdek. Zamašitev vene s strdkom je venska tromboza, zamašitev pljučne arterije pa do pljučne embolije. Pri venskih trombotičnih zapletih ima ključno vlogo koagulacija

krvi in nastanek fibrina, zato so za zdravljenje najprimernejše **antikoagulacijske učinkovine** (3).

Vzrok **arterijske tromboze** je večinoma ruptura aterosklerotičnega plaka, ki vodi v poškodbo endotelija in posledično v patološko strjevanje krvi. Jedro plaka vsebuje tkivni faktor in kolagen, ki se sprostita v lumen žile po rupturi plaka. Nastali krvni strdek večinoma sestavljajo agregati trombocitov in ga tudi imenujemo beli krvni strdek. Popolna ali delna zamašitev koronarne arterije lahko povzroči srčno kap, arterije v možganih možgansko kap ali arterije na periferiji periferno ishemijo. Pri zdravljenju arterijskih trombotičnih zapletov večinoma uporabljamo **antiagregatorne učinkovine**, ki preprečujejo aktivacijo in agregacijo trombocitov, hkratna uporaba antikoagulacijskih učinkovin pa ima dokazano sinergistični učinek (7).

## 4 STRDKI PRI MIGETANJU PREDDVOROV

Tvorba strdka v levem atriju pri pacientih z migetanjem preddvorov (atrijsko fibrilacijo, AF) ustreza definiciji Virchowove triade za trombogenezno z nenormalnim pretokom krvi, endotelijsko disfunkcijo in stanjem hiperkoagulabilnosti. Pri pacientih s konstantno AF opazimo povečane sistemske vrednosti fibrinogena in D-dimera kar nakazuje na aktivno intarvaskularno trombogenezno. Glede na dosedanje dokaze so strdki pri pacientih z AF »venskega tipa«, zato se pri zdravljenju uporabljajo **antikoagulacijska zdravila**, ki dokazano učinkovito zmanjšujejo tveganje za srčno kap pri pacientih z AF (8).

## 5 ANTITROMBOTIČNE UČINKOVINE

Učinkovine, ki se uporabljajo za zdravljenje in preprečevanje tromboemboličnih zapletov razdelimo v tri skupine:

- **ANTIKOAGULACIJSKE UČINKOVINE** – preprečujejo pretvorbo fibrinogena v fibrin,
- **ANTIAGREGATORNE UČINKOVINE**- preprečujejo aktivacijo in agregacijo trombocitov ter
- **FIBRINOLITIKE**- razgrajujejo fibrinske strdke.

## 6 ANTIKOAGULACIJSKE UČINKOVINE

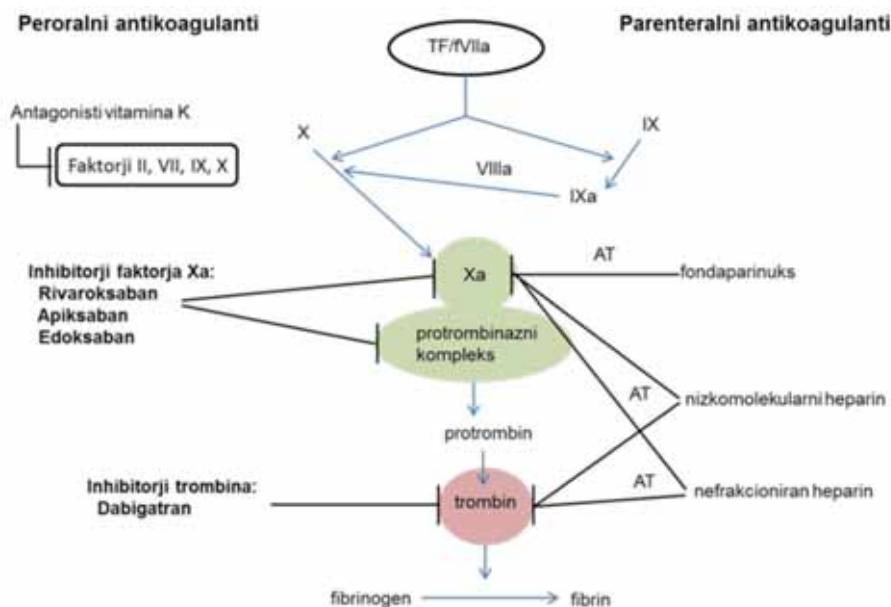
Najpomembnejše antikoagulacijske učinkovine v terapiji so kumarin **varfarin**, **heparini**, mimetik heparina **fondaparinux**, direktni zaviralci trombina **bivalirudin**, **lepirudin**, **argatroban**, **dabigatran** in direktna zaviralca faktorja Xa **rivaroksaban** in **apiksaban**. Kumarini zavirajo vitamin K epoksid reduktazo in se vpletajo v biosintezo koagulacijskih faktorjev (protrombina, fVII, fIX in fX) in endogenih antikoagulacijskih proteinov (proteina C in S). Heparini in mimetiki heparina z vezavo na antitrombin spremenijo njegovo konformacijo in s tem zvečajo afiniteto za vezavo tega endogenega hemostaznega regulatornega proteina na faktor Xa oziroma trombin in na ta način indirektno potencirajo njuno inhibicijo, medtem ko so direktni zaviralci trombina in faktorja Xa kompetitivni zaviralci in se vežejo neposredno v njuno aktivno mesto.

V zadnjih 60 letih se je največ uporabljal do nedavnega edina peroralno učinkovita antikoagulacijska učinkovina varfarin, ki je antagonist vitamina K in onemogoča regeneracijo vitamina K med posttranslacijsko modifikacijo mnogih faktorjev strjevanja krvi kot so faktorji II, VII, IX in X. Ker na že sintetizirane faktorje strjevanja krvi nima vpliva, se popolno antikoagulacijsko delovanje pojavi šele po nekaj dneh in terapijo z njim je potrebno, zaradi ozke terapevtske širine, interindividualne variabilnosti, nevarnosti krvavitev ter interakcij z drugimi učinkovinami in hrano kontrolirati s standardnimi koagulacijskimi testi (9). Zaradi številnih pomanjkljivosti je klinična uporabnost varfarina omejena, zato so predvsem v zadnjih petnajstih letih tako farmacevtska industrija kot tudi akademske inštitucije vlagali veliko truda v razvoj novih peroralno učinkovitih antikoagulacijskih učinkovin, ki specifično inhibirajo posamezne faktorje strjevanja krvi, predvsem trombin in faktor Xa (Slika 2) (10-15).

### 6.1 NOVEJŠE PERORALNE ANTIKOAGULACIJSKE UČINKOVINE

V AstraZeneci so razvili prvi peroralni direktni zaviralec trombina **ksimelagatran**, ki je prišel v klinično prakso leta 2004, vendar so ga leta 2006 umaknili iz tržišča, zaradi hepatotoksičnosti (16). Pri razvoju novih nizkomolekularnih zaviralcev trombina je predstavljala veliko težavo njihova visoka hidrofilnost in zelo slaba biološka uporabnost po peroralni aplikaciji ter s tem neustrezna farmakokinetika. V Beringer Ingelheimu jim je uspelo zaobiti te omejitve z izdelavo pred-





*Slika 2: Tarče za antikoagulacijske učinkovine. Shematska predstavitev koagulacijske kaskade in mesta delovanja novjših in tradicionalnih antikoagulacijskih učinkovin. AT = antitrombin (povzeto po 3).*

*Figure 2: Targets for anticoagulants. Schematic presentation of coagulation cascade and sites of action of novel and traditional anticoagulants. AT = antithrombin (3).*

zdravila **dabigatran eteksilata** (Slika 3), ki je dvojna oblika predzdravila učinkovine dabigatrana. V klinično prakso je bil uveden leta 2008 in je do sedaj edini peroralno učinkovit nizkomolekularni zaviralec trombina v klinični praksi. Zaradi omenjenih težav zaviralcev trombina s farmakokinetiko so se mnogi raziskovalci pri iskanju novih peroralnih antikoagulacijskih učinkovin usmerili na razvoj novih zaviralcev faktorja Xa. **Rivaroksan** je prvi nizkomolekularni peroralni direktni zaviralec faktorja Xa, ki je bil v EU registriran leta 2008, sledila sta mu še **apiksaban**, ki je bil v EU registriran leta 2011 ter **edoksaban** za katerega je bila marca v letošnjem letu vložena zahteva za registracijo v EU.

### Zaviralec trombina dabigatran

Dabigatran eteksilat je predzdravilo, ki se *in vivo* pretvori v učinkovit dabigatran, ki je direktni, reverzibilni zaviralec trombina (Slika 3). Inhibira tako prosti trombin kot tudi trombin vezan v strdku, kar mu daje prednost pred heparinom, ki lahko inhibira le prost trombin, ne pa vezanega v strdku. Z inhibicijo trombina, dabigatran preprečuje pretvorbo fibrinogena v fibrin, prečno premreženje fibrinskih monomerov, aktivacijo trombocitov, amplifikacijo koagulacije in inhibicijo fibrinolize. Med pomembnejšimi prednostmi dabigatran eteksilata pred varfarinom so predvsem hiter nastop učinka, predvidljiv antikoagulacijski učinek, ni potrebe po rutinskem laboratorijskem spremljanju, specifična inhibicija trombina in majhen potencial za interakcije s hrano in drugimi učinkovinami. Vendar kljub številnim prednostim, dabigatran eteksilat ni idealna antikoagulacijska

učinkovina in ima tudi določene pomanjkljivosti kot so pretežno izločanje nespremenjene oblike učinkovine preko ledvic, še ne dovolj izkušenj in ni antidota v primeru prekomernih odmerkov ali krvavitvah (17, 18).

### Novejši zaviralci faktorja Xa rivaroksan, apiksaban in edoksaban

Na podlagi poglobljenega preučevanja hemostaznih in trombotičnih procesov pri razvoju novih antikoagulacijskih

#### ALI STE VEDELI?

- Dabigatran eteksilat je dostopen v kapsulah in se formulira skupaj z vinsko kislino, kar preprečuje interindividualne razlike v absorpciji, ki je odvisna od kislega okolja. Njegova absorpcija na ta način ni odvisna od kislosti v gastrointestinalnem traktu in nanjo ne vpliva istočasna aplikacija zaviralcev protonske črpalke.
- Po peroralni aplikaciji se dabigatran eteksilat hitro absorbira in v krvi ter jetnih popolnoma hidrolizira z nespecifičnimi esterazami do učinkovitega dabigatrana. Hidroliza poteka deloma tudi že v prebavnem traktu, kar lahko poveča tveganje za krvavitve v spodnjem delu črevesja. Absolutna biološka uporabnost po peroralni aplikaciji je le približno 6,5 %, zato so za doseganje ustreznih plazemskih koncentracij potrebni relativno visoki odmerki. Plazemske koncentracije in antikoagulacijski učinek so od odmerka odvisni in predvidljivi.



## ALI STE VEDELI?

- Do 80 % dabigatran se izloči v nespremenjeni obliki preko ledvic. Posledično zmanjšana ledvična funkcija lahko vodi do povečanih plazemskih koncentracij in podaljšane biološke razpolovne dobe, ki je v normalnih pogojih med 14 in 17h.
- Ne metabolizira se s CYP P450 sistemom, kar zmanjšuje možne interakcije z drugimi učinkovinami in hrano. Je substrat za P-glikoproteinski transporter (P-gp), kar lahko vodi do klinično pomembnih interakcij z zaviralci teh transporterjev.
- Dabigatran eteksilat je pakiran v kapsulah, ki so higroskopske, zato jih je potrebno shranjevati v dobro zaprtih originalnih vsebnikih. Daljša izpostavljenost kapsul vlagi in zraku lahko zmanjša stabilnost učinkovine in posledično vodi v zmanjšano učinkovitost. Kapsule se morajo aplicirati v intaktni obliki in aplikacija vsebine iz zdrobljene kapsule povzroči povečano izpostavljenost učinkovini.

učinkovin je bil, poleg trombina, kot pomembna tarča ugotovljen tudi faktor Xa. Pri antitrombotičnem zdravljenju ima zaviranje faktorja Xa določene prednosti pred zaviranjem trombina. Na primer za koagulacijsko kaskado je značilna ojačitev na vsaki stopnji, kar je vidno tudi pri pretvorbi protrombina v trombin, kjer ena molekula faktorja Xa katalizira nastanek približno 1000 molekul trombina. Kadarkoli pride do poškodbe žilne stene in izpostavitve subendoteljskega TF, nastaja faktor Xa, po tvorbi TF/FIIa kompleksa. Tako so zaviralci faktorja Xa zaželeni tako pri venski kot pri arterijski trombozi. Poleg tega je lahko zaviranje faktorja Xa in s tem preprečeno nastajanje trombina pomembna tudi pri preprečevanju aktivacije trombocitov. Prednost zaviranja

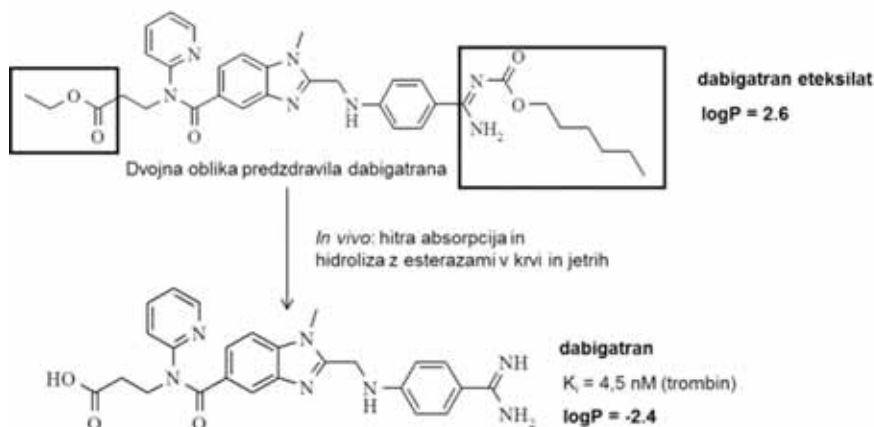
faktorja Xa pred trombinom kaže tudi učinkovitost antitrombotičnega zdravljenja z indirektnimi zaviralci faktorja Xa kot so nizkomolekularni heparin, fondaparinuks in idraparinuks, ki imajo večjo selektivnost za faktor Xa kot za trombin. Poleg vpliva na koagulacijo ima faktor Xa tudi provnetno in proliferativno aktivnost in predklinične študije kažejo, da inhibicija faktorja Xa lahko blokira nekatere provnetne in proliferativne procese (19).

V zadnjih dveh desetletjih je potekal obsežen razvoj direktnih peroralno učinkovitih zaviralcev faktorja Xa, ki selektivno inhibirajo tako prosti faktor Xa kot faktor Xa vezan v protrombinazni kompleks. Kot prvi je bil leta 2008 v terapijo uveden **rivaroksaban**, leta 2011 mu je sledil **apiksaban**, v letošnjem letu pa je bila v EU vložena zahteva za registracijo še za **edoksaban**, ki pa je že registriran na Japonskem (Slika 4).

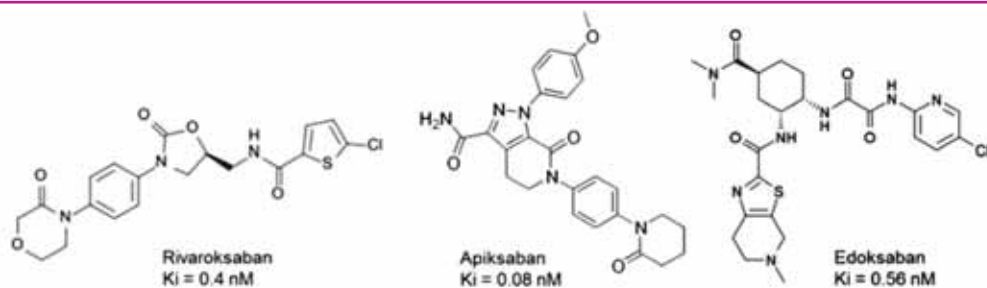
### Rivaroksaban

Rivaroksaban se po peroralni aplikaciji hitro absorbira iz prebavnega trakta, njegova absolutna biološka uporabnost je pri 10 mg odmerku med 80-100 %, če se ga aplicira istočasno s hrano ter maksimalna plazemska koncentracija se doseže v 2-4h (Preglednica 1). Pri odmerkih večjih od 15 mg, je absorpcija pogojena z raztapljanjem. Z večanjem odmerka se biološka uporabnost in hitrost raztapljanja manjšata. Na absorpcijo ne vplivata hrana in istočasna uporaba antacidov.

Pri prehodu v plazmo se predvsem veže na serumski albumin (>90%), se ne akumulira v nobenem organu in ima majhen volumen porazdelitve (50 L). Metabolizira se v jetrih in dve tretjini apliciranega odmerka se metabolizira do neaktivnih metabolitov predvsem s P450 CYP3A4 in 3A5.



Slika 3: Struktura predzdravila dabigatran eteksilata in njegova pretvorba v dabigatran *in vivo*.  
Figure 3: Structure of the prodrug dabigatran etexilate and its *in vivo* conversion to the dabigatran.



Slika 4: Strukture novjših zaviralcev faktorja Xa.  
Figure 4: Structures of novel factor Xa inhibitor.

**Preglednica 1:** Primerjava farmakokinetičnih in drugih lastnosti novjših antikoagulacijskih učinkovin z varfarinom (povzeto po 10-15).

**Table 1:** Comparison of pharmacokinetic and other properties of novel anticoagulants with warfarin (10-15).

	varfarin	dabigatran	rivaroksaban	apiksaban	edoksaban
tarča	Vitamin K epoksid reductaza	trombin	Faktor Xa	Faktor Xa	Faktor Xa
predzdravilo	ne	da	ne	ne	ne
aplikacija	enkrat dnevno	enkrat/dvakrat dnevno	enkrat dnevno	enkrat/dvakrat dnevno	enkrat dnevno
biološka uporabnost (%)	>95	6.5	60-80	50	62
metabolizem	jetra: CYP2C9, 1A2, 3A4...	hidroliza v krvi in jetrih	jetra 32%: predvsem CYP3A4, 3A5	jetra 25%: predvsem CYP3A4	Jetra: predvsem CYP3A4
vezava na plaz. proteine (%)	97	24-35	92-95 (albumin)	87	55
$T_{max}$ (h)	72.96	2	2.5-4	3	1-2
$T_{1/2}$ (h)	40	14-17	5-9 9-13 (starejši)	10-14	9-11
izločanje	92 % ledvica	80 % ledvica 20 % blato	66 % ledvica (33 % nespremenjena oblika)	25 % ledvica 75 % blato	50 % ledvica
rutinsko laboratorijsko spremljanje	da	ne	ne	ne	ne
interakcije	CYP2C9, 1A2, in 3A4	P-gp zaviralci	CYP3A4 in P-gp zaviralci	CYP3A4 in P-gp zaviralci	močni P-gp zaviralci

Polovica metabolitov se skupaj s prosto obliko učinkovine izločajo preko ledvic, polovica pa z blatom. Klinično signifikantne interakcije so možne z močnimi CYP3A4 in P-glikoprotein zaviralci, ki lahko povečajo plazemske koncentracije rivaroksabana (20).

#### Apiksaban

Apiksaban je podobno kot rivaroksaban zelo učinkovih subnanomolarni direktni zaviralec faktorja Xa. Njegova biološka uporabnost je okrog 50 % in se v primerjavi z ostalimi

novjšimi antikoagulacijskimi učinkovinami v najmanjšem obsegu (25 %) izloča preko ledvic (Preglednica 1). Deloma se metabolizira v jetrih, predvsem s P450 CYP3A4. Podobno kot rivaroksaban ni induktor ali zaviralec CYP encimov in verjetnost za klinično pomembne interakcije z drugimi učinkovinami in hrano je majhna (21).

# 7 ANTIAGREGATORNE UČINKOVINE

Trombociti imajo centralno vlogo v hemostazi in so ključni pri patogenezi arterijske tromboze. Pri poškodbi žilne stene

na primer pri rupturi aterosklerotičnega plaka, pridejo trombociti na mesto poškodbe, se aktivirajo in agregirajo, kar vodi v hitro rast strdka. Antiagregatorne učinkovine se uporabljajo za preventivo in zdravljenje arterijske tromboze. Primarne tarče za antiagregatorne učinkovine so molekule, ki so vključene v aktivacijo in agregacijo trombocitov. Glavni predstavniki učinkovin so **acetilsalicilna kislina**, ki je za-

Preglednica 2: Antiagregatorne učinkovine (22).

Table 2: Antiplatelet agents (22).

učinkovina	mehanizem delovanja	aplikacija	neželeni učinki	omejitve
<i>acetilsalicilna kislina</i>	ireverzibilno acetiliranje Ser529 v COX-1	peroralna, enkrat dnevno	- krvavitve, - GIT: zgaga, slabost, bruhanje, razjede	- nizka učinkovitost
<i>tiklopidin</i>	predzdravilo, učinkovit metabolit ireverzibilno zavira P2Y <sub>12</sub> receptor	peroralna, dvakrat dnevno	- krvavitve - GIT: zgaga, slabost, bruhanje, razjede - neutropenija - izpuščaji	- več neželenih učinkov kot klopidogetrel
<i>klopidogetrel</i>	predzdravilo, učinkovit metabolit ireverzibilno zavira P2Y <sub>12</sub> receptor	peroralna, enkrat dnevno	- krvavitve - neutropenija - izpuščaji	- interindividualna variabilnost med pacienti
<i>prasugrel</i>	predzdravilo, učinkovit metabolit ireverzibilno zavira P2Y <sub>12</sub> receptor	peroralna, enkrat dnevno	- krvavitve	- več hemoragičnih neželenih učinkov kot klopidogetrel - kontraindiciran pri pacientih z zgodovino kapi - ne priporoča pri pacientih >75 let
<i>abciksimab</i>	antagonist fibrinogenskega receptorja	intravenska, enkrat dnevno	- krvavitve - trombocitopenija	- zahteva se intravenska aplikacija
<i>eptifibatid</i>	antagonist fibrinogenskega receptorja	intravenska, enkrat dnevno	- krvavitve - trombocitopenija	- zahteva se intravenska aplikacija
<i>tirofiban</i>	antagonist fibrinogenskega receptorja	intravenska, enkrat dnevno	- krvavitve - trombocitopenija	- zahteva se intravenska aplikacija
<i>dipiridamol</i>	zaviranje fosfodiesteraze	peroralno, dvakrat ali trikrat dnevno	- glavobol - vrtoglavica - hipotenzija, motnje krvnega tlaka - rdečica - GIT: slabost, bruhanje, diareja, abdominalna bolečina - izpuščaji	- boljši učinek v kombinaciji z nizkimi odmerki acetilsalicilne kisline

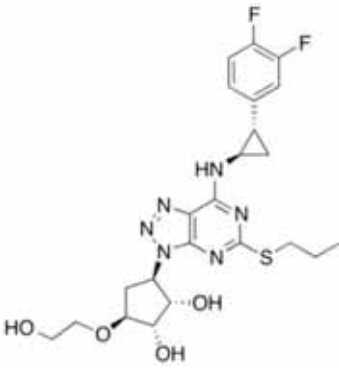
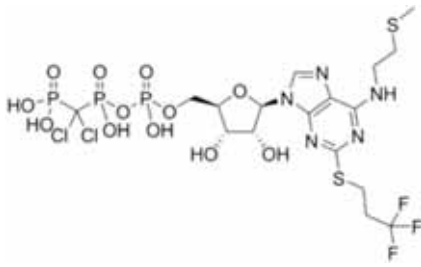
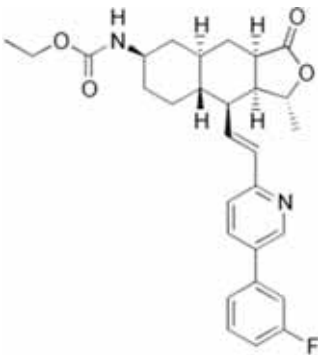


viralec ciklooksigenaze-1, antagonist receptorja za ADP **tiklopidin**, **klopidogrel**, **prasugrel**, **tikagrelor** in **kangrelor** ter antagonist trombotičnega fibrinogenkega receptorja **tirofiban**, **eptifibatid** ter **abciksimab** (Preglednica 2). Trenutne antiagregatorne učinkovine imajo kar nekaj pomanjklivosti kot so šibka inhibicija trombotične funkcije (npr. pri acetilsalicilni kislini), blokada le ene poti z ADP posredovanega signaliziranja (npr. klopidogrel), počasen nastop delovanja (npr. klopidogrel), interindividualna variabilnost pri

odzivu na terapijo (npr. klopidogrel), pri nekaterih intravenska aplikacija (npr. abciksimab, eptifibatid, tirofiban) itd. Zato se postavlja vprašanje kako izboljšati preventivo in zdravljenje arterijske tromboze, brez da bi povečali tveganja za krvavitve in učinkovina s temi lastnostmi je cilj trenutnega razvoja farmacevtske industrije na področju antiagregatornih učinkovin (22).

Preglednica 3: Novejše antiagregatorne učinkovine (22).

Table 3: Novel antiplatelet agents (22).

učinkovina	struktura	mehanizem delovanja	aplikacija
<p><i>tikagrelor</i></p> <p>V EU odobren 2010</p>		Kompetitivni antagonist P2Y <sub>12</sub> receptorjev	peroralna, dvakrat dnevno
<p><i>kangrelor</i></p> <p>Trenutno v postopku registracije pri FDA, vendar je svetovalni organ pri FDA februarja 2014 glasoval proti odobritvi.</p>		Kompetitivni antagonist P2Y <sub>12</sub> receptorjev	intravenska aplikacija
<p><i>vorapaksar</i></p> <p>Trenutno v postopku registracije pri FDA, v januarju 2014 je dobil pozitivno mnenje svetovalnega organa pri FDA.</p>		Antagonist PAR-1 receptorja, ki ga aktivira trombin	peroralna aplikacija

**Tiklopidin** je predstavnik prve generacije tienopiridinov, je ireverzibilni zaviralec receptorja za ADP (P2Y<sub>12</sub>) in ima poleg mnogih neželenih učinkov zapoznel nastop delovanja. **Klopidogrel** je predstavnik druge generacije tienopiridinov, je predzdravilo in se *in vivo* s pomočjo citokromov v dveh stopnjah bioaktivira v reaktivni metabolit, ki se ireverzibilno veže na P2Y<sub>12</sub> receptor. V primerjavi s tiklopidinom izkazuje boljši varnostni profil (manj neželenih učinkov) in boljši klinični izid. Maksimalna inhibicija P2Y<sub>12</sub> receptorja se zaradi metabolične bioaktivacije doseže po 4-5 dneh po enodnevni odmerkih. Zaradi interindividualnih razlik v sposobnostih metabolične bioaktivacije so značilne interindividualne razlike pri doseganju antiagregatornega delovanja klopidogrela. Rezistenca na klopidogrel (nesposobnost zaviranja aktivacije trombocitov preko ADP receptorja) je lahko težava pri bolnikih, ki potrebujejo obvod koronarne arterije. **Prasugrel** pa je predstavnik novejšje generacije tienopiridinov, je prav tako predzdravilo in za bioaktivacijo s citokromi *in vivo* potrebuje enostopenjsko reakcijo do metabolita, ki se ireverzibilno veže na P2Y<sub>12</sub> receptor. Izkazuje 10 krat večjo učinkovitost in hitrejši nastop delovanja (aktivni metabolit se pojavi v krvi po 15 minutah po aplikaciji in maksimalna plazemska koncentracija se doseže v 30 minutah) v primerjavi s klopidogrelom. Na njegovo farmakokinetiko in farmakodinamiko ne vpliva CYP genotip in zanj je značilna veliko manjša interindividualna variabilnost. Pri prasugrelu je potrebna previdnost pri pacientih, ki so starejši od 75 let, lažji od 60 kg in s predhodnimi cerebrovaskularnimi težavami.

## 7.1 NOVEJŠE ANTIAGREGATORNE UČINKOVINE

Tiklopidin, klopidogrel in prasugrel so predzdravila in za bioaktivacijo potrebujejo metabolično reakcijo v kateri nastanejo metaboliti, ki se ireverzibilno vežejo na P2Y<sub>12</sub> receptor. Naslednji cilj razvoja novih antagonistov P2Y<sub>12</sub> receptorja, je bil razvoj direktnih, reverzibilnih antagonistov omenjenega receptorja, ki za svoj učinek ne potrebujejo metabolične bioaktivacije (Preglednica 3). Prvi od njih je bil leta 2010 v EU registrirani **tikagrelor**, ki je prvi peroralni, direktni, reverzibilni zaviralec P2Y<sub>12</sub> receptorja, vendar manj učinkovit kot **kangrelor**, ki je trenutno v postopku pridobitve dovoljenja za promet pri FDA. Kangrelor je mimetik adenozin trifosfata (ATP-ja), ima zelo hiter nastop delovanja, zelo kratek razpolovni čas (5-6 minut), vendar se lahko aplicira le intravensko. Zaradi njegovega farmakodinamičnega profila, bi bila njegova uporabnost prednostna v primerih, ko se zahteva hitro zaviranje trombocitov s

sposobnostjo hitre reverzibilnosti (pri pacientih, ki potrebujejo urgentne operacije).

**Vorapaksar** je učinkovina, ki je trenutno v postopku registracije pri FDA in je prva učinkovina, ki je antagonist PAR-1 receptorja, katerega aktivira trombin (Preglednica 3).

## 8 SKLEP

Patološki mehanizmi, ki vodijo do arterijske in venske tromboze so različni, zato so tudi strategije zdravljenja različne. Tako trombin kot tudi faktor Xa sta se izkazala za ustrezni tarči pri razvoju novejših peroralnih antikoagulacijskih učinkovin, ki izkazujejo prednosti pred tradicionalnimi, ki so v terapiji že več kor 60 let in dajejo potencial za izboljšano zdravljenje tromboemboličnih zapletov. Bistvene prednosti novejših peroralnih antikoagulacijskih učinkovin so predvidljiv farmakološki in farmakokinetični profil, peroralna aplikacija, ne zahtevajo rutinskega laboratorijskega spremljanja in imajo manj potencialnih interakcij z drugimi učinkovinami in hrano. Klasične antiagregatorne učinkovine so uspešne pri zmanjševanju smrtnosti in morbidnosti pri akutnem miokardnem infarktu. Nedaven napredek pri razumevanju vloge trombocitov pri srčnožilni trombozi daje možnost nadaljnega razvoja novih antiagregatornih učinkovin, ki bi še dodatno zmanjšale tveganje za smrtnost in morbidnost pri tovrstnih zapletih.

## 9 LITERATURA

1. Dahlbäck B. Blood coagulation. *Lancet* 2000; 355: 307-321.
2. (a) Tanaka KA, Key NS, Levy J.H. Blood coagulation: Hemostasis and thrombin regulation. *Anest Analg* 2009; 108: 1433-1446. (b) Gailani D, Renne T. The intrinsic pathway of coagulation: A target for treating thromboembolic disease? *Thromb Haemost* 2007; 5: 1106-1112.
3. Turpie AGG, Esmon C. Venous and arterial thrombosis – pathogenesis and the rationale for anticoagulation. *Thromb Haemost* 2011; 105: 586-596.
4. Cesarman-Maus G, Hajjar KA. Molecular mechanisms of fibrinolysis. *Brit J Haematol* 2005; 129: 307-321.
5. Lowe GD. Virchow's triad revisited: abnormal flow. *Patophysiol. Haemost Thromb* 2003; 33: 455-457.



6. Jerjes-Sanchez C. Venous and arterial thrombosis: a continuous spectrum of the same disease? *Eur. Heart J.* 2005; 26: 3-4.
7. Lippi G, Franchini M, Targher G. Arterial thrombus formation in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8: 502-512.
8. Kozłowski D, Budrejko S, Raczak G et al. Anticoagulant prevention in patients with atrial fibrillation: Alternatives to vitamin K antagonists. *Curr Pharm Design* 2013; 19: 3816-3826.
9. Ansell J, Hirsh J, Hylek E et. al. Pharmacology and management of the Vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 160S-198S.
10. Mackman N, Becker RC. DVD: New era in anticoagulant therapy. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 369-371.
11. Franchini M, Mannucci PM. A new era for anticoagulants. *Eur J Int Med.* 2009; 20: 562-568.
12. O'Dell KM, Igava D, Hsin J. New oral anticoagulants for atrial fibrillation: A review of *Clinical Trials.* *Clin Therap* 2012; 34: 894-901.
13. Jacomella, V., Corti, N., Husman, M. Novel anticoagulants in the therapy of peripheral arterial and coronary disease. *Curr Opin Pharmacol* 2013; 13: 294-300.
14. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Old and new oral anticoagulants for venous thromboembolism and atrial fibrillation: A review of the literature. *Thromb Res* 2012; 129: 392-400.
15. Hoffman R, Brenner B. The promise of novel direct oral anticoagulants. *Best Prac. Res. Clin Haemat* 2012; 25: 351-360.
16. Schulman S, Wahlander K, Lundstrom T. et. al. Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *N Engl J Med* 2003; 349: 1713-1721.
17. Hankey GJ, Eikelboom JW. Dabigatran etexilate: A new oral thrombin inhibitor. *Circulation* 2011; 123: 1436-1450.
18. Zeidan A, Faltas B, Streiff M. Dabigatran etexilate: What do hospitalists need to know? *J Hosp Med* 2012; 7: 262-269.
19. Bauer KA. New anticoagulants: anti IIa vs anti Xa- is one better? *J Thromb Thromboplys* 2006; 21: 67-72.
20. Perzborn E, Roehrig S, Straub A et al. The discovery and development of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10: 61-75.
21. Aguilar MI, Kuo RS, Freeman WD. New anticoagulants (dabigatran, apixaban, rivaroxaban) for stroke prevention in atrial fibrillation. *Neurol Clinics* 2013; 31: 659-675.
22. Michelson AD. Antiplatelet therapies for the treatment for the treatment of cardiovascular disease. *Nat Rev* 2010; 9: 154-166.

# ZDRAVLJENJE Z NOVIMI PERORALNIMI ANTIKOAGU- LACIJSKIMI ZDRAVILI NEW ORAL ANTICOAGULANTS

AVTOR / AUTHOR:

dr. Monika Štalc, dr. med.,  
doc. dr. Alenka Mavri, dr. med.

*Ustanova*

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: [monika.stalc@gmail.com](mailto:monika.stalc@gmail.com)

## 1 UVOD

Antikoagulacijska (AK) zdravila posredno ali neposredno vplivajo na faktorje koagulacije in zavrejo tvorbo fibrina. Na voljo imamo parenteralna in peroralna AK zdravila. Med slednjimi smo dolga leta uporabljali izključno antagoniste vitamina K (npr. varfarin), v zadnjih letih pa so na voljo nova peroralna AK zdravila (npr. dabigatran, rivaroksaban,

## POVZETEK

Več kot pol stoletja smo v peroralnem antikoagulacijskem zdravljenju uporabljali izključno kumarine, med njimi najpogosteje varfarin. V zadnjih letih pa so na voljo nova peroralna antikoagulacijska zdravila (dabigatran, rivaroksaban, apiksaban). V prispevku obravnavamo indikacije za uporabo novih antikoagulacijskih zdravil, vodenje bolnikov, prehode med posameznimi zdravili, ukrepe ob zapletih (krvavitvah in tromboemboličnih zapletih) ter pripravo na invazivne posege.

## KLJUČNE BESEDE:

*nova peroralna antikoagulacijska zdravila, atrijska fibrilacija, venska tromboembolija, krvavitve, posegi*

## SUMMARY

Coumarins, most commonly warfarin were exclusively used in oral anticoagulant therapy for more than half a century. In recent years, however, new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) have emerged. This paper discusses the indications for the use of new oral anticoagulants, switching between different anticoagulant drugs, management of bleeding and thromboembolic complications and management of patients undergoing invasive procedures.

## KEY WORDS:

*new oral anticoagulant drugs, atrial fibrillation, venous thromboembolism, bleeding, surgery*

apiksaban), ki imajo hiter in predvidljiv AK učinek ter podobno učinkovitost in varnost kot antagonisti vitamina K.

### Dabigatran

Dabigatran ima neposreden, reverzibilen učinek na trombin. Vezava dabigatrana na trombin je specifična in selektivna, zajame tako prosti trombin, kot trombin vezan v strdku. Zdravilo doseže največjo koncentracijo v krvi v 1–3 urah po zaužitju. Okoli 35 % zdravila je vezanega na plazemske beljakovine. Izločanje poteka v 80 % preko ledvic. Njegov razpolovni čas je 14 do 17 ur.

Pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo je bil dabigatran preizkušen v dveh odmerkih. Zdravljenje z dabigatranom v odmerku 2 x 150 mg je bilo v preprečevanju možganskih kapi bolj



učinkovito kot zdravljenje z varfarinom s ciljnim območjem INR (iz angl. International Normalised Ratio - mednarodno umerjeno razmerje) 2.0 do 3.0, ob podobnem tveganju za velike krvavitve. Pri odmerku 2 x 110 mg je bila učinkovitost podobna kot pri varfarinu, velikih krvavitev pa je bilo manj (1). Ob obeh odmerkih dabigatrana je bilo manj možganskih krvavitev kot ob zdravljenju z varfarinom. Tveganje za srčni infarkt je bilo nekoliko večje ob dabigatranu kot ob varfarinu, kljub temu pa je bila srčno-žilna umrljivost ob dabigatranu manjša kot ob varfarinu (2, 3). Ob zdravljenju z dabigatranom je bila pogostejša dispepsija in velik delež bolnikov je v prvem mesecu opustil zdravljenje. Ob večjem odmerku dabigatrana je bilo več gastrointestinalnih krvavitev in krvavitev pri starejših bolnikih kot ob varfarinu (4). Tudi pri bolnikih z vensko tromboembolijo se je zdravljenje z dabigatranom po začetnem zdravljenju z nizkomolekularnim heparinom (NMH) izkazalo za enako varno in učinkovito kot doslej uveljavljeno zdravljenje z NMH in varfarinom (5).

### Rivaroksaban

Rivaroksaban ima neposreden, reverzibilen učinek na aktivirani koagulacijski faktor X (Xa). Selektivno se veže tako na prosti faktor Xa kot na faktor Xa vezan v protrombinaznem kompleksu in tako preprečuje nastajanje trombina in s tem tvorbo strdka. Zdravilo doseže največjo koncentracijo v krvi v 1–3 urah po zaužitju. Velik delež zdravila (95 %) je vezanega na plazemske beljakovine. Izločanje poteka v 33 % preko ledvic, ostali delež zdravila se metabolizira v jetrih. Njegov razpolovni čas je 8 do 13 ur.

Pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo je bil rivaroksaban preizkušen v odmerku 20 mg dnevno in se je izkazal kot enako učinkovit in varen kot varfarin. Pri bolnikih z okrnjeno ledvično funkcijo pa je bil učinkovit in varen odmerek 15 mg dnevno (6, 7). Ob zdravljenju z rivaroksabanom je bilo manj možganskih krvavitev, manj usodnih krvavitev, več gastrointestinalnih krvavitev in podobna pogostnost srčnega infarkta kot ob zdravljenju z varfarinom. Podobno je bilo tudi število neželenih učinkov in delež bolnikov, ki so opustili zdravljenje. Tudi pri bolnikih z vensko tromboembolijo se je zdravljenje z rivaroksabanom brez začetnega zdravljenja z NMH izkazalo za enako varno in učinkovito kot doslej uveljavljeno zdravljenje z NMH in varfarinom (8, 9).

### Apiksaban

Apiksaban neposredno, reverzibilno zavira faktor Xa. Zdravilo doseže največjo koncentracijo v krvi v 3–4 urah po zaužitju. 87 % zdravila je vezanega na plazemske beljakovine. Izločanje poteka v 27 % preko ledvic, ostali delež

zdravila se metabolizira v jetrih. Razpolovni čas apiksabana je 12 ur.

Pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo je bil preizkušen v odmerku 2 x 5 mg. Manjši odmerek 2 x 2,5 mg so preizkusili pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo in s serumskim kreatininom > 133 mmol/l ter starostjo nad 80 let ali telesno težo pod 60 kg. Zdravljenje z apiksabanom je bilo bolj učinkovito v preprečevanju možganskih kapi, hkrati pa je povzročalo manj velikih krvavitev in možganskih krvavitev kot zdravljenje z varfarinom. Ugodno razmerje med učinkovitostjo in varnostjo se je odražalo tudi v manjši umrljivosti bolnikov. Število gastrointestinalnih krvavitev je bilo podobno kot ob zdravljenju z varfarinom (10, 11, 12). Zdravljenje z apiksabanom brez začetnega zdravljenja z NMH se je pri bolnikih z vensko tromboembolijo izkazalo za enako učinkovito in bolj varno kot zdravljenje z NMH in varfarinom (13).

## 2 INDIKACIJE ZA ZDRAVLJENJE Z NOVIMI AK ZDRAVILI

### Atrijska fibrilacija

Pri večini bolnikov z atrijsko fibrilacijo, ki potrebujejo AK zdravljenje, imajo nova AK zdravila prednost pred zdravljenjem z antagonistami vitamina K (14).

### Venska tromboembolija

Pri bolnikih z vensko tromboembolijo predstavlja zdravljenje z novimi AK zdravili alternativo doslej uveljavljenemu zdravljenju z NMH in varfarinom tako pri bolnikih z vensko trombozo kot pri bolnikih s pljučno embolijo. Zaradi pomanjkanja podatkov jih zaenkrat ne uporabljamo pri bolnikih z vensko tromboembolijo in pridruženim aktivnim rakom, antifosfolipidnim sindromom, ter pri nosečnicah in doječih materah (15). V Sloveniji je trenutno razvrščen na pozitivno listo zdravil z omejitvijo predpisovanja za zdravljenje venske tromboembolije le rivaroksaban. Dabigatran in apiksaban v Evropi za zdravljenje venske tromboembolije še nista odobrena.

Pri bolnikih z drugimi indikacijami za AK zdravljenje, novih AK zdravil ne uporabljamo, pri bolnikih z umetnimi srčnimi zaklopkami pa je tovrstno zdravljenje kontraindicirano. Pri bolnikih, ki zaradi atrijske fibrilacije ali venske tromboembolije že prejemajo varfarin, zdravljenje z njim pa je dobro urejeno



Preglednica 1: Indikacije za zdravljenje z novimi peroralnimi antikoagulacijskimi zdravili.

Table 1: Indications for new oral anticoagulant drugs.

Indikacija	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban
Atrijska fibrilacija	2 x 150 mg dnevno	20 mg dnevno	2 x 5 mg dnevno
	2 x 110 mg dnevno <i>pri bolnikih z oGF 30–50 ml/min ali povečanim tveganjem za krvavitev</i>	15 mg dnevno <i>pri bolnikih z oGF 30–50 ml/min</i>	2 x 2,5 mg dnevno <i>pri bolnikih s kreatininom &gt;133mmol/l in/ali 80 let in/ali ≤60kg</i>
Venska tromboza in pljučna embolija		2 x 15 mg dnevno <i>od 1. do 22. dne</i>	
		20 mg dnevno <i>od 22. dne dalje</i>	

*oGF-ocena glomerulne filtracije*

in poteka brez zapletov, prevajanje na nova AK zdravila ni smiselno (14, 16).

Odmerjanje trenutno odobrenih novih peroralnih AK zdravil prikazuje preglednica 1.

### 3 UVEDBA NOVEGA AK ZDRAVILA IN SPREMLJANJE BOLNIKA

Nova peroralna AK zdravila uvajamo bolnikom z atrijsko fibrilacijo in vensko trombembolijo, pri katerih za takšno zdravljenje ne najdemo zadržkov. Glavni zadržki za zdravljenje z novimi AK zdravili so: aktivna ali nedavna krvavitev, veliko tveganje za veliko krvavitev, nedaven velik operativni poseg, neurejena arterijska hipertenzija (krvni tlak več kot 180/100 mmHg), pomembna anemija in pomembna trombocitopenija ter ledvična ali jetrna odpoved, sočasna uporaba močnih zaviralcev ali induktorjev glikoproteina P (P-gp) ali citokroma P450 3A4 (CYP3A4) in drugih zdravil, ki povečajo tveganje za krvavitev ter nosečnost in dojenje (16).

Pred uvedbo novega AK zdravila moramo opraviti osnovne laboratorijske preiskave: hemogram, kreatinin, oceno glomerulne filtracije (oGF) ter jetrne teste. Vedno preverimo seznam zdravil, ki jih bolnik prejema. Odmerek novega AK zdravila, ki ga predpišemo, je odvisen od indikacije. Posebno previdni moramo biti pri bolnikih z ledvično okvaro in oGF 30–50 ml/min, oziroma vrednostmi kreatinina nad 133 mmol/l, saj pri njih za zdravljenje pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo uporabimo manjše odmerke zdravila. Ustrezna edu-

kacija, ki naj bo v ustni in pisni obliki, bolniku omogoči razumevanje AK zdravljenja in je pomembna v preprečevanju zapletov zdravljenja, trombemboličnih dogodkov in krvavitev (16).

Vodenje zdravljenja z vsemi novimi AK zdravili poteka v AK ambulantah, podobno kot že sedaj poteka zdravljenje z varfarinom. Podatki o indikaciji za zdravljenje, dejavnih tveganja za trombembolični dogodek in krvavitev, potek vodenja AK zdravljenja, zapleti zdravljenja in ukrepi ob njih ter priprava na kirurške posege morajo biti sprotno zabeleženi v računalniški program Trombo (16).

V nasprotju z varfarinom, je učinek novih peroralnih AK zdravil predvidljiv, zato rutinsko spremljanje zdravljenja s koagulacijskimi preiskavami ni potrebno. Število kontrolnih pregledov je tako bistveno manjše kot ob zdravljenju z varfarinom. Bolniki obiščejo ambulanto trikrat v prvem letu zdravljenja, nato pa enkrat letno. Osnovne laboratorijske preiskave (hemogram, kreatinin, oGF in jetrne teste) je treba preveriti najmanj enkrat letno, patološke izvide preverjamo pogosteje in ustrezno prilagajamo zdravljenje. Dodatne preglede izvajamo pri bolnikih, ki imajo več sočasnih obolenj, katerih poslabšanje in sprememba zdravljenja povečajo tveganje za krvavitev ob novih AK zdravilih. Predčasne preglede omogočimo tudi bolnikom, ki jim je potrebno zaradi različnih posegov ali zapletov prilagoditi zdravljenje, ga začasnno ali trajno prekiniti ali zamenjati AK zdravilo (14, 16).



## 4 PREHODI MED RAZLIČNIMI AK ZDRAVILI

V primerih, ko želimo eno AK zdravilo zamenjati z drugim, moramo ukrepati tako, da bolnika izpostavimo najmanjšemu možnemu tveganju za tromboembolijo (času, ko ni AK učinka) ali krvavitev (čas v katerem se AK učinka zdravil prekrivata).

### Zamenjava varfarina z dabigatranom, rivaroksabanom ali apiksabanom

Kadar uvajamo nova peroralna AK zdravila bolniku, ki že prejema varfarin, najprej varfarin ukinemo. Začetek zdravljenja z dabigatranom, rivaroksabanom ali apiksabanom je odvisen od vrednosti INR. Pri INR < 2,0 zdravljenje pričnemo takoj. Če je INR 2,0–2,5, zdravljenje pričnemo naslednji dan, pri vrednostih INR > 2,5 uvedbo odložimo dokler INR ne doseže 2,5 ali manj (14, 16).

### Zamenjava dabigatrana, rivaroksabana ali apiksabana z varfarinom

Pri bolniku, ki prejema nova AK zdravila lahko nastopijo zadržki za nadaljevanje zdravljenja (npr. poslabšanje ledvične

funkcije). Takemu bolniku lahko novo AK zdravilo zamenjamo z varfarinom po navodilih v preglednici 2 (14, 16).

### Zamenjava nizkomolekularnega heparina z dabigatranom, rivaroksabanom ali apiksabanom

Kadar uvajamo nova peroralna AK zdravila bolniku, ki prejema NMH, najprej NMH ukinemo, prvi odmerek dabigatrana, rivaroksabana ali apiksabana pa bolnik prejme tedaj, ko bi moral prejeti naslednji odmerek NMH (14, 16).

### Zamenjava dabigatrana, rivaroksabana ali apiksabana z nizkomolekularnim heparinom

Kadar je pri bolniku, ki prejema nova peroralna AK zdravila potrebna uvedba NMH, najprej dabigatran, rivaroksaban ali apiksaban ukinemo, prvi odmerek NMH bolnik prejme tedaj, ko bi moral prejeti naslednji odmerek dabigatrana, rivaroksabana ali apiksabana (14, 16).

### Zamenjava nefrakcioniranega heparina z dabigatranom, rivaroksabanom ali apiksabanom

Kadar uvajamo nova peroralna AK zdravila bolniku, ki prejema nefrakcionirani heparin v intravenski infuziji, lahko bolnik prejme prvi odmerek dabigatrana, rivaroksabana ali

*Preglednica 2: Zamenjava dabigatrana, rivaroksabana ali apiksabana z varfarinom.*

*Table 2: Switching between dabigatran, rivaroxaban, apixaban and warfarin.*

oGF (ml/min)	Dabigatran	Rivaroksaban in apiksaban
> 50	<ul style="list-style-type: none"> <li>- uvedemo varfarin</li> <li>- zdravljenje z dabigatranom nadaljujemo še 3 dni po uvedbi varfarina</li> <li>- INR določimo 2. ali 3. dan zdravljenja z varfarinom</li> <li>- dabigatran ukinemo 4. dan po uvedbi varfarina, ne glede na INR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- uvedemo varfarin</li> <li>- zdravljenje z rivaroksabanom/apiksabanom nadaljujemo</li> <li>- INR določamo na 1-2 dni</li> <li>- rivaroksaban/apiksaban ukinemo, ko INR doseže 2,0</li> </ul>
30–50	<ul style="list-style-type: none"> <li>- uvedemo varfarin</li> <li>- zdravljenje z dabigatranom nadaljujemo še 2 dni po uvedbi varfarina</li> <li>- INR določimo 2. ali 3. zdravljenja z varfarinom</li> <li>- dabigatran ukinemo 3. dan po uvedbi varfarina, ne glede na INR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- uvedemo varfarin</li> <li>- zdravljenje z rivaroksabanom/apiksabanom nadaljujemo</li> <li>- INR določamo na 1-2 dni</li> <li>- rivaroksaban/apiksaban ukinemo, ko INR doseže 2,0</li> </ul>
< 30	<ul style="list-style-type: none"> <li>- uvedemo varfarin</li> <li>- zdravljenje z dabigatranom nadaljujemo še 1 dan po uvedbi varfarina</li> <li>- INR določimo 2. dan zdravljenja z varfarinom</li> <li>- dabigatran ukinemo 2. dan po uvedbi varfarina, ne glede na INR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- uvedemo varfarin</li> <li>- zdravljenje z rivaroksabanom/apiksabanom nadaljujemo še 1 dan po uvedbi varfarina</li> <li>- INR določimo 2. dan zdravljenja</li> <li>- rivaroksaban/apiksaban ukinemo 2. dan po uvedbi varfarina, ne glede na INR</li> </ul>

oGF-ocena glomerulne filtracije

apiksabana takoj, ko prekinemo infuzijo nefrakcioniranega heparina (14, 16).

### Zamenjava dabigatrana, rivaroksabana ali apiksabana z nefrakcioniranim heparinom

Kadar je pri bolniku, ki prejema nova peroralna AK zdravila potrebna uvedba nefrakcioniranega heparina v intravenski infuziji, najprej dabigatran, rivaroksaban ali apiksaban ukinemo, z infuzijo pričnemo tedaj, ko bi moral prejeti naslednji odmerek dabigatrana, rivaroksabana ali apiksabana (14, 16).

### Zamenjava dabigatrana z rivaroksabanom ali apiksabanom

Pri zamenjavi dabigatrana z rivaroksabanom ali apiksabanom je treba upoštevati bolnikovo ledvično funkcijo (preglednica 3) (14, 16).

*Preglednica 3: Zamenjava dabigatrana z rivaroksabanom ali apiksabanom.*

*Table 3: Switching between dabigatran and rivaroxaban or apixaban.*

oGF (ml/min)	Dabigatran
> 50	- ukinemo dabigatran - uvedemo rivaroksaban ali apiksaban 12-24 ur po zadnjem odmerku dabigatrana
30–50	- ukinemo dabigatran - uvedemo rivaroksaban ali apiksaban 24-48 ur po zadnjem odmerku dabigatrana

*oGF-ocena glomerulne filtracije*

### Zamenjava rivaroksabana in apiksabana z dabigatranom

Kadar je pri bolniku, ki prejema rivaroksaban ali apiksaban potrebna uvedba dabigatrana, najprej rivaroksaban ali apiksaban ukinemo, prvi odmerek dabigatrana bolnik prejme tedaj, ko bi moral prejeti naslednji odmerek rivaroksabana ali apiksabana. Odmerek dabigatrana mora biti prilagojen ledvični funkciji (14, 16).

Podatek o AK učinku dabigatrana, rivaroksabana ali apiksabana pa je ključen za ustrezno ukrepanje v primerih kot so: krvavitev ali trombembolija med zdravljenjem, nujni in veliki posegi, namerno ali nenamerno zaužitje prevelikega odmerka, poslabšanje ledvične ali jetrne funkcije, ocena compliance ter ob sumu na interakcijo z drugimi zdravili (14, 16).

Ob zdravljenju z dabigatranom, rivaroksabanom in apiksabanom se povečajo vrednosti rezultatov koagulacijskih testov. Klasični koagulacijski testi: trombinski čas (TČ), aktivirani parcialni tromboplastinski čas (APTČ), protrombinski čas (PČ), aktivirani čas strjevanja krvi (ACT) so primerni le za kvalitativno oceno AK učinka novih AK zdravil. Za kvantitativno oceno AK učinka (merjenje koncentracije zdravila v plazmi), pa moramo uporabiti specifične koagulacijske teste, prilagojene za posamezno zdravilo (17). Rezultat koagulacijskega testa je odvisen tudi od farmakokinetike posameznega zdravila, zato je podatek o času zaužitja zdravila pred odvzemom krvi za koagulacijske preiskave, ključen za njegovo interpretacijo (16, 17).

Za kvalitativno oceno AK učinka **dabigatrana** določimo APTČ ali TČ. Za kvantitativno oceno, oziroma določitev koncentracije dabigatrana v plazmi, pa lahko uporabimo le specifični, za dabigatran posebej prilagojeni trombinski čas (Hemoclot thrombin inhibitor) (16, 18).

Za kvalitativno oceno AK učinka **rivaroksabana** določimo PČ (ocenjujemo rezultat v sekundah, ne pa vrednost INR, ki je prilagojena izključno za vodenje zdravljenja s kumarini). Za kvantitativno oceno, oziroma določitev koncentracije rivaroksabana v plazmi, pa lahko uporabimo le specifični, za rivaroksaban posebej prilagojeni test določanja aktivnosti faktorja X (anti-Xa) (16, 18).

Za kvalitativno oceno AK učinka apiksabana nimamo ustreznih testov. Za kvantitativno oceno, oziroma določitev koncentracije apiksabana v plazmi, pa lahko uporabimo le specifični, za apiksaban posebej prilagojeni test določanja anti-Xa (18).

## 5 KOAGULACIJSKE PREISKAVE

Zaradi predvidljivega učinka novih AK zdravil redni laboratorijski nadzor s koagulacijskimi preiskavami ni potreben.

## 6 UKREPI OB KRVAVITVAH

Za pravilno ukrepanje ob krvavitvah med zdravljenjem z dabigatranom, rivaroksabanom in apiksabanom je ključno



poznavanje časa zaužitja zadnjega odmerka in farmakokinetike zdravila, predvsem razpolovne dobe in časa največje koncentracije v krvi. AK učinka dabigatrana, rivaroksabana in apiksabana ne moremo zavreti, saj s specifičnimi antidoti zaenkrat še ne razpolagamo. Zaradi njihove kratke razpolovne dobe pa lahko pričakujemo, da bo AK učinek po prekinitvi zdravljenja dokaj hitro izzvenel. Ukrepi ob krvavitvah so prikazani v preglednici 4 (14, 16, 19).

Po zaustavitvi velike ali majhne krvavitve je vedno potrebna skrbna presoja o nadaljevanju in izbiri vrste AK zdravljenja. Na odločitev vplivajo: stanje bolnika, pridružene bolezni, ogroženost za ponovno krvavitev in trombembolični dogodek, pa tudi bolnikovo sodelovanje pri zdravljenju in compliance (16).

*Preglednica 4: Ukrepi pri aktivni krvavitvi ob zdravljenju z novimi antikoagulacijskimi zdravili.*

*Table 4: Management of bleeding complication in patients treated with new oral anticoagulant drugs.*

Majhna krvavitev	Velika krvavitev
<b>Prekinitev zdravljenja</b>	
<b>Anamneza:</b> čas od zaužitja zdravila, spremljajoče bolezni, interakcije z drugimi zdravili	
<b>Laboratorijski testi:</b> hemogram, kreatinin, oGF, jetrni testi, koagulacijski testi	
<b>Simptomatski ukrepi:</b> zaustavitev krvavitve	<b>Simptomatski ukrepi:</b> kompresija, nadomeščanje tekočin in krvnih pripravkov, endoskopski/kirurški posegi
	<b>Specifični ukrepi:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aktivno oglje (do 2 uri po zaužitju dabigatrana in do 8 ur po zaužitju rivaroksabana)</li> <li>• pri dabigatranu hemodializa ali hemofiltracija</li> <li>• pri življenje ogrožujoči krvavitvi: neaktivirani ali aktivirani koncentrat protrombinskega kompleksa (25-50 E/kg iv) in/ali rekombinantni aktivirani faktor VII (90 µg/kg iv)</li> </ul>

## 7 UKREPI OB TROMBEMBOLIČNEM DOGODKU

Vsak trombembolični dogodek med zdravljenjem z dabigatranom, rivaroksabanom ali apiksabanom mora biti objektivno potrjen. Tudi ob trombemboličnem dogodku je ključno poznavanje časa zaužitja zadnjega odmerka in razpolovne dobe zdravila, posebno še, če se bomo pri bolniku z akutno ishemično možgansko kapjo odločali za trombolizo ali mehansko odstranjevanje strdka oziroma, če bomo pri bolniku z akutno vensko trombembolijo uvedli zdravljenje s heparinom.

Bolnika s sumom na prehodni ishemični napad (TIA) ali možgansko kap napotimo k nevrologu in na računalniško tomografijo glave. Pri bolniku, ki je ob zdravljenju z novim AK zdravilom utrpel TIA in je bila z računalniško tomografijo glave izključena možganska krvavitev, zdravljenja ne prekinjamo. Bolnika, ki je ob zdravljenju z novim AK zdravilom utrpel možgansko kap, napotimo v bolnišnico. Zdravljenje z AK zdravili prekinemo, določimo hemogram, kreatinin, oGF, jetrne teste in ustrezne koagulacijske teste. AK zdravljenje ponovno uvedemo tedaj, ko ni več nevarnosti hemoragične transformacije. Pri bolnikih, hudo prizadetih po možganski kapi, se običajno za nadaljevanje AK zdravljenja ne odločimo. Sicer ponovno uvedemo AK zdravljenje, ko ni več nevarnosti hemoragične transformacije, npr. 7.-10. dan po manj obsežnih možganskih kapi. Pri obsežnih možganskih kapeh pa vedno opravimo kontrolno računalniško tomografijo glave (npr. 14. dan po kapi) in ponovno uvajamo AK zdravljenje, če ni znakov za hemoragično transformacijo (20).

### ALI STE VEDELI?

- Nova peroralna antikoagulacijska zdravila odlikuje hiter in predvidljiv antikoagulacijski učinek, ki ne zahteva laboratorijskega nadzora.
- Če želimo v klinični praksi doseči podobno varnost in učinkovitost novih peroralnih antikoagulacijskih zdravil kot je bila dokazana v velikih randomiziranih raziskavah, je ključen pravilen izbor bolnikov in redno vodenje zdravljenja.
- Za nova peroralna antikoagulacijska zdravila antidote še razvijajo.

Pri bolnikih, pri katerih med zdravljenjem z rivaroksabanom objektivno potrdimo ponovno vensko tromboembolijo, rivaroksaban ukinemo in uvedemo NMH v terapevtskih odmerkih za 5–7 dni. V tem času opravimo preiskave za opredelitev vzroka za ponovitev bolezni. Po zaključenih preiskavah, če nismo dokazali malignoma, ponovno uvedemo peroralno AK zdravilo (15).

Po dogodku se moramo odločiti o nadaljevanju in izbiri vrste AK zdravljenja. Na odločitev vplivajo: stanje bolnika, pridružene bolezni, ogroženost za ponovno tromboembolijo in krvavitev ter tudi bolnikovo sodelovanje pri zdravljenju in komplanca. Pri bolnikih s ponovitvijo venske tromboembolije je izbira AK zdravila za nadaljevanje zdravljenja odvisna predvsem od razloga za ponovitev bolezni (15, 20).

## 8 UKREPI OB POSEGIH

Za pravilno ukrepanje ob posegih med zdravljenjem z dabigatranom, rivaroksabanom ali apiksabanom je ključno poznavanje bolnikove ledvične funkcije in farmakokinetike zdravila, predvsem razpolovne dobe in časa največje koncentracije v krvi. Priprava na predvidene posege poteka v AK ambulanti, ki naj jo bolnik obišče teden dni pred predvidenim posegom.

**Majhni predvideni posegi**, kamor sodijo majhni stomatološki posegi, odstranitev manjših kožnih sprememb in oskrba kožnih ran, operacija katarakte, punkcije bezgavk in kostnega mozga, plevralne in abdominalne punkcije ter endoskopske preiskave prebavil brez biopsije, zahtevajo le kratko prekinitvev AK zdravljenja. Od zaužitja zadnjega odmerka zdravila do posega naj preteče vsaj 18 ur. Zdravilo lahko ponovno uvedemo 12–24 ur po posegu (14, 16).

**Veliki predvideni posegi** zahtevajo daljšo prekinitvev AK zdravljenja. Čas prekinitve je odvisen od vrste posega (poseg z zmernim oziroma poseg z velikim tveganjem za krvavitev) in ledvičnega delovanja (14, 16, 21). Bolnikom vsaj 5 dni pred posegom določimo serumski kreatinin, saj bo prekinitvev zdravljenja pred posegom daljša ob slabši ledvični funkciji. Preglednica 5 prikazuje pripravo bolnika na velik predviden kirurški poseg z zmernim tveganjem za krvavitev: manjše abdominalne in torakalne operacije, radiofrekvenčna ablacija atrijske fibrilacije, vstavitve srčnega

*Tabela 5: Priprava bolnika na velik predviden kirurški poseg z zmernim tveganjem za krvavitev.*

*Table 5: Management of patients undergoing a procedure with intermediate perioperative bleeding risk.*

AK zdravilo	oGF ml/min	Ukinitev pred posegom	Ponovna uvedba po posegu
Dabigatran	> 50	≥ 24 ur	≥ 24 ur
	30 – 50	≥ 48 ur	≥ 24 ur
Rivaroksaban, Apiksaban	> 50	≥ 24 ur	≥ 24 ur
	30 – 50	≥ 24 ur	≥ 24 ur

*oGF-ocena glomerulne filtracije*

*Preglednica 6: Priprava bolnika na velik predviden kirurški poseg z velikim tveganjem za krvavitev.*

*Table 6: Management of patients undergoing a procedure with high perioperative bleeding risk.*

AK zdravilo	oGF ml/min	Ukinitev pred posegom	Koagulacijski testi na dan posega	Ponovna uvedba po posegu
Dabigatran	> 50	72 – 96 ur	APTČ, TČ ali TČ s Hemoclotom	48 – 96 ur
	30 – 50	≥ 96 ur		48 – 96 ur
Rivaroksaban, Apiksaban	> 50	≥ 48 ur	PČ ali anti-Xa za rivaroksaban oz. apiksaban	48 – 96 ur
	30 – 50	> 48 ur		48 – 96 ur

*oGF-ocena glomerulne filtracije*

spodbujevalnika/defibrilatorja ter punkcije velikih arterij in sklepov. Preglednica 6. prikazuje pripravo bolnika na velik predviden kirurški poseg z velikim tveganjem za krvavitev: ortopedske operacije, večje abdominalne in torakalne operacije, nevrokirurške, urološke in srčno-žilne operacije, operacije zaradi raka, polipektomije in biopsije prebavnega trakta, punkcije in biopsije parenhimskih organov ter spinalna anestezija.

Pred posegi z velikim tveganjem za krvavitev na dan posega opravimo tudi ustrezne koagulacijske teste. Poseg lahko izvedemo le, če so vse vrednosti koagulacijskih testov v mejah norme (16, 22).



## 9 SKLEP

Nova AK zdravila prinašajo številne prednosti tako za bolnike kot tudi za zdravnike, ki tovrstno zdravljenje vodijo. Vendar pa je za varnost in učinkovitost zdravljenja ključen pravilen izbor bolnikov, redno spremljanje zdravljenja in pravično ukrepanje ob zapletih in posegih.

## 10 LITERATURA

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; The RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
2. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation* 2012; 125: 669–76.
3. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172: 397–402.
4. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123: 2363–72.
5. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009; 361: 2342–52.
6. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91.
7. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011; 32: 2387–94.
8. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499–510.
9. EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287–97.
10. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92.
11. Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 1749–58.
12. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol* 2012; 11:503–11.
13. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 799–808.
14. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2013; 34: 2094–106.
15. Vižintin Cuderman T, Štalc M. Venski tromboembolizmi. In: Mavri A, Vene N, eds. Priročnik za uporabo novih peroralnih antiokoagulacijskih zdravil v klinični praksi. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za antiokoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje tromboemboličnih bolezni pri Združenju za žilne bolezni; 2012. p. 48–62.
16. Mavri A. Nova peroralna antiokoagulacijska zdravila. In: Mavri A, Vene N, eds. Priročnik za uporabo novih peroralnih antiokoagulacijskih zdravil v klinični praksi. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za antiokoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje tromboemboličnih bolezni pri Združenju za žilne bolezni; 2012. p. 5–20.
17. Miyares MA, Davis K. Newer oral anticoagulants: a review of laboratory monitoring options and reversal agents in the hemorrhagic patient. *Am J Health Syst Pharm* 2012; 69: 1473–84.
18. Tripodi A. The laboratory and the new oral anticoagulants. *Clin Chem* 2013; 59: 353–62.
19. Peacock WF, Gearhart MM, Mills RM. Emergency management of bleeding associated with old and new oral anticoagulants. *Clin Cardiol* 2012; 35: 730–7.
20. Vene N. Atrijska fibrilacija in undulacija In: Mavri A, Vene N, eds. Priročnik za uporabo novih peroralnih antiokoagulacijskih zdravil v klinični praksi. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za antiokoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje tromboemboličnih bolezni pri Združenju za žilne bolezni; 2012. p. 21–47.
21. Liew A, Douketis J. Perioperative management of patients who are receiving a novel oral anticoagulant. *Intern Emerg Med* 2013; 8: 477–84.
22. Banović S, Plut S, Mavri A, et al. Priporočila za endoskopske gastroenterološke posege in ukrepanje ob krvavitvah pri bolnikih, ki prejemajo nova peroralna antiokoagulacijska zdravila. V: Fras Z, Poredoš P (ur.). Zbornik prispevkov 55. Tavčarjevi dnevi, Porotorož, 7.–9. november 2013. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino, 2013, 51–6.

# ANTIAGREGACIJSKA ZDRAVILA: INDIKACIJE, SMERNICE IN KLINIČNA PRAKSA

## ANTIPLATELET THERAPY: INDICATIONS, GUIDELINES AND CLINICAL PRACTICE

AVTOR / AUTHOR:

asist. dr. Miha Čerček, dr. med.

*Ustanova*

*Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični oddelek  
za kardiologijo, Zaloška cesta 7, Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: miha.cercek@kclj.si

## 1 UVOD

Ateroskleroza je zelo razširjena bolezen srednje velikih in velikih arterij. Zapleti ateroskleroze predstavljajo vodilni vzrok obolevnosti in smrtnosti v razvitem svetu. V Sloveniji umre letno preko 7000 ljudi zaradi bolezni obtočil (1).

Najhujši zaplet ateroskleroze je ruptura aterosklerotičnega plaka, ob kateri pride do stika krvi s subendotelijskim matriksom. To povzroči aktivacijo, adhezijo in agregacijo trombocitov na mestu poškodovane stene arterije. Nastane krvni strdek, ki lahko hitro zamaši arterijo in povzroči akutno

### POVZETEK

Antiagregacijske zdravilne učinkovine so ena od bistvenih sestavin preprečevanja in zdravljenja zapletov ateroskleroze. Glavni neželeni učinek antiagregacijskih zdravilnih učinkovin so krvavitve. V prispevku so prikazane indikacije in uporaba antiagregacijskih zdravilnih učinkovin v klinični praksi.

### KLJUČNE BESEDE:

*Antiagregacijske zdravilne učinkovine, ateroskleroza, akutni koronarni sindrom, krvavitve*

### SUMMARY

Antiplatelet therapy is a key component of prevention and treatment of atherothrombosis. The main side effect of anti-platelet agents is bleeding. This paper presents the indications and use of antiplatelet drugs in clinical practice.

### KEY WORDS:

*Antiplatelet drugs, atherosclerosis, acute coronary syndrome, bleeding*

ishemijo prizadetega organa. V primeru zapore koronarne arterije govorimo o akutnem koronarnem sindromu (AKS). Zaplete ateroskleroze lahko učinkovito preprečujemo in zdravimo s številnimi antiagregacijskimi zdravilnimi učinkovinami. V prispevku so navedene indikacije in način klinične uporabe antiagregacijskih zdravilnih učinkovin pri bolnikih s koronarno boleznijo.

## 2 PRIMARNA PREVENTIVA

Antiagregacijsko zdravljenje pri posameznikih brez očitne kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ni indicirano (2).

Z metaanalizo šestih kliničnih raziskav, ki so skupaj vključevale 95000 preiskovancev, so ugotovili, da acetilsalicilna kislina (ASA) v primarni preventivi ne vpliva na zmanjšanje kardiovaskularne ali cerebrovaskularne umrljivosti (3). Pri preiskovancih, ki so jemali ASA, je bilo sicer manj miokardnih infarktov, zato pa več hudih krvavitev. ASA v primarni



preventivi zato predpisujemo le, kadar ugotovimo aterosklerotične spremembe arterij (npr. z ultrazvokom, koronarografijo). Izjemoma prihaja antiagregacijsko zdravljenje z ASA v poštev pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo brez jasne prizadetosti arterij, če je prisotna sočasna okvara ledvic ali visoko kardiovaskularno tveganje. Indiciran odmerek ASA v primarni preventivi je 100 mg na dan.

Klopidogrel nima prednosti v primerjavi z ASA v primarni preventivi preiskovancev s številnimi dejavniki tveganja (4).

## 3 AKUTNI KORONARNI SINDROM

Ob pojavu AKS je indicirano dvotirno antiagregacijsko zdravljenje (5, 6). Ob prvem stiku z medicinsko ekipo morajo vsi bolniki z AKS prejeti ASA v začetnem odmerku 250-500 mg. Predpisovanje druge peroralne antiagregacijskega zdravilne učinkovine je odvisno od vrste AKS.

### Akutni koronarni sindrom z dvigom veznice ST

Bolniki z AKS, ki imajo v EKG prisoten dvig veznice ST (STEMI, ST elevation myocardial infarction), so bolj ogroženi. Pri dvigu veznice ST z visoko verjetnostjo sumimo na popolno zaporo koronarne arterije. Indicirana je takojšnja koronarografija in poseg na koronarnih arterijah (PCI – percutaneous coronary intervention) (6). Praviloma akutne zapore koronarnih arterij rešujemo perkutano, le izjemoma je potrebna premostitvena operacija. Zato je pri bolnikih s STEMI indicirana čimprejšnja uporaba druge antiagregacijske zdravilne učinkovine. V Sloveniji bolniki s STEMI prejmejo praviloma drugo antiagregacijsko zdravilno učinkovino ob prvem stiku z medicinsko ekipo, to je že na terenu. Priporočena je uporaba tikagrelorja (6, 7) v začetnem odmerku 180 mg ali prasugrela (6, 8) v začetnem odmerku 60 mg. Obe zdravilni učinkovini sta kontraindicirani, če je bolnik v preteklosti že utrpel možgansko krvavitev. Dodatno je prasugrel kontraindiciran, če je bolnik v preteklosti utrpel ishemično možgansko kap ali prehodno ishemično atako (TIA). Prasugrela zaradi večjega tveganja za krvavitev ne predpisujemo bolnikom starejšim od 75 let ali lažjim od 60 kg.

Klopidogrel se je v raziskavah izkazal za manj učinkovitega od tikagrelorja in prasugrela (7, 8), zato ga uporabljamo le, kadar sta ti dve zdravilni učinkovini kontraindicirani ali nista na voljo. Začetni odmerek klopidogrela je 600 mg.

V primeru velikega trombotičnega bremena ali zapletenega posega lahko med PCI uporabimo še tretjo antiagregacijsko zdravilno učinkovino (inhibitor receptorja GP IIb/IIIa), ki jo dodamo intravensko. V Sloveniji največ uporabljamo eptifibatid, na voljo sta sicer še abciximab in tirofiban.

### Akutni koronarni sindrom brez dviga veznice ST

Pri bolnikih z AKS brez dviga veznice ST praviloma ni prišlo do popolne zapore koronarne arterije ali pa se je zapora spontano odprla. Možno je sicer, da je zapora prisotna, vendar se zaradi anatomske lege (arterija LCX, manjše veje) ne kaže z elevacijo ST v EKG. Praviloma so ti bolniki manj ogroženi, zato koronarografija in PCI nista urgentna kot pri STEMI, temveč jih lahko opravimo v 24 do 72 urah (5). Po podatkih tujih registrov nekaj več kot 10 % teh bolnikov zdravimo kirurško. Zato smo pri uporabi druge antiagregacijske zdravilne učinkovine nekoliko bolj zadržani. Po smernicah evropskega združenja za kardiologijo predpisujemo tikagrelor v začetnem odmerku 180 mg in vzdrževalnem odmerku 90 mg na 12 ur (5). V kolikor tikagrelor ni na voljo ali je kontraindiciran, lahko uporabimo klopidogrel v začetnem odmerku 600 mg in vzdrževalnem odmerku 75 mg na dan. Prasugrel lahko predpišemo šele, ko poznamo koronarno anatomijo in se odločimo za PCI. Pred opravljeno koronarografijo prasugrela ne predpisujemo, saj je v primeru kasnejšega kirurškega zdravljenja povezan s pomembno več hudimi krvavitvami (9). Začetni odmerek prasugrela je 60 mg in vzdrževalni 10 mg na dan.

## 4 SEKUNDARNA PREVENTIVA

### Bolniki po akutnem koronarnem sindromu

Dvotirno antiagregacijsko zdravljenje je indicirano dvanajst mesecev po prebolelem AKS ne glede na način revaskularizacije (PCI ali kirurški) in vrsto uporabljenega koronarnega stenta (5,6). Enako velja tudi za bolnike z AKS, ki smo jih zdravili konzervativno z zdravili brez revaskularizacije. Kot dodatek k ASA 100 mg na dan je v primeru, da je bila opravljena PCI, priporočen tikagrelor 90 mg na 12 ur ali prasugrel 10 mg na dan. Klopidogrel 75 mg na dan predpisujemo le v primeru, kadar sta tikagrelor in prasugrel kontraindicirana.

V primeru, da je bila opravljena kirurška revaskularizacija ali smo bolnika zdravili le z zdravili (konzervativno), je pri-



poročen tikagrelor 90 mg na 12 ur. Kadar je tikagrelor kontraindiciran uporabljamo klopidogrel 75 mg na dan. Uporaba prasugrela zaradi večje incidence krvavitev ni indicirana pri bolnikih zdravljenih kirurško ali konzervativno (10).

V vseh primerih po enem letu dvotirnega antiagregacijskega zdravljenja nadaljujemo s trajnim zdravljenjem z ASA v monoterapiji.

### **Bolniki s stabilno angino pectoris po perkutanem koronarnem posegu**

Trajanje dvotirnega antiagregacijskega zdravljenja pri bolnikih s stabilno angino pectoris po PCI je odvisno od vrste vstavljenega koronarnega stenta. Pri stentih brez dodatnega citostatika je to navadno en mesec, pri stentih prevlečenih s citostatikom pa praviloma eno leto. Možna so odstopanja, zato je potrebna individualna presoja in upoštevanje mnenja interventnega kardiologa. Poleg ASA se kot druga zdravilna učinkovina uporablja klopidogrel (11). Tikagrelor in prasugrel nista indicirana, predpisujemo ju le po naročilu interventnega kardiologa. Po zaključku dvotirnega antiagregacijskega zdravljenja je indicirano trajno zdravljenje z ASA.

## **5 UKREPANJE PRI BOLNIKI Z DVOTIRNIM ANTIAGREGACIJSKIM ZDRAVLJENJEM IN PREDVIDENO NUJNO OPERACIJO**

Antiagregacijsko zdravljenje je absolutno kontraindicirano pri bolnikih s predvideno operacijo centralnega živčevja ali oči. V ostalih primerih ukrepamo po dogovoru s kirurgom. Pri bolnikih z vstavljenim koronarnim stentom ASA praviloma ne ukinjamo (12, 13). Pri večini bolnikov, ki prejemajo ASA in klopidogrel, zdravilnih učinkovin pred operacijo na srcu ni potrebno ukiniti. Vedno prekinemo s predpisovanjem tikagrelora ali prasugrela. Če se odločimo za prekinitve dvotirnega antiagregacijskega zdravljenja, moramo ukiniti klopidogrel in tikagrelor 5 dni ter prasugrel 7 dni pred operacijo.

V času od prekinitve dvotirnega antiagregacijskega zdravljenja do operacije lahko bolnike zaščitimo z infuzijo epti-

### **ALI STE VEDELI?**

- Endotelij koronarne arterije prekrije navaden kovinski stent že v prvem mesecu po vstavitvi, stent z dodatnim citostatikom pa šele po enem letu ali več. S tem je povezano tudi trajanje dvotirnega antiagregacijskega zdravljenja po vstavitvi koronarnega stenta.
- Zadnja leta so na voljo tudi koronarne opornice, ki niso kovinske, ampak so narejene iz biorazgradljivega polimera poli-L-laktida (PLLA). Taka opornica se po dveh letih popolnoma razgradi. Optimalno trajanje dvotirnega antiagregacijskega zdravljenja pri teh opornicah ni znano, svetujejo vsaj eno leto.
- Najpomembnejši dejavnik tveganja za nastanek tromboze v stentu je prekinitve dvotirnega antiagregacijskega zdravljenja.
- V primeru velikega tveganja za krvavitev iz zgornjih prebavil ni potrebno zamenjati ASA s klopidogrelom. Zadošča dodatek zaviralca protonske črpalke, ki enako učinkovito prepreči pojav krvavitve.

fabatida, ki ima kratko razpolovno dobo in ga zato bolnik lahko prejema do 24 ur pred operacijo. Bolniki lahko eptifabatid prejemajo največ 72 ur zaradi nevarnosti trombocitopenije.

Po operaciji nadaljujemo z dvotirnim antiagregacijskim zdravljenjem takoj, ko je to mogoče. Začnemo ponovno z višjim začetnim odmerkom (klopidogrel 600 mg, prasugrel 60 mg, tikagrelor 180 mg).

## **6 UKREPANJE PRI BOLNIKI Z DVOTIRNIM ANTIAGREGACIJSKIM ZDRAVLJENJEM IN HUDO KRVAVITVIJO**

V primeru pojava hude krvavitve pri bolniku z dvotirnim antiagregacijskim zdravljenjem ni jasnih priporočil glede ukrepanja. Antidota ni na voljo. Ukrepanje je simptomatsko. Lahko poskusimo z infuzijo trombocitov, čeprav ni jasnih dokazov glede učinkovitosti takega zdravljenja.

Največ hudih krvavitev, ki se pojavljajo kot zaplet antiagregacijskega zdravljenja, je iz prebavil (7, 8). Zato moramo pri vseh bolnikih z dvotirnim antiagregacijskim zdravljenjem,



ki imajo vsaj zmerno tveganje za krvavitev iz prebavil, predpisati zaviralec protonske črpalke.

Klinična prezentacija krvavitve je pri bolnikih s koronarno boleznijo lahko atipična, saj pride ob anemiji pri hujši krvavitvi do ishemije miokarda in do napada prsne bolečine. Pridružene so lahko tudi ishemične spremembe v EKG. Praviloma se sicer kmalu pojavi hematemeza ali melena. Zaradi učinkovitega gastroenterološkega endoskopskega ukrepanja te krvavitve praviloma niso smrtno. V kolikor je krvavitev mogoče endoskopsko zaustaviti, prekinitve antiagregacijskega zdravljenja ni potrebna. Akutna krvavitev sproži aktivacijo trombocitov in koagulacijsko kaskado, zato je nevarnost tromboze povečana. Po zaustavitvi krvavitve je zato potrebno čimprej ponovno pričeti z antiagregacijskim zdravljenjem.

## 7 SKLEP

V zadnjih letih smo priča hitremu razvoju novih antiagregacijskih zdravilnih učinkovin. Poleg navedenih v prispevku jih je še nekaj v procesu registracije (vorapaxar, cangrelor). V zaključni fazi so tudi raziskave glede optimalnega začetka (na terenu/ v bolnici) in optimalnega trajanja dvotirnega antiagregacijskega zdravljenja (6 mesecev/ 2 leti). Zato kmalu pričakujemo ponovno prilagoditev kliničnih smernic.

Vsem novim antiagregacijskim zdravilnim učinkovinam je skupno, da nudijo boljšo antitrombotično zaščito. Zavedati pa se moramo predvsem skupne slabosti, to je večje tveganje za krvavitve. Pri ogroženih bolnikih za krvavitve moramo biti zato previdni pri predpisovanju teh zdravilnih učinkovin. Še vedno je pogosto spregledana nujnost predpisovanja zaviralcev protonske črpalke pri bolnikih z vsaj zmernim tveganjem za krvavitve iz prebavil.

## 8 LITERATURA

1. Zdravstveni statistični letopis 2012, IVZ RS.
2. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on

- Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) \* Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2012; 33: 1635–1701.*
3. Baigent C, Blackwell L, Collins R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849–1860.
  4. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706–1717.
  5. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 2999–3054.
  6. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2012; 33: 2569–2619.
  7. Steg PG, James S, Harrington RA et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation* 2010; 122: 2131–2141.
  8. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITONTIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 723–731.
  9. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D et al.; ACCOAST Investigators. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2013; 369: 999–1010.
  10. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA et al.; TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012; 367: 1297–1309.
  11. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34: 2949–3003.
  12. 2010 ESC guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010; 31: 2501–2555.
  13. Albaladejo P, Marret E, Samama CM et al. Non-cardiac surgery in patients with coronary stents: the RECO study. *Heart* 2011; 97: 1566–1572.

# PRIDRUŽENE MOTNJE PRIMARNE IN SEKUNDARNE HEMOSTAZE IN NJIHOV VPLIV NA VARNOST UPORABE ANTIKOAGULACIJSKIH ZDRAVIL

## CONCOMITANT DISORDERS OF PRIMARY AND SECONDARY HEMOSTASIS AND THEIR INFLUENCE ON SAFETY OF ANTICOAGULANT DRUG TREATMENT

AVTOR / AUTHOR:

prof. dr. Samo Zver, dr. med.,  
specialist internist/specialist hematolog

*Ustanova*

*Kliničen oddelek za hematologijo, UKC Ljubljana,  
Zaloška 7, 1525 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: samo.zver@kclj.si

### POVZETEK

Antikoagulacijska zdravila so ena najpogostejše uporabljanih pri bolnikih in tudi indikacije za zdravljenje z njimi so vse pogostejše (in agresivnejše). Eden najbolj pomembnih neželenih učinkov omenjenih zdravil je krvavitev, neredko tudi velika. Medtem, ko za heparine in antagoniste vitamina K poznamo postopek ukrepanja ob veliki krvavitvi in antidot, pa tega ni moč trditi za nova antikoagulacijska zdravila kot so pentasaharidi, direktni inhibitorji trombina in direktni inhibitorji FXa. Prispevek obravnava dodatne motnje na nivoju primarne in sekundarne hemostaze (tako prirojene kot pridobljene) pri bolnikih, ki so kandidati za antikoagulantno zdravljenje. Slednje niso redke in nanje je moč posumiti že z usmerjeno anamnezo in kliničnim pregledom bolnika.

### KLJUČNE BESEDE:

*pridružene motnje hemostaze, krvavitev, antikoagulantno zdravljenje, primarna in sekundarna hemostaza*

### SUMMARY

Anticoagulant drugs are widely in use and also treatment indications are expanding and are more aggressive nowadays. One of most fearsome side effect is major bleeding. Unfortunately there are no specific antidotes available for newer anticoagulant drugs. This article considers concomitant disorders of primary and secondary hemostasis in patients, who are candidates for anticoagulant therapy. Those disorders are not rare and it is frequently possible to diagnose them with patient's good anamnesis followed by clinical examination.

### KEY WORDS:

*concomitant hemostasis disorders, bleeding, anticoagulant treatment, primary and secondary hemostasis*



# 1 KAJ STA PRIMARNA IN SEKUNDARNA HEMOSTAZA

Hemostaza označuje odziv krvi oziroma njenih sestavin ob poškodbi krvne žile in posledični krvavitvi. Ločimo med **primarno** in **sekundarno** hemostazo. Pod pojmom primarna hemostaza gre za aktivacijo in posledično adhezijo trombocitov ob poškodbi žilnega endotelija. Pri tem ima zelo pomembno vlogo tudi vonWillebrandtov faktor (vWF). V končni fazi nastane trombocitni čep, kar je namen sistema primarne hemostaze. Ključni dejavniki pri primarni hemostazi so tako krvne žile, trombociti in vWF.

V nadaljevanju, ko se trombocitni čep formira, se aktivira sekundarna hemostaza. Slednje poteka preko sistema intrinzične in ekstrinzične poti strjevanja krvi. Intrinzična pot se aktivira potom aktivacije F XII, ekstrinzična pot pa potom aktivacije F VII. Slednjo sprožijo fosfolipidi v poškodovanih celičnih membranah, natančneje tkivni faktor (TF). V nadaljevanju oba sistema vključujeta zaporedno aktiviranje več različnih posameznih faktorjev hemostaze in imata na koncu tudi »skupno hemostatično pot«. Posledično, v zadnjem koraku skupne poti encim trombin, ki nastane iz prej neaktivne oblike protrombina, pretvori fibrinogen v netopni fibrin. Nastale fibrinske niti čvrsto pritrdijo trombocitni čep na mesto poškodbe krvne žile, kot tudi povežejo trombocite v čepu med seboj in krvavitev je zaustavljena. Sočasno pa se aktivira tudi sistem fibrinolize (encim plazmin). Slednje zagotavlja, da je proces hemostaze aktiviran v fizioloških mejah.

Glede na opisano fiziologijo hemostaze, ločimo med motnjami strjevanja krvi. O *motnji na nivoju primarne hemostaze* govorimo, če je okvarjeno delovanje krvnih žil, trombocitov in/ali je motnja na ravni vWF. Sem sodijo trombocitopenije (npr. imunska, posledica krvnih bolezni, neželenih učinkov zdravil...), trombocitopatije, ki so lahko prirojene, kot npr. Glanzmannova trombastenija ali pa mnogo pogostejše pridobljene. Slednje so najpogostejše posledica jemanja zdravilnih učinkovin (acetil-salicilna kislina, klopidogrel, tiklopidin in novejši antagonisti ADP receptorjev tienopiridini). Ena najpogostejših prirojenih bolezni na nivoju primarne hemostaze pa je vonWillebrandtova bolezen. Res pa je, da je slednja lahko neredko tudi pridobljena.

Med *motnjami na nivoju sekundarne hemostaze* sta najbolj poznani hemofilija A in B. Gre za dedni, na spol vezani bo-

lezni, ki sta posledici prirojenega pomanjkanja faktorjev strjevanja krvi; bodisi F VIII ali F IX. Bolezen zdravimo z nadomeščanjem koncentrata F VIII in/ali F IX. Oba faktorja hemostaze lahko pridobimo iz plazme zdravih krvodajalcev. V zadnjih letih se vedno bolj uveljavljajo rekombinantni pripravki faktorjev strjevanja krvi, tako F VIII, kot F IX. Redkejša je prirojeno pomanjkanje F XI (poznano tudi kot hemofilija C) in FVII. Redko, vendar povsem mogoče je, da se pomanjkanje F VIII pojavi tekom življenja povsem na novo, pri prej zdravi osebi (»ne-hemofiliku«). Takrat govorimo a pridobljeni hemofiliji, ki sodi v skupino pravih avtoimunskih bolezni.

Pri zdravih ljudeh se manjša, nekirurška krvavitev, z v uvodu opisanimi fiziološkimi mehanizmi, praviloma ustavi že znotraj nekaj minut in zdravniško posredovanje ni potrebno. Pri okvari primarne ali sekundarne hemostaze, pa temu ni tako. Ker pri motnji primarne hemostaze ne bo nastal trombocitni čep, bo tak bolnik začel krvaveti takoj po poškodbi (npr. manjša ureznina). Krvavitev bo dolgotrajna in se ne bo sama ustavila. S kliničnim pregledom bomo pri bolniku na koži in vidnih sluznicah našli petehije, ekhimoze in sufuzije, lahko bo navajal pogostejše krvavitve iz sluznic (epistaksa, dlesni, hematurija, krvavo blato, ...). Za ženske v rodni dobi z okvaro primarne hemostaze so značilna dolga in obilna mesečna perila. Pogosto je pridružena mikrocitna anemija zaradi pomanjkanja železa. Če gre za motnjo na ravni sekundarne hemostaze, bo normalen in funkcionalen trombocitni čep hitro nastal in krvavitev po poškodbi se bo v nekaj minutah ustavila. Ker pa trombocitnega čepa ne bo učvrstila prečna in vzdolžna fibrinska mreža, ga bo hitro razgradil tok krvi in tak bolnik bo po nekaj deset minutah ponovno začel krvaveti in krvavitev se ne bo spontano ustavila. Za okvaro sekundarne hemostaze so značilne krvavitve v sklepe, mišične skupine in mehka tkiva.

V kolikor na že v osnovi prisotno motnjo primarne ali sekundarne hemostaze (ne glede na etiologijo le-te) dodamo zdravilo z antikoagulacijskim delovanjem, potem se nevarnost krvavitve znatno poveča. Dejansko so krvavitve najpogostejši zaplet zdravljenja z antikoagulantami, vendar je zmotno prepričanje, da so drugi dejavniki redki in nepomembni.

## 2 UČINKOVINE, KI JIH UPORABLJAMO V SKLOPU ANTIKOAGULANTNEGA ZDRAVLJENJA

**Antagonisti vitamina K (AVK).** Njihova uporaba je zelo široka, po grobi oceni jih prejema okoli 1 % celotne populacije (1). Delujejo tako, da preprečujejo  $\gamma$ -karboksilacijo na mestu glutaminske kisline na od vitamina K odvisnih beljakovinah. To so faktorji strjevanja krvi II, VII, IX, X, pa tudi antikoagulacijski faktorji, kot so protein S, C in Z. Glavni neželeni učinek skupine zdravil je krvavitev in po navedbah v literaturi verjetnost velike krvavitve znaša 2,4-8,0 % na bolnika/leto (1).

Ukrepanje ob krvavitvi. Vitamin K, sveža zmrznjena plazma (SZP) ali koncentrat protrombinskega kompleksa (PCC).

**Heparin in nizkomolekularni heparin (NMH).** Z nefrakcioniranim heparinom najpogosteje zdravimo v obliki intravenske infuzije. Zdravilo močno pospeši oziroma poveča aktivnost antitrombina napram trombinu, v velikih odmerkih, pa lahko tudi okvari delovanje trombocitov.

NMH za razliko od standardnega, nefrakcioniranega heparina v mnogo večji meri zavira FXa kot trombin. Z njim zdravimo praviloma v obliki podkožnih injekcij. Zdravilo se izloča preko ledvic z razpolovno dobo 4-12 ur, kar je odvisno od vrste zdravila. Nevarnost krvavitve je za NMH približno polovico tiste pri standardnem heparinu, z izjemo nekoliko povečanega tveganja pri bolnikih s koronarnim sindromom (1, 2).

Ukrepanje ob krvavitvi. Heparin prvo ukinemo. Za nefrakcionirani heparin je zdravilo izbire protaminijev sulfat, ki pa le delno učinkuje kot antidot pri NMH. Protaminijev sulfat s heparinom tvori ionski kompleks, ki nima antikoagulacijskega učinka. Protaminijev sulfat kot antidot pri NMH najbolje učinkuje pri tinzaparinu, slabše pri daltaparinu in najslabše pri enoksaparinu (2).

V primeru neučinkovitega zdravljenja s protaminom in življenje ogrožajoče krvavitve ob uporabi NMH je ena od možnosti zdravljenje z rFVIIa.

**Pentasaharidi.** Sem sodita fondaparinuks in idraparinuks. Gre za sintezne analoge pentasaridnih struktur, ki jih najdemo v heparinu in ki se vežejo na antitrombin. Povečajo

učinkovanje antitrombina na FXa (za razliko od nefrakcioniranega heparina in NMH pa ne povečajo učinkovanja antitrombina na sam trombin).

Ukrepanje ob krvavitvi. Specifičnega antidota v primeru večje krvavitve ni na voljo.

**Direktni inhibitorji trombina (DIT).** DIT delujejo na trombin neodvisno od antitrombina. V Sloveniji poznamo hirudin in njegovo rekombinantno obliko lepirudin, bivalirudin, argatroban in dabigatran. Z naštetimi je verjetnost večje krvavitve od 1,6% do 5% (3, 4).

Ukrepanje ob krvavitvi. Specifičnega antidota v primeru večje krvavitve ob zdravljenju z DIT ni na voljo. Ker je razpolovna doba intravensko danih hirudina, bivalirudina in argatrobana kratka, lahko zadošča že samo ukinitve zdravila. Hirudin je mogoče odstraniti tudi z dializo oziroma hemofiltracijo, čeprav je očistek počasen. Do neke mere lahko dializa pomaga tudi pri dabigatranu (4).

**Direktni inhibitorji FXa (DIFXa).** DIFXa rivaroksaban in apiksaban selektivno in neodvisno od antitrombina zavirata FXa. V Sloveniji je v zadnjih letih vedno pogosteje uporabljan rivaroksaban. V grobem velja, da je tveganje za veliko krvavitev relativno majhno (4).

Ukrepanje ob krvavitvi. Tako kot za DIT tudi za DIFXa ne poznamo primerne antidota za slučaj velike krvavitve.

## 3 NAGNJENOST H KRVAVITVAM PRI ZDRAVLJENJU Z ANTIKOAGULACIJSKIMI ZDRAVILI

**Nagnjenost h krvavitvam.** Glavni neželeni učinek zdravljenja z antikoagulacijskimi zdravili, tako »novimi« kot stari, kamor sodita varfarin in heparini je krvavitev. Pogostnost slednje se med različnimi antikoagulacijskimi zdravili razlikuje, odvisen pa je tudi od odmerka zdravila in medicinske indikacije zaradi katere je bilo zdravljenje z antikoagulacijskimi zdravili uvedeno (**VTE** – preventiva in zdravljenje venskih tromboemboličnih zapletov; **AKS** – akutni koronarni sindrom).

Pri **AVK**, s katerimi se po grobi oceni zdravi v razvitem svetu kar okoli 1 % populacije je nevarnost velike krvavitve



### ALI STE VEDELI?

- Za učinkovito delovanje primarne hemostaze so ključni dejavniki krvna žila, trombocit in von Willebrandov faktor. Na moteno delovanje primarne hemostaze kažejo nepojasnjene krvavitve v koži, sluznicah dihal in prebavil ter obilna mesečna perila pri ženskah v rodnem obdobju.
- Nevarnost krvavitve je pri zdravljenju z nizkomolekularnimi heparini povečana pri bolnikih s koronarnim sindromom, kar je posledica antiagregacijskih učinkovin, ki jih ti bolniki sočasno prejemajo.
- Za »nove antikoagulacijske učinkovine« (pentasaharidi, direktni inhibitorji trombina, direktni inhibitorji FXa), v primeru velike krvavitve ne poznamo učinkovitega antidota.
- Skoraj 2% populacije ima lahko blago, prirojeno obliko trombocitne disfunkcije in von Willebrandtovo bolezen, kar lahko vpliva na pogostnost krvavitev pri antikoagulantnem zdravljenju.

med 2,4 do 8 % na bolnika na leto. Tveganje se okvirno podvoji za vsako enoto INR, ki je večja od 3 (2, 4).

Za **nefrakcioniran heparin** v sklopu zaščite oziroma zdravljenja globoke venske tromboze (GVT) meta-analize navajajo incidenco velike krvavitve v 3,5 % oziroma 2,0 %. V kolikor je indikacija akutni koronarni sindrom, je incidenca večja, 4,5% (2, 4).

Za **NMH** metaanalize pogostnosti velikih krvavitev zavisijo od vrste uporabljenega NMH; enoksaparin, dalteparin, tinzaparin kot tudi od indikacije za zdravljenje. V kolikor je indikacija VTE je pogostnost krvavitve za različne NMH OD 1,5 do 3,5 %, pri AKS pa je odstotek večji, od 3,3 - 4,7 % (2, 4).

Za **DIT**, lepirudin in bivalirudin, ki ju uporabljamo v sklopu HIT (s heparinom povzročene trombocitopenije), navajajo pogostnost velike krvavitve 18,8 % in 6,1 %, za bivalirudin v kontekstu AKS s posledično koronarno intervencijo pa v 3,5 % (2, 4).

Pri **pentasaharidu** fondaparinuxu v kontekstu VTE beležijo pogostnost krvavitve od 1,2 – 2,7%, v sklopu AKS pa v 2,2% (2, 4).

Za **DIFXa** rivaroksaban v sklopu preventive trombemboličnega zapleta pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo (AF) je klinična

raziskava razkrila pogostnost velike krvavitve 3,6% na letni ravni (2, 4).

Praktično pri vseh antikoagulacijskih zdravilih, kjer imamo na voljo podatke o krvavitvah tako v kontekstu VTE kot AKS je moč zaključiti, da je delež krvavitev večji pri bolnikih, ki so prejeli zdravlilo v sklopu zdravljenja AKS. Jasne patofiziološke razlage ni, zaključiti pa je mogoče, da je dobršen del bolnikov z AKS prejel sočasno tudi antiagregacijsko zdravljenje (acetilsalicilna kislina, tienopiridini). Vemo, da sočasno antiagregacijsko in antikoagulantno zdravljenje značilno poveča tveganje za nastanek velike krvavitve. Slednje pomeni, da s takšnim terapevtskim pristopom povzročimo motnjo tako primarne kot sekundarne hemostaze.

## 4 PRIDRUŽENI DEJAVNIKI TVEGANJA ZDRAVLJENJA Z ANTIKOAGULACIJSKIMI ZDRAVILI

Kot rečeno motnjo primarne hemostaze na ravni trombocitov (trombocitopatijo) najpogosteje povzročimo iatrogeno z zdravili (5). Poleg že omenjenih antiagregacijskih učinkovin gre praviloma za nesteroidne antirevmatike (NSAR), kot sta ibuprofen in naproksen, redkeje pa za druge učinkovine kot so veliki odmerki beta laktamskih antibiotikov, nitrati, propranolol in zaviralci kalcijevih kanalčkov. Prav je, da smo pri bolnikih na antikoagulantnem zdravljenju pozorni, da ne predpišemo zdravila, ki dodatno lahko vpliva na hemostazo.

Po pogostnosti drugi vzrok za motnje primarne hemostaze so trombocitopenije in trombocitopatije (5, 6). Vedeti moramo da obe motnji ne pomenita zaščite oziroma varnosti pred trombotičnimi zapleti. O trombocitopeniji govorimo, ko je raven trombocitov manjša od  $140 \times 10^9/L$ . V kolikor je le mogoče, je prav, da opredelimo vzrok za trombocitopenije, saj ga je v nekaterih primerih moč odpraviti. V klinični realnosti trombocitopenija postane problem, ko je raven manjša od  $50 \times 10^9/L$ . Slednje je potrebno upoštevati, ko določamo odmerek bodisi preventivnega ali terapevtskega antikoagulantnega zdravljenja. Le tega praviloma ukinemo, v kolikor je vrednost trombocitov manjša od  $20 \times 10^9/L$ , saj je tveganje za krvavitev preveliko. Tveganja ni mogoče podati v številkah, saj kliničnih podatkov, ki bi temeljili na

raziskavah ni. Druga, v klinični praksi redkeje uporabljana možnost je, da kljub vrednosti trombocitov manjši od  $20 \times 10^9/L$  nadaljujemo z zmanjšanim/prilagojenim odmerkom antikoagulacijskega zdravila, sočasno pa dnevno zdravimo z nadomestnimi transfuzijami trombocitne plazme. V kolikor predpostavimo, da poraba trombocitov ni povečana (kar je realno redko), potem je okvirni porast števila trombocitov po eni enoti trombocitne plazme  $30-50 \times 10^9/L$ . Kot rečeno, jasnih smernic v strokovni literaturi, kako postopati v teh primerih ni, tako da je to v veliki meri odvisno od lastnih izkušenj zdravnika, ki takšno zdravljenje vodi. Terapevtski izhod v sili, v primeru življenje ogrožujoče krvavitve pri bolniku s hudo trombocitopenijo, ki prejema antikoagulantno zdravljenje je lahko rFVIIa (7, 8, 9, 10).

Pogosto spregledan klinični problem je tudi prirojena trombocitopatija, kar pomeni okrnjeno delovanje trombocitov. Po nekaterih epidemioloških podatkih je prevalenca le te v populaciji skoraj 1%. Motnjo opredelimo z laboratorijskim testiranjem trombocitne agregacije. Gre za bolnike, ki od rojstva v anamnezi navajajo nagnjenost k podplutbam, krvavijo iz sluznic nosne in ustne votline in imajo zelo obsežna mesečna perila, v kolikor gre za ženske v rodnem obdobju. Primer takšne motnje je Glanzmannova trombastenija, kjer je okvarjen receptor za fibrinogen na trombocitni membrani. Seveda imajo ljudje s trombocitopatijo večjo verjetnost krvavitve v primeru dodatka antikoagulacijskega zdravila. Zato je ključno pred uvedbo zdravljenja opraviti dobro anamnezo in klinični pregled, oboje usmerjeno v ciljano iskanje morebitnih nepravilnosti primarne hemostaze.

Med motnjami primarne hemostaze velja omeniti še bolnike s prirojeno pa tudi pridobljeno obliko von Willebrandtove bolezni (vWB). Incidenca blage oblike prirojene vWB je okvirno nekoliko manjša kot 1%, pridobljeno obliko vWB pa srečamo lahko pri boleznih srčnih zaklopk (huda aortna stenoza), sindromu diseminirane intravaskularne koagulacije (sindrom DIK), hipotiroidizmu, pri avtoimunskih in raka-vih boleznih v sklopu paraneoplastičnega dogajanja. Tudi za osebe z vWB, še toliko bolj, v kolikor je ta neprepoznana velja, da je tveganje za krvavitev v primeru zdravljenja z antikoagulacijskimi zdravili večje kot sicer. Natančnih številčnih podatkov v strokovni literaturi ni na voljo.

Trombocitna funkcija je okrnjena tudi pri bolnikih z ledvičnimi boleznimi oziroma uremijo. Vzroki so uremični toksini kot so sečnina, povečane ravni dušikovega oksida (NO), cGMP in drugi, slabše funkcionalen pa je lahko tudi vWF.

Dodatno nagnjenost k krvavitvi poveča mala raven hematokrita, saj anemija praviloma spremlja napredovalo ledvično bolezen. Želena raven hematokrita je 27-32%, zdravimo pa lahko s transfuzijami krvi in eritropoetinom. Vse omenjeno vpliva na pogostejšo verjetnost krvavitev, v kolikor tak bolnik potrebuje antikoagulantno zdravljenje. Podobno velja tudi za bolnike z napredovalo jetrno boleznijo. Te pogosto spremlja trombocitopenija, pa tudi trombocitopatija zaradi (neprekinjenega) uživanja alkohola. V kolikor je jetrno delovanje hudo okrnjeno, je lahko zmanjšano nastajanje dejavnikov koagulacije II, VII, IX, X, v nadaljevanju pa tudi fibrinogena.

24-48 ur po zunajtelesnem obtoku je zmanjšano število trombocitov pri bolnikih, ki so bili zdravljeni kirurško na odprtem srcu. Okvirno zmanjšanje dosega 50% izhodiščne vrednosti. Dodatno k krvavitvam pripomore tudi hemodilucija in porabna koagulopatija, v kolikor je krvavitev obsežna. Zato je antikoagulantno zdravljenje lahko tvegano.

## 5 SKLEP

Potrebno se je zavedati, da nova antikoagulacijska zdravila, kamor prištevamo pentasaharide, DIT in DIFXa, v primerjavi z z varfarinom, nimajo zgolj prednosti in ne pomenijo vedno dobrobiti za bolnika, kot pogosto slišimo s strani farmacevtske industrije. Njihova glavna pomanjkljivost je, da v primeru velike, življenje ogrožajoče krvavitve zanje ne poznamo specifičnega antidota. Slednje je še toliko bolj pomembno, v kolikor imamo bolnika, ki ima motnjo na ravni primarne ali sekundarne hemostaze in pri katerem obstaja indikacija za uvedbo antikoagulacijskega zdravila. Menim, da je v teh primerih ustreznejše zdraviti z antikoagulacijskim zdravilom, za katerega obstaja učinkovit antidot.

## 6 LITERATURA

1. Bhaginath VC, O'Malley L, Crowter MA. Management of bleeding complications in the anticoagulated patients. *Semin in Hematology* 2011; 48(4): 285-94.
2. Makris M, VanVeen JJ, Tait CR, et al. Guideline of the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. *Brit J Haematology* 2012; 160: 35-46.



3. Bauer KA. Pros et cons of new oral anticoagulants. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013; 2013: 464-70.
4. Crowther MA, Warkentin TE. Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. *Blood* 2009; 111(10): 4871-9.
5. Baglin T. Acquired bleeding disorders. *Clin Med* 2005; 5: 326-8.
6. Fitzmaurice DA, Blann AD, Lip GYH. Bleeding risks of antithrombotic therapy. *BMJ* 2002; 325: 828-34.
7. Roberts HR, Monroe DM, White CG. The use of rFVIIa in the treatment of bleeding disorders. *Blood* 2004; 104: 3858-64.
8. Review and Recommendations for the Off Label Use of Recombinant Activated Human Coagulation Factor VII (Novoseven®), VA MedSafe, Pharmacy Benefits Management Strategic Healthcare Group and the Medical Advisory Panel, February 2007.
9. Zver S, Andoljšek D. Rekombinantni faktor VIIa – nova možnost obvladanja neobvladljive krvavitve pri kirurških bolnikih, poškodovancih in drugih motnjah hemostaze. *Zdrav Vestn* 2004; 73: Suppl. 1: 115-21.
10. Zver S. Ali je mogoče ustaviti neobvladljivo krvavitev ? 11. mednarodni simpozij o urgentni medicini, Portorož 9.-12. 6. 2004. Izbrana poglavja 2004, zbornik predavanj, str. 116-21.



# INTERAKCIJE NOVIH PERORALNIH ANTIKOAGULACIJSKIH ZDRAVIL S HRANO IN Z DRUGIMI ZDRAVILI

## NOVEL ORAL ANTICOAGULANTS: FOOD-DRUG AND DRUG-DRUG INTERACTIONS

AVTOR / AUTHOR:

Alenka Helena Jagodic Vilfan, mag. farm.

*Ustanova*

Javni Zavod Gorenjske lekarne, Lekarna  
Primskovo, Gosposvetska ulica 12, 4000 Kranj

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: alenka.vilfan@gorenjske-lekarne.si

## 1 UVOD

Nova peroralna antikoagulacijska (AK) zdravila predstavljajo alternativo uveljavljenemu zdravljenju z antagonisti vitamina K (na primer varfarinu), saj imajo bolj predvidljiv učinek, krajši razpolovni čas in širše terapevtsko okno ter ne potrebujejo rednega laboratorijskega spremljanja. Ena izmed njihovih ključnih prednosti je manjše število interakcij s hrano in drugimi zdravili (1). Seznam interakcij varfarina z

### POVZETEK

Razvoj novih peroralnih antikoagulacijskih zdravil je zelo želen in pričakovan tako pri bolnikih kot tudi pri predpisovalcih. Enostavnejše sheme odmerjanja, manj potrebe po laboratorijskem spremljanju in manjše število interakcij, v katere naj bi stopala, predstavljajo veliko prednost. V prispevku so predstavljene znane interakcije teh zdravil s hrano in z drugimi zdravili. Širša uporaba pa lahko prinaša tudi nove, zato so predstavljeni tudi mehanizmi nastanka.

### KLJUČNE BESEDE:

*interakcije, P-glikoprotein, dabigatran, rivaroksaban, apiksaban*

### SUMMARY

Development of novel oral anticoagulants has been highly anticipated by patients and clinicians as well. Their main advantage are simplified dosing scheme, less need for monitoring and fewer food and drug interactions. This article presents known food-drug and drug-drug interactions. Broader spectrum of use can, however, present new interactions, which resume from herein described mechanism.

### KEY WORDS:

*interactions, P-glycoprotein, dabigatran, rivaroxaban, apixaban*

zdravili in hrano (tudi s prehranskimi dopolnili) se stalno podaljšuje, medtem ko je znanje o interakcijah novih peroralnih AK zdravil še v začetni fazi. Potrebna je dodatna pozornost zdravnikov, ko uvajajo zdravljenje z novimi AK zdravili in tudi ko pride do spremembe zdravstvenega stanja bolnikov, ter izvedba presejanja na potencialne interakcije s hrano in zdravili (2).

V tem prispevku bodo predstavljene znane interakcije dabigatrana, rivaroksabana in apiksabana s hrano in z drugimi zdravili na osnovi Povzetkov glavnih značilnosti posameznih zdravil (SmPC), podatkovne baze Lexi-Comp in spletnega iskalnika Medline.



## 2 VLOGA PRENAŠALCA P-GLIKOPROTEINA

Pomembna skupna lastnost vseh novih peroralnih AK zdravil je, da so substrati za P-glikoprotein (P-gp) (1). P-gp je velik celično-membranski protein, ki omogoča transport snovi in zdravilnih učinkovin skozi celično membrano. V velikem obsegu se nahaja v luminalnih membranah proksimalnih ledvičnih tubulov, površinskih celicah sredice in skorje nadledvične žleze, žolčnih kanalikularnih membranah hepatocitov, duktulih trebušne slinavke in mukoznih celicah tankega in debelega črevesja ter tudi v možgansko-krvni pregradi. Njegova vloga je olajšati izločanje snovi v seč, žolč in tudi v lumen črevesja (tj. zmanjšanje absorpcije), obenem pa preprečuje kopičenje snovi v možganih (3, 4). Bolniki, ki se zdravijo zaradi atrijske fibrilacije, pogosto jemljejo zdravila, ki so prav tako substrati za P-gp (kot so: verapamil, dronedaron, amiodaron in kinidin), kar posledično lahko vodi do povišanja plazemskih koncentracij novih peroralnih AK zdravil (1). Poročila primerov kažejo, da nekatere rastline in njihove učinkovine modulirajo ekspresijo in aktivnost P-gp. *In vitro* študije kažejo, da piperin, ginsenoidi, silimarin iz pegastega badlja (*S. marianum*) in drugi flavonoidi, kapsaicin in resveratrol zavirajo aktivnost P-gp, medtem ko kurkumin, kurkuminoidi in nekateri katehini iz zelenega čaja (*C. sinensis*) zmanjšujejo ekspresijo in aktivnost P-gp. Nezanemarljivo je tudi, da nekatere od teh rastlinskih učinkovin (kot na primer piperin in silimarin) interagirajo s P-gp že v koncentracijah, ki so običajno prisotne v prehrani, kar še povečuje verjetnost pojava inte-

rakcije tudi *in vivo*. Podobno tudi sestavine soka grenivke in pomaranče zavirajo delovanje P-gp, kot je že bilo opisano v nekaterih primerih (5). Literatura v primeru sočasne uporabe novih peroralnih AK zdravil z zaviralci, induktorji ali substrati P-gp navaja, da takšna uporaba ni priporočljiva ali pa je potrebna dodatna previdnost in spremljanje učinkovitosti AK zdravljenja (2, 9, 10, 11).

V *Preglednici 1* so zbrani primeri zaviralcev, induktorjev in substratov P-gp.

## 3 FARMAKOKINETIČNE IN FARMAKODINAMIČNE INTERAKCIJE NOVIH PERORALNIH AK ZDRAVIL

Zaradi sprememb v farmakokinetičnih (FK) parametrih, kot je na primer izrazito povečanje maksimalne plazemske koncentracije učinkovine, se izrazijo interakcije med zdravili. Kljub temu da je bilo zabeleženih že nekaj klinično pomembnih interakcij, je treba upoštevati in oceniti tudi številne teoretične interakcije glede na specifične metabolične poti posameznih učinkovin (2). Pomanjkanje zanesljivih laboratorijskih preiskav, ki bi v primeru novih peroralnih AK zdravil nedvoumno ocenile stopnjo učinkovitosti zdravljenja, je opisano tudi v primeru bolnice, ki je po zamenjavi kolka umrla zaradi pljučne embolije. Zaradi okužbe, ki je nastala po operaciji, je bolnica prejela peroralno terapijo s ciprofloksacinom in rifampicinom, zaradi spremenljivih vrednosti internacionalnih normaliziranih raz-

*Preglednica 1: Zaviralci, induktorji in substrati P-gp (3, 4, 12)*

*Table 1: P-gp inhibitors, inducers and substrates (3, 4, 12)*

zaviralci		induktorji	substrati
amiodaron	hidrokortizon	rifampicin	digoksin
ketokonazol,	nelfinavir, ritonavir,	karbamezepin	loperamid
itakonazol	sakvinavir		
klaritromicin,	progesteron	šentjanževka	kolhicin
eritromicin			
ciklosporin	tamoksifen	fenitoin	vinblastin
verapamil	propranolol	midazolam <sup>1</sup>	
diltiazem	nifedipin	rezerpin <sup>1</sup>	
kinidin	meflokin	kvercetin	
sok grenivke	takrolimus	klotrimazol	
ceftriakson	nikardipin		

*Legenda: 1: od koncentracije je odvisno, ali je učinkovina zaviralec ali induktor*



merij (INR) pa so ukinili zdravljenje z acenokumarolom in prešli na zdravljenje z rivaroksabanom. Pljučno embolijo so zaradi podaljšanega protrombinskega časa (PT) izključili, pri obdukciji pa se je izkazalo, da je imela bolnica obsežne strdke v pljučih. Plazemska koncentracija rivaroksabana v vzorcu krvi, pridobljenem ob sprejemu bolnice v bolnišnico, je bila tik pod 5 percentilom predvidene koncentracije. Raziskovalci zaključujejo, da je zaradi interakcije rifampicina z rivaroksabanom koncentracija rivaroksabana padla pod terapevtske vrednosti, kar je vodilo do pljučne embolije in posledično smrti bolnice (6). Razvoj novih peroralnih AK zdravil mora sloneti na učinkovinah, ki bodo zadostno učinkovite, varne in imele ustrezno biološko uporabnost po peroralni aplikaciji, da se ne zgodijo umiki zdravil s trga, kot je bil to primer pri ksimegatranu, ki je bil umaknjen s trga nekaterih držav v EU zaradi hepatotoksičnosti (7).

V Preglednici 2 so primerjane FK lastnosti dabigatrana, rivaroksabana, apiksabana in edoksabana (2, 7-12).

*Preglednica 2: Primerjava farmakokinetičnih lastnosti novih peroralnih AK zdravil (2, 7-12).*

*Table 2: Comparison of pharmacokinetic properties of novel oral anticoagulants (2, 7-12).*

zdravilna učinkovina/ FK lastnost	dabigatran	rivaroksaban	apiksaban	edoksaban*
mehanizem delovanja	direktn zaviralec trombina (IIa)	selektiven direktn zaviralec faktorja Xa	direktn zaviralec faktorja Xa	direktn zaviralec faktorja Xa
predzdravilo	da	ne	ne	ne
BU	3-7 %**	80-100 % <sup>1</sup>	~50 %	>60 %
vezava na proteine	34-35 %	92-95 %	~87 %	40-59 %
t <sub>max</sub> (h)	1,25-1,5	0,5-3	0,5-2	1-2
razpolovni čas (h)	12-14	5-9 (mlajše osebe) 11-13 (starejše osebe)	~12	9-11
pot eliminacije	urin: 80 %*** blato: 20 %	urin: 66 % blato: 34 %	urin: 25 % blato: 75 %	urin: 50 % blato: 50 %
substrat za encime CYP	ne	da: CYP3A4; CYP 2J2	da: CYP3A4/5 <sup>2</sup>	da: CYP3A4 <sup>3</sup>
substrat za P-gp prenašalec	da	da	da	da
laboratorijsko spremljanje koagulacijskih parametrov <sup>4</sup>	ni potrebno	ni potrebno	ni potrebno	ni potrebno

*Legenda: \*: edoksaban je neregistrirana zdravilna učinkovina; BU: biološka uporabnost; \*\*: velja za dabigatran eteksilat; t<sub>max</sub>: čas, v katerem učinkovina doseže najvišjo plazemsko koncentracijo po peroralni aplikaciji; \*\*\*: izločanje nespremenjene oblike učinkovine*

*1 10 mg tableta ima BU 80-100 %; 20 mg tableta ima BU 66 %, če je vzeta na tešče in 100 % BU, če je vzeta s hrano*

*2: v manjši meri tudi: CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2J2. Biotransformacija večinoma poteka preko O-demetilacije in hidroksilacije, glavni in vivo metabolit je O-demetiliran apiksaban sulfat. Apiksaban se v plazmi v glavnem nahaja v nespremenjeni obliki.*

*3: predstavlja manj kot 4 % eliminacije*

*4: farmakodinamični učinek (FD) dabigatrana lahko spremljamo z aktiviranim delnim tromboplastinskim časom (aPTČ), diluiranim trombinskim časom (dTT) in ekarin zapiralnim časom (ECT); FD učinek rivaroksabana, apiksabana in edoksabana pa s standardiziranimi kromogenimi anti faktor Xa testi (1)*

### 3.1 DABIGATRAN

Dabigatran je indiciran za primarno preprečevanje venskih tromboemboličnih dogodkov po operativni vstavitvi umetnega kolka ali kolena in za preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo (AF). Uporablja se pri odraslih bolnikih. Po peroralni aplikaciji se dabigatran eteksilat s hidrolizo pretvori v aktivno obliko dabigatran (9). Ker za absorpcijo potrebuje kislino okolje, vsaka kapsula vsebuje vinsko kislino, ki izboljša absorpcijo, ne glede na pH želodca (2).

Pregled interakcij dabigatrana s hrano in drugimi zdravili je zbran v Preglednici 3.

Preglednica 3: Pregled interakcij dabigatrana (2, 9).

Table 3: Summary of dabigatran interactions (2, 9).

zdravilna učinkovina/snov	učinek	klinično priporočilo
hrana	za 2 uri podaljša čas do $c_{max}$ , BU in $c_{max}$ nespremenjeni	lahko se jemlje s hrano ali brez
antacidi, pantoprazol	↓ AUC <sub>dabigatrana</sub> za 30 %	vzeti vsaj 2 uri pred antacidi
blagi do zmerni zaviralci P-gp ( <i>amiodaron, verapamil, kinidin, tikagrelor, klaritromicin</i> )	↑ $c_{dabigatrana}$	potreben natančen klinični nadzor, zlasti, če se pojavi krvavitev *
močni zaviralci P-gp ( <i>sistemski ketokonazol, ciklosporin, itrakonazol, dronedaron, takrolimus</i> )	↑↑ $c_{dabigatrana}$	sočasna uporaba kontraindicirana; pri takrolimusu pa ni priporočena
induktorji P-gp ( <i>rifampicin, karbamazepin, fenitoin, šentjanževka</i> )	↓ $c_{dabigatrana}$	izogibati se sočasni uporabi; spremljati učinkovitost v primeru sočasne terapije
antiagregacijska zdravila ( <i>acetilsalicilna kislina, klopidogrel</i> )	↑ antiagregacijski učinek	previdnost zaradi večje verjetnosti nastanka krvavitev
NMH ( <i>enoksaparin</i> )	↑ antiagregacijski učinek	previdnost pri sočasni uporabi
NSAR	↑ antiagregatorni učinek	NSAR s $t_{1/2\text{el}} > 12$ ur imajo 50% ↑ tveganje za krvavitve

Legenda:  $c_{max}$ : maksimalna plazemska koncentracija;  $c_{dabigatrana}$ : plazemska koncentracija dabigatrana; AUC: površina pod krivuljo; \*da zmanjšamo možnost pojava interakcij, se svetuje jemanje dabigatrana vsaj 2 uri pred naštetimi zdravili; NMH: nizko molekularni heparin; NSAR: nesteroidni antirevmatiki,  $t_{1/2\text{el}}$ : biološka razpolovna doba; NSAR s  $t_{1/2\text{el}} > 12$  ur: naproksen, piroksikam, sulindak, fenilbutazon, diflunisal

Dabigatran eteksilat in dabigatran se ne presnavljata prek sistema citokroma P450, zato tovrstnih interakcij z drugimi zdravili ne pričakujemo.

Sočasno dajanje ranitidina in dabigatrana ni klinično pomembno vplivalo na obseg absorpcije dabigatrana. V študiji, v kateri so dabigatran dajali sočasno z digoksinom (substrat za P-gp), niso zasledili spremenjene izpostavljenosti digoksinu ali klinično pomembne spremenjene izpostavljenosti dabigatranu.

V raziskavi RE-LY so selektivni zaviralci ponovnega prevzema serotonina (SSRI) in selektivni zaviralci ponovnega prevzema serotonina in noradrenalina (SNRI) povečali tveganje krvavitve pri vseh zdravljenih skupinah.

Za posakonazol, katerega sočasne uporabe z dabigatranom ne priporočajo, ni na voljo niti kliničnih niti *in vitro* podatkov.

Zdravim prostovoljcem, ki so sočasno prejeli klaritromicin (500 mg dvakrat na dan) in dabigatran eteksilat, se je AUC povečala za približno 19 %,  $c_{max}$  pa za približno 15 %, ne da bi se zmanjšala klinična varnost. Pri bolnikih, ki pre-

jemajo dabigatran v kombinaciji s klaritromicinom, klinično pomembne interakcije ne moremo izključiti. Takšne bolnike je potrebno natančno spremljati, zlasti če se pojavi krvavitev, še posebej pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro (9).

### 3.2 RIVAROKSABAN

Rivaroksaban je indiciran za preprečevanje: možganske kapi in sistemske embolije, ponovne globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE), venske trombembolije (VTE) po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena, preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov po akutnem koronarnem sindromu (AKS) v kombinaciji z antiagregacijskim zdravljenjem in za zdravljenje GVT in PE. Uporablja se pri odraslih bolnikih. Rivaroksaban v odmerkih 2,5 mg in 10 mg se lahko jemlje neodvisno od hrane. FK rivaroksabana na tešče je skoraj linearna do odmerka približno 15 mg enkrat na dan. Pri jemanju skupaj s hrano se je pri odmerkih 10 mg, 15 mg in 20 mg pokazala sorazmernost odmerka rivaroksabana z BU rivaroksabana. Rivaroksaban se zato jemlje skupaj s hrano (10).

Pregled interakcij rivaroksabana s hrano in drugimi zdravili je zbran v *Preglednici 4*.

Preglednica 4: Pregled interakcij rivaroksabana (2, 10).

Table 4: Summary of rivaroxaban interactions (2, 10.)

zdravilna učinkovina/snov	učinek	klinično priporočilo
hrana	↑ $c_{max}$ ; ↑ AUC	jemanje skupaj s hrano
antacidi, $H_2$ - antagonisti	ni vpliva	ni posebnega priporočila
močni zaviralci CYP3A4 in P-gp (sistemski azolni antimikotiki: <i>ketokonazol</i> , <i>ittrakonazol</i> , <i>vorikonazol</i> , <i>posakonazol</i> ; zaviralci proteaz HIV: <i>ritonavir</i> )	↑↑ AUC; ↑↑ $c_{max}$	sočasna uporaba se ne priporoča
močni zaviralci CYP3A4 in zmerni zaviralci P-gp ( <i>klaritromicin</i> )	↑ AUC; ↑ $c_{max}$ (povečanje ni klinično pomembno)	previdnost pri sočasni uporabi
zmerni zaviralci CYP3A4 in P-gp ( <i>eritromicin</i> )	↑ AUC; ↑ $c_{max}$ (povečanje ni klinično pomembno)	previdnost pri sočasni uporabi
zmerni zaviralci CYP3A4 ( <i>flukonazol</i> )	↑ AUC; ↑ $c_{max}$ (povečanje ni klinično pomembno)	previdnost pri sočasni uporabi
induktorji CYP3A4 in P-gp ( <i>rifampicin</i> , <i>fenitoin</i> , <i>karbamazepin</i> , <i>fenobarbital</i> , <i>šentjanževka</i> )	↓ $c_{rivaroksabana}$	sočasna uporaba ni priporočljiva, spremljati učinkovitost v primeru sočasne terapije <sup>1</sup>
antiagregacijska zdravila ( <i>acetilsalicilna kislina</i> , <i>klopidogrel</i> )	↑ antikoagulacijski učinek	prilagajanje odmerkov ni potrebno, previdnost zaradi ↑ antitrombotičnega učinka
NMH ( <i>enoksaparin</i> )	↑ antikoagulacijski učinek	prilagajanje odmerkov ni potrebno, previdnost v primeru sočasne uporabe
NSAR ( <i>naproksen</i> )	↑ antiagregatorni učinek	previdnost pri uporabi, ker NSAR ↑ tveganje za krvavitve

1 previdnost pri sočasni uporabi fenitoina, karbamazepina in fenobarbitala

Kliničnih podatkov z dronedaronom je malo, zato se je potrebno izogibati sočasni uporabi.

Med sočasno uporabo rivaroksabana in digoksina (substrat P-gp) ali omeprazola (zaviralec protonske črpalke) niso ugotovili klinično pomembnega FK ali farmakodinamičnega (FD) medsebojnega delovanja (10).

#### ALI STE VEDELI?

- Da nova peroralna AK zdravila ne potrebujejo rednega laboratorijskega spremljanja.
- Da je ena izmed ključnih prednosti novih peroralnih AK zdravil manjše število interakcij s hrano in drugimi zdravili v primerjavi z varfarinom.
- Da so vsa nova peroralna AK zdravila substrati za P-gp.
- Da za nova peroralna AK zdravila še nimamo specifičnih antidotov in laboratorijskih preiskav.

### 3.3 APIKSABAN

Apiksaban je indiciran za preprečevanje VTE pri bolnikih po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena in za preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno AF. Uporablja se pri odraslih bolnikih.

Pregled interakcij apiksabana s hrano in drugimi zdravili je zbran v Preglednici 5 (2, 11).

Za zdravilne učinkovine, ki ne sodijo med močne zaviralce CYP3A4 niti P-gp (npr. diltiazem, naproksen, amiodaron, verapamil, kinidin), se pričakuje, da bodo plazemske koncentracije apiksabana povečale v manjšem obsegu. Pri sočasni uporabi manj močnih zaviralcev CYP3A4 in/ali P-gp odmerka torej ni potrebno prilagajati (11).

### 3.4 EDOKSABAN

Edoksaban je visoko selektiven, direkten zaviralec faktorja Xa. Trenutno je registriran na Japonskem za preprečevanje



Preglednica 5: Pregled interakcij apiksabana (2, 11).

Table 5: Summary of apixaban interactions (2, 11).

zdravilna učinkovina/snov	učinek	klinično priporočilo
hrana	$\uparrow t_{\max}$ , $c_{\max}$ , AUC nespremenjeni	prilagoditev odmerka ni potrebna
antacidi, pantoprazol	ni vpliva	ni posebnega priporočila
zaviralec P-gp ( <i>digoksin</i> )	ni vpliva	ni posebnega priporočila, kombinacija se je izkazala za varno
močni zaviralci CYP3A4 in P-gp ( <i>ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, ritonavir</i> )	$\uparrow\uparrow$ AUC; $\uparrow\uparrow$ $c_{\max}$	sočasna uporaba ni priporočljiva
induktorji CYP3A4 in P-gp ( <i>rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, šentjanževka</i> )	$\downarrow$ $c_{\text{apiksabana}}$	odmerka ni potrebno prilagajati, pri sočasni uporabi je potrebna previdnost
antiagregacijska zdravila ( <i>acetilsalicilna kislina, klopidoarel</i> )	$\uparrow$ antikoagulacijski učinek	pozorno spremljanje zaradi $\uparrow$ antitrombotičnega učinka
antikoagulacijska zdravila ( <i>heparin, NMH</i> )	aditivni učinek na aktivnost anti-faktorja Xa pri enoksaparinu	kontraindicirano sočasno zdravljenje
NSAR ( <i>ibuprofen, naproksen</i> )	$\uparrow$ AUC; $\uparrow$ $c_{\max}$	odmerka ni potrebno prilagajati, pri sočasni uporabi je potrebna previdnost

VTE pri bolnikih po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena. Januarja 2014 so oddali vlogo za registracijo tudi v ZDA pri FDA na podlagi 3. faze kliničnih študij ENGAGE AF-TIMI 48 in Hokusai-VT. V Evropi zdravilo še ni registrirano. Trenutno je znanih malo podatkov o FK in FD edoksabana, njegova prednost je v enkrat dnevnem odmerjanju in obetavnem antidotu, kombinaciji rekombinantnega faktorja VIII in IX (*in vitro* študije). Študije so pokazale še, da se čas do dosežene maksimalne koncentracije v plazmi podaljša v primeru sočasnega zaužitja obroka, ki vsebuje veliko maščob, kar pa naj bi vseeno ne vplivalo na končno biološko uporabnost zdravila (2, 14).

Študije so pokazale, da sočasna uporaba verapamila v farmaceutski obliki s podaljšanim sproščanjem poveča plazemsko koncentracijo edoksabana za 53 %, kinidina za 80 % in dronedarona za 85 %, zato je potrebno odmerik edoksabana razpoloviti.

Sočasna uporaba rifampicina, karbamazepina, fenitoina, fenobarbitala in šentjanževke pa zmanjša plazemsko koncentracijo edoksabana za 35 % (1).

## 4 SKLEP

Razvoj novih peroralnih AK zdravil, ki predstavljajo alternativo zdravljenju z varfarinom, je bil zelo želen in pričakovan tako pri bolnikih kot tudi zdravnikih. Dabigatran, rivaroksaban in apiksaban imajo bolj praktično shemo odmerjanja in manjšo potrebo po laboratorijskem spremljanju. Kljub temu se moramo zavedati, da je kliničnih izkušenj z dolgotrajno uporabo še malo in je pri predpisovanju potrebna previdnost. Dabigatran in rivaroksaban sta bila na začetku indicirana za preprečevanje VTE po velikih ortopedskih operacijah, kjer je uporaba zdravila omejena na krajši čas, v tem času pa so opazili nekaj klinično pomembnih interakcij s hrano in z drugimi zdravili. Pri bolnikih, ki bodo zdravilo potrebovali zaradi AF ali zdravljenja VTE dolgotrajno, je potrebno spremljanje tako zaradi pojava krvavitev kot tudi za ponovni pojav VTE. Za te učinkovine še nimamo specifičnih antidotov in laboratorijskih preiskav, vse učinkovine namreč podaljšujejo laboratorijske parametre anti-koagulacijskih preiskav, vendar ne vedno koncentracijsko odvisno, da bi lahko postavili terapevtska območja zanje. Tako lahko pričakujemo, da bo varfarin pri nekaterih bolnikih z nevalvularno AF še vedno pogosto uporabljan (2).

# 5 LITERATURA

1. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15: 625-651.
2. Nutescu E, Chuatrisorn I, Hellenbart E. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 31: 326-343.
3. DuBuske LM. The role of P-Glycoprotein and Organic Anion-Transporting Polypeptides in Drug Interactions. *Drug Safety* 2005; 28 (9): 789-801.
4. Prescriber Update 2011; 32 (3): 21-22.  
<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/P-glycoproteinSept2011.htm>. Dostopano: 16. 3. 2014.
5. Marcehetti S, Mazzanti R, Beijnen JH et al. Concise Review: Clinical Relevance of Drug-Drug and Herb-Drug Interactions Mediated by the ABC Transporter ABCB1 (MDR1; P-glycoprotein). *The Oncologist* 2007; 12: 927-941.
6. Renske A, Van Roon E, Folkeringa R et al. Clinical challenges related to novel oral anticoagulants: drug-drug interactions and monitoring. *Haematologica* 2014; 99: e26-e27.
7. Ufer M. Comparative efficacy and safety of the novel oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban and apixaban in preclinical and clinical development. *Thromb Haemost* 2010; 103: 572-585.
8. Mavri A, Štalc M, Vene N, Vižintin Cuderman T. Priročnik za uporabo novih peroralnih antikoagulacijskih zdravil v klinični praksi. SZD. Sekcija za antikoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje tromboemboličnih bolezni pri Združenju za žilne bolezni. Ljubljana 2012.
9. EMA. Pradaxa. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. <http://www.ema.europa.eu> Dostopano: 21. 2. 2014.
10. EMA. Xarelto. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. <http://www.ema.europa.eu> Dostopano: 21. 2. 2014.
11. EMA. Eliquis. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. <http://www.ema.europa.eu>. Dostopano: 21. 2. 2014
12. Miesbach W, Seifried E. New direct oral anticoagulants-current therapeutic options and treatment recommendations for bleeding complications. *Thrombosis and Haemostasis* 2012; 180 (4): 625-632.
13. FDA. <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm#PgpTransport>. Dostopano: 16. 3. 2014.
14. Daiichi-Sankyo. [http://www.daiichisankyo.com/media\\_investors/media\\_relations/press\\_releases/detail/006065.html](http://www.daiichisankyo.com/media_investors/media_relations/press_releases/detail/006065.html). Dostopano: 18. 3. 2014.



# FARMAKOKINETIKA ANTIAGOAGULACIJSKIH ZDRAVIL PRI JETRNI IN LEDVIČNI DISFUNKCIJI

## PHARMACOKINETICS OF ANTICOAGULANT DRUGS IN RENAL AND HEPATIC IMPAIRMENT

AVTOR / AUTHOR:

izr. prof. dr. Iztok Grabnar, mag. farm.

*Ustanova*

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,  
Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: iztok.grabnar@ffa.uni-lj.si

## 1 UVOD

Atrijska fibrilacija (AF) je med vodilnimi vzroki obolevnosti in smrtnosti. Zaradi povečane verjetnosti nastajanja trombov in embolije je povezana s petkrat zvišanim tveganjem za cerebrovaskularni insult. Je vzrok 15-20 % vseh možganskih kapi. Možganska kap zaradi atrijske fibrilacije je običajno težje oblike, večji sta njena smrtnost in verjetnost večjih nevroloških okvar. AF je pogostejša pri starostnikih (10-20 % pri starejših od 85 let v primerjavi z 0,4-1 % v starostni skupini 55-60 let), zato napovedujejo, da se bo

## POVZETEK

Atrijska fibrilacija je med vodilnimi vzroki obolevnosti in smrtnosti in zahteva dolgotrajno antikoagulacijsko zdravljenje. Več kot 50 let je bil varfarin edina možnost za peroralno antikoagulacijsko zdravljenje. Zdravljenje z njim pa je povezano s številnimi težavami. Te so bile gonilo razvoja novih peroralnih antikoagulacijskih zdravil z neposrednim mehanizmom delovanja in dovolj širokim terapevtskim oknom, ki bi omogočalo zdravljenje z enakimi odmerki in ne bi zahtevalo individualnega prilaganja odmerjanja in spremljanja terapevtskih učinkov. V zadnjem času so pridobila dovoljenje za promet tri novejša peroralna antikoagulacijska zdravila (dabigatran, rivaroksaban in apiksaban), ki so alternativa varfarinu. V tem prispevku bomo opisali njihovo farmakokinetiko in farmakodinamiko in predstavili priporočila za njihovo odmerjanje pri bolnikih z zmanjšano ledvično in jetrno funkcijo.

## KLJUČNE BESEDE:

*novejša antikoagulacijska zdravila, priporočila za odmerjanje, klinična farmakokinetika, ledvična bolezen, jetrna bolezen*

## SUMMARY

Atrial fibrillation is a major cause of morbidity and mortality and requires long-term anticoagulation treatment. For more than 50 years warfarin was the only oral anticoagulation drug available. However, treatment with warfarin is very challenging. The limitations of warfarin treatment prompted the development of novel oral anticoagulant drugs with direct mechanism of action and sufficiently wide therapeutic window to allow for fixed-dose administration without the need for routine therapeutic monitoring. Recently three novel anticoagulant drugs (dabigatran, rivaroxaban, and apixaban) have been approved, which are a viable alternative to warfarin. This review summarizes their pharmacokinetics and pharmacodynamics and gives an overview of the dosing recommendations in patients with renal and hepatic impairment.

## KEY WORDS:

*novel oral anticoagulant drugs, dosing recommendation, clinical pharmacokinetics, renal disease, liver disease*



prevalenca AF zaradi staranja prebivalstva do leta 2050 več kot podvojila (1-7).

Da bi zmanjšali pojavnost srčnožilnih dogodkov, je peroralno antikoagulacijsko zdravljenje priporočeno pri vseh bolnikih z AF, pri katerih so sočasno prisotni še drugi dejavniki tveganja (8, 9). Antagonisti vitamina K (varfarin) so bili več kot 50 let edina možnost za peroralno antikoagulacijsko zdravljenje. Z meta-analizo so pokazali, da zdravljenje z varfarinom pri bolnikih z nevalvularno AF zmanjša tveganje za cerebrovaskularni insult za 64 % (10). Zdravljenje z varfarinom pa je povezano s številnimi težavami, kot so počasen nastop terapevtskega učinka, velika variabilnost v farmakokinetiki in farmakodinamiki ter številne interakcije z drugimi zdravili. Interindividualna variabilnost je v veliki meri (približno 60 %) pogojena genetsko, o čemer smo v Farmaceutskem vestniku že pisali (11). Povezana je z genskim polimorfizmom citokroma P450 (CYP) 2C9, ki je bistven encim v presnovi S-enantiomera varfarina in genskim polimorfizmom podenote 1 vitamin K epoksid reduktažnega kompleksa (*VKORC1*), ki je tarča delovanja varfarina. Varfarin je eno prvih zdravil, ki ima na zahtevo ameriškega urada za hrano in zdravila (FDA) vpliv genetskih dejavnikov razložen v navodilih za odmerjanje, tudi na osnovi raziskave, ki je bila narejena v Sloveniji (12). Zaradi velike variabilnosti in majhnega terapevtskega indeksa je tekom zdravljenja z varfarinom potrebno pogosto spremljanje bolnika in merjenje protrombinskega časa v krvi, predvsem v obdobju uvajanja zdravila, ko bolniku individualno prilagajajo odmere. Zaradi potencialnih interakcij z drugimi zdravili in prehrano pa so potrebne stalne kontrole protrombinskega časa tudi pri bolnikih na dolgotrajnem vzdrževalnem zdravljenju. S tem se želijo izogniti zapletom zaradi nezadostne antikoagulacije, po drugi strani pa preprečiti neželene krvavitve zaradi prekomerne antikoagulacije (11).

Naštete omejitve pri zdravljenju z varfarinom so bile gonilo razvoja novih peroralnih antikoagulacijskih zdravil z neposrednim mehanizmom delovanja in dovolj širokim terapevtskim oknom, ki bi omogočalo zdravljenje z enakimi odmerki in ne bi zahtevalo individualnega prilagajanja odmerjanja in spremljanja terapevtskih učinkov. V zadnjem času so pridobila dovoljenje za promet tri novejša peroralna antikoagulacijska zdravila (dabigatran, rivaroksaban in apiksaban), ki so alternativa varfarinu. So direktni zaviralci faktorja Xa ali trombina, zato antikoagulacijski učinek pri njih nastopi hitreje. V farmakodinamičnih in farmakokinetičnih lastnostih so zelo različna od varfarina (Preglednica 1).

Edoksaban (zaviralec faktorja Xa), ki je v prometu na Japonskem, je v Evropi in Združenih državah Amerike še v postopku pridobivanja dovoljenja za promet. Kljub temu, da imajo novejša peroralna antikoagulacijska zdravila v primerjavi z varfarinom nedvomno številne prednosti, ostajajo številna vprašanja farmakoterapije odprta, nejasne pa so tudi potencialne razlike pri zdravljenju z različnimi antikoagulacijskimi zdravili.

Namen tega prispevka je osvetliti farmakokinetiko in farmakodinamiko treh novejših antikoagulacijskih zdravil, ki so pridobila dovoljenje za promet v zadnjem obdobju. Predstavili bomo priporočila za njihovo odmerjanje pri bolnikih z zmanjšano ledvično in jetrno funkcijo in razpravljali o kliničnih vidikih njihove uporabe.

#### ALI STE VEDELI?

- Da je atrijska fibrilacija med vodilnimi vzroki obolevnosti in smrtnosti.
- Da je pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo tveganje za možgansko kap petkrat povečano.
- Da se z antikoagulacijskim zdravljenjem pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo tveganje za možgansko kap zmanjša za 64%.

## 2 PRIMERJAVA UČINKOVITOSTI IN VARNOSTI NOVEJŠIH PERORALNIH ANTIKOAGULACIJSKIH ZDRAVIL IN VARFARINA

Nova peroralna antikoagulacijska zdravila (dabigatran, rivaroksaban in apiksaban) so v primerjavi z varfarinom bolj specifična (inhibirajo le eno tarčo v koagulacijski kaskadi). Zanje so značilni tudi hitrejši nastop antikoagulacijskega učinka (2-4 ure v primerjavi z 72-96 ur), krajše razpolovne dobe (8-17 ur v primerjavi s 40 ur), precej manj interakcij z drugimi zdravili in brez prehranskih omejitev (konstanten vnos vitamina K s hrano) (Preglednica 1) (13-15). Ker imajo v primerjavi z varfarinom bolj predvidljivo farmakokinetiko, rutinsko spremljanje strjevanja krvi in individualno prilagajanje odmerjanja nista priporočena. V nasprotju z varfarinom se izločajo tudi skozi ledvice (v različnem obsegu) (15). Zaključene so štiri raziskave faze III z dabigatranom, rivaroksabanom in apiksabanom pri bolnikih z nevalvularno



**Preglednica 1:** Primerjava farmakokinetičnih lastnosti varfarina, dabigatrana, rivaroksabana in apiksabana (13-16).

**Table 1:** Comparison of pharmacokinetic and pharmacodynamic features of warfarin, dabigatran, rivaroxaban and apixaban (13-16).

	<b>varfarin warfarin</b>	<b>dabigatran dabigatran</b>	<b>rivaroksaban rivaroxaban</b>	<b>apiksaban apixaban</b>
tarča/mehanizem delovanja <i>target/mechanism of action</i>	zaviranje VKOR (posredno zavirana sinteza FII, FVII, FIX in FX) <i>VKOR inhibition (indirect inhibition of FII, FVII, FIX, and FX)</i>	direktni zaviralec trombina (reverzibilni) <i>direct thrombin inhibitor (reversible)</i>	zaviralec FXa (reverzibilni) <i>FXa inhibitor (reversible)</i>	zaviralec FXa (reverzibilni) <i>FXa inhibitor (reversible)</i>
začetek delovanja <i>onset of action</i>	počasen (posredno zaviranje faktorjev strjevanja krvi) <i>slow (indirect inhibition of clotting factor synthesis)</i>	hiter <i>fast</i>	hiter <i>fast</i>	hiter <i>fast</i>
prenehanje učinka <i>offset of action</i>	dolgo <i>long</i>	kratko <i>short</i>	kratko <i>short</i>	kratko <i>short</i>
hitrost absorpcije <i>absorption rate</i>	hitra <i>rapid</i>	hitra, pH odvisna <i>rapid, pH dependent</i>	hitra <i>rapid</i>	hitra <i>rapid</i>
biološka uporabnost (%) <i>bioavailability (%)</i>	>95	6,5	~80	50
$t_{max}$ (h)	2,0-4,0	1,0-3,0	2,5-4,0	1,0-3,0
$V_d$ (L)	10	60-70	50-55	21
vezava na proteine (%) <i>protein binding (%)</i>	99	35	95	87
$t_{1/2}$ (h)	25-60	12-17	9-13	8-15
izločanje skozi ledvice <i>renal excretion</i>	ne (le metaboliti) <i>none (only metabolites)</i>	80%	33%	25%
ledvična disfunkcija <i>renal impairment</i>	majhen vpliv, odmerjanje ne prilagajamo <i>minor effect, no dosage adjustment</i>	kontraindiciran pri CLcr < 30 mL/min <i>contraindicated if CLcr &lt; 30 mL/min</i>	kontraindiciran pri CLcr < 15 mL/min <i>contraindicated if CLcr &lt; 15 mL/min</i>	kontraindiciran pri CLcr < 15 mL/min <i>contraindicated if CLcr &lt; 15 mL/min</i>
prenašalni proteini <i>drug transporter</i>	ne <i>none</i>	P-gp	P-gp, BCRP	P-gp, BCRP
presnova s CYP <i>CYP mediated metabolism</i>	CYP2C9, CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2	ne (esteraze v jetrih in plazmi in glukuronidacija, glukuronidi so aktivni) <i>none (esterases in liver and plasma and glucuronidation, glucuronides are active)</i>	CYP3A4/5, CYP2J2 (enako) <i>(equal)</i>	CYP3A4/5, CYP2J2 (manj) <i>(minor)</i> , CYP1A2 (manj) <i>(minor)</i>
jetrna disfunkcija <i>hepatic impairment</i>	zmanjšana sinteza faktorjev strjevanja krvi in upočasnjena presnova varfarina, uporabljati previdno <i>impaired synthesis of coagulation factors and decreased metabolism of warfarin, use with caution</i>	kontraindiciran pri hudi disfunkciji (Child-Pugh C) <i>contraindicated in severe impairment (Child-Pugh C)</i>	kontraindiciran pri srednji in hudi disfunkciji (Child-Pugh B in C) <i>contraindicated in moderate and severe impairment (Child-Pugh B and C)</i>	kontraindiciran pri hudi disfunkciji (Child-Pugh C) <i>contraindicated in severe impairment (Child-Pugh C)</i>
izločanje s fecesom <i>fecal excretion</i>	ne <i>none</i>	20%	28%	50-70%
CL/F (L/h)	0,31 (tipična vrednost za S-varfarin, odvisen od aktivnosti CYP2C9) <i>(typical value for S-warfarin, dependent on CYP2C9 activity)</i>	70-140	10	5
akumulacija v plazmi <i>plasma accumulation</i>	(odvisna od aktivnosti CYP2C9) <i>(dependent on CYP2C9 activity)</i>	ne <i>none</i>	ne <i>none</i>	1,3-1,9



	<b>varfarin</b> <i>warfarin</i>	<b>dabigatran</b> <i>dabigatran</i>	<b>rivaroksaban</b> <i>rivaroxaban</i>	<b>apiksaban</b> <i>apixaban</i>
vpliv hrane <i>food effect</i>	ne vpliva na absorpcijo, vpliv vitamina K v hrani na farmakodinamiko <i>no effect on absorption, dietary vitamin K influence on pharmacodynamics</i>	upočasnjena absorpcija s hrano, ne vpliva na obseg absorpcije <i>delayed absorption with food, no effect on extent of absorption</i>	upočasnjena absorpcija s hrano, povečan obseg absorpcije <i>delayed absorption with food, increased bioavailability</i>	ne <i>none</i>
vpliv starosti <i>age effect</i>	da, s staranjem se CL/F zmanjšuje <i>yes, lower CL/F as age increases</i>	da, s staranjem se CL/F zmanjšuje <i>yes, lower CL/F as age increases</i>	ne <i>none</i>	da, s staranjem se CL/F zmanjšuje <i>yes, lower CL/F as age increases</i>
vpliv telesne mase <i>body mass effect</i>	da, večji odmerki pri večji telesni masi <i>yes, higher dose for increased weight</i>	ne <i>none</i>	ne <i>none</i>	da, večji AUC pri nižji telesni masi (<60 kg) <i>yes, higher exposure with lower body weight</i>
vpliv spola <i>effect of sex</i>	da, manjši CL/F pri ženskah <i>yes, lower CL/F in women</i>	da, manjši CL/F pri ženskah <i>yes, lower CL/F in women</i>	ne <i>none</i>	da, večji AUC pri ženskah <i>yes, higher AUC in women</i>
interakcije <i>interactions</i>	številne, vpliv na metabolizem <i>many, affecting metabolism</i>	močni zaviralci P-gp, vpliv na absorpcijo <i>potent P-gp inhibitors, affecting absorption</i>	močni zaviralci CYP3A4 in P-gp, vpliv na absorpcijo, metabolizem in izločanje <i>potent CYP3A4 and P-gp inhibitors, affecting absorption, metabolism, and excretion</i>	močni zaviralci CYP3A4 in P-gp, vpliv na absorpcijo, metabolizem in izločanje <i>potent CYP3A4 and P-gp inhibitors, affecting absorption, metabolism, and excretion</i>
odmerjanje pri AF <i>dosing for AF</i>	variabilno <i>variable</i> (0,5-16 mg qd)	150, 110 mg bid	20, 15 mg qd	5, 2,5 mg bid
<sup>b</sup> spremljanje koagulacije <sup>b</sup> <i>coagulation measurement</i>	INR	TT>Hemoclot>ECT>aPTT	Anti-FXa>PT	Anti-FXa

AF, atrijska fibrilacija, atrial fibrillation; aPTT, aktivirani parcialni tromboplastinski čas, activated partial thromboplastin time; BCRP, prenašalec BCRP; breast cancer resistance protein; bid, dvakrat na dan, twice daily; CL/F, navidezni očistek po peroralnem dajanju, apparent peroral clearance; CL<sub>Cr</sub>, očistek kreatinina, creatinine clearance; CYP, citokrom P450, cytochrome P450; ECT, ekarin zapiralni čas, ecarin clotting time; F, faktor strjevanja krvi, clotting factor; INR, mednarodno umerjeno razmerje, international normalized ratio; qd, enkrat na dan, once daily; P-gp, P-glikoprotein, P-glycoprotein; PT, protrombinski čas, prothrombin time;  $t_{1/2}$ , terminalna razpolovna doba, terminal half-life;  $t_{max}$ , čas do maksimalne koncentracije, time to maximal concentration; TT, trombinski čas, thrombin time; Vd, volumen porazdelitve, distribution volume; VKOR, vitamin K epoksid reduktaza, vitamin K epoxide reductase

<sup>a</sup> Biološka uporabnost je odvisna od odmerka (večji od 10 mg) in hrane. Odmerke rivaroksabana, ki so večji od 10 mg zato jemljemo s hrano.

<sup>a</sup> Bioavailability is dependent on dose (more than 10 mg) and food intake. Thus, rivaroxaban doses greater than 10 mg should be administered with food.

<sup>b</sup> Vrstni red koagulacijski testov temelji na klinični občutljivosti testa za srčnožilni dogodek in/ali koeficientu korelacije s plazemsko koncentracijo učinkovine.

<sup>b</sup> The order of coagulation tests is based on the clinical sensitivity for cardiovascular event and/or coefficient of correlation with drug concentration in blood plasma.

AF: RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulation therapy), ROCKET AF (Rivaroxaban Once daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation), ARISTOTLE (Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in atrial fibrillation) in AVERROES (Apixaban Versus acetylsalicylic acid to Reduce the Risk Of Embolic Stroke) (Preglednica 2) (17-20). V RE-LY, ROCKET AF in ARISTOTLE so novejšje peroralno antikoagulacijsko zdravilo primerjali z varfarinom. V

AVERROES pa so apiksaban primerjali z acetilsalicilno kislino. Raziskave ROCKET AF, ARISTOTLE in AVERROES so bile dvojno slepe, raziskava RE-LY pa je bila odprta v primerjavi med dabigatranom in varfarinom in dvojno slepa med obema rokama dabigatrana (110 mg in 150 mg dvakrat na dan) (21-24).

Klinične raziskave z novejšimi peroralnimi antikoagulacijskimi zdravili se zelo razlikujejo, kar onemogoča navzkrižno primerjavo učinkovitosti in varnosti (21-24). Učinkovitost in

varnost vseh treh novejših antikoagulacijskih zdravil se bistveno ne razlikujeta od učinkovitosti in varnosti varfarina. Tveganje za primarni izid (možganska kap ali sistemska

embolija) pri zdravljenju z rivaroksabanom in dabigatranom (110 mg dvakrat na dan) ni večje od tveganja pri zdravljenju z varfarinom, pri zdravljenju z apiksabanom in dabigatra-

**Preglednica 2:** Povzetek kliničnih raziskav faze III z novejšimi peroralnimi antikoagulacijskimi zdravili pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo (17-20, 25).

**Table 2:** Summary of phase III clinical trials of novel oral anticoagulant drug in patients with nonvalvular atrial fibrillation (17-20, 25).

raziskava trial	RE-LY		ROCKET AF	ARISTOTLE	AVERROES
zdravilo drug	dabigatran		rivaroksaban rivaroxaban	apiksaban apixaban	apiksaban apixaban
primerjalno zdravilo comparator drug	varfarin warfarin		varfarin warfarin	varfarin warfarin	acetilsalicilna kislina acetylsalicylic acid
bolniki patients	18 113 (3 roke) (3 arms)		14 264	18 201	5 599
starost (leta) age (years)	71 (aritmetična sredina) (mean)		73 (mediana) (median)	70 (mediana) (median)	70 (mediana) (median)
CHADS <sub>2</sub>	2,1		3,5	2,1	2,0-2,1
predhodno zdravljenje z antagonistami vitamina K (%) prior vitamin K antagonist treatment (%)	50		62	57	15
predhodna možganska kap ali TIA (%) prior stroke or TIA (%)	<sup>a</sup> 20		55	<sup>a</sup> 19	14
Povprečni TTR (varfarin) mean TTR (warfarin)	64		55	62	/
odmerek dose	110 mg bid	150 mg bid	<sup>b</sup> 20 mg qd	<sup>c</sup> 5 mg bid	<sup>c</sup> 5 mg bid
<b>relativno tveganje (95% IZ) za novo antikoagulacijsko zdravilo/primerjalno zdravilo</b> <b>relative risk (95% CI) for novel anticoagulant drug/comparator drug</b>					
možganska kap ali sistemska embolija <sup>#</sup> stroke or systemic embolism <sup>#</sup>	0,90 (0,74-1,10)	0,65 (0,52-0,81)	0,88 (0,75-1,03)	0,79 (0,66-0,96)	0,45 (0,32-0,62)
velika krvavitev major bleeding	0,80 (0,70-0,93)	0,93 (0,81-1,07)	1,04 (0,90-1,20)	0,69 (0,60-0,80)	1,13 (0,74-1,75)
intrakranialna krvavitev intracranial hemorrhage	0,30 (0,19-0,45)	0,41 (0,28-0,60)	0,67 (0,47-0,93)	0,42 (0,30-0,58)	0,85 (0,38-1,90)
miokardni infarkt myocardial infarction	1,29 (0,96-1,75)	1,27 (0,94-1,71)	0,81 (0,63-1,06)	0,88 (0,66-1,17)	0,86 (0,50-1,48)
smrt death	0,91 (0,80-1,03)	0,88 (0,77-1,00)	0,85 (0,70-1,02)	0,89 (0,80-0,99)	0,79 (0,62-1,02)

bid, dvakrat na dan, twice daily; CHADS<sub>2</sub>, lestvica ogroženosti za srčnožilni dogodek, congestive heart failure, hypertension, age ≥75 years, diabetes mellitus, stroke or transient ischemic attack (2 points) score; CI, confidence interval; IZ, interval zaupanja; qd, enkrat na dan, once daily; TIA, prehodni ishemični napad, transient ischemic attack; TTR, čas znotraj terapevtskega intervala za mednarodno umerjeno razmerje, time within therapeutic range for international normalized ratio

<sup>#</sup> analiza glede na namero zdravljenja (ITT)

<sup>#</sup> intention to treat strategy (ITT)

<sup>a</sup> predhodna možganska kap, TIA ali sistemska embolija

<sup>a</sup> prior stroke, TIA, or systemic embolism

<sup>b</sup> 15 mg qd pri bolnikih z očistkom kreatinina 30-49 mL/min

<sup>b</sup> 15 mg qd in patients with creatinine clearance 30-49 mL/min

<sup>c</sup> 2,5 mg bid če sta izpolnjena vsaj dva izmed naslednjih kriterijev: starost ≥ 80 let, telesna masa ≤ 60 kg, serumski kreatinin ≥ 1,5 mg/dL (≥ 133 μmol/L)

<sup>c</sup> 2,5 mg bid in patients with at least two of the following criteria: age ≥ 80 years, body mass ≤ 60 kg, serum creatinin ≥ 1,5 mg/dL (≥ 133 μmol/L)

nom (150 mg dvakrat na dan) pa je tveganje za primarni izid značilno manjše (Preglednica 2) (17-19, 24). Iz vidika varnosti je tveganje za veliko krvavitev enako (rivaroksaban in dabigatran 150 mg) ali manjše (apiksaban in dabigatran 110 mg) kot pri zdravljenju z varfarinom. Vsa tri novejša antikoagulacijska zdravila v primerjavi z varfarinom značilno znižajo tveganje za intrakranialno krvavitev. Pri vseh treh zdravilih je opazen tudi trend 10-15 % manjšega tveganja za smrt iz kateregakoli razloga. Pri apiksabanu je ta razlika značilna. Enaki trendi so bili opazni tudi pri analizah subpopulacij bolnikov po možganski kapi ali prehodnem ishemičnem napadu. Učinkovitost vseh treh novejših zdravil v krajšem obdobju po možganski kapi ni opredeljena, saj je bila akutna možganska kap 2 tedna (RE-LY in ROCKET AF) in 1 teden (ARISTOTLE) pred randomizacijo kriterij ne vključite v raziskavo. V raziskavi RE-LY in ROCKET AF niso bili vključeni tudi bolniki, ki so v obdobju 3 do 6 mesecev pred randomizacijo imeli hujšo obliko možganske kapi.

#### ALI STE VEDELI?

- Da pri zdravljenju bolnikov z novjšimi peroralnimi antikoagulacijskimi zdravili (dabigatran, rivaroksaban, apiksaban) antikoagulacijski učinek nastopi veliko hitreje (2-4 ure) kot pri zdravljenju z varfarinom (72-96 ur).
- Da je učinkovitost novjših peroralnih antikoagulacijskih zdravil enaka ali večja od varfarina.
- Da učinkovitost novjših antikoagulacijskih zdravil v krajšem obdobju po možganski kapi ni opredeljena.
- Da trenutne klinične smernice pri zdravljenju z novjšimi peroralnimi antikoagulacijskimi zdravili ne zahtevajo rutinskega spremljanja strjevanja krvi in individualnega prilagajanja odmerjanja.

Raziskavo AVERROES so zaključili predčasno zaradi velike prednosti apiksabana v primerjavi z acetilsalicilno kislino. Relativno zmanjšanje tveganja za primarni izid (možganska kap ali sistemska embolija) je bilo pri zdravljenju z apiksabanom večje od 50% (Preglednica 2), tveganje za veliko krvavitev in intrakranialno krvavitev pa je bilo pri zdravljenju z apiksabanom podobno kot pri acetilsalicilni kislini (20).

## 3 BOLNIKI Z ZMANJŠANO LEDVIČNO FUNKCIJO

Najpomembnejša pot izločanja (80%) dabigatrana iz telesa je skozi ledvice. V veliki meri se v nespremenjeni obliki izločata v urin tudi rivaroksaban (33%) in apiksaban (25%) (Preglednica 1). Če bolniki z ledvično disfunkcijo prejemajo enak odmerek novejšega antikoagulacijskega zdravila kot bolniki z normalno ledvično funkcijo, je izpostavljenost zdravilu povečana (15). Vse klinične raziskave z novjšimi antikoagulacijskimi zdravili so imele glede ledvične funkcije specifične zahteve. V raziskave niso bili vključeni bolniki s hudo ledvično disfunkcijo (očistek kreatinina (CLcr)  $\leq$  25 mL/min, ROCKET AF, ARISTOTLE, AVERROES; ali CLcr  $\leq$  30 mL/min, RE-LY) (21-24). V RE-LY je imelo 19 % bolnikov CLcr manjši od 50 mL/min, a odmerjanje dabigatrana ni bilo prilagojeno ledvični funkciji (17). V ROCKET AF je imelo 21 % bolnikov CLcr med 30 in 49 mL/min. Pri teh bolnikih je bil odmerek rivaroksabana 15 mg dvakrat na dan (21, 26). V raziskavah ARISTOTLE in AVERROES so bolniki pri katerih so pričakovali manjši očistek apiksabana odmerek zmanjšali (2,5 mg dvakrat na dan namesto 5 mg). Za to sta morala biti izpolnjena vsaj dva od naslednjih kriterijev: starost  $\geq$  80 let, telesna masa  $\leq$  60 kg, serumski kreatinin  $\geq$  1,5 mg/dL ( $\geq$  133  $\mu$ mol/L). Odmerek apiksabana je bil zmanjšan pri 5 do 6 % bolnikov (19, 20, 22, 23). V vseh zgoraj omenjenih raziskavah je bilo tveganje za možgansko kap ali veliko krvavitev pri bolnikih z ledvično disfunkcijo večje kot pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo tako v testni, kot tudi kontrolni skupini. V RE-LY, ROCKET AF in AVERROES sta bili učinkovitost in varnost konsistentni tudi, če so bolnike razdelili v podskupine glede na ledvično funkcijo (17-20, 26, 27). V raziskavi ARISTOTLE pa je bilo pri bolnikih s srednjo ali hudo ledvično disfunkcijo relativno zmanjšanje tveganja za veliko krvavitev pri zdravljenju z apiksabanom v primerjavi z varfarinom celo večje kot pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo ali blago obliko ledvične bolezni.

Ker je pri ledvičnih bolnikih hitrost izločanja dabigatrana, rivaroksabana in apiksabana lahko upočasnjena, je potrebno spremljanje ledvične funkcije. V povzetku glavnih značilnosti za dabigatran je navodilo, da se ledvično funkcijo oceni pri vseh bolnikih pred začetkom zdravljenja, periodično pa se nadzoruje tudi med zdravljenjem. Priporočen odmerek rivaroksabana pri bolnikih z AF, ki imajo CLcr 15-49 mL/min je 15 mg enkrat na dan (name-



sto 20 mg/dan). Kriteriji za zmanjšanje odmerka apiksabana na 2,5 mg dvakrat na dan so že omenjeni in vključujejo poleg ledvične funkcije tudi starost in telesno maso. V Evropi se odmerjanje dabigatrana pri zmanjšani ledvični funkciji ne prilagaja (pri CLcr < 30 mL/min je dabigatran kontraindiciran), FDA pa je na osnovi rezultatov farmakokinetično-farmakodinamičnega modeliranja pri bolnikih z CLcr 15-30 mL/min odobril odmerek 75 mg dvakrat na dan (28-32). Pri bolnikih s CLcr 30-50 mL/min moramo biti previdni, še posebej če je tveganje za krvavitev veliko (HAS-BLED  $\geq$  3). Pri teh bolnikih je priporočen odmerek dabigatrana 110 mg (namesto 150 mg) dvakrat na dan (33). Pri zdravljenju z dabigatranom je ob sumu na zmanjšanje ledvične funkcije potrebna njena ponovna ocena. Pri bolnikih, ki so starejši od 75 let je priporočeno, da se ledvično funkcijo oceni enkrat na leto (28). Ledvična funkcija je tudi kriterij pri preklopu bolnika z dabigatranom na varfarin in pri sočasnem zdravljenju z nekaterimi drugimi zdravili.

#### ALI STE VEDELI?

- Da se novejša antikoagulacijska zdravila, za razliko od varfarina izločajo tudi skozi ledvice.
- Da je pri zdravljenju z novejšimi antikoagulacijskimi zdravili potrebno oceniti ledvično funkcijo in po potrebi prilagoditi odmerjanje.

## 4 POMEN TRANSPORTA IN PRESNOVE V JETRIH

Dabigatran eteksilat je predzdravilo in substrat sekretornega prenašalca P-glikoproteina (P-gp), ki ga kodira gen *ABCB1*. Njegova absolutna biološka uporabnost je 6,5 %. Dabigatran eteksilat se z nespecifičnimi karboksilazami v enterocitih, portalnem krvnem obtoku in hepatocitih v celoti presnovi do dabigatrana (34-36). Nedavna genomska analiza rezultatov raziskave RE-LY je pokazala, da polimorfizem gena za karboksiesterazo 1 (*CES1*; rs2244613) upočasnjuje presnovo do dabigatrana, kar vodi do manjših minimalnih koncentracij dabigatrana v plazmi. Nižje plazemske koncentracije dabigatrana so opazili tudi pri genskem polimorfizmu *CES1* (rs8192935), pri polimorfizmu *ABCB1* (rs4148738) pa so bile koncentracije povišane (37). Biološka uporabnost rivaroksabana je odvisna od odmerka. Pri odmerku 10 mg je biološka uporabnost skoraj

popolna (80-100 %), pri odmerku 20 mg v pogojih na tešče pa je 66 %. S hrano se biološka uporabnost (AUC) rivaroksabana 15-20 mg poveča za 39 %. Rivaroksaban zato jemljemo po jedi. Pri jemanju na tešče je antikoagulacijski učinek lahko premajhen (38). Biološka uporabnost apiksabana je 50 % in je neodvisna od hrane (39).

Dabigatran se ne presnavlja s CYP, temveč se konjugira do acilglukuronidov (40). Pri bolnikih s srednje hudo obliko bolezni jeter je presnova predzdravila (dabigatran eteksilat) nekoliko upočasnjena, ker je funkcija glukuronidaz nespremenjena pa je AUC dabigatrana nespremenjen (41). Rivaroksaban in apiksaban se presnavljata s CYP (CYP3A4/5 in CYP2J2).

Farmakokinetika in farmakodinamika rivaroksabana sta pri bolnikih z blago jetrno disfunkcijo (Child-Pugh A) nespremenjeni (42). Pri bolnikih s srednje hudo obliko jetrne bolezni (Child-Pugh B) pa je očistek rivaroksabana zmanjšan. Rivaroksaban je zato kontraindiciran pri bolnikih z zmerno in hudo jetrno disfunkcijo (Child-Pugh B in C) (Preglednica 1). Farmakokinetika apiksabana in njegova anti-FXa aktivnost pri bolnikih z blago in zmerno jetrno disfunkcijo sta enaki kot pri zdravih prostovoljcih (46).

Rivaroksaban in apiksaban sta substrata P-gp in BCRP (gen *ABCG2*). Na njuno izločanje in sistemsko izpostavljenost zdravilu zato pomembno vpliva tudi aktivna sekrecija (43-45).

#### ALI STE VEDELI?

- Da se dabigatran za razliko od ostalih peroralnih antikoagulacijskih zdravil presnavlja z glukuronidacijo in ne s citokromi P450.
- Da lahko z dabigatranom, rivaroksabanom in apiksabanom zdravimo tudi bolnike z blago jetrno boleznijo (Child-Pugh A), z dabigatranom in apiksabanom pa tudi tiste s srednje hudo jetrno boleznijo (Child-Pugh B).
- Da je pri bolnikih z jetrno disfunkcijo zdravljenje z novejšimi antikoagulacijskimi zdravili morda potrebno prilagoditi zaradi zmanjšanega očistka in upočasnjene sinteze faktorjev strjevanja krvi.

## 5 PRILAGAJANJE ODMERJANJA

Prilagajanje odmerjanja novejših peroralnih antikoagulacijskih zdravil spremembam v farmakokinetiki je zbrano v Preglednici 3.

## 6 SKLEPI

Kljub temu, da je učinkovitost novejših peroralnih antikoagulacijskih zdravil enaka ali večja od varfarina ne moremo pričakovati, da bodo v celoti nadomestili varfarin. Interindi-

vidulna variabilnost v farmakokinetiki, učinkovitosti zdravljenja in tveganju za krvavitve je tudi pri zdravljenju s temi zdravili še vedno prevelika, da bi lahko vse bolnike zdravili z istim odmerkom. S širšo uporabo se bo zelo verjetno pokazalo, da mora biti odmerjanje novejših peroralnih antikoagulacijskih zdravil bolj fleksibilno (več različnih jakosti zdravila) (46).

Pomembna omejitev pri zdravljenju z novejšimi peroralnimi antikoagulacijskimi zdravili je tudi odsotnost ustreznih antikoagulacijskih testov. Ti so še vedno potrebni v specifičnih kliničnih okoliščinah (ledvična in jetrna disfunkcija, slabo sodelovanje bolnikov, krvavitve, interakcije med zdravili). Kljub temu, da se nekateri testi že uporabljajo pri vodenju zdravljenja (Preglednica 1) je potrebno poudariti, da za ta namen niso ustrezno validirani. Še večjo omejitev predstavlja dejstvo, da ne obstajajo podatki, s pomočjo katerih bi lahko rezultate teh testov pretvorili v tveganje za krvavitve

*Preglednica 3: Prilagajanje odmerjanja spremembam v farmakokinetiki (46).*

*Table 3: Dose adjustments based on pharmacokinetic considerations (46).*

	dabigatran (mg bid)	rivaroksaban rivaroxaban (mg qd)	apiksaban apixaban (mg bid)
<b>ledvična disfunkcija renal impairment</b>			
blaga (CLcr 51-80 mL/min) <i>mild</i>	150	20	5
zmerna (CLcr 30-50 mL/min) <i>moderate</i>	110	15	5
huda (CLcr < 30 mL/min) <i>severe</i>	n.p.	15	2,5
<b>jetrna disfunkcija hepatic impairment</b>			
blaga (Child-Pugh A) <i>mild</i>	150	20	5
zmerna (Child-Pugh B) <i>moderate</i>	150 (n.p., če ALT in/ali AST > 2x zgornja referenčna vrednost) (n.p., if ALT and/or AST > 2x upper reference limit)	n.p.	5
huda (Child-Pugh C) <i>severe</i>	n.p.	n.p.	n.p.
jetrna odpoved liver decompensation	n.p.	n.p.	n.p.
<b>demografski dejavniki demographic factors</b>			
starost (> 75-80 let) <i>age</i>	110	20	2,5
telesna masa (< 50 kg) <i>body mass</i>	150	20	2,5
<b>interakcije med zdravili drug-drug interactions</b>			
P-gp inhibitor	110	15	2,5
CYP3A4 inhibitor	150	15	2,5
<sup>a</sup> P-gp/CYP3A4 induktor <i>inducer</i>	n.p.	n.p.	n.p.

*bid, dvakrat na dan, twice daily; CLcr, očistek kreatinina, creatinine clearance; CYP, citokrom P450, cytochrome P450; n.p., ni priporočeno, not recommended; qd, enkrat na dan, once daily; P-gp, P-glikoprotein, P-glycoprotein*

<sup>a</sup>CYP3A4 in P-gp sta transkripcijsko regulirana z jedrskim receptorjem pregnana X (PXR) in konstitutivnim receptorjem androstana (CAR).

<sup>a</sup>CYP3A4 and P-gp are both transcriptionally regulated by nuclear pregnane X receptor X (PXR) and constitutive androstane receptor (CAR).



ali tromboembolijo. Verjetno se bo za namen prilaganja odmerjanja, zaradi poznanega odnosa med koncentracijo zdravilne učinkovine in učinkom, izkazalo za primernejše klasično terapevtsko spremljanje koncentracije zdravila (TDM) (46).

Slaba stran v primerjavi z zdravljenjem z varfarinom je tudi odsotnost primerne antidota. Pri zdravljenju z dabigatranom lahko uporabimo hemodializo, rivaroksaban in apiksaban pa sta za dializo v prevelikem deležu vezana na plazemske proteine. Potencialno lahko za prekinitvev anti-koagulacijskega učinka uporabimo koncentrat kompleksa protrombina in rekombinantni faktor VIIa, a je kliničnih izkušenj z njuno uporabo zelo malo (47, 48). Novejša peroralna antikoagulacijska zdravila moramo zato uporabljati zelo skrbno, še posebej pri bolnikih s povečanim tveganjem za krvavitve.

## 7 LITERATURA

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1561–1564.
2. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983–988.
3. Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J et al. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1996; 27: 1765–1769.
4. Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G et al. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project). *Stroke* 2001; 32: 392–398.
5. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285: 2370–2375.
6. Heeringa J, van der Kuip DAM, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27: 949–953.
7. Naccarelli GV, Varker H, Lin J et al. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009; 104: 1534–1539.
8. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010; 12: 1360–1420.
9. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 123: e269–e367.
10. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857–867.
11. Dolžan V, Grabnar I. Odmerjanje zdravil pri starostnikih glede na genetski polimorfizem. *Farm Vestn* 2005; 56: 83–8.
12. Herman D, Locatelli I, Grabnar I et al. Influence of CYP2C9 polymorphisms, demographic factors and concomitant drug therapy on warfarin metabolism and maintenance dose. *Pharmacogenomics J* 2005; 5: 193–202.
13. Eriksson BI, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Novel oral Factor Xa and thrombin inhibitors in the management of thromboembolism. *Annu Rev Med* 2011; 62: 41–57.
14. Ansell J. Warfarin versus new agents: interpreting the data. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 2010: 221–228.
15. Harder S. Renal profiles of anticoagulants. *J Clin Pharmacol* 2012; 52: 964–975.
16. Wang Y, Bajorek B. New Oral Anticoagulants in Practice: Pharmacological and Practical Considerations. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014 [Epub ahead of print].
17. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151.
18. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–891.
19. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–992.
20. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806–817.
21. ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J* 2010; 159: 340–347.
22. Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM et al; ARISTOTLE Investigators. Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J* 2010; 159: 331–339.
23. Eikelboom JW, O'Donnell M, Yusuf S et al. Rationale and design of AVERROES: Apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment. *Am Heart J* 2010; 159: 348–353.
24. Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A et al. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J* 2009; 157: 805–810.
25. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010; 363: 1875–1876.
26. Fox KAA, Piccini JP, Wojdyla D et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011; 32: 2387–2394.
27. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the



- randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123: 2363–2372.
28. Boehringer Ingelheim International GmbH. Pradaxa (dabigatran etexilate) summary of product characteristics. 2013. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf). Dostop: 12-4-2014.
  29. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc. Pradaxa (dabigatran etexilate) prescribing information. 2012. <http://bidocs.boehringeringelheim.com/BIWebAccess/ViewServlet.ser?docBase=renetnt&folderPath=/Prescribing%20Information/Pls/Pradaxa/Pradaxa.pdf>. Dostop: 12-4-2014.
  30. Beasley BN, Unger EF, Temple R. Anticoagulant options—why the FDA approved a higher but not a lower dose of dabigatran. *N Engl J Med* 2011; 364:1788–1790.
  31. Hariharan S, Madabushi R. Clinical pharmacology basis of deriving dosing recommendations for dabigatran in patients with severe renal impairment. *J Clin Pharmacol* 2012; 52: 119S–125S.
  32. Lehr T, Haertter S, Liesenfeld KH et al. Dabigatran etexilate in atrial fibrillation patients with severe renal impairment: dose identification using pharmacokinetic modeling and simulation. *J Clin Pharmacol* 2011; 52: 1373–1378.
  33. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012; 14: 1385–413.
  34. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E et al. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos* 2008; 36: 386-99.
  35. Stangier J, Rathgen K, Stahle H et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 292-303.
  36. European Medicines Agency. European Medicines Agency. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/000829/WC500041062.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000829/WC500041062.pdf). Dostop: 12-4-2014.
  37. Pare G, Eriksson N, Lehr T et al. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. *Circulation* 2013; 127: 1404-12.
  38. Kubitzka D, Becka M, Zuehlsdorf M et al. Effect of food, an antacid, and the H2 antagonist ranitidine on the absorption of BAY 59-7939 (rivaroxaban), an oral, direct factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 549-58.
  39. Raghavan N, Frost CE, Yu Z et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos* 2009; 37: 74-81.
  40. Ebner T, Wagner K, Wienen W. Dabigatran acylglucuronide, the major human metabolite of dabigatran: in vitro formation, stability, and pharmacological activity. *Drug Metab Dispos* 2010; 38: 1567-75.
  41. Stangier J, Stahle H, Rathgen K et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor, are not affected by moderate hepatic impairment. *J Clin Pharmacol* 2008; 48: 1411-9.
  42. Kubitzka D, Roth A, Becka M et al. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban - an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 2013. [Epub ahead of print].
  43. Gnoth MJ, Buetehorn U, Muenster U et al. In vitro and in vivo P-glycoprotein transport characteristics of rivaroxaban. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 338: 372-80.
  44. Gong IY, Mansell SE, Kim RB. Absence of both MDR1 (ABCB1) and breast cancer resistance protein (ABCG2) transporters significantly alters rivaroxaban disposition and central nervous system entry. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2013; 112: 164-70.
  45. European Medicines Agency. Xarelto summary of product characteristics. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000944/WC500057108.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf). Dostop: 12-4-2014.
  46. Gong IY, Kim RB. Importance of pharmacokinetic profile and variability as determinants of dose and response to dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Can J Cardiol* 2013; 29(7 Suppl): S24-33.
  47. Marlu R, Hodaj E, Paris A et al. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: a randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 2012; 108: 217-24.
  48. Bauer KA. Reversal of antithrombotic agents. *Am J Hematol* 2012; 87(suppl 1): S119-26.
  48. Bauer KA. Reversal of antithrombotic agents. *Am J Hematol* 2012; 87(suppl 1): S119-26.



# KLINIČNO POMEMBNE RAZLIKE MED ANTIKOAGULACIJSKIMI ZDRAVILI

## CLINICALLY IMPORTANT DIFFERENCES BETWEEN ANTICOAGULATION DRUGS

AVTOR / AUTHOR:

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

*Ustanova*

*Univerzitetni klinični center Maribor,*

*Centralna lekarna, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: [maja.petre@ukc-mb.si](mailto:maja.petre@ukc-mb.si)

## 1 UVOD

Tromboembolizmi še vedno ostajajo glavni vzrok za umrljivost in obolevnost po celem svetu. Zato smernice priporočajo rutinsko uporabo antikoagulacijskega zdravljenja tako za primarno kot sekundarno zaščito pred venskimi tromboembolizmi, za zdravljenje venske tromboembolije ter za zmanjšanje tveganja za možgansko kap pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo (1).

Po drugi strani pa uporaba antikoagulacijskih zdravil nosi s seboj velika tveganja za zaplete. Tako je velika dvoletna ameriška raziskava med leti 2007 do 2009, ki je preučevala urgentne hospitalizacije zaradi neželenih učinkov zdravil pri

## POVZETEK

Nova peroralna antikoagulacijska zdravila prinašajo pomembne prednosti v klinično prakso. So bolj specifična, bolj ali enako učinkovita in varna kot antagonisti vitamina K (predvsem varfarin), ki so več kot 50 let predstavljali edino možnost peroralnega antikoagulacijskega zdravljenja. Na področju preprečevanja kapi pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo imamo na voljo le velike klinične raziskave III faze novih peroralnih antikoagulacijskih učinkovin v primerjavi z varfarinom. Da bi lahko prednosti in slabosti novih učinkovin primerjali med seboj, bi bile potrebne direktne primerjalne študije. Ker le teh trenutno nimamo, so naredili indirektne primerjalne analize z uporabo primerjalnega zdravila. Indirektne primerjalne analize imajo mnogo omejitev, zato je potrebna pazljivost pri njihovi interpretaciji.

## KLJUČNE BESEDE:

*dabigatran, rivaroksaban, apiksaban, varfarin, antikoagulacijska zdravila*

## SUMMARY

New oral anticoagulation drugs brought important advantages in clinical practice. They are more specific, they have better or equal efficacy and safety compare to vitamin K antagonist. Vitamin K antagonists (mainly warfarin) have been for more than 50 years the only option for oral anticoagulation treatment. On the field of stroke prevention in atrial fibrillation patients we have only large phase III clinical trials of new oral anticoagulation agents versus warfarin. We would need direct head-to-head clinical trials to compare these new agents against each other in terms of pros and cons. In the absence of these trials, they made indirect comparison analysis, using a common comparator. Indirect comparison analysis has limitations, so they should be cautiously interpreted.

## KEY WORDS:

*dabigatran, rivaroxaban, apixaban, warfarin, anticoagulation drugs*

starostnih pokazala, da so varfarin (33%) in peroralna antiagregacijska zdravila (13,3%) odgovorni za skoraj 50% teh hospitalizacij (2).

Po tem, ko se že vrsto let uspešno uporabljajo kot antikoagulacijska zdravila heparin, nizkomolekularni heparini (NMH) ter kumarini (od tega najpogosteje varfarin), pa je razvoj na tem področju pripeljal v klinično prakso nove peroralne antikoagulacijske učinkovine (NPA), ki so bili v raziskavah, za katere so prejeli uradno indikacijo, vsaj tako učinkoviti in varni kot NMH ali kumarini.

## 2 PRIMERJAVA FARMAKODINAMIČNIH IN FARMAKOKINETIČNIH LASTNOSTI ANTIKOAGULACIJSKIH ZDRAVIL

Cilj razvoja novih antikoagulacijskih zdravil je bil izboljšati omejitve, ki jih prinašajo heparini, NMH in varfarin. Varfarin je povezan z več kot desetkratnimi interindividualnimi variacijami v odmerku za doseg terapevtskega območja. Njegova farmakokinetika in farmakodinamika je odvisna od genetskih polimorfizmov (CYP2C9 in VKORC1), vnosa vitamina K s hrano, številnih interakcij med zdravili, uporabe alkohola, starosti, telesne mase, različnih bolezenskih stanj, kar vse skupaj zahteva redno spremljanje pacientovega INR za doseg terapevtskega območja (3).

Prva prednost NPA je njihova selektivnost delovanja. Tako so razvili selektivne inhibitorje le enega faktorja strjevanja krvi v koagulacijski kaskadi. Ta selektivnost je pomembna za zmanjšanje zapletov povezanih s krvavitvami. Danes imamo na voljo direktni inhibitor trombina (dabigatran) ter direktne inhibitorje faktorja Xa (apiksaban, rivaroksaban), medtem ko varfarin inhibira od vitamina K odvisno sintezo faktorjev strjevanja II, VII, IX in X (3).

Dabigatran se uporablja v obliki predzdravila (dabigatran eteksilat), ki olajša absorpcijo, medtem, ko se rivaroksaban in apiksaban uporabljata kot aktivni obliki.

Razmerje med absorbirano in neabsorbirano količino NPA je pod vplivom efluksnega receptorja P-glikoproteina (P-gp) (3). P-gp se nahaja na apikalni strani epitelnih celic črevesa (enterociti). Če je učinkovina substrat za P-gp, ga veže in prenese nazaj na luminalno stran enterocita ter izloči nazaj v lumen črevesa. P-gp se nahaja tudi v jetrih in ledvicah, kjer deluje tako, da poveča izločanje učinkovin v

žolč oziroma v urin. Dabigatran eteksilat je substrat za P-gp, ne pa tudi dabigatran (aktivna oblika), zato je tarča inhibitorjev in induktorjev P-gp le ob prehodu skozi enterocite, ne pa tudi v jetrih in ledvicah.(4, 5).

Sočasna uporaba NPA z digoksinom, ki je močan substrat P-gp ni pokazala značilnega vpliva na biološko uporabnost (BU) NPA, kar izključuje, da bi bili NPA tudi inhibitorji ali induktorji P-gp (5).

Uporaba induktorjev P-gp lahko zmanjša biološko uporabnost substrata, uporaba inhibitorjev P-gp pa jo lahko poveča. Ko so preizkušali NPA z rifampicinom, ki je močan induktor P-gp, so ugotovili, da se je površina pod plazemsko krivuljo (AUC) dabigatrana zmanjšala za 66%, apiksabana za 54% in rivaroksaban za 50%. Ob sočasni uporabi amiodarona, ki je močan inhibitor P-gp, se je AUC dabigatrana povečala za 12 - 60 %, za apiksaban podatki niso znani, pri rivaroksabanu pa je bil učinek na AUC rivaroksabana majhen (6). Iz tega sledi, da razmerje med absorbirano in neabsorbirano količino NPA, ki je pod vplivom P-gp, ni enako za vse NPA.

Biološka uporabnost rivaroksabana je odvisna od odmerka. Absolutna BU 10 mg odmerka rivaroksabana znaša 80 % do 100 %, biološka uporabnost 20 mg odmerka vzetega na tešče pa 66%. Sočasna uporaba 15 mg in 20 mg odmerka rivaroksabana s hrano poveča AUC za 39%. Ker bi lahko nizka BU v pogojih jemanja na tešče vplivala na zmanjšano antikoagulacijo, se priporoča jemanje rivaroksabana v odmerkih 15mg in 20mg skupaj s hrano (7).

Tableta rivaroksabana se lahko za razliko od dabigatrana zdrobi, pomeša s hrano in aplicira preko gastrostome (3).

Metabolizem varfarina, apiksabana in rivaroksabana poteka v jetrih preko CYP450 encimskega sistema, kar pa ne velja za dabigatran, zato ima nekoliko manj interakcij kot ostali dve učinkovini (3).

NPA imajo hiter nastop delovanja, ter pri bolnikih z normalno ledvično in jetrno funkcijo tudi hitro prenehanje delovanja. Tako pri teh bolnikih ni več potrebno premostitveno zdravljenje s hitro delujočimi parenteralnimi antikoagulacijskimi učinkovinami, kot je to potrebno pri varfarinu (3).

Med NPA se le dabigatran v nižjem odstotku veže na plazemske proteine, zato ga je možno odstraniti s hemodia-



lizo. V 2-3 urah lahko s hemodializo odstranimo približno 60% dabigatrana (3).

Približno 80% dabigatrana, 33% rivaroksabana in 25% apiksabana se izloči skozi ledvice, zato je pred predpisom teh zdravil potrebno določiti ledvično funkcijo bolnika. Varfarin se le v 1% izloča skozi ledvice, zato verjetno ostaja terapija izbire pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (vsaj stopnja 4 kronične ledvične okvare, ko je ocena glomerulne filtracije manjša kot 29 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (7, 8, 9).

#### ALI STE VEDELI?

- Pri hudi jetrni okvari z ali brez sočasne hude ledvične okvare ter pri končni ledvični okvari ostaja varfarin kot peroralna antikoagulacijska terapija izbora.

V primeru predoziranja ali krvavitve z NPA ni trenutno na voljo nobenega specifičnega antidota. Vse tri klinične študije NPA pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo so pokazale pomembno manj intrakranialnih krvavitev ter krvavitev v kritične organe v primerjavi z varfarinom. Kljub temu, da v kliničnih raziskavah niso imeli na voljo antidotov, ki bi učinek NPA hitro izničili, pa so rezultati pokazali manj fatalnih krvavitev, kar kaže na dober varnostni profil novih učinkovin (10,11,12).

Ker je pri antagonistih vitamina K potrebno redno spremljanje, so ti bolniki pod stalnim rednim zdravniškim nadzoro-

rom. Redno spremljanje pri NPA naj ne bi bilo potrebno. Bolnike se spremlja po 1. mesecu od uvedbe, po 6. mesecih, po 1. letu, nato pa enkrat letno, v primeru zapletov pa pogosteje (13). Zato obstaja velika skrb, ali bodo bolniki NPA redno jemali. Varfarin ima dolg razpolovni čas (~40 ur), zato za bolnike, ki občasno izpustijo odmerek to ne predstavlja tako visokega tveganja kot pri NPA, ki imajo krajši razpolovni čas in njihov učinek prej izzveni. Določeni NPA se odmerjajo 2 krat dnevno, kar lahko bolnikom povzroča dodatne težave (3).

Čeprav redno spremljanje NPA ni potrebno, pa so razvili metode za laboratorijsko spremljanje koncentracije teh učinkovin, ki bodo najverjetneje koristne v različnih situacijah, kot je na primer preverjanje ali bolnik zdravilo redno jemlje, ob velikih krvavitvah, pred operacijami (3).

V preglednici 1 so zbrane farmakološke, farmakodinamične in farmakokinetične karakteristike NPA in varfarina.

## 3 PRIMERJAVA UČINKOVITOSTI IN VARNOSTI ANTIKOAGULACIJSKIH ZDRAVIL

Velike klinične študije III. faze (RE-LY- dabigatran- objavljena septembra 2009, ROCKET AF- rivaroksaban- objavljena

*Preglednica 1: Farmakološki profil NPA v primerjavi z varfarinom (3, 7, 9).*

**Table 1:** Pharmacological profile of new oral anticoagulants compared to warfarin (3, 7, 9)

Parameter	apiksaban	dabigatran	rivaroksaban	varfarin
Tarča delovanja	faktor Xa	trombin	Faktor Xa	Faktorji II, VII, IX, X
t <sub>max</sub> (h)	3-4	1-2	3	72-120
BU (%)	50	6,5	80-100%	95
Vezava na plazemske proteine	87	35	95	99
Odmerjanje	2x na dan	2x na dan	1x na dan	1x na dan
Substrat za P-gp	da	da	da	ne
Interakcije s hrano	ne	ne	hrana pri odmerkih >10mg poveča absorpcijo	hrana, ki vsebuje vitamin K
Razpolovni čas (h)	18-15	7-17	7-13	20-60
Metabolizem v jetrih (%)	N.P.	20	66	99
Substrat za CypP450	3A4	ne	3A4, 2J2	2C9, 3A4
Izločanje skozi ledvici (%)	25	80	33	1
Antidot	ne	ne	ne	da
Potrebno spremljanje	ne	ne	ne	da

t<sub>max</sub>=čas za dosego maksimalne koncentracije, BU= biološka uporabnost, P-gp=P- glikoprotein, N.P.= ni podatka.

novembra 2010, ARISTOTLE-apiksaban- objavljena septembra 2011) so svojo učinkovitost in varnost dokazovale v primerjavi z varfarinom (10, 11, 12). Do danes še nimamo nobene neposredne direktne primerjalne študije med novimi peroralnimi antikoagulacijskimi učinkovinami (NPA). Potrebne bi bile namreč študije na zelo velikem številu ljudi, da bi klinična raziskava dosegla dovolj veliko statistično moč, kar pa v bližnji prihodnosti najbrž ni verjetno. Zato so se lotili indirektnih primerjalnih analiz, saj imajo vse tri našete klinične študije isto primerjalno zdravilo, to je varfarin.

### 3.1 INDIREKTNE (POSREDNE) PRIMERJALNE ANALIZE ANTIKOAGULACIJSKIH ZDRAVIL

Metaanaliza je statistična analiza, v kateri združujemo rezultate med seboj direktno primerljivih znanstvenih raziskav. Dobro oblikovane randomizirane kontrolirane dvojno slepe raziskave običajno zagotavljajo najbolj merodajne dokaze o relativni učinkovitosti primerjanih načinov zdravljenja ter zmanjšajo verjetnost za pristranskost. Velikokrat nimamo na voljo direktnih primerjalnih randomiziranih kontroliranih raziskav med primerljivi načini zdravljenja. V takšnih primerih so sprejemljivi tudi modeli indirektna (posredne) primerjave. Ob tem seveda obstajajo dvomi, da lahko posredna primerjava napačno oceni učinkovitost posameznih načinov zdravljenja, še posebej, če ni zagotovljena klinična in metodološka podobnost med raziskavami (14).

V nadaljevanju prikazujem rezultate dveh indirektnih primerjalnih analiz, ki so vključile vse tri klinične raziskave NPA (RE-LY, ROCKET AF in ARISTOTLE). Vse tri raziskave so v kontrolni skupini uporabljale varfarin, zato so v obeh indirektnih primerjalnih analizah kot primerjalno zdravilo uporabili varfarin.

V obeh indirektnih primerjalnih analizah so avtorji opozorili na naslednje omejitve teh analiz, npr. različni zastavljeni kriteriji za vključitev v posamezno raziskavo, razlike v definiciji velikih krvavitev, različen načrt študije, vključevanje bolnikov z različnimi tveganji za kap (tako je ROCKET AF študija je vključevala populacijo z višjim tveganjem kot ostali dve študiji), bolniki na varfarinu so imeli med študijami različno urejen INR znotraj terapevtskega območja. Kljub vsemu pa nam je v odsotnosti direktnih primerjalnih analiz ter ob zavedanju vseh možnih omejitev lahko takšna indirektna primerjalna analiza v veliko pomoč, ko se odločamo za izbiro učinkovine za posameznega bolnika (15, 16).

Indirektna primerjalna analiza, ki jo je objavil Lip in sodelavci, je primerjala vse NPA v primerjavi z varfarinom, pri čemer so ločili skupino v kateri je bil dabigatran 110 mg in skupino v kateri je bil dabigatran 150 mg (15). Rezultati so prikazani v preglednici 2.

Pričakovani učinki katere koli nove antikoagulacijske učinkovine v primerjavi z varfarinom so bili ocenjeni kot obte-

**Preglednica 2:** Indirektna primerjalna analiza dveh skupin NPA v primerjavi z varfarinom (15).

**Table 2:** Indirect comparison analysis of two groups of New Oral Anticoagulants versus Warfarin (15).

Primerjani končni dogodki	Katerikoli NPA (dabigatran 110mg, apiksaban, rivaroksaban) v primerjavi z varfarinom	Katerikoli NPA (dabigatran 150mg, apiksaban, rivaroksaban) v primerjavi z varfarinom
	Povprečni obteženi učinek HR (95% IZ), p vrednost	Povprečni obteženi učinek HR (95% IZ)
Kap ali SE	<b>0,856</b> (0,772-0,948), p= 0,003	<b>0,793</b> (0,714-0,881), p< 0,001
Kap	<b>0,847</b> (0,756-0,949), p= 0,004	<b>0,769</b> (0,684-0,864), p< 0,001
Ishemična ali neznana vrsta kapi	<b>0,983</b> (0,866-1,116), p=0,788	<b>0,878</b> (0,771-1,000), p= 0,051
Hemoragična kap	<b>0,485</b> (0,373-0,632), p< 0,001	<b>0,474</b> (0,363-0,619) p< 0,001
Smrt zaradi kateregakoli razloga	<b>0,890</b> (0,825-0,961), p= 0,003	<b>0,880</b> (0,815-0,950), p= 0,001
Miokardni infarkt	<b>0,953</b> (0,810-1,120), p= 0,557	<b>0,949</b> (0,807-1,116), p= 0,525
Velika krvavitev ISTH	<b>0,831</b> (0,765-0,902), p< 0,001	<b>0,875</b> (0,806-0,950), p= 0,001
Intrakranialna krvavitev	<b>0,465</b> (0,378-0,572), p< 0,001	<b>0,490</b> (0,400-0,601), p< 0,001

NPA= nove peroralne antikoagulacijske učinkovine, HR= razmerje tveganja, 95% IZ= 95% interval zaupanja, SE=sistemski embolizem, ISTH=International Society of Thrombosis and Haemostasis.



ženo povprečje učinkov. V vseh primerjanih končnih parametrih učinkovitosti in varnosti so se NPA izkazali za bolj učinkovite. Statistično značilno so bili bolj učinkoviti od varfarina v vseh skupinah razen pri ishemični kapi ali neznani vrsti kapi ter pri pojavnosti miokardnega infarkta. Statistično značilno so bili tudi bolj varni od varfarina pri pojavnosti velikih krvavitev ter intrakranialnih krvavitev (15).

Nadalje so z modelom indirektna (posredna) analize z uporabo varfarina kot primerjalnega zdravila primerjali posamezne NPA med seboj, pri čemer je primerjava dabigatrana 150 mg v primerjavi z dabigatranom 110 mg že znana iz študije RE-LY (10, 15).

Statistično značilne razlike so dokazali pri:

- preprečevanju kapi in sistemskih embolizmov: **dabigatran 150 mg** v primerjavi z rivaroksabanom (HR=0,74; 95% IZ: 0,56-0,97).
- preprečevanju hemoragične kapi: **dabigatran 150 mg** v primerjavi z rivaroksabanom (HR=0,44; 95% IZ: 0,20-0,96).
- preprečevanju velikih krvavitev: **apiksaban** v primerjavi z dabigatranom 150mg (HR=0,74; 95% IZ: 0,61-0,91), **apiksaban** v primerjavi z rivaroksabanom (HR=0,66; 95% IZ: 0,54-0,81) in **dabigatran 110 mg** v primerjavi z rivaroksabanom (HR=0,77; 95% IZ: 0,63-0,94).
- preprečevanju intrakranialnih krvavitev: **dabigatran 110 mg** v primerjavi z rivaroksabanom (HR=0,46; 95% IZ: 0,27-0,80).
- preprečevanju ekstrakranialnih krvavitev: **apiksaban** v primerjavi z dabigatranom 150 mg (HR=0,74; 95 % IZ: 0,59-0,92) (15).

### ALI STE VEDELI?

- Metaanaliza z uporabo indirektna (posredna) metode, ki je primerjala posamezne NPA med seboj z uporabo varfarina kot primerjalnega zdravila, je pokazala največjo učinkovitost dabigatrana v odmerku 150 mg dvakrat dnevno ter največji varnostni profil apiksabana.

Naslednja objavljena indirektna primerjalna analiza raziskovalca Rasmussen-a in sodelavcev je ponovno primerjala vse NPA v primerjavi z varfarinom ter NPA med seboj tako, da je bolnike iz vseh treh kliničnih študij RE-LY, ROCKET AF in ARISTOTLE razdelila na skupino s primarno in skupino s sekundarno profilakso pred kapjo. Ko je primerjala vse NPA v primerjavi z varfarinom je prav tako ločila sku-

pino, ki je prejela dabigatran 110 mg in skupino, ki je prejela dabigatran 150 mg (16).

Rezultati indirektna primerjave vseh NPA v primerjavi z varfarinom pri bolnikih, ki še niso utrpeli kapi (**primarna profilaksa**) je pokazala:

- v skupini, ki je vključevala apiksaban, rivaroksaban in dabigatran 110 mg statistično značilno razliko v primerjavi z varfarinom pri preprečevanju kapi in SE ( $p=0,019$ ), hemoragične kapi ( $p<0,001$ ), smrtnosti zaradi kateregakoli razloga ( $p=0,030$ ), velikih krvavitev ( $p<0,001$ ) ter intrakranialnih krvavitev ( $p<0,001$ ).
- v skupini, ki je vključevala apiksaban, rivaroksaban in dabigatran 150 mg, pa je še dodatno pokazala statistično pomembno razliko pri preprečevanju ishemične kapi ( $p=0,043$ ) (16).

Rezultati indirektna primerjave vseh NPA v primerjavi z varfarinom pri bolnikih, ki so že utrpeli kap (**sekundarna profilaksa**) so pokazali manj statistično pomembnih razlik v primerjavi z varfarinom.

V skupini, ki je vključevala apiksaban, rivaroksaban in dabigatran 110 mg so statistično značilno razliko v primerjavi z varfarinom dokazali pri preprečevanju hemoragične kapi ( $p=0,001$ ), velikih krvavitev ( $p=0,012$ ) in intrakranialnih krvavitev ( $p<0,001$ ).

V skupini, ki je vključevala apiksaban, rivaroksaban in dabigatran 150 mg, pa so dokazali statistično značilno razliko v primerjavi z varfarinom pri preprečevanju kapi in SE ( $p=0,047$ ), hemoragične kapi ( $p=0,001$ ) ter intrakranialnih krvavitev ( $p<0,001$ ) (16).

### ALI STE VEDELI?

- Metaanalizi z uporabo indirektnih (posrednih) metod, ki sta proučevali NPA (ločeno skupina za dabigatran 110 mg in za dabigatran 150 mg) v primerjavi varfarinom sta dokazali, da so NPA (v katero je bil vključen dabigatran 150 mg) statistično značilno bolj učinkoviti pri preprečevanju kapi in SE kot varfarin. Obe skupini pa sta pokazali statistično značilno manj intrakranialnih in velikih krvavitev kot varfarin.

### 3.3 METAANALIZA PODSKUPIN KLINIČNIH RAZISKAV RE-LY, ROCKET AF IN ARISTOTLE

Izjemno zanimiv je tudi sistematični pregled vseh treh kliničnih raziskav RE-LY, ROCKET AF in ARISTOTLE in metaanaliza določenih podskupin bolnikov avtorja Gómez-Outes-a in ostalih. Vključil je preko 50.000 preiskovancev. Metaanaliza je združila oba odmerka dabigatrana (17).

Primarna izida sta bila nehemoragična kap in SE ter intrakranialna krvavitev. Ugotovili so, da NPA niso pokazali statistično značilne razlike v primerjavi z varfarinom pri preprečevanju nehemoragične kapi in SE (RR=0,93; 95 % IZ: 0,83-1,04, p= 0,19) (RR=relativno tveganje, IZ=interval zaupanja). Statistična pomembna razlika se je pokazala v prid NPA v podskupini z varfarinom, ki je imela INR v terapevtskem območju manj kot 65%- torej pri slabo urejenih bolnikih na varfarinu (RR= 0,79; 95 % IZ: 0,66-0,95, p= 0,01).

Nadalje so ugotovili statistično značilno razliko ob zdravljenju z NPA v primerjavi z varfarinom pri preprečevanju intrakranialnih krvavitev (RR= 0,46; 95 % IZ: 0,33-0,65, p<0,000). Slabost te analize je velika heterogenost med študijami, predvsem zaradi nekoliko slabših rezultatov rivaroksabana v študiji ROCKET-AF. Ko so ločeno pogledali skupino, ki je prejela rivaroksaban zaradi primarne profilakse kapi in tranzitorne ishemične atake (TIA) ter skupino, ki je prejela rivaroksaban zaradi sekundarne profilakse so ugotovili, da se je rivaroksaban slabše izkazal pri skupini s sekundarno profilakso kapi in TIA(17).

Sekundarni izidi so bili pojavnost kapi in SE ter velike krvavitve in smrtnost. Pri preprečevanju kapi in SE so NPA pokazali manjše tveganje v primerjavi z varfarinom (RR= 0,82; 95 % IZ: 0,74-0,91, p< 0,000). Pri natančnejšem pregledu pa so ugotovili značilno pomembne geografske razlike. Bolniki v Evropi niso značilno pomembno zmanjšali pojavnost kapi in SE v primerjavi z bolniki iz drugih področij izven Evrope. Nadalje so ugotovili, da so imeli bolniki ob koncu študije, če so bili prevedeni iz NPA na varfarin, skoraj 4 krat večjo pojavnost kapi in SE v prvih 30. dneh (RR=3,87; 95% IZ: 2,0-7,51, p<0,000). Pretežno je prišlo do ishemične kapi ali nepojasnjene vrste kapi. Menijo, da je bil glavni razlog za večjo pojavnost najverjetneje posledica nezadostnega nadzora nad antikoagulacijo v tem prehodnem obdobju.

Pri preprečevanju velikih krvavitev je bil viden trend zmanjševanja teh dogodkov v študijah RE-LY in ARISTOTLE, v študiji ROCKET-AF pa je bil rivaroksaban podobno učinkovit kot varfarin. Pri podrobnejši analizi študije ROCKET-AF so ugotovili trend zmanjševanja velikih krvavitev pri bolnikih v Evropi, pri tistih, ki so prejeli sekundarno profilakso ter pri tisti skupini, ki so jo primerjali z bolniki na varfarinu, ki so imeli INR manj kot 65% časa v terapevtskem območju (17).

Pri pregledu velikih krvavitev iz gastrointestinalnega trakta (GIT) so ugotovili večje tveganje NPA v primerjavi z varfarinom (RR=1,20; 95%IZ: 0,92-1,56). Tudi tu je bila med študijami velika heterogenost, saj so povečano tveganje ugotavljali v študiji RE-LY in ROCKET-AF, ne pa tudi v študiji ARISTOTLE. Ko so natančno preučili mesto velikih krvavitev, so ugotovili, da je bilo pri rivaroksabanu povečano tveganje za krvavitve v zgornjem (ezofagus, želodec, dvanajstnik) in spodnjem (večji del tankega črevesa, debelo črevo, rektum, anus) delu GIT, pri dabigatranu pa samo v spodnjem delu GIT (17). Ugotovitve so presenetljive, saj se je do sedaj sklepalo, da naj bi bile krvavitve iz GIT pri dabigatranu posledica farmacevtske oblike, ki vsebuje vinsko kislino. Le ta naj bi povzročala lokalno draženje želodčne sluznice.

#### ALI STE VEDELI?

- Natančnejša analiza GIT krvavitev zaradi uporabe dabigatrana je pokazala, da se je večino krvavitev zgodilo v spodnjem delu GIT. Tako je ovrgla teorijo, da je za povečano število teh dogodkov odgovorna farmacevtska oblika, ki vsebuje vinsko kislino.

Sluznica GIT je bogato prekrvavljena. Njena površina je zaradi številnih dejavnikov, celo pri zdravih ljudeh pogosto poškodovana in tako izpostavljena manjšim ali večjim krvavitvam. Oralno zaužita antitrombotična zdravila imajo tendenco, da povzročajo krvavitve iz GIT vsaj po štirih možnih mehanizmi: 1) sistemski antikoagulacijski učinek; 2) topikalni antikoagulacijski učinek; 3) topikalni direktni kavstični učinek; 4) topikalni biološki učinek, ki ni povezan s koagulacijo (npr. inhibicija obnove sluznice). Ti mehanizmi lahko nastopajo tudi v kombinaciji. Pri dabigatranu 150mg in rivaroksabanu je zanimivo predvsem to, da sta povezana z večjim tveganjem za velike GIT krvavitve kot varfarin, nasprotno pa povzročata značilno manj intrakranialnih krvavitev. Ena od možnih hipotez je nepopolna absorpcija NPA ter topikalno delovanje. Varfarin se v 95 % absorbira v krvni



obtok, neabsorbiran pa nima antikoagulacijskega učinka. Dabigatran je predzdravilo, absorbira se le v 6 %, ostanek pa potuje skozi GIT. Med prehodom se ga vsaj 2/3 s črevesnimi esterazami pretvori v aktivno obliko. Rivaroksaban se absorbira v 80%, apiksaban pa v 50 %. Precejšen delež obeh neabsorbiranih učinkovin tako potuje skozi GIT, kljub vsemu še ni jasno, zakaj je razlika v tveganju za velike GIT krvavitve v primerjavi z varfarinom med njima tako različna. Ena od možnih razlag bi lahko bila, da se rivaroksaban odmerja 1 krat dnevno, zato dosega višje vrhove antikoagulacijskega učinka sistemsko in/ali intraluminalno (18).

## 4 SKLEP

Več kot 50 let so bili antagonisti vitamina K edine peroralno dosegljive antikoagulacijske učinkovine. Zadnjih nekaj let pa imamo na voljo NPA, ki imajo številne prednosti pred antagonisti vitamina K. V kliničnih študijah so se izkazali za bolj učinkovite in varne ali vsaj tako učinkovite in varne kot varfarin. Uporabljajo se v fiksnih odmerkih, imajo hiter nastop delovanja in njihov učinek hitro preneha, ne potrebujejo rednega spremljanja in imajo precej manj klinično pomembnih interakcij. Še vedno pa bo tudi varfarin imel svoje mesto v klinični praksi, predvsem pri bolnikih z okvaro ledvične funkcije ter pri bolnikih z umetnimi zaklopkami. Morda ostaja največji pomislek pri NPA adherenca bolnikov. Indirektne primerjalne analize so pokazale določene razlike med NPA, vendar pa je interpretacija teh rezultatov zelo kompleksna zaradi heterogenosti kliničnih študij.

## 5 LITERATURA

1. Turpie A, Kreuz R, Llau J et al. Management consensus guidance for the use of rivaroxaban- an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost* 2012; 108:876-886.
2. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N et al. Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older Americans. *N Engl J Med* 2011; 365: 2002-12.
3. Bauer KA. Pros and cons of new oral anticoagulants. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013; 2013: 464-70.
4. Horn JR, Hansten PD. Dabigatran: A New Oral Anticoagulant. *Pharmacy Times*, december 2010:59.
5. Horn JR, Hansten PD. Drug Interactions with Digoxin: The role of P-glycoprotein. *Pharmacy Times*, october 2014:45-46.
6. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15: 625-651.
7. Gong IY, Kim RB. Importance of Pharmacokinetic Profile and Variability as Determinants of Dose and Response to Dabigatran, Rivaroxaban and Apixaban. *Can J Cardiol* 2013; 29: S24-S33.
8. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International* 2005; 67: 2089-2100.
9. Steiner T, Böhm M, Dichgans M, et al. Recommendations for the emergency management of complications associated with the new direct oral anticoagulants (DOACs), apixaban, dabigatran and rivaroxaban. *Clin Res Cardiol* 2013; 102: 399-412.
10. Stuart J. Connolly, M.D., Michael D et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.
11. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 884-891.
12. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365: 981-92.
13. Mavri A, Štalc M, Vene N. Priročnik za uporabo novih peroralnih antikoagulacijskih zdravil v klinični praksi. Slovensko zdravniško društvo. Sekcija za antikoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje tromboemboličnih bolezni pri Zdrženju za žilne bolezni, 2012.
14. Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ* 2003; 326: 472-5.
15. Lip GYH, Larsen TB, Skjøth F, et al. Indirect Comparison of New Oral Anticoagulant Drugs for Efficacy and Safety When Used for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *JACC* 2012; 60: 738-46.
16. Rasmussen HL, Larsen TB, et al. Primary and secondary prevention with new oral anticoagulant drugs for stroke prevention in atrial fibrillation: indirect comparison analysis. *BMJ* 2012; 345: e7097.
17. Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Calvo-Rojas G et al. Dabigatran, rivaroxaban, or Apixaban versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Subgroups. *Thrombosis* 2013; 2013: 640723.
18. Desai J, Kolb JM, Weitz JI et al. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants- defining the issues and the management strategies. *Thromb Haemost* 2013; 110: 205-212.



# PREPOZNAVANJE NEŽELENIH UČINKOV ZDRAVLJENJA Z ANTIKOAGULACIJSKIMI ZDRAVILI IN UKREPANJE RECOGNITION AND PREVENTION OF ADVERSE REACTIONS DUE TO ANTICOAGULANT THERAPY

AVTOR / AUTHOR:

Mojca Kolnik, dr. med.,  
doc. dr. Miran Brvar, dr. med.

*Ustanova*

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: miran.brvar@kclj.si

## 1 UVOD

Več kot pol stoletja so bili za antikoagulacijsko zdravljenje na voljo le kumarini (med njimi najpogosteje uporabljen var-

## POVZETEK

Pri antikoagulacijskem zdravljenju uporabljamo heparine, varfarin in nova antikoagulacijska zdravila (dabigatran, rivaroksaban in apiksaban). Neželeni učinki antikoagulacijskih zdravil so predvsem krvavitve, ostali pogosti neželeni učinki pa so še slabost, bruhanje, driska, zaprtje, bolečina v trebuhu, zvišanje jetrnih encimov in lipaze, okvara ledvic, trombocitopenija, trombocitoza, omotica, glavobol, bolečine v udih, zvišana telesna temperatura, periferni edemi, srbenje, urtikarija, eritem, splošna oslabeledost in utrujenost. Neželeni učinki antikoagulacijskih zdravil, razen krvavitev, niso povezani z osnovnim delovanjem zdravil, zato jih težko predvidimo in tudi ugotovimo.

## KLJUČNE BESEDE:

*neželeni učinki, heparin, varfarin, dabigatran, rivaroksaban, apiksaban*

## SUMMARY

In anticoagulant therapy heparine, warfarin and new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban and apixaban) are used. The most common adverse reaction of anticoagulant therapy is bleeding. The other common adverse reactions of anticoagulant therapy are nausea, constipation, diarrhea, vomiting, abdominal pain, increase in transaminases, renal impairment, thrombocytopenia, thrombocytosis, dizziness, headache, pain in extremity, fever, peripheral edema, pruritus, rash, erythema, decreased general strength and fatigue. These adverse reactions are difficult to predict and recognize.

## KLJUČNE BESEDE:

*adverse reactions, heparine, warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban*

farin) ter heparin, ki so ga v veliki meri nadomestili nizko-molekularnimi heparini (NMH), predvsem zaradi bolj predvidljivega antikoagulacijskega učinka in lažjega načina aplikacije (1, 2). Najpogosteje uporabljeno zdravilo za dolgotrajno antikoagulacijsko zdravljenje je kljub temu varfarin, katerega prednost je peroralna aplikacija, slabosti pa so interakcije z mnogimi zdravili in hrano ter individualna učinkovitost in posledična potreba po pogostih kontrolah in prilagajanju odmerka. Zaradi potrebe po učinkovitih, varnih



in po učinku predvidljivih peroralnih antikoagulacijskih zdravil so v zadnjem času prišla na trg nova zdravila, ki naj bi bila varnejša in enostavnejša za uporabo ter bi omogočala lažje vodenje bolnika. Rivaroksaban, dabigatran in apiksaban so najnovejša antikoagulacijska zdravila, ki so registrirana tudi v Sloveniji.

Široka uporaba starejših antikoagulacijskih zdravil je prispevala k relativno dobremu poznavanju njihovih neželenih učinkov. Zaradi kratkotrajne prisotnosti novih antikoagulacijskih zdravil na tržišču nimamo veliko izkušenj z zdravljenjem s temi zdravili, zato jih moramo dodatno varnostno spremljati zaradi čim zgodnejše ugotovitve novih tveganj oz. neželenih učinkov.

## 2 NEŽELENI UČINKI ANTIKOAGULACIJSKIH ZDRAVIL

### 2.1 KRVAJITVE

Namen antikoagulacijskega zdravljenja je zaviranje hemostaze, zato ni presenetljivo, da so najpogostejši neželeni

učinki ravno krvavitve, ki jih klinično delimo na velike in manjše. Ob antikoagulacijski terapiji relativno pogosto prihaja do manjših krvavitev, po grobi oceni naj bi se pojavljale pri 10-20 % bolnikov. Najpogostejše so krvavitve iz sluznice prebavil in dihalnih poti ter krvavitve v kožo, posebej po medicinskih posegih ali (lahko že manjših) travmah. Verjetnost krvavitve je povezana z intenziteto antikoagulacije (3).

Definicije velike krvavitve se glede na literaturo nekoliko razlikujejo, vsem pa je skupno to, da z veliko krvavitvijo označujejo tisto krvavitev, ki je za bolnika usodna in zahteva transfuzijo ali kirurški poseg. Velike krvavitve so relativno pogosti neželeni učinki antikoagulacijskega zdravljenja. Do njih pride pri 2 - 4,5 % bolnikov, ki prejemajo heparin (4-6), 1,5 - 3,3 % bolnikov, ki prejemajo NMH, in pri do 20 % bolnikov, ki jemljejo varfarin (3). Nekoliko varnejše, glede pojava velikih krvavitev, naj bi bile nove antikoagulacijske učinkovine, saj poročajo o velikih krvavitvah pri do 3,6 % bolnikov, ki jemljejo rivaroksaban (7) in pri do 3,3 % bolnikov, ki jemljejo dabigatran (8). Velike krvavitve so redkejšje pri profilaktičnem zdravljenju ob ortopedskih operacijah in pogostejše ob kroničnem zdravljenju ob atrijski fibrilaciji ter antikoagulaciji ob akutnem koronarnem sindromu.

*Preglednica 1: Zelo pogosti (> 1/10) in pogosti (> 1/100) neželeni učinki antikoagulacijskih zdravil, brez vključenih krvavitev, ki so opisani v povzetkih glavnih značilnosti zdravil*

*Table 1: Very common (≥ 1/10) and common (≥ 1/100) adverse reactions (without bleeding) reported with anticoagulant therapy regarding their Summary of Product Characteristics.*

Zdravilo	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki
varfarin (13)	-	- slabost, bruhanje, driska
heparin (14)	- zvišanje jetrnih encimov in lipaze	- lokalne spremembe tkiva na mestu injiciranja - trombocitopenija
nizkomolekularni heparini (enoksaparin) (15)	- trombocitoza - zvišanje jetrnih encimov	- bolečina in lokalne spremembe na mestu injiciranja - trombocitopenija - urtikarija, srbenje, eritem
rivaroksaban (16)	-	- omotica, glavobol - bolečine v prebavilih in trebuhu, slabost, zaprtje, driska, bruhanje - srbečica, osip - bolečine v udih - okvara ledvic (porast kreatinina) - zvišana telesna temperatura, periferni edem, splošna oslabeledost in pomanjkanje energije (tudi utrujenost) - povečane vrednosti transaminaz
dabigatran (8)	-	- slabost, dispepsija, driska, bolečina v trebuhu
apiksaban (17)	-	-



Med velikimi krvavitvami imajo posebno mesto intrakranialne krvavitve. Novejše antikoagulacijske učinkovine so po podatkih iz kliničnih študij glede tega varnejše in jih povzročajo redkeje kot to velja za zdravljenje z varfarinom (7, 9, 10). Po drugi strani pa so ob zdravljenju z njimi (posebej z dabigatranom) pogostejše klinično pomembne krvavitve iz gastrointestinalnega trakta, posebej pri bolnikih, starejših od 75 let, in pri tistih z oslabiljeno ledvično funkcijo (11). Prav tako pa so v kliničnih študijah z dabigatranom v primerjavi z varfarinom ugotovili povezano povečana pojavnost miokardnega infarkta in akutnega koronarnega sindroma (12).

## 2.2 OSTALI NEŽELENI UČINKI

Z različno pogostostjo se pri bolnikih pojavljajo tudi drugi neželeni učinki, ki s samim mehanizmom delovanja zdravila verjetno nimajo neposredne povezave. V določenih primerih teh neželenih učinkov gre za imuno-alergijske reakcije na zdravilo. Neželeni učinki antikoagulacijskih zdravil (brez krvavitev) so povzeti v Preglednici 1 in sicer so razdeljeni po organskih sistemih. Tako kot majhne krvavitve tudi ti neželeni učinki za bolnika navadno niso ogrožajoči, povzročajo pa nevšečnosti, skrb, potrebo po dodatnih diagnostičnih postopkih in zmanjšujejo bolnikov interes za zdravljenje.

## 3 PREPREČEVANJE IN PREPOZNAVANJE NEŽELENIH UČINKOV

Najpomembnejša načina preprečevanja neželenih učinkov, predvsem tistih, ki so povezani z učinkom zdravila, sta natančna izbira bolnikov in skrb za pravilno uporabo zdravila. Pri izbiri bolnikov je poleg poznavanja kontraindikacij pomembno tudi poznavanje medsebojnega delovanja z zdravili, ki jih bolnik že prejema. V klinični praksi se tako dogaja, da ob zdravljenju v bolnišnicah zdravila dodajamo, pogosto pa ob tem pozabimo na preverjanje, ali je bolnik zaradi nove bolezni (ali poslabšanja že prej obstoječe bolezni) sploh še primeren kandidat za zdravljenje z določenim zdravilom, ki ga je sicer (lahko) redno prejemal že več let. Ob staranju populacije in vedno večjem številu polimorbidnih bolnikov, ki v redni terapiji prejemajo številna zdravila, je pri preverjanju absolutnih in relativnih kontraindikacij, interakcij in pri prilagajanju odmerka nepogrešljiva pomoč kliničnih farmakologov in kliničnih farmacevtov.

Pri zdravljenju z antikoagulacijskimi zdravili moramo tako upoštevati bolnikove lastnosti, predvsem ledvično in jetrno funkcijo, saj se farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti antikoagulacijskih zdravil pomembno razlikujejo (18). Pri ledvični okvari z oceno glomerulne filtracije pod 30 ml/min, zdravljenje z novimi antikoagulacijskimi zdravili ni priporočeno. Pri odmerjanju varfarina pa je pomembna predvsem jetrna funkcija in genetska različica v genih za CYP2C9 in VKORC1. Pri bolnikih s pomembno akutno ali kronično jetrno okvaro je zdravljenje z novimi antikoagulacijskimi zdravili odsvetovano (19).

Pri predpisovanju antikoagulacijskih zdravil moramo vedno preveriti zdravila, ki jih bolnik že prejema, zaradi možnega medsebojnega delovanja. Pred pričetkom zdravljenja z novimi antikoagulacijskimi zdravili prekinemo jemanje močnih zaviralcev ali induktorjev P-gp ali CYP3A4, če je to možno. Če prekinitev zdravljenja z močnimi zaviralci ali induktorji P-gp ali CYP3A4 ni možna, sočasno uporabo novih antikoagulacijskih zdravil odsvetujemo (19).

Prepoznavanje neželenih učinkov, povezanih s pričakovanim učinkom zdravila, ni težavno (npr. krvavitev), saj je vzročna povezava večinoma očitna. Mnogo bolj zapleteno je prepoznavanje ostalih neželenih učinkov, saj povezava z jemanjem zdravila ni jasna, zato od zdravnika ali farmacevta zahteva veliko znanja in izkušenj. Pri tem nam je v pomoč poznavanje možnih neželenih učinkov zdravila, ki so opisani v dokumentih »Temeljne značilnosti zdravila« (angl. Summary of Product Characteristics), aktivno spraševanje bolnika in iskanje časovnih povezav med spremembami v terapiji in pričetkom novih težav. Pogosto so za izključitev bolezni, ki bi lahko povzročale bolnikove težave, potrebne dodatne preiskave. Posebna pozornost velja medsebojnemu delovanju zdravil, ki je pri novejših antikoagulacijskih zdravilih sicer redkejša kot pri zdravljenju z varfarinom, vendar še vedno možno.

### ALI STE VEDELI?

- nova antikoagulacijska zdravila so na seznamu zdravil, za katera zahtevajo dodatno spremljanje varnosti
- za zdravljenje zastupitev z novimi antikoagulacijskimi zdravili nimamo specifičnega antidota

# 4 UKREPANJE OB NEŽELENIH UČINKIH ZDRAVLJENJA Z ANTIKOAGULACIJSKIMI ZDRAVILI

## 4.1 UKREPI OB KRVAVITVAH

### 4.1.1 Zdravljenje z nefrakcioniranim heparinom in nizkomolekularnimi heparini

Zaradi kratke razpolovne dobe nefrakcioniranega heparina zadoščajo pri manjših krvavitvah ukinitve infuzije in lokalni ukrepi za zaustavitev krvavitve, pri večjih krvavitvah pa uporabimo antidot protamin sulfat v odmerku 1 mg za vsakih 100 E heparina, ki ga je bolnik prejel v zadnjih 4-ih urah (1). Največji enkratni odmerek je 100 mg v 2 urah, zaradi kratke razpolovne dobe pa ga je pogosto potrebno ponoviti.

V primeru majhne neaktivne krvavitve ob uporabi NMH zdravljenja ne prekinjamo, preverimo le čas zadnje aplikacije zdravila, pravilnost odmerka in sočasno jemanje zdravil, ki povečujejo tveganje za krvavitev, ter izključimo poslabšanje ledvične funkcije. V primeru aktivne krvavitve zdravljenje začasno prekinemo, odvzamemo kri za laboratorijske preiskave (APTČ in, če je mogoče, tudi aktivnost faktorja X) in opravimo dodatne preiskave za opredelitev vzroka krvavitve (20). Če je krvavitev velika in bolnika ogroža, nadomeščamo tekočino in eritrocite ter opravimo postopke za lokalno hemostazo, za nevtralizacijo učinka pa lahko prav tako uporabimo protamin sulfat, vendar je njegova učinkovitost le delna.

### 4.1.2 Zdravljenje z varfarinom

Ob velikih aktivnih krvavitvah ob zdravljenju s kumarini le-te opustimo, bolniku intravensko apliciramo vitamin K, nadomestimo tekočino in eritrocite ter opravimo postopke za lokalno hemostazo. Ker vitamin K deluje z zakasnitvijo, v primeru ogrožajoče krvavitve bolnika zdravimo s svežo zmrznjeno plazmo v odmerku 20 ml/kg ali protrombinskim kompleksom (15 E/kg). V skrajnih primerih poskusimo z rekombinantnim faktorjem VII a (90 µg/kg).

Ob manjših krvavitvah zdravljenje s kumarini nadaljujemo, kontroliramo laboratorijske izvide in INR ter v primeru iztirjenega zdravljenja odmerke ustrezno prilagodimo. V primeru visokih vrednosti INR se odločimo za peroralno aplikacijo vitamina K v nižjih odmerkih, kot so potrebni za nevtralizacijo učinka ob velikih krvavitvah. Bolnika prav tako napotimo na predčasno kontrolo v antikoagulantno ambulanto za prilagoditev sheme zdravljenja.

### 4.1.3 Zdravljenje z novimi antikoagulacijskimi zdravili

Za direktne inhibitorje faktorja Xa ne poznamo antidota. V primeru velike krvavitve začnemo s hemodinamsko podporo, nadomeščamo tekočine in dodajamo koncentrirane eritrocite, opredelimo vzrok krvavitve in izvedemo ukrepe za lokalno hemostazo. Zdravljenje z rivaroksabanom ali dabigatranom ukinemo in bolniku damo aktivno oglje, če je od zadnjega zaužitja dabigatrana minilo do 2 uri oz. od zaužitja rivaroksabana do 8 ur. Odvzamemo kri za laboratorijske preiskave: poleg krvne slike, jetrne in ledvične funkcije določimo ob zdravljenju z dabigatranom tudi APTČ in TČ ter TČ s »Hemoclotom«.

Hemodializa je relativno učinkovit ukrep za odstranitev dabigatrana, v kolikor jo opravimo v kratkem času po zadnjem zaužitju zdravila, za odstranitev rivaroksabana pa ni primerna. Ob življenjsko ogrožajočih krvavitvah se lahko odločimo tudi za uporabo koncentrata protrombinskega kompleksa v odmerku 25-50 E/kg i.v. in izjemoma za rekombinantni aktivirani faktor VII (90 µg/kg) (20).

V primeru majhne krvavitve izpustimo odmerek dabigatrana, rivaroksabana ali apiksabana, izvedemo ukrepe za lokalno hemostazo in odvzamemo kri za laboratorijske preiskave. Poleg hemograma določimo tudi ledvično in jetrno funkcijo. Pri zdravljenju z rivaroksabanom določimo PČ, če je možno pa tudi anti-Xa za rivaroksaban. Zdravila ponovno uvedemo, ko poznamo in odpravimo vzrok krvavitve in ko se krvavitev ustavi, bolnika pa naročimo na predčasno kontrolo v antikoagulacijsko ambulanto (19).

## 4.2 UKREPANJE OB DRUGIH NEŽELENIH UČINKIH

V primeru suma na drug neželen učinek zdravljenja z antikoagulacijskimi zdravili najprej preverimo indikacijo za zdravljenje, primernost izbora terapije in eventualno medsebojno delovanje z drugimi zdravili, ki jih bolnik prejema. Pogosto je za izključitev drugih stanj, ki bi lahko povzročala bolnikove težave, potrebna napotitev na dodatne preiskave in posvetovanja s specialisti drugih strok. V večini primerov se nato odločimo za zamenjavo zdravila ali prilagoditev odmerka, redkeje zdravilo povsem opustimo ali dodamo drugo zdravilo, ki težave olajša.

## 5 POROČANJE O NEŽELENIH UČINKIH

V sklopu farmakovigilance je poročanje o resnih neželenih učinkih obvezno, poročevalec je v prvi vrsti lečeči zdravnik, lahko pa tudi farmacevt, drugi zdravstveni delavec ali zdravstvena ustanova in bolnik. Poleg resnih neželenih učinkov pa so zelo koristna tudi poročila o klinično pomembnih neželenih učinkih, o nepričakovanih učinkih zdravil, o novih zdravilih (prvih 5 let po začetku trženja zdravila) ter neželenih učinkih pri posebnih populacijah, kot so nosečnice, doječe matere in otroci.

## 6 SKLEP

Antikoagulacijsko zdravljenje ima številne indikacije in je široko uporabljano. Tako stara kot nova antikoagulacijska zdravila imajo velik razpon neželenih učinkov, od katerih se najpogosteje pojavlja krvavitev. Za starejša antikoagulacijska zdravila, s katerimi imamo tudi veliko kliničnih izkušenj, so na voljo specifični antidoti. Novejša antikoagulacijska zdravila pa šele pridobivajo svoj delež na trgu, zaradi manjših izkušenj z njimi je pri njihovem uvajanju še posebej pomembna dobra izbira bolnikov. Prav tako zanje še ne obstajajo specifični antidoti in klinične študije, ki bi opredelile najbolj ustrezno ukrepanje ob krvavitvah.

Neželeni učinki zdravil predstavljajo relativno pomemben delež napotitev na dodatne preiskave ali hospitalizacijo ter občasno zahtevajo specifično zdravljenje. Poročanje o neželenih in nepričakovanih učinkih zdravil omogoča varnejšo farmakoterapijo v prihodnje, še posebej pa je pomembno pri novih zdravilih, saj se nekateri redki neželeni učinki pokažejo šele v poavtorizacijskem obdobju.

## 7 LITERATURA

1. Crowther MA, Warkentin TE. Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. *Blood* 2008; 111: 4871-4879.

2. Hirsh J. Low-molecular-weight heparin: A review of the results of recent studies of the treatment of venous thromboembolism and unstable angina. *Circulation* 1998; 98: 1575-1582.
3. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 287S-310S.
4. Freedman KB, Brookenthal KR, Fitzgerald RH Jr. et al. A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis following elective total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2000; 82: 929-938.
5. Mismetti P, Quenet S, Levine M et al. Enoxaparin in the treatment of deep vein thrombosis with or without pulmonary embolism: an individual patient data meta-analysis. *Chest* 2005; 128: 2203-2210.
6. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA* 2004; 292: 89-96.
7. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-891.
8. Pradaxa SmPC. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf). Dostop: 21-4-2014
9. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-992.
10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-1151.
11. Adam SS, McDuffie JR, Ortel TL et al. Comparative effectiveness of warfarin and new oral anticoagulants for the management of atrial fibrillation and venous thromboembolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012; 157: 796-807.
12. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172: 397-402.
13. Marevan SmpC. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/0732BEF04DB404E1C12579C2003F6886/\\$File/s-012427.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/0732BEF04DB404E1C12579C2003F6886/$File/s-012427.pdf). Dostop: 21-4-2014.
14. Hearin Braun SmPC. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/6A6358477DA969C5C12579C2003F684F/\\$File/s-012176.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/6A6358477DA969C5C12579C2003F684F/$File/s-012176.pdf). Dostop: 21-4-2014.
15. Clexane SmPC. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/D6E08F9B2023E1E4C12579EC001FF43D/\\$File/s-013774.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/D6E08F9B2023E1E4C12579EC001FF43D/$File/s-013774.pdf). Dostop: 21-4-2014.
16. Xarelto SmPC. [http://www.ema.europa.eu/docs/sl\\_SI/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000944/WC500057108.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf). Dostop: 21-4-2014.
17. Eliquis SmpC. [http://www.ema.europa.eu/docs/sl\\_SI/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002148/WC500107728.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf). Dostop: 21-4-2014.
18. Cairns JA. Which oral anticoagulant for which atrial fibrillation patient: recent clinical trials and evidence-based choices. *Can J Cardiol* 2013; 29: 1165-1172.
19. Mavri A. Nova peroralna antikoagulacijska zdravila. In: Mavri A. Priročnik za uporabo novih peroralnih antikoagulacijskih zdravil v klinični praksi. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za antikoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje tromboemboličnih bolezni pri Združenju za žilne bolezni, 2012: 5-20.
20. Vižintin Cuderman T, Štalc M. Venski tromboembolizmi. In: Mavri A. Priročnik za uporabo novih peroralnih antikoagulacijskih zdravil v klinični praksi. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za antikoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje tromboemboličnih bolezni pri Združenju za žilne bolezni, 2012: 48-62.



Ko kliče bolečina ...  
... poiščite hitro rešitev.



**Hitra  
rešitev**

Pri glavobolu, zobobolu,  
menstrualnih bolečinah,  
bolečinah v mišicah  
in sklepih.



Nalgesin® S hitro in za daljši čas odpravlja različne vrste bolečin,  
kot so glavobol, zobobol, menstrualne bolečine ter bolečine  
v mišicah in sklepih.

Slovenski farmacevti za samozdravljenje glavobola najpogosteje  
svetujejo Nalgesin® S.\*

Presenetite bolečino in imejte hitro rešitev vedno pri roki.  
Več informacij lahko poiščete na [www.nalgesin.si](http://www.nalgesin.si) ali na  
[www.lekarna-na-dom.si](http://www.lekarna-na-dom.si).

\* Raziskava o najpogostejši uporabi izdelkov brez recepta v slovenskih lekarnah, FarmAsist, d. o. o., 2010.



[www.krka.si](http://www.krka.si)

**KRKA**

*Naša inovativnost in znanje  
za učinkovite in varne  
izdelke vrhunske kakovosti.*

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

# KRONIČNI BOLNIK IN NJEGOVO SODELOVANJE MED ZDRAVLJENJEM

## ADHERENCE TO CHRONIC PATIENT'S TREATMENT

AVTOR / AUTHOR:

doc. dr. Rakovec-Felser Zlatka

*Ustanova*

*Zdravstvena (medicinska) psihologija, Katedra za psihologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska 8, 2000 Maribor*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: zlatka.rakovec-felser@triera.net

## 1 OPREDELITEV IN RAZŠIRJENOST KRONIČNIH BOLEZNI

Zaradi ustrežnejših oblik zdravljenja in boljšega nadzora nad pojavom infekcijskih bolezni na eni strani ter vse daljše

### POVZETEK

V prispevku je predstavljena psihološka problematika kroničnega bolnika. Preko opredelitve, kaj kronična bolezen je, kakšne spremembe vnaša v posameznikov način življenja, kaj to pomeni za kvaliteto njegovega nadaljnjega življenja (angl. HRQoL), kako učinkovito lahko posameznik obvladuje čustveno neravnovesje, ki mu je zato izpostavljen (angl. Coping), vse to so teme, preko katerih spoznavamo pomen bolnikovega sodelovanja med zdravljenjem (angl. Adherence). Razen znamenj neupoštevanja priporočil v zvezi s terapevtskimi odmerki ter s potrebnimi spremembami življenjskega sloga in navad, je predstavljenih vseh pet skupin vzročnih dejavnikov, kot jih je leta 2003 izpostavila Svetovna zdravstvena organizacija (WHO). Ob tem, kaj vse lahko znižuje bolnikovo motiviranost in sodelovanje pa bomo v grobih obrisih v članku našli navedene tudi vse možne posledice takega bolnikovega ravnanja. Seveda so ob zaključku predstavljeni tudi načini, kako v pasivnem bolniku spodbuditi več kooperativnosti in odgovornosti, zato se bomo srečali ne le z osnovnimi načeli učinkovitega informiranja, pač pa tudi z načeli motivirajočega pogovora z bolnikom (angl. Motivating Interview, MI), torej z vsem, s čimer lahko v lekarniški praksi, v neposrednem stiku z bolnikom, pomembno prispevamo k njegovi obveščenosti in ozaveščenosti.

### KLJUČNE BESEDE:

*kronični bolnik, kvaliteta življenja, slog spoprijemanja, režim zdravljenja, bolnikovo sodelovanje*

### SUMMARY

In this article we present some psychological and psychosocial barriers to the chronic patient's treatment. After the definitions of diseases and findings with what kind of stressful situations the chronic diseases are usually associated, we are trying to identify what it does mean for the individual's quality of life (HRQoL), and how effectively the patient's coping strategies to manage his/her troubles in this case can be. Especially we emphasize the importance of patient's adherence with the prescribed medical regimen. Except the signs of non-adhe-



rence with medication recommendations and advice to change the lifestyle and habits, there are presented all five groups of causal factors of non-adherence (WHO, 2003), as also adverse consequences of patient's non-adherence. Finally we get to know how effectively to provide information and how the basic principles of Motivating Interviewing (MI) can help to manage patient's ambivalence, his or her unconscious or even conscious resistances, and how in therapeutic process to strengthen patient's willingness to take on a more responsible role.

**KEY WORDS:**

*Chronic patient, quality of life, coping style, medical regimen, adherence*

življenjske dobe prebivalstva na drugi strani, v ospredje zanimanja stopajo kronične bolezni, te v novejšem času za zdravje in življenje ljudi daleč najpomembnejši dejavnik tveganja (1).

Center za nadzor in preventivo bolezni (CDS, ZDA, 2009) je kronične bolezni opredelil kot bolezenska stanja, po katerih si posameznik ne opomore spontano, so redko popolnoma ozdravljiva, terjajo dolgotrajno medicinsko oskrbo in imajo različen progresiven potek. Ta je včasih upočasnjen, pri čemer obdobjem z izraženimi bolezenskimi tegobami sledijo obdobja z daljšimi remisijami, ko bolezen navidezno miruje in je prizadeti brez vidnih bolezenskih znakov. Lahko pa je potek galopirajoč, brez ali le s kratkotrajnimi vmesnimi obdobji zatišja, s precej negativnimi posledicami za posameznikovo zdravje in kvaliteto njegovega življenja. Med njimi je skupina bolezni, ki posameznika neposredno eksistenčno ogrožajo in vzbudijo v njem masovne bojzani in zaskrbljenost (rak, možganska kap, bolezni srca in ožilja, AIDS). Nadalje obstaja skupina bolezni, pri katerih lahko prizadeti posameznik z aktivnim odnosom (vzdrževanje diete, telesna aktivnost, ustrezen terapevtski odmerki) vpliva na potek in pojav bolezenskih simptomov. Značilni bolezni te skupine sta diabetes in astma. Med bolezni, ki jih je težje nadzorovati in bolniki nanje nimajo takega vpliva pa sodijo nevrološke bolezni in med njimi zlasti še multipla skleroza, ki se ji ne da napovedovati poteka (1, 2).

Mnoge kronične bolezni vodijo do prehodnih ali trajnih odpovedi določenih telesnih funkcij ter pomembno omejijo

posameznikovo gibanje (revmatoidni artritis, multipla skleroza), povzročijo reverzibilne ali celo ireverzibilne okvare kognitivnih funkcij (možganska kap, parkinsonizem) in so povezane s spremembami na čustvenem, socialnem in ekonomskem področju (kronična bolečinska stanja). Spremembe ne doletijo le bolnika samega, pač pa zadenejo tudi njegove družinske člane in so lahko trda preizkušnja tudi za njegov odnos s partnerjem. Razen tega, da je zdravljenje kroničnih bolezni lahko zelo kompleksno in je brez bolnikovega sodelovanja neučinkovito (diabetes), je večkrat povezano še s pogostimi hospitalizacijami (kronična odpoved ledvic) pa tudi z neželenimi učinki predpisane terapije in z njimi povezanimi novimi zdravstvenimi problemi (kortikostereoidna terapija, obsevalna in kemoterapija).

Po podatkih tujih raziskovalcev naj bi zaradi določene kronične bolezni trpelo že kar 50 odstotkov vse svetovne populacije. V veliki meri je pojav mogoče pripisati staranju prebivalstva, saj se večina kroničnih bolezni pojavlja v višjem starostnem obdobju. Z naraščajočo življenjsko dobo torej narašča tudi število kronično bolnih oseb. Tako bi naj v obdobju 60 let in več posameznik v povprečju trpel že za 2, 2-ema kroničnima boleznima. Epidemiološke študije kažejo, da so v evropskem prostoru med kroničnimi boleznimi najmočnejše zastopane bolezni srca in ožilja, revmatoidni artritis, diabetes, ki zadeva 3 do 10 odstotkov evropske populacije, tej pa sledi astma, ki pa je najbolj razširjena v Veliki Britaniji ter končne še različne oblike raka.

Zaradi nezdravega prehranjevanja ter debelosti predvidevajo, da bo v bližnji prihodnosti poraslo število oseb z diabetesom, zaradi rabe hormonske nadomestne terapije v menopavzalnem obdobju pa pričakujejo tudi povišano število žensk z rakom jajčnikov in rakom dojke. Število bolnikov s pljučnim rakom, čeprav v porastu bi se naj zaradi opustitve kajenja v prihodnje zmanjšalo tako med žensko kot moško populacijo, predvsem velja napoved za severno evropske države.

Čeprav je pojav večine kroničnih bolezni povezan z višjo kronološko starostjo ni redek pojav, da zlasti astma in diabetes lahko zadeneta tudi mlajše osebe, celo otroke v zgodnjem razvojnem obdobju (1, 2, 3).



## 2 VPLIV PSIHOLOŠKIH DEJAVNIKOV NA POJAV IN POTEK KRONIČNIH BOLEZNI

V začetku 50. let prejšnjega stoletja se je med dejavniki, ki utegnejo spodbuditi izbruh in vplivati na potek katere od številnih kroničnih bolezni, povečalo zanimanje za človekove rizične vedenjske vzorce. Iz tega obdobja je znan opis A-vedenjskega tipa, ki sta ga avtorja Friedman in Rosenman (1959, 1974, 1987) povezala, kasnejše raziskave pa so njune izsledke potrdile, s pojavom bolezni srca in ožilja. Med značilne lastnosti prevladujočega A-vedenjskega tipa sodijo lastnosti kot so pretirana delovna vnema, povezana s stalno potrebo po samo-dokazovanju, težnja v čim krajšem času doseči čim več, kar ima za posledico, da je posameznik v stanjih neprestane čustvene napetosti in nemira, nezmožen sprostiti se, v odnosih z drugimi osebami pa bolj ali manj nestrpen, razdražljiv in na trenutke celo sovražen. Nasproten temu je C tip vedenja, ki ga je leta 1987 opisal Temoshok in so ga tudi kasnejši avtorji povezali s pojavom raka in artritisa. Zanj je v socialnih stikih značilna pasivnost s podredljivostjo in nezmožnostjo čustvene ekspresije, zlasti še nakopičenega nezadovoljstva in jeze, v odnosu do dela pa ga označujeta prizadevnost in perfekcionizem (1, 2, 3).

Novejše raziskave so usmerjene na bolezen kot stresno situacijo, ki posledično slabi posameznikovo kvaliteto življenja, kar navadno občutijo tudi njegove bližnje osebe (angl. Health-related Quality of Life, HRQoL). V ospredju zanimanja stopajo vprašanja učinkovitega spoprijemanja s spremembami in izgubami zaradi bolezni (angl. Coping), vprašanja notranje čvrstosti (angl. Hardiness), optimizma (angl. Optimism), predvsem pa pomen socialne pomoči in podpore, ki jo je posameznik, ko zbolí, deležen v svojem okolju, vse v soodvisnosti z njegovim telesnim ter duševnim zdravjem (angl. Social Support).

Zlasti v obdobju zadnjih nekaj let narašča spoznanje, da se vsa prizadevanja, tako zdravnika, kot ostalega zdravstvenega osebja pa naj bo to farmacevt, zdravstveni psiholog v klinični praksi, medicinska sestra ali fizioterapevt, brez bolnikovega sodelovanja izničijo (»Drugs don't work in patients who don't take them,» E. Koop, zdravnik). Govora je o bolnikovem sledenju priporočenemu načinu zdravljenja (medikamentozna terapija, operativni posegi, izvajanje vaj, vzdrževanje diete) pa tudi priporočilom v zvezi s potrebnimi spremembami vedenjskih vzorcev, navad in življenjskega sloga. Pri tem se je za pasivno obliko sledenja v strokovni literaturi uveljavil termin komplanca, za primer,

kjer bolnik aktivno sodeluje v procesih lastnega zdravljenja in vstopa z zdravnikom v partnerski odnos pa adherenca (1, 2, 3).

## 3 KVALITETA ŽIVLJENJA, SLOG SPOPRIJEMANJA IN POMOČ TER PODPORA V SOCIALNEM OKOLJU

Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) je kvaliteto življenja na splošno opredelila z naslednjimi besedami: »Kvaliteta življenja je posameznikovo videnje lastne situacije v odvisnosti od prevladujočega vrednostnega sistema, zastavljenih ciljev, pričakovanih standardov pa tudi okolja, v katerem posameznik živi. Gre za koncept, ki ga določa množica med seboj odvisnih dejavnikov in jih lahko pripišemo posameznikovemu telesnemu in psihološkemu stanju pa tudi povezanosti s socialnim okoljem« (WHOQoL Group, 1995). Takšno videnje kvalitete življenja izhaja med drugim tudi iz opredelitve, da je človekovo zdravje stanje popolnega telesnega, duševnega in socialnega blagostanja, ki ga določa odsotnost bolezni.

Skupina strokovnjakov taiste skupine je leta 1997 na osnovi splošne opredelitve kvalitete življenja izdelala osnovne kriterije tudi za vrednotenje posameznikove kvalitete življenja z boleznijo in predlagala, da se ta (HRQoL) preverja po naslednjih kriterijih:

- **Bolnikovo telesno zdravje** (ohranjeno energetsko stanje, počutje, bolečina, spanje),
- **Bolnikovo psihološko stanje** (ohranjene kognitivne funkcije, telesna samopodoba, čustva),
- **Stopnja ohranjene bolnikove samostojnosti** (gibljivost, dnevne aktivnosti, delazmožnost, odvisnost od zdravil in medicinskih pripomočkov),
- **Bolnikovi ohranjeni socialni odnosi** (osebni kontakti, socialna pomoč in podpora, spolna aktivnost),
- **Spodbudnost bolnikovega okolja** (kakovost in dosegljivost zdravstvene in socialne oskrbe, možnost dotoka novih informacij in spretnosti, rekreacije, smotrne izrabe prostega časa, onesnaženost, hrup, prometni vrvež, javni prevoz),
- **Izpolnitev bolnikovih potreb v zvezi z duhovnostjo in vero** (4, 5).

**ALI STE VEDELI?**

- da prav problemi, ki spremljajo kroničnega bolnika izpodrivajo biomedicinski in »kličejo« po celostnem, biopsihosocialnem modelu zdravljenja in bolezni?
- da so osebe stare nad 65 let največji porabniki farmaceutskih sredstev? Zlasti analgetikov, laksativov, antihistaminikov in simpatomimetikov?
- da prav osebe starejše od 65 let pomanjkljivo sledijo navodilom in je kar 11 % hospitalizacij teh oseb potrebnih zaradi neustrezne rabe predpisanih jim zdravil?

Menijo, da se mora posameznik, ki zve, da je zbolel za eno od kroničnih bolezni naučiti živeti z nastalimi izgubami in spremembami, ki jih v njegovo življenje prinese bolezen, sprejeti mora režim in neželene posledice njenega zdravljenja ter se, navkljub prevladujočim negativnim emocijam (strah, zaskrbljenost, žalost) naučiti vzdrževati lastno psihično ravnovesje. Da bi bil zmožen tega mora imeti:

- vpogled v lastno zdravstveno stanje in položaj (pomen bolezni zanj in njegove življenjske cilje in načrte, za njegove bližnje osebe);
- poznati potek zdravljenja in terapevtske učinke uvedene terapije;
- vzpostaviti in ohranjati zaupljiv in sodelujoč odnos z zdravnikom in drugim zdravstvenim osebjem;
- spremljati in nadzorovati pojav bolezenskih znakov;
- imeti podporo in biti delež pomoči bližnjih oseb;
- vzdrževati socialne kontakte in se izogibati možni socialni izolaciji (1, 2, 3).

Na splošno velja, da pasivno pristajanje bolnika na izgube in neželene spremembe (fatalizem, dramatizacija, začasna čustvena razbremenitev, opuščanje socialnih stikov) ob prevladujočem mehanizmu zanikanja in represije vodita bolnika k manj uspešni prilagoditvi na novo situacijo. Podobno negativni učinek na kvaliteto življenja z boleznijo ima tudi odsotnost podpore in prejete pomoči iz socialnega okolja. Raziskave so namreč pokazale, da v bolezni osamljeni ljudje doživljajo bolezensko situacijo bolj stresno. Pri njih je pričakovati, da se bo bolezen odvijala v manj želeni smeri, pojavilo pa se bo najverjetneje tudi več zapletov med samim zdravljenjem. Izsledki opravljenih študij kažejo, da so zaradi pomanjkljive podpore in pomoči iz okolja lahko najbolj ogroženi zlasti tisti s kardiovaskularnimi, z endokrinimi boleznimi oz. sploh vsi tisti, katerih potek bolezni sovпада z oslabljenim imunološkim sistemom (4, 5).

**4 BOLNIKOVA MOTIVIRANOST IN SODELOVANJE MED ZDRAVLJENJEM**

Razen kvalitete življenja z boleznijo, načinov spoprijemanja z nastalimi težavami ter obsegom in vrsto pomoči in podpore v socialnem okolju pa kaže izpostaviti tudi pomen bolnikovega sodelovanja med zdravljenjem. Poglejmo čemu je to pomembno.

Ko se ob enem od ponovnih pregledov bolnik svojemu zdravniku pritoži nad neučinkovitostjo predpisanega zdravila, ta navadno najprej pomisli, da je bil predpisan odmerek prenizek, zaradi česar ga zviša ali pa dotedanjo, čeprav ne še v celoti preverjeno predpisano zdravilo predčasno zamenja in to za bolj udarno, a navadno z še več neželenimi učinki. Pogosto odredi tudi nove, dražje preiskave, neredko pa je takšna situacija povezana tudi z novo hospitalizacijo ali celo napotitvijo na operativni poseg. Toda vzroke za neučinkovitost predpisanih zdravil največkrat ne kaže iskati v predpisani terapiji, pač pa v bolnikovem neupoštevanju navodil in njegovi neustrezni rabi teh zdravil (6). Poglejmo, kako se v praksi to največkrat kaže med uporabo prepisanih zdravil:

- v neuporabi receptov oz. predpisanih zdravil,
- v neustreznih odmerkih zdravil,
- v neustrezno razporejenih odmerkih,
- v neustreznem vzdrževanju terapije,
- v sočasni rabi zdravil z odsvetovano vrsto hrane, s tekočinami ali z drugimi, nekompatibilnimi snovmi,
- v uživanju zdravil, ki jim je potekel rok uporabe.

Nesodelovanje pa se kaže tudi v opuščanju drugih priporočil:

- v opuščanje naročenih preiskav in ponovnih pregledov,
- v opuščanju telesnih vaj,
- v neizvajanju priporočenih sprememb –v navadah, neproduktivnih vedenjskih vzorcih, v življenjskem slogu, itd.

Če tega zdravnik ali farmacevt, ne opazita, so posledice:

- poslabša se bolnikovo zdravstveno stanje;
- to zahteva uvedbo intenzivnejše terapije, uporabo zdravil z še več neželenimi učinki, dražje oblike zdravljenja;
- pomembno se dvigne obseg hospitalizacij, nujnih operativnih posegov;
- poveča se stopnja invalidnosti bolnikov, njihova odsotnost z dela,
- poslabša se kvaliteta bolnikovega življenja,

- ogrožen je njegov socio-ekonomski položaj;
- pomembno se zviša smrtni izid bolezni.

Kako pereč problem zna biti bolnikovo nesodelovanje, kažejo tudi naslednji podatki iz ameriških raziskav (American Society on Aging and American Society of Consultant Pharmacists, 2006):

- od bolnikov, ki so prejeli recept, jih 2 % ne dvigne predpisanega zdravila;
- od tistih, ki dvignejo zdravila na recept, jih 12 % kasneje zdravil ne jemlje,
- skoraj 29 % jih preneha jemati zdravila predčasno,
- 22 % jih jemlje manjši odmerek zdravila, kot jim je bil predpisan.

Glavni razlogi za opuščanje zdravil pri starih 50 in več let, ki jih je zbrala in objavila ameriška organizacija AARP (American Association of Retired Persons, 2004) so:

- |  |      |
|--|------|
| • cena zdravila:                       | 40 % |
| • neželeni učinki zdravila:            | 11 % |
| • predstava o neučinkovitosti zdravila | 11 % |
| • prepričanje o nepotrebnosti zdravila | 8 %  |
| • ne pomaga:                           | 6 %  |
| • odpor do zdravila:                   | 5 %  |
| • pogojno pomaga:                      | 4 %  |
| • preveč zdravil hkrati:               | 3 %  |

Med 325 osebami s povprečno starostjo 78 let je bilo:

- 39 % nezmožnih prebrati oznake ovitka na zdravilu,
- 67 % jih ni razumelo navodil in kot posledica tega jih
- 45 % ni upoštevalo predpisanega režima zdravljenja.
- Pri tem so Moison in sodelavci že 2002 ugotovili, da je problem najhujši med bolniki moškega spola in zlasti med tistimi starejšimi od 85 let.

### Aktivno in pasivno sledenje režimu zdravljenja in upoštevanje drugih priporočil

Kot smo že poudarili, se kronične bolezni razlikujejo po zahtevanem režimu zdravljenja, kamor razen farmakološkega in operativnega zdravljenja, sodijo tudi dietna priporočila, izvajanje telesnih vaj, sprememba zdravju škodljivih navad, učenje učinkovitega obvladovanja stresnih situacij, razreševanja medosebnih konfliktnih situacij. Bolj kot v primeru akutnih bolezenskih stanj, je pomembno, da se kronični bolnik nauči živeti z boleznijo, kar pomeni, da opusti zdravju škodljive vedenjske vzorce, navade in morda v celoti spremeni tudi svoj življenjski slog. V tej zvezi govorimo o različnih stopnjah bolnikovega sodelovanja, ki ga v primeru, da gre za pasivno obliko označujejo kot »com-

pliance« oz. »adherence«, ko gre za bolnikovo aktivno vlogo in je med zdravnikom in bolnikom vzpostavljen partnerski odnos (7).

V obeh primerih se individualna stopnja sledenja navodilom meri v izraženih odstotkih zaužitih zdravil glede na predpisane odmerke skozi določeno časovno obdobje. Ta se giblje od 15–93 odstotkov, v odvisnosti od vrste bolezni, izraženosti težav in režima zdravljenja. Kot povprečje se šteje 50 odstotkov, kot zadovoljivo sodelovanje pa navadno tisto od 80 odstotkov navzgor. O nizki stopnji sodelovanja govorimo v primeru, ko se ta giblje med 40 do 75 odstotkov (8, 9, 10).

### Dejavniki, ki vplivajo na aktivno udeležbo pri zdravljenju

Leta 2003 je Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) dejavnike, ki vplivajo na bolnikovo sodelovanje med zdravljenjem, ga bodisi krepijo ali slabijo, razdelila v pet skupin. Sem sodijo:

1. Socialno/ekonomski dejavniki,
2. Odnos zdravstveno osebje/bolnik/urejenost zdravstvenega sistema,
3. Dejavniki povezani z boleznijo
4. Dejavniki povezani z zdravljenjem,
5. Dejavniki, povezani z bolnikom (9).

V prvo skupino dejavnikov zato danes štejemo **socialno/ekonomske dejavnike** kot so:

- omejeno razumevanje jezika, slaba zdravstvena poučenost, pomanjkanje družinske podpore in šibka socialna mreža stikov, nestabilne življenjske razmere, brezdomstvo, prenatrpan urnik, omejena dostopnost do zdravstvene oskrbe, pomanjkljivo zdravstveno zavarovanje, nedostopnost zdravil, stroški zdravljenja, kulturološki ali drugi predsodki glede boleznii in zdravljenja, zloraba v starosti.

V drugo skupino po presoji WHO sodijo **dejavniki zdravstvene oskrbe**, med njimi pa naslednji vplivi:

- odnos zdravstveno osebje - bolnik, učinkovito sporazumevanje osebja z bolnikom (zmožnost poučevanja in pojasnjevanja zdravljenja), uravnavanje nesoglasij med izhodišči zdravstvenega osebja in predstavami, pričakovanji ter prepričanji bolnika, pomanjkanje spodbudnega odnosa zdravstvenega osebja, neusposobljenost poučevanja bolnikov in sledenja, pomanjkljivo poznavanje problematike bolnikovega sodelovanja in spodbujanja



le-tega, prezapletene pisne informacije, omejeno zapi-sane spremembe v zdravljenju, draga zdravila, pomanj-kljivo upoštevanje dogovorov, dolge čakalne vrste, prekinjena oskrba.

V tretjo **skupino dejavnikov, ki so povezani z boleznijo** po predlogih WHO štejemo naslednje vplive:

- kronične tegobe, odsotnost bolezenskih znakov, resnost težav, depresijo, psihotične motnje, mentalno zaostalost in razvojne primanjkljaje.

V četrti skupini so **dejavniki, povezani z načini zdravlje-nja**:

- zapletenost režima zdravljenja (število potrebnih dnevnih doz, število zdravil z nasprotnimi učinki), zdravljenje, ki zahteva določene spretnosti (injekcije, inhalacije), trajanje zdravljenja, pogoste spremembe v režimu zdravljenja, odsotnost naglih učinkov terapije, terapija, povezana s socialno stigmatizirano, neželeni učinki zdravil, zdravljenje, ki zahteva spremembe navad in življenjskega sloga.

In končno je tu še peta skupina dejavnikov, ki vplivajo na sodelovanje in je **povezana s samim bolnikom**. V tem pri-meru govorimo **o bolnikovih telesnih ovirah** kot so:

- okvare vida, okvara sluha, okvare kognitivnih funkcij, ovi-rana telesna gibljivost in/ali fina motorika, težave s poži-ranjem.

### ALI STE VEDELI?

- da se že po 5 do 10 minutah obiska pri zdravniku izgubi 50 % vseh izrečenih navodil, pri čemer ima že pri njihovem razumevanju odločilno vlogo bolnikova anksioznost ali drugače sekundarno okrnjena učinkovitost kognitivnih funkcij?
- da neposredni izrazi empatije, spodbude, pomoči, prijaznosti in humorja v odnosu, v sami edukaciji bol-nikov pa odprto zastavljena vprašanja, kratke in jasne razlage, nevsiljivo preverjanje razumevanja in ob zaključku povzemanje vseh najpomembnejših in-formacij, da vse to lahko bistveno dvigne njihovo za-dovoljstvo ter pomembno izboljša upoštevanje prejetih navodil med zdravljenjem?

Razen telesnih ne kaže pozabiti na **psihološke oz. kogni-tivno-vedenjske ovire**, te pa so:

- nepoznavanje bolezni, ne-dojemanje resnosti bolezni, ne-razumevanje pomena zdravil, bolnikova pričakovanja oz. odnos do zdravljenja, slabe izkušnje z učinkovitostjo zdravljenja, nezaupanje v lastno zmožnost sledenja re-žimu zdravljenja, nizka motivacija, strah pred neželenimi učinki, strah pred odvisnostjo, občutje stigmatiziranosti zaradi bolezni, konflikten odnos z zdravstvenim osebjem, zlasti z zdravnikom, obseg psihosocialnega stresa, ank-sioznost, nezadovoljstvo in ogorčenje, alkohol ali zloraba drog.

Če ostanemo pri **načinu zdravljenja in navodilih** je treba poudariti, da je stopnja nesodelovanja v primeru, če je režim zdravljenja in so prejeta navodila zapletena ter zahtevajo razen tega še menjavo navad in življenjskega sloga, lahko višja od 70 odstotkov, v primeru izvajanja priporoče-nih vaj pa je situacija še slabša, saj je stopnja upoštevanja navodil, sodelovanja tedaj celo manj kot 19 odstotna.

Glede **vrste bolezni** povejmo, da so znani podatki, da kar 30 odstotkov bolnic z rakom dojke po mastektomiji ne zaključijo kemoterapije zaradi posledic distresa. Sploh pa bol-niki z rakom, ki se pogosto soočajo z izgubo identitete, povezane s spremembo telesne sheme pa tudi z mislimi na smrt in z zapleti v družinskih odnosih zaradi čustvenih stisk, ki jih doživljajo, slabše sodelujejo.

Nasprotno od njih, ugotavljajo raziskovalci, bolniki po ko-ronarno arterijskem bypass-u, zlasti tisti z visoko podporo v svojem okolju, izkazujejo boljše čustveno stanje, manj anksioznosti in depresije ter so posledično tudi bolj aktivni v spreminjanju nezdravih vedenjskih vzorcev in navad, razen tega pa se tudi bolje držijo predpisanega režima zdravljenja, zlasti glede na tiste brez opore (10, 11).

Posebno situacijo imamo tudi v primerih, kjer ni simptomov bolezni ali se ti pozno izrazijo, ko je zdravljenje zapleteno in povezano s potrebnim samonadzorom in samooskrbo. Takšno situacijo imamo v primeru diabetesa tipa II. Ne samo, da gre v tem primeru za zapletenejše zdravljenje, pač pa je poudarek na ustrezni samooskrbi, ki v psiholo-škem smislu vključuje procesiranje informacij, analiziranje, sprejemanje smiselnih odločitev, pomnjenje, potrebno uče-nje, izpeljavo načrta. Ker se slabo nadzirana bolezen lahko zrcali v upadu kognitivnih zmogljivosti ugotavljajo, da je pri tistih diabetikih tipa II, kjer pride do upada, dvakrat več



težav v samooskrbi glede na tiste bolnike s sladkorno boleznijo tipa II, kjer okvar kognitivnih funkcij ni opaziti (12). Broekmansova, ki je opravila meta analizo podatkov raziskav s področja protibolečinske terapije (analgetiki, anksiolitiki, antidepresivi) je ugotovila, da nizka stopnja sledenja ali sploh neupoštevanje predpisane protibolečinske terapije pomeni enega glavnih problemov bolnikov s kronično, t.im. ne-maligno bolečino. Stopnja ne-sodelovanja znaša po njenih izsledkih od 7,7 do 52,9 odstotkov in se kaže predvsem v nizkih odmerkih predpisane terapije (angl. underuse). Avtorica pojav razlaga z dejstvom, da je kronična bolečina sicer res kronični pojav, vendar ga prizadeti ne dojemajo kot življenjsko ogrožajočega. Bolniki opuščanje zdravil ne vidijo kot vedenje, ki bi lahko pomembno ogrozilo njihovo zdravje ali celo življenje, razen tega pa se, bolj kot drugi bolniki s kroničnimi nadlogami, bojijo neželenih učinkov predpisane terapije in morebitne zasvojenosti z njo (13).

Med dejavnike, ki na **bolnikovi strani** spodbujajo sodelovanje, avtorji štejejo predvsem: dobro osnovno poučenost o bolezni, zaupanje v zdravnika in v učinkovitost obravnave, zaupanje v lastne zmožnosti spoprijeti se z boleznijo in prilagoditi se na predpisan režim zdravljenja, pričakovanje pozitivnega učinka terapevtske obravnave. Negativne učinke na bolnikovo zmožnost sodelovanja imajo po njihovih izsledkih naslednji dejavniki: depresija, nizka stopnja zaupanja v zdravnika ali v zdravstveno ustanovo, anksioznost, visok obseg čustvene in psihosocialne obremenjenosti, finančni problemi, strah pred bolečino in neprijetnostjo posegov, kulturološko ali versko pogojena stališča ter šibko zaznavanje razlik v počutju med stanji z in brez zdravil.

Meta-analiza 27 študij je pokazala na tesno povezanost med bolnikovim obsegom sledenja navodilom in njegovo percepcijo bolezni. Resneje, ko vidi bolnik pojav bolezni, skrbneje sodeluje pri njenem zdravljenju. Ugotovili so, da v primeru velike zaskrbljenosti lahko bolniki celo prekoračujejo predpisane odmerke zdravil (angl. overuse), za razliko od situacij, ko jih je strah neželenih učinkov zdravila in je ta strah večji kot tisti zaradi ukinitve terapije oziroma predstave o resnosti bolezni. V takih primerih lahko pričakujemo zniževanje predpisanega odmerka zdravil, angl. underuse (6, 7, 8).

### Kaj od tega lahko spremenimo in kako?

Raziskovalci razloge za bolnikovo ne-sodelovanje pogosto odkrivajo v načinu posredovanih informacij na eni ter vzpo-

stavljenim odnosom zdravnik-bolnik na drugi strani ter pri tem izpostavljajo pomen bolnikovega zaupanja in partnerskega odnosa zdravnika z bolnikom (14, 15, 16).

Če izhajamo iz ugotovitev, da je za bolnikovo sodelovanje pomemben način informiranja, pri čemer je razen zdravniške, pomembna tudi vloga farmacevta, je potrebno izpostaviti tudi priporočila v tej zvezi. Poudarjajo, da je bolnika v vzpostavljenem stiku že uvodoma potrebno seznaniti, o čem bo tekla beseda, nato pa ga opozoriti na pomen, ki ga imajo lahko zanj posredovane informacije in priporočila. Postopek naj se odvija v kratkih, jasno formuliranih stavkih, s povzetki vseh pomembnejših sporočil. Po njihovem mnenju je priporočljivo taka sporočila ponoviti in jih po možnosti tudi opredeliti s primeri, kako jih v vsakdanjem življenju uresničiti. Zlasti v primeru starejših oseb je pomembno preveriti, kako jih je bolnik razumel, za povrh pa mu na koncu posredovati ob ustnih še pisna navodila.

Menijo, da naj bolnik dobi v takem kontaktu možnost izraziti svoje pomisleke, pričakovanja in skrbi, in to ne le tista povezana z boleznijo, pač pa tudi z načini zdravljenja. Med takšnim posvetom, z zdravnikom ali s farmacevtom, lahko bolnik korigira neustrezne predstave o bolezni ali o zdravljenju, se osvobodi določenih pomislekov in uskladi lastna pričakovanja z realnimi možnostmi. V partnerskem odnosu z zdravnikom se uskladijo cilji, postavijo prioritete ter izberejo za obe strani odgovarjajoči načini zdravljenja. Pri tem lahko oba, zdravnik in bolnik skupaj pretrese morebitne zadržke, in to z ene ali druge strani, poišče pa tudi načine, kako jih preseči in med seboj uskladiti.

Razen ustrezno posredovanih informacij, je v odnosu zdravnik-bolnik oz. farmacevt-bolnik, pomembna tudi ustrezno delovna klima. V prvi vrsti naj bolnik občuti, da ga druga stran sprejema kakršen je, da ga kot takšnega razume, predvsem kaj pomenita zanj bolezen in zdravljenje, z vsemi posledicami vred. Ko tudi v neverbalnih znamenjih prepozna znake empatije ter pripravljenosti na podporo in pomoč ter ima možnost vprašati in v tej zvezi prejeti razumljivo pojasnilo, mu vzpostavljen kontakt z zdravnikom ali farmacevtom odpre možnosti participacije v odločitvah, pomembnih zanj in njegovo zdravljenje.

Poudarjajo, da ima pozitivne učinke na bolnika in njegovo sodelovanje topel, skrben, spoštljiv odnos, odnos brez znamenj napetosti tudi v neverbalnem vedenju. Pomembni dejavnik, ki spodbuja delovno klimo in krepi bolnikovo sodelovanje je, kot poudarjajo, **bolnikova možnost sodelo-**

**čanja.** Pojasnjujejo, da aktivno vlogo bolnika spodbuja zdravnik ali druga profesionalna oseba, takrat, ko se bolniku namesto vprašanj zaprtega tipa postavlja odprta vprašanja. Če bolnik ni porinjen v položaj, da na vprašanja le stereotipno odgovarja z DA ali NE, pač pa lahko tudi sam kaj vpraša oziroma se ga pri tem, kar izpove ne prekinja, pač pa po možnosti le usmerja, v takih primerih lahko bolnik v odnosu z zdravstvenim osebjem razvije sodelujoč odnos. Ko s pomočjo zdravnikovih informacij in razlage dobi ustrezen pregled nad tem, s čim naj računa, čemu se odpovedati, na kaj se prilagoditi, lažje sprejme svojo novo situacijo in se osvobodi tudi velikega dela svojih bojzani in skrbi glede prihodnosti. Občutja anksioznosti, sprožena z boleznijo in njenim zdravljenjem, lažje izrazi. Razen tega pa mu vzpostavljen nadzor nad novo življenjsko situacijo ter vzpostavljen partnerski odnos z zdravnikom, ali drugo profesionalno osebo v zdravstvu, omogočita, da ne zdrsne v pasivnost, pač pa ohrani do lastne pozicije in nastalih težav aktivno vlogo (14, 15, 16).

### Kako bolnika pripraviti na potrebne spremembe?

Številni avtorji s področja, o katerem pišemo, med njimi Miller, Lane in Rollnick, (2009) menijo, da z izmenjavo informacij in z upoštevanjem načel **motivirajočega pogovora** (angl. Motivational Interviewing, MI) lahko spodbudimo bolnika, da začne odgovorneje razmišljati pa tudi ravnati v zvezi s svojo boleznijo in njenim zdravljenjem. To večkrat vključuje tudi nujne spremembe v njegovih vedenjskih vzorcih, v ustaljenih navadah in sploh v njegovem načinu življenja. Za te je sicer odgovoren vsak bolnik sam, a je naloga zdravstvenega osebja, da ga pri tem spodbudi in podpre. Tehnika MI velja za posebno tehniko sporazumevanja, ki izhaja iz bolnikove pozicije, iz njegovih potreb, pričakovanj, prepričanj, predstav. Z odpiranjem in obravnavo bolnikovih zadržkov, ki jim botrujejo nezaupanje, dvom ali pa neodločenost, ambivalentni odnos torej, bolniku ne le da omogočimo ekspresijo teh vsebin, pač pa mu s tem odpremo tudi boljšo možnost nadzora nad samim seboj. Zelene spremembe v njegovem razmišljanju, ravnanju in hotenju ne dosegamo z zunanji pritiski, torej tako, da bi mu rešitve vsiljevali, ga poučevali, opominjali ali celo prepovedovali in mu grozili (eksternalna motiviranost), pač pa prav obratno. S spodbujanjem njegovih interesov, tudi takih, ki se vežejo na potrebne spremembe, s postavljenimi cilji in upoštevanimi realnimi možnostmi spodbujamo bolnikovo internalno, lastno motiviranost za učinkovito zdravljenje. Takšno, motivirajoče sporazumevanje je zasnovano na C. Rogersovi teoriji (1959), a se od tradicionalne, k bolniku

usmerjene, ne-direktivne obravnave razlikuje po tem, ker je direktivno, naravnano k točno določenih ciljev. Odnos z bolnikom je osvobojen slehernega moraliziranja, v pogovoru, ki ga vodimo z njim ni prostora za vrednostne sodbe ali lahkotno izrečene nasvete. Terapevt v nobenem primeru bolnika ne postavlja na zatožno klop, v njem ne vzbuja občutij krivde. Tudi ga ne sili k odgovorom tipa DA in NE, saj bi s tem zapiral prostor za pogovor z njim, pač pa mu postavlja odprta vprašanja. Zmožnost empatije mu izkazuje preko pozornega poslušanja, a tudi posredovanih povratnih sporočil ali povzemanja pomembnih delov njunega pogovora. Posredno ga sooča s tistimi deli njegovih izjav, v katerih se zrcalijo pomembna razhajanja med njegovimi željami, vrednotami, stališči in pričakovanji na eni in utirjenimi vedenjskimi vzorci na drugi strani. Tako mu postopno omogoča boljši vpogled v lastno situacijo, predvsem pa v izvore lastne neizpoljenosti in občutja nezadovoljstva. V bistvu je motivirajoč pogovor zasnovan na naslednjih petih načelih:

- v razgovoru, osvobojenem vrednostnih sodb se zrcali terapevtova zmožnost empatičnega odnosa, spoštovanje bolnikove potrebe po razumevanju;
- terapevt posluša in povzema bolnikova sporočila, v katerih se zrcalijo razhajanja med njegovimi stališči, pričakovanji in ravnanjem, s čimer krepi njegovo ozaveščenost - bolnik lažje prepozna razhajanja med cilji in svojim konkretnim ravnanjem;
- terapevt se izogiba soočenju in bolnika ne usmerja k akciji, če bolnik še ni zrel in notranje dovolj čvrst za potrebne spremembe;
- terapevt se zaveda bolnikovih nezavednih odporov, zaradi česar se v pogovoru z njim izogiba intervencijam, ki bi v bolniku izzvale potrebo po samoobrambi, saj bi to onemogočilo njegovo sodelovanje in napredovanje terapevtskega procesa.
- terapevt spodbuja bolnikove potenciale, njegovo samozaupanje, v njem krepi optimizem, da je spremembe mogoče izpeljati (17, 18).

Kot osnovna izhodišča za obravnavo kroničnih bolnikov veljajo načela, združena v konceptu **samonadzora** (angl. Self-management concept, 2003). Loring in Holman (19) govorita o treh glavnih področjih samonadzora, ki ga je potrebno v stiku z bolnikom spodbujati:

- bolnik naj se usposobi za nadzor nad simptomi in potekom svoje bolezn (obvladovanje bolezni),
- bolnik naj ohrani oziroma razvija zmožnost obvladovanja različnih življenjskih vlog in njihovih dnevnih zahtev – na primer partnerske odnose, starševsko odgovornost, dru-

žinsko povezanost, a tudi zahteve poklicne vloge, pričakovanja sodelavcev, prijateljev, itd. (obvladovanje življenjskih vlog),

- zmožnost spoprijemanja z različnimi čustvenimi stanji, zlasti negativnimi kot so strah, žalost, jeza, itd. (obvladovanje čustev).

Toda taka sposobnost upravljanja s samim seboj se vselej razvija postopno in se tudi pri posameznem bolniku ne more razviti čez noč. Na to opozarjajo Hibbardova in sodelavci, ko pravijo, da se proces ozaveščanja in s tem tudi pričakovana avtonomnost bolnika, razvija preko štirih faz, ki jih je v vzpostavljenem kontaktu z bolnikom vselej potrebno upoštevati (20):

V prvi razvojni fazi je posameznik, ki se ne zaveda pomena lastne odgovornosti za samega sebe, za svoj življenjski položaj in zdravje ter še vedno verjame, da je sam lahko pasivni subjekt zdravstvene oskrbe (sem sodi okrog 12 odstotkov bolne populacije, stare več kot 45 let). V drugi fazi se posameznik po njihovem mnenju sicer zaveda odgovornosti zase in za svoje zdravje, a tega zaradi neznanja, slabe splošne razgledanosti ter v tej zvezi pomanjklivega rezoniranja, ni zmožen uresničiti (primer: negativen odgovor na »Vem za različne načine, kako obvladati svoje stanje«; sem sodi okrog 29 odstotkov bolne populacije, stare več kot 45 let).

V obeh prvih dveh razvojnih fazah je mogoče najti nekaj več kot 40 odstotkov vseh kroničnih bolnikov. Ti na tem nivoju navadno obtičijo in postanejo ujetniki lastne pasivne naravnosti, posledično pa tudi slabšega zdravstvenega stanja.

V tretji razvojni fazi posameznik sicer obvlada potrebna videnja, a mu za pravi prehod od želja k ustreznejšemu ravnanju manjka zaupanje v samega sebe in v svojo zmožnost spoprijeti se s spremembami in pri teh seveda tudi primerno vztrajati (primer: negativen odgovor na »Zmožen sem vztrajati pri spremembah načina življenja, da si zagotovim zdravje«; v tej skupini je 37 odstotkov bolne populacije, stare več kot 45 let).

Šele v zadnji, četrti fazi lahko govorimo o posamezniku, ki je na osnovi samozavedanja dosegel določene spremembe, okreplil zaupanje vase in v novo nastale okoliščine. A tudi ta subjekt še potrebuje pomoč. Podporo in pomoč potrebuje zlasti v obdobjih morebitnih novih pretresov kot je nov, nepričakovan bolezenski zagon ali, ko zaradi po-

slabšan življenjskih razmer, dodatnih stresov opušča nove vedenjske vzorce. Sicer pa so ti bolniki v odnosu do lastnega zdravja proaktivno naravnani ter so navadno tudi zares v stanju boljšega vsesplošnega počutja in zdravja (primer: odgovor na »Verjamem, da zmorem vztrajati pri doseženih spremembah v načinu življenja, kot so dietne spremembe in telesne vaje, tudi v času povečanega stresa«; sem sodi 22 odstotkov bolne populacije, stare več kot 45 let).

## 5 SKLEP

Z ustreznim sporazumevanjem, in še zlasti z vzpostavljenim partnerskim odnosom, lahko bolnika spodbudimo k sodelovanju, tako v primeru, ko naj upošteva priporočila v zvezi z rabo zdravil, kot tedaj, ko bi naj spreminjal neustrezne vedenjske vzorce, opuščal zdravju škodljive navade oziroma korenito preoblikoval svoj dotedanji življenjski slog. Pomembno vlogo v izkazani podpori in pomoči ima ob zdravniku prvega kontakta gotovo tudi farmacevt-svetovalec. Ta lahko s primernim posredovanjem navodil razreši nepoučenega ali ambivalentnega bolnika negotovosti, strahu ali skrbi, hkrati pa s primernimi strategijami posredovanih informacij pomaga tudi tistim, navadno starejšim bolnikom, ki bi zaradi telesnih (okvare vida, sluha, kognitivni upad, omejena gibljivost, fino-motorika) ali psiholoških razlogov (nerazumevanje pomena zdravil, nizka motiviranost, depresija, zasvojenost) opuščali predpisano terapijo ali jo jemali v neskladju s priporočili. Z načeli aktivnega poslušanja in elementi empatičnega pristopa lahko v kontaktu z bolnikom v lekarniški praksi pomembno prispeva k učinkovitemu zdravljenju in ohranjanju kvalitete življenja bolnika, ki ga pesti ena od kroničnih bolezni. Verjetno ni potrebno posebej izpostavljati, da s tem prispeva svoj delež k krepitvi bolnikove odgovornosti do lastnega zdravljenja, doprinese k racionalnejši rabi sredstev, namenjenih zdravljenju kroničnih bolezni nasploh, prida pa tudi nov smisel in razlog za osebno izpolnjenost z lastno poklicno vlogo.



# 6 LITERATURA

1. Kaptein A, Weinman J. *Health Psychology*. Malden, Oxford, Carlton: Blackwell Publishing, 2004.
2. Friedman HS. *The Oxford Handbook of Health Psychology*. New York: The Oxford University Press, 2011.
3. Taylor SE. *Health Psychology*. 3th edit. Singapore: Mc Graw-Hill International Editions, 1995.
4. Rakovec-Felser Z. *The Biopsychosocial Model of Treatment the Chronic Ill Persons*. Saarbrücken: Lambert Academic Publishing, 2013.
5. The WHOQoL Group. *The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQoL): Development and General Psychometric Properties*. *Soc Sci Med* 1998; 46 (12): 1569-1585.
6. Otsuki M, Clerisme-Beaty E, Rand CS, and Riekert KA. *Measuring Adherence to Medication Regimens in Clinical Care and Research*. In: Shumaker SA, Ockene JK, and Riekert KA (Eds). *Handbook of Health Behavior Change*, 3th edit. New York: Springer Publishing Company, 2009: 309-325.
7. Griswold L, Murray J, Corrado P. *Medication Adherence and Compliance: Uncontrolled Variables in Psychiatric Drug Trials*. *Adv Pharmacoeconom Drug Safety* 2012; 1:107.doi:10.4172/2167-1052.1000107.
8. Di Matteo RM. *Expectations in the physicians-patient relationship: Implications for patient adherence to medical treatment recommendations*. In Blanck PD (ed). *Interpersonal Expectations, Theory, Research and Applications*. Cambridge: Cambridge University Press, 1993: 296-315.
9. World Health Organization. *Adherence to long-term therapies—evidence for action 2003*. Dostopno: [www.who.int/chronic\\_conditions/en/adherence\\_report.pdf](http://www.who.int/chronic_conditions/en/adherence_report.pdf). 2003. 16.3.2014.
10. Osterberg L and Blaschke T. *Adherence to Medication*. *N Engl J Med* 2005; 353:487-497.
11. Williams SL, Di Matteo MR. *Psychosocial Barriers to Adherence and Life Change*. In: Shumaker SA and Ockene JK, and Riekert KA (Eds), *Handbook of Health Behavior Change*, 3th edit. New York: Springer Publishing Company, 2009: 445-463.
12. Mount DL. *Does Cognition Influence Type 2 Diabetes-Related Adherence?* In: Shumaker SA and Ockene JK, and Riekert KA (Eds), *Handbook of Health Behavior Change*, 3th edit. New York: Springer Publishing Company, 2009: 693-707.
13. Broekmans S. *Medication adherence in patients with chronic non-malignant pain: an exploratory study*. PhD thesis in Biomedical Sciences. Leuven, 2011:29-147.
14. Noble LM. *Doctor-patient communication and adherence to treatment*. In: Myers LB and Midence K (eds). *Adherence to Treatment in Medical Conditions*. Amsterdam: Harwood Academic Publishers, 1998: 51-82.
15. Levesque A, Han Z Li, Jasrit S, Pahal JS. *Factors Related to Patients' Adherence to Medication and Lifestyle Change Recommendations: Data from Canada*. *Inter J Psychol Studies* 2012; 4 (2): 42-55.
16. Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, and Denekens J. *Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review*. *J Clin Pharm Ther* 2001; 26: 331-342.
17. Lane, C.A. and Rollnick, S. (2009). *Motivational Interviewing*. In: Shumaker SA and Ockene JK, and Riekert KA (Eds), *Handbook of Health Behavior Change*, 3th edit. New York: Springer Publishing Company, 2009: 151-168.
18. Osborne, TL, Raichle KA, Jensen, MP. *Psychologic Interventions for Chronic Pain*. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2006; 17: 415-433.
19. Holman H, Lorig K. *Patients as partners in managing chronic disease. Partnership is a prerequisite for effective and efficient health care*. *BMJ* 2000; 320:526-527.
20. Hibbard JH, Mahoney ER, Stock R, Tusler M. *Do Increases in Patients Activation Result in Improved Self-Management Behaviour?* *Health Serv Res* 2007; 42 (4): 1443-1463. doi: 10.1111/j.1475-6773.2006.00669.x. 16.3. 2013.



# FARMAKOTERAPIJSKI PREGLEDI V BOLNIŠNICAH IN V AMBULANTAH – IZKUŠNJE IN EVALVACIJA DELA PHARMACOTHERAPY REVIEWS IN HOSPITALS AND AT AN OUTPATIENT CLINIC - EXPERIENCE AND EVALUATION OF WORK

AVTOR / AUTHOR:

asist. Alenka Premuš Marušič, mag.  
farm., spec. klin. farm.

*Ustanova*

*Splošna bolnišnica Murska Sobota,  
Ulica dr. Vrbnjaka 6, 9000 Murska Sobota*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: alenka.premus@sb-ms.si

## 1 UVOD

Pregled terapije z zdravili lahko poteka na različne načine in na različnih stopnjah. Kako pregled terapije poteka oz. se mnenje tudi podaja, je odvisno predvsem od strokovne

## POVZETEK

Farmakoterapijski pregled je dokument, s katerim farmacevt podaja svoje strokovno mnenje glede optimizacije terapije z zdravili. V Sloveniji se farmakoterapijski pregled uporablja v bolnišnicah, v ambulantah farmacevta svetovalca, v lekarnah. Prvenstveno je namenjen kot oblika izvida farmacevta specialista zdravniku. Oblika Farmakoterapijskega pregleda ni nujno povsod enotna, večinoma pa vsebuje pregled terapije z zdravili, ki jih bolnik prejema, optimiziranje terapije (odmerki, odmerni intervali, interakcije z zdravili), pregled terapije glede na indikacije, diagnoze in smernice zdravljenja. Ker se Farmakoterapijski pregledi izvajajo v Sloveniji že več let, je v tem prispevku prikazana evalvacija dela po bolnišnicah in ambulantah farmacevta svetovalca.

## KLJUČNE BESEDE:

*farmacevt svetovalec, farmakoterapijski pregled, klinični farmacevt*

## SUMMARY

Pharmacotherapy review is the document by which the pharmacist gives his expert opinion on how to optimize drug therapy. In Slovenia, pharmacotherapy review is used in hospitals, at an outpatient clinic and in a pharmacy. Primarily the pharmacotherapy review is intended as a form of advising to doctor. Form of pharmacotherapy review is not necessarily defined everywhere, but mostly provides an overview of drug therapy that the patient is receiving, advice about optimizing therapy (dose, dosing interval, drug interactions), an overview of treatment according to the indications, diagnosis and treatment guidelines. Pharmacotherapy reviews are carried out in Slovenia for several years, therefore in this article evaluation of work in hospitals and at an outpatient clinic of pharmacist consultant is made.

## KEY WORDS:

*clinical pharmacist consultant, pharmacotherapy review, clinical pharmacist*

usposobljenosti farmacevta in od razpoložljivih podatkov o bolniku in njegovi terapiji z zdravili ter zdravljenju.



Leta 2007 smo v Splošni bolnišnici Murska Sobota s sodelovanjem Fakultete za farmacijo pripravili pisni predlog izvida, ki podaja mnenje farmacevta glede optimizacije terapije z zdravili in je namenjen zdravniku. Pri delu farmacevta na oddelku smo ugotovili, da je podajanje pisnega mnenja in tako tudi deljenje odgovornosti pri spreminjanju terapije lahko včasih ključno za upoštevanje farmacevtovega nasveta in tudi za vrednotenje in evalvacijo dela farmacevta na oddelku bolnišnice. Izvid smo poimenovali Farmakoterapijski pregled in je bil predstavljen s priporočenimi poglavji v specialistični nalogi (*Premuš Marušič Alenka. Interakcije med zdravili pri bolnikih na kirurškem oddelku Splošne bolnišnice Murska Sobota. LZS, Ljubljana 2009*). Oblika Farmakoterapijskega pregleda se je v omejenih nalogi natančno definirala. A glede na različne možnosti pisanja Farmakoterapijskih pregledov po bolnišnicah (v informacijski sistem, posebni izvidi v papirni verziji ipd.), se oblika pisanja Farmakoterapijskih pregledov med posameznimi bolnišnicami razlikuje, kakor se tudi drugi izvidi specialistov med seboj razlikujejo. Bistvena je predvsem vsebina in poglavja, ki pa so odvisna od pristopa pisanja, od razpoložljivosti podatkov ter od strokovne usposobljenosti farmacevta.

Najbolj napredno obliko pregleda terapije z zdravili imenujemo farmakoterapijski pregled (*angl. Clinical Medication Review*), ki je strukturiran, kritičen pregled bolnikovega zdravljenja z zdravili z namenom optimizacije terapije, minimizacije neželenih učinkov zdravil in ukinitve nepotrebnih zdravil (1,2). Farmakoterapijski pregled ni enak zapisu krajše intervencije farmacevta v lekarni ali na oddelku bolnišnice, saj govorimo o specialističnem izvidu, ki ga večinoma podajajo kot mnenje farmacevta specialista. Ponekod Farmakoterapijske preglede kot mnenja podajajo tudi že farmacevti specializanti ali pa farmacevti, ki še ne specializirajo, pod nadzorom mentorja.

Sekcija kliničnih farmacevtov pri Slovenskem farmacevtskem društvu (SFD) je v letu 2010 pripravila in potrdila Smernice za dokumentiranje farmacevtskih intervencij, saj se je pokazala potreba po dokumentu, ki bi urejal področje podajanja informacij farmacevtov v ustni ali pisni obliki. Smernice za dokumentiranje farmacevtskih intervencij so bile potrjene tudi na Lekarniški zbornici Slovenije (LZS) 1.2.2011, zatem pa jih je potrdil še Razširjeni strokovni kolegij za lekarniško farmacijo (RSK). Med drugim Smernice podajajo navodilo, da je vrsta podatkov, ki jih dokumentiramo ob intervenciji, odvisna od teže posamezne intervencije, pri čemer je priporočljivo, da so opisi jedrnat in vsebujejo samo pomembne podatke. Intervencije morajo

biti dokumentirane v bolnikovi medicinski dokumentaciji. V kolikor to ni možno, zapis o intervenciji hranimo ločeno v pisni ali elektronski obliki v lekarni (3).

V letu 2012 je RSK podal stališče o mestu in vlogi klinične farmacije na primarnem in sekundarnem nivoju (4). RSK je pozdravil uvajanje Pregleda uporabe zdravil (PUZ) in Farmakoterapijskega pregleda (FP), ki pomembno prispevata k zagotavljanju varnosti pacientov pri zdravljenju z zdravili ter k pravilni, varni in racionalni uporabi zdravil. Nadalje je RSK ugotovil, da PUZ in FP izvaja magister farmacije kot strokovnjak za zdravila, ki pa mora biti za to delo dodatno usposobljen (ustrezna podiplomska usposabljanja in izobraževanja za Pregled uporabe zdravil in specializacija iz klinične farmacije za Farmakoterapijski pregled).

Pri podajanju mnenja v obliki Farmakoterapijskega pregleda smo farmacevti, ki pripravljamo Farmakoterapijske preglede tako v bolnišnicah kot v ambulantah Farmacevta svetovalca ugotovili, da je sama oblika in obsežnost izvida zelo različna glede na okolje, kjer se pregled izvaja in glede na samo težo posameznega primera.

## 2 FARMAKOTERAPIJSKI PREGLED V BOLNIŠNICAH

Pregledi terapije se v bolnišnicah izvajajo že več kot 10 let. Farmakoterapijski pregled zajema pregled predpisanih zdravil in odmerkov, odmerjanje in spremljanje koncentracije zdravil z ozkim terapevtskim območjem, iskanje terapevtskih inkompatibilnosti, izključevanje zdravil, za katera vemo, da je bolnik nanje preobčutljiv, čas aplikacije in število dnevni odmerkov, čas jemanja glede na obroke hrane in ostala zdravila, preverjanje ali je način dajanja pravilen in varen, spremljanje bolnikovega odziva na terapijo (spreminjanje odmerjanja ali terapije, da dosežemo želeni terapevtski učinek), pregled terapije glede na alergije, interakcije, ob specifičnih stanjih posameznih bolnikov (npr. diabetes, okvare ledvic, okvare jeter idr.), pregled terapije glede stroškovne učinkovitosti.

### 2.1 OBLIKA FARMAKOTERAPIJSKEGA PREGLEDA V BOLNIŠNICI

Farmakoterapijski pregled lahko farmacevti v bolnišnicah podajajo na različne načine. V nekaterih bolnišnicah v Sloveniji imajo možnost pisanja izvidov v bolnišnični informacijski si-

stem (prim. BIRPIS, MEDIS idr.), spet drugod pa Farmakoterapijski pregled podajajo na oddelke samo v papirnati obliki, ki se shranjuje v medicinski dokumentaciji bolnikov.

Poglavja, ki jih Farmakoterapijski pregled zajema, so večinoma naslednja: Podatki o bolniku, Anamneza, Diagnoze, Laboratorijski izvidi, Pregled dosedanje terapije z zdravili, Interakcije med zdravili, Farmakoterapijski nasvet in Predlog spremenjene terapije.

Klinični farmacevt mora na osnovi znanstveno potrjenega pristopa bolniku zagotoviti optimalno izbrano zdravilo, v optimalnem odmerku in v optimalnem odmernem intervalu ob ustreznem načinu dajanja. Pri tem upošteva smernice za zdravljenje in klinične poti, ki temeljijo na dokazih, ki vključujejo znanstvene izsledke ter napredne tehnologije in so pravno, etično, socialno, kulturno in ekonomsko sprejemljive. Z vsem tem klinični farmacevt sprejema odgovornost za svoje delo. Za ustrezno izveden Farmakoterapijski izvid mora imeti farmacevt omogočen vpogled v zdravstveno dokumentacijo bolnika in ne samo nabor zdravil, ki jih le-ta jemlje ali jih je jemal pred kratkim (4).

## 2.2 EVALVACIJA DELA

V aprilu 2014 je bila po bolnišnicah v Sloveniji izvedena anketa o Farmakoterapijskih pregledih, katere namen je bil pregled dela in svetovanja kliničnih farmacevtov po oddelkih bolnišnic. Odgovore je prispevalo 16 bolnišnic, od tega oba univerzitetna klinična centra, 7 splošnih bolnišnic in 7 specializiranih bolnišnic (klinik, inštitutov).

Odgovori so bili naslednji:

- V 10 bolnišnicah farmacevti delajo na oddelkih bolnišnic vsak dan (kar pomeni – na oddelkih izven bolnišnične lekarne). V 3 bolnišnicah 1-2 krat na teden, v eni bolnišnici 1-krat mesečno in v dveh bolnišnicah le, ko jih pokličejo.
- V 14-ih bolnišnicah podajajo farmacevti usmeritve, navdila, mnenja in nasvete tudi v pisni obliki. V dveh bolnišnicah podajajo mnenja samo ustno.
- Ko podajajo farmacevti pisna mnenja na oddelek, v 8 bolnišnicah to prvenstveno počnejo v obliki Farmakoterapijskega pregleda. V 4 bolnišnicah pa največkrat zaznamke napišejo na terapijski list in občasno napišejo Farmakoterapijski pregled. Pisna mnenja podajajo tudi drugače, z listki (nalepljenimi na terapijske liste), z oblikovanjem navodil za oddelke ipd.
- V 8 bolnišnicah (od 16-ih) imajo farmacevti možnost pisanja izvidov v bolnišnični sistem.
- V 7 bolnišnicah mnenje/pregled/izvid obsega 1 do 2 strani, v 6 bolnišnicah obsega mnenja/pregledi/izvidi

običajno manj kot eno stran, v eni izmed bolnišnic pa več kot dve strani.

- V 3 bolnišnicah napišejo farmacevti 1-2 Farmakoterapijska pregleda mesečno, v 4 bolnišnicah 4-5 izvidov mesečno, v 3 bolnišnicah 15-20 izvidov mesečno, v 3 bolnišnicah pa celo več kot 20 Farmakoterapijskih pregledov mesečno.

Skupno je bilo tako v preteklih 10. letih v 16 slovenskih bolnišnicah s strani farmacevtov napisano več kot 3600 Farmakoterapijskih pregledov. V bolnišnicah v Sloveniji je trenutno po zadnjem popisu kadrov (december 2013) zaposlenih 120 farmacevtov in 32 specialistov klinične farmacije. Trenutno je na specialista klinične farmacije na mesec napisanih 5,5 Farmakoterapijskih pregledov po bolnišnicah.

## 3 FARMAKOTERAPIJSKI PREGLED V AMBULANTAH FARMACEVTA SVETOVALCA

Ambulante farmacevta svetovalca so začele delovati v okviru razvojne naloge Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) »Kakovostno predpisovanje zdravil« decembra 2012. Prvi del razvojne naloge v Pomurju se je zaključil 31. marca 2014. Razvojna naloga se nadaljuje. 5 ambulant farmacevtov svetovalcev poteka naprej v Pomurski regiji, z aprilom 2014 pa se jim je pridružilo še 11 ambulant farmacevta svetovalca v Ljubljanski regiji. Zdravnik lahko v ambulanto napoti bolnika osebno, da se farmacevt z njim tudi pogovori ali pa pošlje medicinsko dokumentacijo, iz katere so razvidne bolezni in njihovo zdravljenje. V vsakem primeru izpolni posebno napotnico za mnenje kliničnega farmacevta, v kateri tudi označi, zakaj želi Farmakoterapijski pregled predpisanih zdravil. Farmacevt – svetovalac sodeluje z zdravnikom na področju predpisovanja zdravil tako, da naredi Farmakoterapijski pregled predpisanih zdravil in izda pisni predlog optimiziranja zdravljenja z zdravili. Osnova za pristop k oblikovanju Farmakoterapijskega pregleda so Smernice za obvladovanje polifarmakoterapije in dodatna literatura (5-11).

### 3.1 OBLIKA FARMAKOTERAPIJSKEGA PREGLEDA V AMBULANTAH FARMACEVTA SVETOVALCA

Oblikovno je Farmakoterapijski pregled v ambulantah farmacevta svetovalca poenoten, v vseh ambulantah ga far-



macevti svetovalci izvajajo po določenih korakih oz. sprejem algoritmu dela. Farmakoterapijski pregled v ambulantah farmacevta svetovalca se je tekom razvojne naloge glede na izkušnje pri delu dopolnjeval in spreminjal. Z nadaljevalno drugo fazo razvojne naloge je oblika pregleda izpopolnjena, da ustreza tako farmaceutom svetovalcem, kakor tudi zdravnikom za lažje in bolj pregledno sprejemanje podane mnenja. Farmakoterapijski pregledi obsegajo večinoma 2 strani (včasih tudi več), sestavljeni so iz določenih poglavij: podatki o bolniku, zdravniku, razlog napotitve, anamneza, diagnoze, vitalni znaki, specialistične preiskave, laboratorijski izvidi, ocena compliance bolnika, pregled dosedanje terapije z zdravili (kronična, po potrebi, samozdravljenje), pregled interakcij med zdravili, nasvet glede optimizacije terapije in predlagano zdravljenje z zdravili.

### 3.2 EVALVACIJA DELA

Tekom prve faze razvojne naloge od decembra 2012 do marca 2014 (16 mesečno obdobje) je 5 farmacevtov svetovalcev v zdravstvenih domovih v Pomurju izvedlo 233 popoldanskih ambulant oz. posvetovalnic, v katerih je bilo opravljenih 878 Farmakoterapijskih pregledov.

V povprečju so farmacevti napisali 3,77 Farmakoterapijskih pregledov na 1 popoldansko ambulanto (od 3,35 – 4,65 na farmacevta). Popoldanska ambulanta je organizirana kot 6-urna ambulanta. Farmaceuti svetovalci so v povprečju potrebovali 1,6 ure oz. 95 minut za pripravo Farmakoterapijskega pregleda. V ta čas je všteti pogovor z bolnikom, pregled celotne kartoteke bolnika, pregled predpisanih zdravil in pisanje Farmakoterapijskega pregleda po algoritmu (vključno s pregledom interakcij med zdravili, smernic zdravljenja glede na diagnozo pri bolniku itd.). V čas ambulant je všteta tudi priprava predavanj in predstavitev določene strokovne teme in primerov na delavnicah z zdravniki, ki potekajo enkrat na dva meseca.

## 4 ZAKLJUČEK

Glede na evalvacijo dela kliničnih farmacevtov na oddelkih po bolnišnicah po Sloveniji, je razvidno, da je klinična farmacija v bolnišnicah postala že stalna praksa, ki se hitro razvija in dopolnjuje. Farmaceuti podajajo mnenja tudi v pisni obliki kot Farmakoterapijski pregled, v 8-ih bolnišnicah pa lahko že vpisujejo izvide v bolnišnični sistem, kakor velja tudi za ostale specialistične izvide. Če bi bilo področje si-

stemsko še boljše urejeno – dovolj kliničnih farmacevtov na oddelkih in ustrežna organizacija dela po bolnišnicah, bi bilo izdanih Farmakoterapijskih pregledov še več.

Iz evalvacije dela farmacevtov svetovalcev je razvidno, da se je v relativno kratkem časovnem obdobju po napotitvah zdravnikov napisalo veliko število Farmakoterapijskih pregledov v ambulantah farmacevtov svetovalcev. Takšna sistemska ureditev ambulant na primarni ravni zdravstvenega varstva je transparenten način dela farmacevtov svetovalcev, ki so hkrati dostopni vsem zdravnikom družinske medicine na določenem področju za podajanje mnenja. Veliko število podanih strokovnih mnenj (v obliki Farmakoterapijskih pregledov) v ambulantah farmacevtov svetovalcev je velik doprinos k varni, učinkoviti in kakovostni obravnavi bolnika na področju zdravljenja z zdravili.

## 5 LITERATURA

1. Tietze KJ. *Clinical Skills for Pharmacist. Third Edition, Elsevier Mosby 2012*
2. Walker R, Whittlesea C. *Clinical Pharmacy and Therapeutics. Chapter 1, Clinical pharmacy process. Fifth Edition, 2012*
3. *Smernice za dokumentiranje farmacevtskih intervencij. Sekcija kliničnih farmacevtov pri SFD. Marec 2010*
4. *Stališče RSK za lekarniško farmacijo o mestu in vlogi klinične farmacije na primarnem in sekundarnem nivoju. k Lekarništvu, številka 1, leto 40, junij 2012, strani 20-22.*
5. *NHS Scotland. Polypharmacy Guidance October 2012. NHS Scotland; 2012.*
6. Scott IA, Gray LC, Martin JH, et al. *Minimizing inappropriate medications in older populations: a 10-step conceptual framework. Am J Med 2012; 125 (6): 529–37.*
7. Scott IA, Gray LC, Martin JH, et al. *Effects of a drug minimization guide on prescribing intentions in elderly persons with polypharmacy. Drugs Aging. 2012; 29 (8): 659–67.*
8. *Matanović SM, Vlahović-Palčevski V. Potentially inappropriate medications in the elderly: a comprehensive protocol. Eur J Clin Pharmacol 2012; 68: 1123–38.*
9. *Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. Dtsch Arztebl Intl 2010; 107: 543–51.*
10. *Podatkov na baza Lexi-Comp Online [internet]. Wolters-Kluwer, UpTo Date Marketing Professionals; 2012 [citirano 18.april 2013]. Dosegljivo na: <http://www.uptodate.com>*
11. *Povzetki glavnih značilnosti zdravil. Centralna baza zdravil. Dostopno aprila 2013 na <http://www.cbz.si/>*



## Pot do zdravja

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

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

01 470 98 00 | [www.kemofarmacija.si](http://www.kemofarmacija.si)



# PREGLED UPORABE ZDRAVIL V JAVNI LEKARNI

## MEDICINES USE REVIEW IN COMMUNITY PHARMACY

AVTOR / AUTHOR:

Bojan Madjar, mag. farm.

*Ustanova*

*Javni zavod Pomurske lekarnе*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: bmadjar@gmail.com

Pregled uporabe zdravil, kot ga je opredelila delovna skupina pri LZS, je storitev prvenstveno namenjena pacientu, z namenom opolnomočenja pacienta pri zdravljenju z zdravili. Preko tega procesa dosežemo boljše sodelovanje pacienta pri zdravljenju z zdravili, kar je posebno velik izziv pri zdravljenju kroničnih bolezenskih stanj s polifarmakoterapijo. Predvsem glede na vir informacij, ki so izvajalcu storitve pregleda zdravljenja z zdravili na voljo, ločimo tri nivoje pregleda zdravljenja z zdravili (1). Pregled uporabe zdravil lahko umestimo na drugi nivo pregleda zdravljenja z zdravili. Za razliko od prvega nivoja so nam tu na razpolago tudi informacije s strani pacienta o zdravstvenem stanju, izkušnjah in razumevanju zdravljenja z zdravili ter dejanski rabi zdravil. Ne predstavlja pa pregled uporabe zdravil popol-

nega kliničnega pregleda zdravljenja z zdravili, saj nam ni na razpolago celotna zdravstvena dokumentacija pacienta in ga tako ne moremo umestiti na tretji nivo pregleda zdravljenja z zdravili.

Upravičenost ali celo potrebo po taki storitvi so zaznali že v mnogih državah. Storitve drugega nivoja pregleda zdravljenja z zdravili se na nacionalnem nivoju izvaja že v precej evropskih državah (Danska, Finska, Nizozemska, Portugalska, Švica in Anglija), v več državah pa le v določenih območjih (2). Veliko izkušenj imajo s storitvijo angleški lekarniški farmacevti, ki jo kot plačano storitev izvajajo že od leta 2005 (1). Tam so se začeli tudi usmerjati na ciljne skupine pacientov, kjer lahko z izvajanjem storitve Medicines Use Review (MUR) dosežejo čim boljši učinek (3). Po tem smo se v veliki meri zgledovali tudi člani delovne skupine pri LZS, ki smo pripravili osnutek oziroma izhodišča za storitev Pregled uporabe zdravil. Na podlagi podatkov o MUR sem podobno storitev v lekarni poskusno ponudil rednim obiskovalcem, pri katerih sem ugotovil potrebo (izražena zaskrbljenost glede zdravljenja z zdravili, pojav neželenih učinkov oziroma drugih težav povezanih z zdravili, sum na neredno jemanje zdravil, ipd.) in opažanja podajam v nadaljevanju.

Pregled uporabe zdravil nadgrajuje svetovanje ob izdaji zdravil, saj gre za strukturiran pristop, ki ovrednoti celotno farmakoterapijo in upošteva pacientove izkušnje zdravljenja z zdravili, za kar je potrebno dovolj časa za posvet. Glede na priporočila za MUR naj bi posvet trajal 10 do 15 minut, kar se v praksi pogosto izkaže kot težko uresničljiv cilj, posebno pri bolnikih z večjim številom zdravil. Poseben izziv pri izvajanju storitve v lekarni predstavlja potreba po zagotovitvi zaupnosti in osebne integritete pacienta, saj rabimo prostor za posvetovanje, ki je fizično ločen od oficine. Ocenjujem, da si je ob današnji obremenjenosti lekarniškega farmacevta v Sloveniji praktično nemogoče predstavljati, da bi storitev ob nespremenjeni kadrovske zasledbi lahko izvajali v redni delovni praksi, četudi skušamo maksimalno optimizirati delovni proces in predvidevamo naročanje pacientov. V praksi se je izkazalo za dobrodošlo, če bolnik zdravila prinese s sabo na posvet, saj ustreznega zdravila vedno ni sposoben identificirati le po zaščitenem imenu. Prav tako je dobrodošel dostop do zapisa o izdanih zdravilih, s čimer se zagotovi pregled celotne farmakoterapije. Čeprav je storitev v osnovi namenjena pacientu, se mi zdi priporočljiva pridobitev podpore s strani izbranega zdravnika, saj obstaja možnost zaznavanja težav povezanih z zdravili, kjer je potrebno sodelovanje izbranega zdravnika.

Tega je najbolje z ugotovitvami seznaniti ustno, medtem ko je ugotovitve namenjene bolniku priporočljivo predati tako ustno, kakor tudi v pisni obliki. V ta namen uporabljam obrazec, ki je v osnovi povzet po obrazcu za MUR, a deloma modificiran.

Na podlagi izkušenj iz tujine je za uspešno implementacijo storitve v redno delovno prakso na nacionalnem nivoju treba zadosti več pogojem, predvsem natančno opredeliti samo storitev ter vzpostaviti sistem za pridobivanje in preverjanje kompetenc za izvajanje storitve. Uspešni uveljavitvi storitve bo nedvomno botrovala tudi zagotovitev plačnika storitve.

## L ITERATURA:

1. *Clyne W. Blenkinsopp A. Seal R. A Guide to Medication Review 2008. NHS.*
2. *Airaksinen M. Collaborative Medication Review Practices in Europe, PCNE Medication review symposium 2011 - 18th October 2011 Dublin, Ireland.*  
<http://www.pcne.org/conferences/MedRev2011D/Presentations/Leikola%20pres.pdf>. Dostop: 29. 3. 2014.
3. <http://psnc.org.uk/services-commissioning/advanced-services/murs/>. Dostop: 29. 3. 2014.



# eRECEPT

AVTOR / AUTHOR:

Romana Rakovec, mag. farm.

*Ustanova*

*Gorenjske lekarnе*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: romana.rakovec@gorenjske-lekarne.si

Projekt eRecept daje nove razsežnosti predpisovanju in izdajanju zdravil. Bolj sicer prvemu, saj je lahko z novimi možnostmi učinkovitejše, preglednejše in varnejše. Lekarniški farmacevti pa z njim prihranijo čas zaradi samodejnega prenosa podatkov iz administrativnega in strokovnega dela iz centralnega dela rešitve eRecepta v njihov uporabniški vmesnik, ob uporabi pacientove kartice zdravstvenega zavarovanja in svoje profesionalne kartice. Prihranek časa pa sicer nadpovprečno obremenjenemu lekarniškem farmacevtu omogoča tudi, da se bolj posveti pacientu in mu s svetovanjem o pravilni in varni uporabi daje večje možnosti za boljši izid zdravljenja.<sup>1</sup>

## e ZDRAVJE

Gre za obsežen projekt, ki ga je Ministrstvo za zdravje RS zdravstvenim izvajalcem začelo predstavljati leta 2009. Trenutno je eden večjih projektov informatizacije javnih storitev.

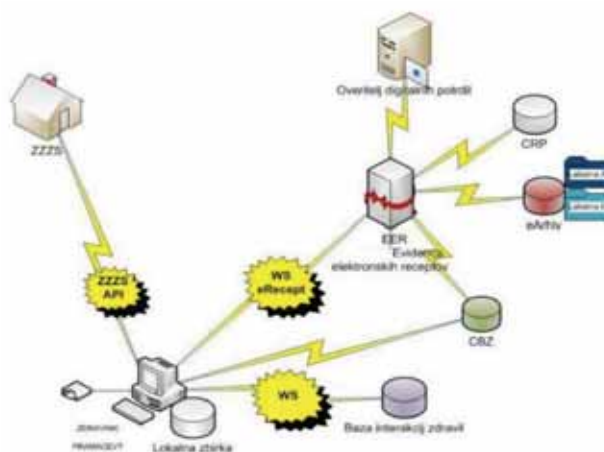
Združuje vpeljavo rabe komunikacijskih in informacijskih sredstev na področju zdravstva, s katerimi bo mogoče zagotoviti učinkovitejše javnozdravstvene storitve. Uvodne aktivnosti so se začele septembra 2008, predvidoma pa bo projekt trajal do junija 2015. Za to obdobje je pripravljen akcijski načrt, določeni so tudi vsi podprojekti, na voljo pa so tudi evropska sredstva, skupaj 27 milijonov evrov. Okvirno je program aktivnosti zastavljen še do leta 2023, ko bo treba vse rešitve vzdrževati in nadgrajevati.

Projekt eZdravje pomeni izvajanje konceptov eEurope in eHealth, ki ju je sprejela Evropska unija, in predvideva izboljšanje kakovosti življenja prebivalcev EU na področju zdravja s širšo uporabo komunikacijskih in informacijskih sredstev. Tako EU v svoji strategiji e-zdravja jasno poudarja zahtevo po urejeni zdravstveni informatiki vsake države članice za povezavo evropskih zdravstvenih informacijskih sistemov, ki bi omogočili uveljavljanje zdravstvenega varstva kjer koli v EU. To zahteva interoperabilnost zdravstvenih informacijskih sistemov in uporabo enotnih standardov.<sup>2</sup>

## e RECEPT

Je del projekta eZdravje. Po podatkih PGEU Slovenija ni edina EU država z e-predpisovanjem zdravil na recepte. Pred nami so to že storili na Danskem, v Estoniji, Makedoniji, Romuniji, Turčiji, na Švedskem, Finskem, v Veliki Britaniji, nekaterih predelih Španije (v 11 od 17 regij). Uvedli so ga tudi na Hrvaškem v januarju 2011. Sistemi se med seboj razlikujejo po stopnjah informacijske varnosti, razmerju e-/papirna oblika in drugih funkcionalnostih modula.<sup>7</sup>

Glavni deli rešitve eRecept so lokalni informacijski sistemi izvajalcev in lekarn, integracijska komponenta za komunikacijo s centralnim delom rešitve, povezava z bazo interakcij med zdravili ter njihova interpretacija, centralni oz. strežniški del rešitve eRecept, administratorski portal in portal za uporabnike/paciente.<sup>4</sup> Shematično:





Zdravnik predpiše zdravilo na elektronski recept (ali paket receptov), ki se prenese v bazo na zaledni strani sistema EER (evidenca elektronskih receptov). V lekarni gre nato med branjem pacientove kartice zdravstvenega zavarovanja ta recept v nadaljnjo obdelavo. Po obdelavi in vnosu se podatki z recepta prenesejo na ZZS (na spletu) in eRecept. Med obdelavo je omogočen dostop tudi do centralne baze zdravil in baze interakcij zdravil. Sistem eRecepta temelji na varni komunikaciji s šifriranjem podatkov po prenosnih kanalih ter avtentikacijo in avtorizacijo uporabnikov s kvalificiranimi digitalnimi potrdili.<sup>1</sup>

Uporaba modula eRecept je precej spremenila delo zdravnikov. Za takšno predpisovanje zdravil nujno potrebujejo računalnik, kar pri klasičnem ni niti nujni pogoj niti pogosta praksa. Ključnega pomena je tudi profesionalna kartica, na kateri je kvalificirano digitalno potrdilo za identifikacijo osebe, pooblaščenega za predpisovanje zdravil. Poleg teh tehničnih sprememb pa eRecept zdravniku prinaša tudi nove funkcionalnosti, ki zagotavljajo varnejše in kakovostnejše predpisovanje. Preverjanju interakcij med zdravili in kontroli za posamezne rizične skupine (nosečnice, doping ...) je namenjena spletna storitev za predpisovalce in izdajatelje zdravil, ameriška baza podatkov o interakcijah Lexi-Comp. Za zdravnike je to novost, v lekarnah pa jo uporabljajo že nekaj let. Če se želi zdravnik pogovoriti z lekarniškim farmacevtom o izbiri zdravil za posameznega pacienta, lahko to naredi po posebnem komunikacijskem kanalu, po katerem lahko farmacevtu predlaga paket zdravil ali postavi katero koli drugo vprašanje. Ta način bi moral praviloma uporabiti vsakič, ko na bazi opazi opozorila o interakcijah med predvidenimi zdravili. Za dokončno mnenje o pomembnosti upoštevanja teh opozoril je treba namreč podatke preveriti v SmPC-jih posameznih zdravil, česar pa zdravniki ne počnejo; praksa žal kaže, da te možnosti pogosto niti ne poznajo.

Modul eRecept omogoča tudi predpisovanje zdravil na daljavo oziroma brez navzočnosti pacienta (beri njegove kartice zdravstvenega zavarovanja). Kako pogosto in v kakšnih primerih bodo zdravniki uporabili to možnost, je v njihovi pristojnosti.<sup>1</sup> Modul eRecept jim omogoča tudi vpogled v vsa predpisana in izdana zdravila, kar je še posebej pomembno pri pacientih, ki jim zdravila predpisuje več zdravnikov različnih specialnosti.<sup>1</sup>

## RECEPT V LEKARNAH



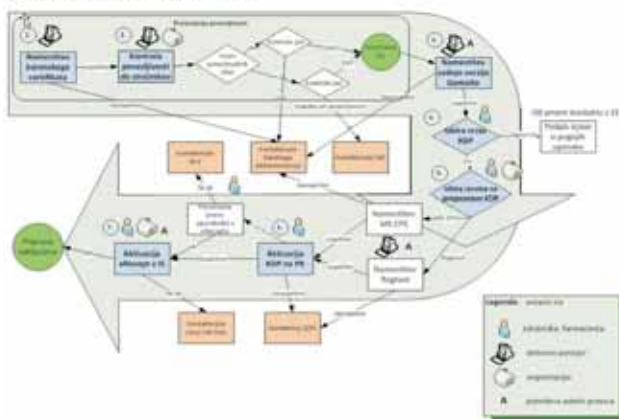
Uvedba eRecepta v lekarnice prinaša manj novosti kot v ambulante, kljub temu pa pripomore k hitrejši in varnejši izdaji zdravil na recept. V nasprotju s klasičnimi papirnati recepti so vsi podatki na centralnem delu rešitve. Ob uporabi pacientove kartice zdravstvenega zavarovanja se avtomatično prenesejo na uporabniški vmesnik farmacevta.<sup>1</sup> Ob koncu pilotne faze je bil izmerjen tudi čas tega prenosa; rezultati kažejo, da traja manj kot sekundo.<sup>3</sup>

Za lekarniškega farmacevta uporaba modula ni nikakršen problem. Bistveno zahtevnejša in obsežnejša je priprava delovne postaje, kar pa je delo informatikov.

Priprava delovne postaje na eRecept obsega naslednje korake:<sup>6</sup>

1. namestitev korenkega certifikata
2. kontrola povezljivosti do strežnikov
3. namestitev zadnje verzije Gemalta
4. izbira vrste kvalificiranega digitalnega potrdila (KDP)
5. izbira servisa za prepoznavo KDP
6. aktivacija KDP na profesionalni kartici
7. aktivacija eRecepta v informacijskem sistemu

eRecept: Priprava delovne postaje za uporabnika



## Z AČETKI

Ministrstvo za zdravje RS je projekt eRecept sprva želelo pripraviti v sodelovanju z ZZS, a jim je ta sredi leta 2012 odvrnil, da zaradi uvedbe projekta »Izdatki« nimajo ne kadrovskih ne časovnih zmožnosti za sodelovanje. Zato se je ministrstvo odločilo projekt izpeljati samostojno. Dne 25. 1. 2013 so podpisali pogodbo s konzorcijem sedmih izvajalcev. Predvideno je bilo, da bi se konec junija 2013 že začela izvajati pilotna faza v izbranih regijah, od septembra do najpozneje 31. 12. 2013 pa naj bi bili postopoma vključeni še vsi drugi izvajalci primarne zdravstvene dejavnosti. Tako bi bil eRecept prenesen na nacionalno raven.<sup>4</sup>

## P ILOTNA FAZA

Člani konzorcija so 23. 5. 2013 predstavili celoten projekt članom Upravnega odbora Lekarniške zbornice Slovenije. Nato so se začele aktivnosti za pripravo informacijskega okolja pri izbranih izvajalcih za pilotno fazo. Ta se je začela junija, končati pa bi se morala do konca septembra, a se je na pobudo Lekarniške zbornice podaljšala. Vzrok za to je predvsem dejstvo, da je na začetku pilotne faze sodelovalo le malo zdravnikov in primerov za testiranje preprosto ni bilo. Vključeni so bili naslednji izvajalci: zdravstveni dom Bled, Kranj, Ormož, Sevnica, ter lekarne javnega zavoda Gorenjske lekarne, Ormož, Sevnica in zasebna Lekarna pri Kranjskem orlu v Kranju.

Skupaj je bilo v tem času predpisanih in izdanih zdravil na 7014 eReceptov, pri čemer je bilo veliko različnih zapletov. Nekaj pri programskih vsebinah, kar so lekarne reševale sproti s programskimi hišami, več težav pa je bilo z infrastrukturo, katerih reševanje ni v domeni lekarn. K sreči je vklop/izklop modula eRecept zelo enostaven, zato so ga lahko v lekarnah pri hujših težavah med popravili izklopili in se s tem izognili hujšim motnjam v procesu izdaje. Med pilotno fazo je bila vzpostavljena tudi produkcijska infrastruktura in nekateri uporabniki so med tem že prešli iz testnega okolja v produkcijsko. Tako ni več ovir za razširitev uporabe na nacionalno raven. Do vključitve vseh lekarn v eRecept je namreč potrebno dvojno delo zdravnikov, saj morajo še

vedno pisati tudi papirnate obrazce; da bi to odpravili, je smiselno, da se vanj čim hitreje vključijo vse lekarne.<sup>5</sup> Formalni pogoj za to je zagotovljen že s Pravilnikom o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil za uporabo v humani medicini (Ur. l. RS, št. 86, 5. 9. 2008) z njegovo zadnjo spremembo, ki je bila objavljena v Ur. l. RS, št. 45, 4. 6. 2010. Pravila OZZ, ki jih predpisuje ZZS, pa tega eksplicitno ne določajo.

Ob koncu pilotnega projekta so zbrali mnenja nekaterih magistrov farmacije z izkušnjami iz prakse. Večinoma so izpostavili, da se z e-predpisovanjem izboljša čitljivost receptov in tako zmanjša možnost napak. Odpravljene so tudi težave zaradi administrativnih napak na papirnatem receptu (manjkajoči žig, podpis zdravnika, datum ipd.), sistem pa prinaša tudi racionalizacijo pri arhiviranju papirjev. Negativno mnenje so izrazili predvsem o centralni bazi zdravil, ki je osnova za predpisovanje, saj ima številne napake in pomanjkljive funkcionalnosti. Tako zdravniki predpisujejo zdravila, ki jih ni na trgu, zaradi česar se morajo farmacevti z njimi posvetovati, kar pa podaljšuje izdajo. Trenutna rešitev daje tudi slabšo preglednost nad predpisanimi zdravili, v kolikor jih je več kot 5. eRecept zdravniku omogoča uporabo baze interakcij kot pomoč pri optimalnem predpisu terapije. Žal naši farmacevti ugotavljajo, da zdravniki tega v večini primerov ne uporabljajo. V tem trenutku rešitev za predpisovanje magistralnih zdravil še ni optimalna, prav tako ne pregledi predpisanih in izdanih zdravil. Ne deluje niti komunikacijski kanal med zdravnikom in farmacevtom. Za strokovni napredek lekarniške dejavnosti za zdaj velja, da ga modul eRecept ne prinaša. Če bodo vse njegove funkcionalnosti, vključno s centralno bazo zdravil, v prihodnje res optimalne, lahko pričakujemo prihranek časa zaradi odprave ročnega vnašanja podatkov v sistem. Ta čas bo tako na voljo za svetovanje pacientom, vendar zdaj o tem še zelo težko govorimo. Napredek pa bo mogoč tudi z neposredno komunikacijo med zdravnikom in lekarniškim farmacevtom.

## K AJ PA PACIENT?

Vsi udeleženci v tem sistemu imamo isti cilj, to je optimalna preskrba pacientov z zdravili. Zato nas zanima, kaj bo drugače zanje. Še vedno bodo morali k zdravniku zaradi predpisa zdravil, a tam recepta ne bodo dobili v roke, kar bo,

vsaj na začetku, povzročilo zmedo. To so že zdaj prinesle informacije, ki so jih v zvezi s tem objavljali mediji. V lekarnah je bilo mogoče pogosto slišati, da se bodo zdaj vsa zdravila pri njih dobila brez recepta. Ljudje so namreč preslišali, da po novem ne bo le papirnatega receptnega obrazca in da bo še vedno zdravila predpisoval zdravnik. Izvajalci smo v tem obdobju zelo pogrešali jasne in celovite informacije o eReceptu od nosilca projekta, Ministrstva za zdravje RS, ki bi jih lahko posredovali laični javnosti; komunikacija je bila izjemno skromna tudi z izvajalci.

Prednost za paciente, ki jo vidimo lekarniški farmacevti, je le ta, da jim zdravil na obnovljive recepte ne bo več treba prevzemati vedno v isti lekarni. Kar pa ni ravno prednost za lekarne, predvsem v primerih posebnih, redkih zdravil, ki jih večinoma naročajo le za enega pacienta.

Iz prakse vemo, da je ponekod komunikacija med zdravnikom in pacientom zelo skromna, zato nas skrbi, da marsikateri pacient ne bo vedel, da ima predpisan elektronski recept. Poleg tega zdravniki že zdaj predpisovanje zdravil prepuščajo medicinskim sestram, zaradi česar se bojimo, da bo eRecept še dodatna spodbuda k temu. Prav to mora celotna dejavnost vzeti z največ resnosti in čim prej izdelati strategijo/alternativo.

## ZAKLJUČEK

Modul eRecept bo v prihodnosti brez dvoma pomembno vplival na predpisovanje zdravil. Ko bodo vse njegove funkcionalnosti v celoti zaživele in bodo zdravniki zdravila predpisovali samo elektronsko, bo to brez dvoma pozitiven premik. Nikakor pa ne smemo razmišljati o popolni opustitvi starega načina. Papirnati recepti nas bodo še vedno reševali v primerih višjih sil, kot so izpad električne energije ali izpad telekomunikacijskih linij.

## VIRI:

1. Modic L. eRecept: zdravnik – farmacevt – pacient. infoSRC 75 2014; marec 2014: 13-16.
2. Ministrstvo za zdravje. <http://www.ezdrav.si>. Dostop 31-3-2014.

3. Modic L. Poročilo Lekarniški zbornici in pilotnim izvajalcem z dne 13.3.2014.
4. Uvajanje eRecepta na nacionalno raven v letu 2013: Predstavitve s strani članov konzorcija na seji UO LZS dne 23.5.2013.
5. Modic L. Poročilo o uporabi eRecepta v lekarnah v obdobju 1.6.2013 do 15.1.2014.
6. Modic L. Priprava delovne postaje za uporabnika eRecept; 11.3.2014.
7. PGEU. <http://www.pgeu.eu>. Dostop 31-3-2014



# ROBOTIZACIJA V JAVNIH LEKARNAH

AVTOR / AUTHOR:

Jan Rakuša, mag. farm.

*Ustanova*

*Lekarna Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: jan.rakusa@lekarna-lj.si

Za kakovostno opravljanje lekarniške dejavnosti je nujen konstanten razvoj na vseh področjih, ki vplivajo na kakovost izvajanja naših storitev. Ob rednem izpopolnjevanju strokovnega znanja je zelo pomemben tudi razvoj podpornih tehnologij, ki nam omogočajo učinkovitejše in kvalitetnejše delo. Eno izmed možnosti, ki nam to omogočajo, predstavljajo robotski sistemi za izdajo in shranjevanje zdravil.

Avtomatizirani sistemi za izdajo in shranjevanje zdravil v originalni zunanji ovojnini so se pojavili v Nemčiji v 90-ih letih prejšnjega stoletja (1). Razvoj vedno zanesljivejših, hitrejših, kompaktnějšíh in uporabniku prilagojenih robotov je botroval hitremu razmahu robotizacije po svetu. Robotski sistemi so najbolj razširjeni v Nemčiji, pomembno vlogo imajo tudi v Veliki Britaniji, Franciji, Nizozemski, Avstriji, Avstraliji in skandinavskih državah. Točnih podatkov o številu robotov nimamo, saj njihovo število v zadnjih letih hitro narašča. V Sloveniji imamo trenutno 9 robotskih sistemov, prvi sistem smo dobili leta 2008. Pomembne funkcionalne prednosti robotskih sistemov so: avtomatiziran vnos zdravil, shranjevanje velike količine zdravil na majhnem prostoru, transport zdravila neposredno do izdajnega mesta, enostavnejši pregled nad zalogami v lekarni, označevanje posameznih artiklov in možnost popolnoma avtomatizirane izdaje zdravil. Vsak robotski sistem je v osnovi sestavljen iz prostora za skladiščenje zdravil. V osrednjem prostoru se nahaja robotska roka, ki skrbi za vnos in iznos zdravil iz sistema, op-

timizacijo prostora in pregledovanje zalog. Na tržišču imamo veliko število robotskih sistemov, ki jih glede na način shranjevanja zdravil delimo v dve glavni skupini. Prvo skupino predstavljajo kanalni sistemi, kjer so zdravila shranjena v režah pod naklonom. Glavne prednosti teh sistemov so visoka frekvenca izdaje zdravil, nizka poraba energije, kompaktnost in manjše število napak zaradi relativne preprostosti sistema. Drugo skupino predstavljajo sistemi z naključnim principom shranjevanja, kjer so zdravila shranjena na policah v regalih. Ti sistemi uporabljajo »kao-tičen« princip shranjevanja, pri katerem robot uskladišči zdravilo glede na njegovo velikost na prostorsko najbolj učinkovito mesto. Tak način shranjevanja omogoča visoko prostorsko učinkovitost shranjevanja zdravil in možnost shranjevanja velikega števila različnih zdravil (2). Za dostavo zdravil na izdajna mesta uporabljamo lekarni prilagojen transportni sistem. Le-tega sestavljajo tekoči trakovi, drče in pnevmatska dvigala, ki zdravila dostavijo na ciljna mesta. Popolno individualizacijo omogočajo modularni sistemi, ki uporabniku omogočajo, da sistem v celoti prilagodi potrebam lekarne. Dodatni moduli omogočajo popolnoma avtomatiziran vnos zdravil, hranjenje izdelkov hladne verige, označevanje zunanje ovojnine in popolnoma avtomatizirano izdajo zdravil.

Prednosti robotizacije v lekarni so hitrejša izdaja zdravil, boljša prostorska učinkovitost, zmanjševanje števila napak pri izdaji zdravil, izboljššan pregled nad zalogami in podaljšan čas, ki ga imamo na voljo za pogovor s strankami (3,4). Podaljšan čas je ključnega pomena, saj lahko našim pacientom ponudimo kakovostnejše in bolj celovito strokovno svetovanje. Proizvajalci navajajo tudi izboljšano stroškovno učinkovitost, olajšanje administrativnega dela in letnih inventurnih pregledov ter povečano zadovoljstvo zaposlenih. Stroškovno učinkovitost je težko ovrednotiti, saj zajema prihranek na račun manjšega zapadanja rokov zdravil, predviden povečan prihodek zaradi večje prodaje in prihranek na račun manjšega števila zaposlenih. Proizvajalci zagotavljajo tudi 24-urno servisno pomoč v primeru večjih težav. Kakor ima vsaka medalja dve plati, imajo tudi robotski sistemi svoje pomanjkljivosti. Pri robotih tako lahko prihaja do tehničnih napak, okvar in poškodb posameznih delov, poškodb zunanje in notranje ovojnine zdravil, težav pri komunikaciji med lekarniškim programom in programske opreme robota in težav po nameščanju posodobitev programske opreme. Obenem imajo roboti tudi določene splošne omejitve, kot so: nezmožnost shranjevanja določenih oblik zunanje ovojnine zdravil, maksimalna teža in ve-

likost pakiranja, transport zdravil je problematičen za injekcijske brizge in tekočine.

Posebno pozornost velja nameniti usposobljenosti kadra za delo z robotom. Dobro usposobljen kader lahko zmanjša število napak, ki so posledica človeškega faktorja ter uspešno odpravi napake tehničnega izvora, napake programske opreme ter lažje poškodbe komponent. Za uspešno delo je ob ustreznem znanju o robotskem sistemu potrebno tudi poznavanje potencialnih težav in protokolov za njihovo odpravljanje.

Z uporabniki robotskih sistemov iz 7 javnih lekarn smo izkustveno ovrednotili vpliv robotizacije na delo lekarniških farmacevtov v javnih lekarnah. Izmed sodelujočih, 5 lekarn uporablja sisteme z naključnim principom shranjevanja Rowa Vmax, 2 lekarni pa uporabljata polavtomatski kanalni sistem Consis B. Ugotovili smo, da je robotizacija izboljšala prostorsko učinkovitost, zmanjšala število napak pri izdaji zdravil in izboljšala preglednost zalog. Hitrost izdaje zdravil se pri novejših robotskih sistemih ni bistveno spremenila, medtem ko je pri starejših robotih zmanjšana. Vpliv na farmacevtsko svetovanje je težko ovrednotiti, saj je v primeru brezhlebnega delovanja robota časa za svetovanje več, v primeru težav pa bistveno manj. Stroškovne učinkovitosti nismo ovrednotili, saj na tem področju ni bilo narejenih nobenih relevantnih študij. Najpogostejše težave so povezane s komunikacijo med programsko opremo robota in lekarniškim programom. Te težave bomo lahko odpravili z boljšim sodelovanjem med vsemi sodelujočimi v delovnem procesu. Tehnične okvare so pogostejše v lekarnah z veliko frekvenco izdaje zdravil in kompleksnejšimi robotskimi sistemi, kar je v skladu s pričakovanji.

Obseg dela lekarniških farmacevtov se na račun večjega števila pacientov in povečanega administrativnega bremena ves čas povečuje. Pomanjkanje kadra in obremenjenost lekarniških delavcev sta pogosti težavi večine slovenskih lekarn. Robotizacija lekarn je ena izmed možnosti, ki nam ponuja rešitev tega problema. Robotski sistemi so vedno bolj dovršeni, učinkoviti ter zanesljivi in so dosegli stopnjo, ki za lekarno predstavlja dodano vrednost. Roboti v javnih lekarnah so postali realnost tudi v Sloveniji, na nas pa je, da izkoristimo njihov potencial in skupaj dvignemo nivo lekarniške dejavnosti še korak višje.

## L ITERATURA:

1. Herzog R. *Kommissionierautomaten: Technische, strategische und wirtschaftliche Aspekte*. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 2013; 50: 58-62
2. [www.willach-pharmacy-solutions.com/au/news/press/Facts-about-automated-dispensing.php](http://www.willach-pharmacy-solutions.com/au/news/press/Facts-about-automated-dispensing.php) (dostopano 8.4.2014)
3. James KL. *Assessing the impact of automated dispensing*. [www.hospitalpharmacyeurope.com/featured-articles/assessing-impact-automated-dispensing](http://www.hospitalpharmacyeurope.com/featured-articles/assessing-impact-automated-dispensing) (dostopano 3.5.2014)
4. Mobach MP. *The merits of a robot: a Dutch experience*. *J Pharm Pharm Sci*, 2006; 9(3): 376-87.



# ZANIMIVOSTI IZ STROKE

AVTOR / AUTHOR:

mag. Barbara Stegel,

Mednarodni forum znanstvenoraziskovalnih  
farmacevtskih družb, GIZ

## Z NOVIMA KODEKSOMA DO BOLJ TRANSPARENTNIH ODNOSOV MED ZDRAVSTVENIMI DELAVCI IN FARMACEVTSKIMI PODJETJI

Mednarodni forum znanstvenoraziskovalnih farmacevtskih družb, GIZ, je bil ustanovljen leta 2002. Danes šteje 22 članic – inovativnih farmacevtskih družb, ki imajo več kot 50-odstotni vrednostni tržni delež v Sloveniji in ki skupaj zaposlujejo 750 visoko usposobljenih strokovnjakov. Forum je član Evropske zveze farmacevtskih industrij in združenj (EFPIA), svojim članicam in drugim deležnikom pa zagotavlja potrebno usposabljanje.

Poslanstvo Forumu je zagotoviti in podpirati oskrbo z naj-novejšimi inovativnimi, učinkovitimi in varnimi zdravili ter s storitvami v Sloveniji, obenem pa si prizadevati, da bi vsi državljani Slovenije imeli dostop do informacij visoke kakovosti o inovativnih terapevtskih možnostih zdravljenja in zdravil.

Družbe članice Forumu smo odločne zagovornice pravočasnega dostopa do inovativnih terapij, etične in družbene odgovornosti v svoji panogi ter partnerstva z vsemi deležniki v zdravstvu. Na področju oskrbe z inovativnimi farmacevtskimi proizvodi Forum verjame v dve poglavni načeli: ozaveščeno javnost in ozaveščenega bolnika. Informacije so v pomoč pri preprečevanju bolezni, imajo pomembno vlogo pri zgodnjem odkrivanju in boljšem zdravljenju bole-

zni ter spodbujajo sodelovanje dobro informiranih bolnikov pri sprejemanju odločitev, ki vplivajo na njihovo zdravje, kar pa pripomore k bolj zdravi družbi.

Samoregulativa v farmacevtski industriji je že od nekdaj pomembna, v zadnjem obdobju pa je še čedalje več. Čeprav so bili prvi tovrstni kodeksi v industriji sprejeti že pred 15 leti, je Mednarodni forum znanstvenoraziskovalnih farmacevtskih družb 21. novembra 2013 – v sodelovanju z EFPIA, Evropsko zvezo farmacevtskih podjetij in združenj – sprejel in potrdil dva nova kodeksa, ki to samoregulativo postavljata še na višjo raven. Gre za sprejetje Kodeksa o javni objavi prenosov sredstev zdravstvenim delavcem in zdravstvenim organizacijam s strani farmacevtskih družb (Kodeks JOPS), ter spremembe Kodeksa obveščanja in seznanjanja o zdravilih na recept in sodelovanja z zdravstvenimi delavci (Kodeks OSZRp). S temi prizadevanji želimo bistveno zvišati zlasti preglednost delovanja farmacevtske industrije v razmerju do zdravstvenih delavcev in njihovih organizacij.

Za to dejanje smo se odločili izhajajoč iz naslednjih predpostavk, ki so temeljno vodilo našega delovanja: Sodelovanje med farmacevtsko industrijo in zdravstvenimi delavci oziroma institucijami je namreč vedno obstajalo in bo tudi v bodoče, saj je to sodelovanje nujno in neizogibno ter obojestransko koristno. Farmaceutvska industrija lahko naredi najboljše možno zdravilo, vendar ga lahko iz laboratorija do bolnika pripelje le s sodelovanjem z zdravstvenimi delavci in bolniki – slednji s tem dobijo nove možnosti zdravljenja, zdravstveni delavci pa pogoje za razvoj stroke. Zato so strokovna in industrijska združenja, vključno z Evropsko zvezo farmacevtskih podjetij in združenj (EFPIA) in njenimi včlanjenimi organizacijami, sprejeli kodekse in smernice, s katerimi zagotavljajo visok standard integritete tovrstnega sodelovanja, kakršnega pričakujejo bolniki, vlade in drugi deležniki.

Samoregulacija mora ustrezati spreminjajočim se zahtevam družbe. Poleg integritete sodelovanja med podjetji in družbo se vedno bolj zahteva tudi popolna preglednost takšnih odnosov. V skladu s temi vodilnimi načeli Forum meni, da se mora farmacevtska industrija ustrezno odzvati na vedno strožje zahteve družbe, zato se je Forum odločil, da je treba dopolniti obstoječe predpise, kot sta že omenjena kodeksa. Forum upa, da bo s tem ukrepom javnosti omogočil primeren nadzor nad temi odnosi in njihovo razumevanje ter s tem prispeval h krepitvi zaupanja vseh de-



ležnikov in javnosti zdravstvenim delavcem in institucijam ter farmacevtski industriji.

Pri tem pa si želimo, da bi se tovrstni standardi vzpostavili tudi na ravni celotnega zdravstvenega sistema z vsemi partnerji, ki tako ali drugače sodelujejo z zdravstvenimi organizacijami ali zdravstvenimi delavci. In ne pozabimo: tovrstne spremembe niso naš unikum, gre za vseevropski proces, ki poteka v vseh državah Evropske unije.

Čeprav so spremembe, ki jih prinašata kodeksa precejšnje, pa navajamo nekaj najbolj pomembnih, ki bodo tudi predmet širšega zanimanja:

- Po juniju 2014 pri informiranju zdravstvenih delavcev o zdravilih na recept članice Foruma ne bodo uporabljale nikakršnih promocijskih artiklov, niti najmanjših vrednosti, kot so na primer pisala, bloki, itd. V obdobju od januarja do junija 2014 pa lahko podjetja izročajo zdravstvenim delavcem izključno promocijske artikle, ki so bili kupljeni v preteklih letih in so skladni z določbami Pravilnika o oglaševanju zdravil.
- Za boljše informiranje in večjo dostopnost do medicinskih informacij lahko farmacevtske družbe zagotavljajo informativno in izobraževalno gradivo, če vrednost posameznega gradiva ne presega zakonsko določene vrednosti za javnega uslužbenca oziroma izdelkov za medicinsko rabo, ki pomagajo k boljšemu razumevanju zdravnika ali bolnika glede posameznega medicinskega vprašanja. V kodeksu OSZRp so tudi natančneje opredeljeni primeri informativnih in izobraževalnih gradiv in izdelkov za medicinsko rabo.
- Farmacevtske družbe lahko organizirajo dogodke za strokovno javnost ali podprejo dogodke za strokovno javnost, ki imajo strokovno vsebino, vendar se ti dogodki ne smejo organizirati v hotelih s petimi zvezdicami oziroma na lokacijah, ki so predvsem znane kot razkošne in po svoji razvedrilni namembnosti.
- Leto 2014 je tudi leto vzpostavljanja sistemov za poročanje o prenosih sredstev med farmacevtskimi družbami in zdravstvenimi delavci oziroma zdravstvenimi ustanovami. Za prenose sredstev, ki se nanašajo na sodelovanje med farmacevtskimi družbami za področje zdravil na recept ter posameznimi zdravstvenimi delavci in zdravstvenimi organizacijami se bodo podatki začeli zbirati v letu 2015 in bodo javno objavljeni v prvi polovici leta 2016. Obveznost objave velja za vse članice Foruma.

Predstavljanje teh dveh kodeksov, njihove vsebine in namena bo projekt celotnega leta 2014. Podrobnosti kodeksov, ki sta dostopna tudi na spletni strani Foruma

(<http://firdpc.com/sl/Kodeksi/>), bomo tako skozi leto 2014 natančno predstavili vsem ključnim deležnikom, najprej tistim, ki so v ta proces neposredno vpleteni, potem pa tudi širši javnosti, s čimer bomo – v to smo prepričani – bistveno povečali transparentnost odnosov med zdravstvenimi delavci in farmacevtsko industrijo, odnosov, ki so mnogokrat predmet javne presoje, pa tudi (ne)upravičene kritike.





**Dr. med. Thomas Klein, MSc;**  
**Medicinsko-**  
**znanstveni vodja**  
**APOMEDICA**  
[www.apomedica.si](http://www.apomedica.si)

# Ekstrakt bučnega semena pri hiperplaziji prostate

**Učinkovine iz semen štajerske medicinske oljne buče (*Cucurbita pepo styriaca*) so hidrofilna in obogatena v posebnih ekstraktih brez maščobe. Ti ekstrakti se uporabljajo pri hiperplaziji prostate (I. in II. stadij). Ker moški s težavami ekstrakti dobro prenašajo, je podporno zdravljenje s temi zeliščnim zdravilom dobro sprejeto.**

Benigna hiperplazija prostate (BHP) se po 6. desetletju življenja pojavi pri približno 50 % vseh moških, pogostnost pa narašča celo do več kot 90 % v 9. desetletju življenja. Povprečna starost, pri kateri se pokažejo klinični znaki bolezni, je 65 let. Simptomatiko BHP je mogoče razčleniti kot sledi:

- obstruktivni simptomi (simptomi pri odvajanju seča), kot so slabši curek, daljše odvajanje seča, kasnejši začetek, kapljanje po koncu, občutek nepopolne izpraznitve in zadrževanje seča.
- simptomi draženja (simptomi zadrževanja urina), kot so polakisurija (pogosto tiščanje na vodo), nikturija (nočno odvajanje urina), imperativno uriniranje in sečna inkontinenca.

## Cucurbita pepo styriaca

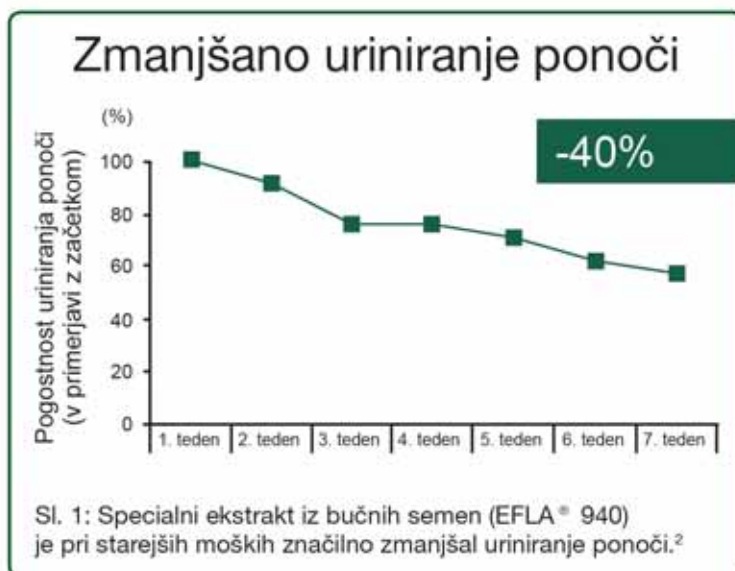
Pri zgoraj uporabljenih težavah se za farmakološke namene uporablja medicinska buča, ki izvira iz vrtno buče (*Cucurbita pepo*). Imenuje se tudi štajerska oljna buča; popolno ime je *Cucurbita pepo convar. citrullina var. styriaca*. Rastlino kultivirajo približno 100 let. Kot zdravilo se uporabljajo bučna jedra ali semena z mehko lupino (*Cucurbitae* semen). Hidrofilne sestavine v bučnem semenu, ki jih trenutno preučujejo na univerzi v raziskovalnih projektih, zavirajo proliferacijo tkiva prostate in krepijo dno mišičja medenice in mehurja.

## Način delovanja

5-alfa-reduktaza katalizira pri moških pretvorbo testosterona v dihidrotestosteron in bistveno prispeva k hiperplaziji tkiva prostate. Za vodne ekstrakte specialnega ekstrakta bučnih semen brez maščob (EFLA® 940) je in vitro dokazano zaviranje 5-alfa-reduktaz, kar je razlaga za koristnost ekstrakta pri benigni hiperplaziji prostate. Čeprav je ta način delovanja prednost, se predvideva, da na sečila pomembno pozitivno vplivajo tudi drugi mehanizmi in sestavine semen. Znana lastnost bučnih semen je tako na primer tudi njeno protibakterijsko in protivnetno delovanje.

## Študije

Za uporabo ekstrakta bučnih semen pri BHP v I.-II. stadiju so med drugim na voljo rezultati s placebom nadzorovane, dvojno slepe študije pri 476 bolnikih. Povprečna starost moških je bila 63 let, študija pa je trajala 12 mesecev. Seštevek lestvice IPSS (International Prostate Symptom Score), kjer so upoštevani simptomi, kot so premajhen tok seča in pogosto tiščanje na vodo, je bil z izvlečkom bučnih semen bistveno boljši kot pri placebo.<sup>1</sup>



V klinični študiji z Japonske s 54 moškimi, starimi med 65 in 88 let, ki so trpeli zaradi pogostega uriniranja ponoči (nikturija), se je pogostnost uriniranja po 6 tednih uživanja ekstrakta iz bučnih semen zmanjšala za približno 40 % (sl. 1). Ob koncu študije je svoje težave kot „močno izboljšane“ ali „izboljšane“ ocenilo 86,7 % bolnikov.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Monografije ESCOP: The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products, Second Edition: Supplement 2009. str. 50-56. Theme

<sup>2</sup> Terada T et al: Clinical Study of mixed processed foods containing pumpkin seed extract and soybean germ extract on polkiuria in night in elderly men. Jpn J Med Pharm Sci 2004; 52(4): 551-61.

Za več informacij nam pišite na: [science@apomedica.com](mailto:science@apomedica.com)







# Excilor® in Exoderil® – eksperta za glivične okužbe nohtov in kože



za KOŽO



za NOHTE

Excilor je  
medicinski  
pripomoček.



Za zdravljenje površinskih glivičnih okužb sta iz Leka d.d. na voljo dva NOVA izdelka - pisalo za nohte Excilor® za zdravljenje glivičnih okužb nohtov in zdravilo brez recepta Exoderil® krema z novo antimikotično učinkovino naftifin za zdravljenje z glivicami okužene kože telesa, dimelj in stopal.

**Površinske mikoze so največji vzrok obolevnosti na svetu** (1). Prizadenejo kar četrtino prebivalstva, njihova incidenca pa narašča (2). Tako naj bi se kar 70 % ljudi vsaj enkrat v življenju srečalo z okužbo stopala (3), zaradi glivičnih okužb nohtov pa po podatkih projekta Achilles trpi 35-40 % Evropejec (4). Med povzročitelji prevladujejo dermatofiti (2) - glivice iz rodov *Mycrosporium*, *Epidermophyton* in *Trichophyton*, ki izločajo encim keratinaza. Ta omogoča hranjenje s keratinom v roženi plasti epidermisa, dlak in nohtov (5), zato ob okužbi z glivicami pride do luščenja kože ter odebeljenih in krušljivih nohtov.

**Medicinski pripomoček Excilor®** pisalo za nohte vsebuje **ocetno in mlečno kislino v obliki laktata**, ki znižata pH okolja nohta. Kislo okolje onemogoči delovanje encima keratinaze (6) in ustavi rast dermatofitov (7). K boljši učinkovitosti medicinskega pripomočka prispeva **pospeševalec penetracije ocetne in mlečne kisline** skozi noht, saj je zelo pomembno, da učinkovina prodre do mesta okužbe. Izdelek je enostaven za uporabo in ne zahteva piljenja ali odstranjevanja nohta.

**NOVO zdravilo brez recepta Exoderil® 10 mg/g, krema**, prinaša novo antimikotično učinkovino **naftifin** na slovenski trg. Ta učinkovina hitro uničuje glivice na koži (fungicid), hkrati pa deluje **protivnetno** in s tem lajša srbenje na okuženem predelu. Pri naftifinu je pri zdravljenju z dermatofiti okužene kože opaziti hitrejši nastop in daljši terapevtski učinek kot pri azolskih lokalnih antimikotikih (8). Krema Exoderil® je namenjena za zdravljenje z glivicami okuženih stopal, kože telesa in dimelj. Na prizadeto mesto **se nanese le enkrat na dan**.

Viri:

1. Gavazzoni Dias MFR. An Bras Dermatol. 2013; 88(5): 764-74.
2. Arneen M. Clinics in Dermatology 2010; 28: 197-201.
3. Newton GD & Popovich HG. Fungal skin infection. In: Krinsky DL, et al. eds. Handbook of Nonprescription Drugs. 7th ed. Washington DC: American Pharm Association; page 756, 2012.
4. Shemer A. Dermatology Therapy 2012; 25: 582-593.
5. Shevira I in sod. Microb Pathog. 2010 Feb; 48(2): 91-96.
6. Honneel K in sod. University Gent, Poster at EADV Congress, Lisbon, 2007.
7. Ferreira-Nozawa, Medical Mycology 2006; 44: 641-645.
8. Del Rosso JQ & Kirick LH. J Drugs Dermatol. 2013; 12 (Suppl 1): s165-s171.

[www.lek.si](http://www.lek.si)

Lek farmacevtska družba d.d.,  
Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija  
SI1402179740, informacija pripravljena februar 2014. €€1639



član skupine Sandoz

**SKRBJAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA EXODERIL® 10 mg/g krema**  
**KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA:** 1 g kreme vsebuje 10 mg naftifinjevega klorida, kar ustreza 5,9 mg naftifina. Pomožne snovi: cetilalkohola (40 mg/1 g kreme), 40 stearilalkohola (40 mg/1 g kreme), benzilalkohol (E5109), natrijev hidroksid (E524), sorbitan stearat (E491), cetilpalmitat, polisorbitat 60 (E435), izopropilmiristat, prečiščena voda. **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Zdravilo Exoderil® se uporablja pri odraslih za lokalno zdravljenje naslednjih glivičnih okužb kože in nohtnih gub, ki jih povzročajo dermatofiti, kot so *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* in *Epidermophyton floccosum*: tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis (interdigitalne okužbe kože na nogi). **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Bolnik, starejši od 18 let, nanese tanek sloj kreme enkrat na dan na očisto, osušeno, prizadeto mesto in njegovo okolico z nežnim vtiranjem. Bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter in starejšim prilagoditven odmerka ni potrebna. Bolniki morajo obvestiti zdravnika, če se znaki bolezni poslabšajo ali se ne izboljšajo v 2 tednih zdravljenja. Za zdravljenje glivičnih okužb kože (7. stopnja in 7. črna) uporabljamo zdravilo 2 do 4 tedna, za zdravljenje glivičnih okužb stopal (7. pedis) pa 4 do 6 tednov. Običajno nastopi izboljšanje v prvih sedmih dneh uporabe zdravila. Da se prepreči ponovni pojav okužbe, je pomembno, da bolnik nadaljuje zdravljenje še dva tedna po tem, ko izgine vsi bolezenski znaki. Samo za dermalno uporabo. Kremo se nanese na temeljito umrto in posušeno prizadeto mesto. Dela kože, na katero se nanese kremo, se ne sme poviti ali kako drugače prkriti, razen po posvetu z zdravnikom. Kremo ne sme priti v stik z očmi in sluznicami. Po vsaki uporabi kreme svetujemo temeljito umivanje rok. Da se izognemo infekcijam in ponovitvam, je potrebno bolnike poučiti o osnovnih higienskih ukrepih. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost za naftifin ali kateri koli pomožni snov. **POSEBNA OPOMBLA IN PREDVIDILNOSTI UKREPI:** Zdravilo Exoderil® ne sme priti v stik z očmi in sluznicami. Če pride krema v stik s stikom, jih je treba temeljito sprati s tekočo vodo. Catini in staidalkohol lahko povzročita lokalne kožne reakcije (tipe kontaktne dermatitise). **MESESOJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBILNE INTERAKCIJE:** Ni znano. **SKLADNOST:** Medsebojnega delovanja niso izvedli. **NEŽELNI UČINKI:** Pogosti: lokalno draženje, rdečost in pordelost kože, srbenje in pekoč občutek. Neželeni učinki so reverzibilni, zato prikinitev zdravljenja običajno ni potrebno. V številni so opisani posamezni primeri alergijskega kontaktnega dermatitisa. **OPREMA:** Skatla z aluminijasto tubo s plastično zaporko s 15 g ali 30 g kreme. **NAČIN IN REŽIM PREDPISOVANJA TER UZDAJE ZDRAVILA:** Izdelek zdravila je brez recepta v lekarnah. **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM:** Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija. **INFORMACIJA PRIPRAVLJENA:** februar 2014 (Ref - 24, 10, 2013).

Pred uporabo izdelka ali izdajanjem zdravila prosimo prebrati celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila Exoderil®, ki je na voljo na [www.lek.si/](http://www.lek.si/) vademekum in pri imetniku dovoljenja za promet z zdravilom Lek d.d.

