

# FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 1

OSREDNJA TEMA:  
SRČNOŽILNE BOLEZNI





ODGOVORNI UREDNIK:  
Borut Štrukelj

GOSTUJOČI ODGOVORNI UREDNIK:  
Aleš Mrhar

GLAVNA UREDNICA:  
Petra Slanc Može

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

IZDAJATELJSKI SVET:  
Miroslava Abazovič  
Mitja Kos  
Polonca Fiala  
Katja Razinger  
Sonja Rupret  
Tanja Šegula  
Anamarija Zega

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

*Kot se spodobi, je prva številka Farmacevtskega vestnika pomladno predružačena. Poleg nekoliko drugačne oblike in barv je tudi vsebina bolj pestra. Novice iz sveta farmacije smo razširili še na povzetke izbranih znanstvenih in strokovnih člankov in vam tako približali nekaj najbolj svežih dognanj v farmacevtski vedi. Prav tako uvajamo rubriko tematskih znanstvenih preglednih člankov. Tako prinaša prva številka Farmacevtskega vestnika v letu 2013 prispevke, katerih vsebine bodo predstavljene na 3. Simpoziju Sekcije kliničnih farmacevtov SFD aprila 2013 z naslovom »Srčnožilne bolezni«. Prispevki so razdeljeni v tri sklope: prvi sklop predstavlja najpomembnejše srčnožilne bolezni kot so arterijska hipertenzija, srčno popuščanje, atrijska fibrilacija in tromboza s poudarkom na zdravljenju teh bolezni z zdravili. Drugi sklop prispevkov predstavljajo klinični primeri, tretji sklop pa prinaša prispevke ne temo nefarmakoloških pristopov k obravnavi srčnožilnih bolezni.*

*Problem srčnožilnih bolezni je velik, zato je potrebno v zdravstvenem sistemu poiskati vse vire, ki lahko doprinesejo k zmanjšanju obolevnosti, hospitalizacije, smrtnosti in tudi stroškov, vezanih na prepoznavanje in zdravljenje teh bolezni. Farmacevtska stroka se zaveda, da razpolaga z močnim strokovnim potencialom, ki je sposoben predlagati rešitve, ki prinašajo večje koristi za bolnike in zdravstveni sistem, seveda ob primerni umestitvi v zdravstveni tim na vseh treh nivojih zdravstvenega sistema.*

*Avtorji prispevkov so tudi tokrat specialisti oz. specializanti klinične farmacije, ki delajo kot lekarniški ali bolnišnični farmacevti, imajo dostop do bolnikov in njihovih zdravil, na sekundarnem oz. terciarnem nivoju tudi do njihove popolne dokumentacije, so vključeni v zdravstvene time in v izvirnem ambulantnem oz. bolnišničnem okolju prepoznavajo in rešujejo farmakoterapevtske probleme. Zato je tudi večina prispevkov problemsko orientiranih z nakazanimi rešitvami, kar predstavlja dragoceno čtivo za vse farmacevte, ki delajo v zdravstvenem sistemu.*

*Pričujoča številka Farmacevtskega vestnika predstavlja s svojimi vsebinami in novo oblikovno zasnovo kvaliteten preskok pri podajanju za stroko relevantnih vsebin, zato pričakujeva uspešno implementacijo pridobljenih znanj, pa tudi kritične odzive in predloge za izboljšanje.*

prof. dr. Aleš Mrhar  
Gostujoči urednik

prof.dr. Borut Štrukelj  
Odgovorni urednik



## VSEBINA / CONTENT

### PREGLEDNI TEMATSKI ZNANSTVENI ČLANKI – THEMATIC REVIEW SCIENTIFIC ARTICLES

- 3 Valerija Vukan:  
Arterijska hipertenzija; primerjava sartanov in zaviralcev ACE / *Arterial hypertension; comparison of ACE inhibitors and sartans*
- 11 Katja Trobec:  
Kronično srčno popuščanje - vidik farmacevta / *Chronic heart failure - a pharmacist's view*
- 18 Matej Dobravc Verbič:  
Atrijska fibrilacija in antitrombotiki / *Atrial fibrillation and antithrombotic therapy*
- 25 Maja Petre: Predstavitev novih raziskav in odobrenih indikacij pri novih peroralnih antikoagulantih / *Latest clinical trials and approved indications of new oral anticoagulants*
- 33 Igor Locatelli:  
Časovni potek resnih neželenih učinkov verapamila / *Time course of serious adverse effects of verapamil*
- 39 Jurij Fürst, Vita Samaluk:  
Predpisovanje zdravil za srčnožilne bolezni v Sloveniji / *Prescribing of cardiovascular drugs in Slovenia*
- 44 Meta Milovanovič: Farmacevtska skrb pri hipertenziji; vloga kliničnega farmacevta v zunanji lekarni / *Pharmaceutical care in hypertension management; role of clinical pharmacist in community pharmacy*
- 51 Vesna Farič Tuš: Farmacevt in merilniki krvnega tlaka / *Pharmacist and non-invasive blood pressure monitoring devices*

### PREGLEDNI ZNANSTVENI ČLANKI – REVIEW SCIENTIFIC ARTICLES

- 57 Anja Fic, Lucija Peterlin Mašič, Marija Sollner Dolenc:  
Biološki označevalci in njihova uporaba pri razvoju in zagotavljanju varnosti zdravil / *Biomarkers and their use in drug safety assessment*

### PRIMERI IZ PRAKSE - CASE REPORTS

- 64 Maja Jošt: Posebnosti pri zaviralcih adrenergičnih receptorjev  $\beta$  / *Considerations regarding the use of  $\beta$  blockers*
- 66 Matej Štuhec: S klozapinom povzročena agranulocitoza / *Clozapine-induced agranulocytosis*
- 68 Alenka Helena Jagodic Vilfan: Samoprilagajanje srčnožilne terapije / *Medication self-adjustment in cardiovascular treatment*
- 71 Sandra Pehan: Brezšivna skrb pri srčnožilnih bolnikih / *Seamless care in cardiovascular patients*

### 74 PREBRALI SMO ZA VAS - SHORT PHARMA NEWS

### 78 NOVI DOKTORJI ZNANOSTI - NEW DOCTORS OF SCIENCE

### 84 NAVODILA ZA AVTORJE

# ARTERIJSKA HIPERTENZIJA; PRIMERJAVA ZAVIRALCEV ACE IN SARTANOV ARTERIAL HYPERTENSION; COMPARISON OF ACE INHIBITORS AND SARTANS

AVTOR / AUTHOR:

Valerija Vukan, mag. farm.

Splošna bolnišnica Murska Sobota,  
Ulica dr. Vrbnjaka 6, 9000 Murska Sobota

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: valerija.vukan@sb-ms.si

## POVZETEK

Arterijska hipertenzija predstavlja pomemben dejavnik tveganja za razvoj srčno-žilnih bolezni. Za zdravljenje arterijske hipertenzije se med drugim uporabljajo modulatorji renin-angiotenzinskega sistema. Pri posebnih skupinah bolnikov imajo dodatne koristi kot je le zniževanje krvnega tlaka. V prispevku je predstavljena primerjava zaviralcev angiotenzin pretvarjajočega encima in sartanov glede na njihovo delovanje, neželene učinke ter terapevtske indikacije.

## KLJUČNE BESEDE:

arterijska hipertenzija, zaviralci angiotenzin pretvarjajočega encima, antagonist angiotenzina II, sartani

## ABSTRACT

Arterial hypertension is a major risk factor for development of cardiovascular disease. Modulators of the renin-angiotensin system are one of many drug for hypertension treatment. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists have an additional benefit beyond just the blood pressure lowering effect. This review presents the comparison of angiotensin converting enzyme inhibitors and sartans according to their action, side effects and therapeutic indications.

## KEYWORDS:

arterial hypertension, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor II antagonists, sartans

## 1 ARTERIJSKA HIPERTENZIJA

Srčno-žilne bolezni predstavljajo glavni vzrok smrti v razvitem svetu. Pomemben dejavnik tveganja za njihov razvoj pa je visoki krvni tlak.

Arterijska hipertenzija je po definiciji krvni tlak  $\geq 140/90$  mmHg. Ciljni krvni tlak je pri bolnikih z velikim tveganjem za srčno-žilne dogodke, postavljen še nižje in sicer pod 130/80 mmHg (1). Z zniževanjem krvnega tlaka je mogoče pomembno zmanjšati pojav možganske kapi, srčne kapi in srčnega popuščanja. Ciljni sistolični tlak je predvsem pri starejših bolnikih težko doseči. Začetno zdravljenje visokega tlaka je sestavljeno iz nefarmakoloških

ukrepov, kot sta omejevanje soli v prehrani in hujšanje pri debelih bolnikih. Sledi zdravljenje arterijske hipertenzije z zdravili. Z upoštevanjem komorbidnosti bolnika sta za doseganje arbitražno določenih ciljnih vrednosti krvnega tlaka potrebna tako individualen pristop kot tudi zdravljenje s kombinacijo antihipertenzivnih zdravil. Med prvo izbiro spadajo diuretiki, zaviralci kalcijevih kanalčkov, beta blokatorji ter zaviralci angiotenzin pretvarjajočega encima in antagonisti angiotenzina II (1,2). Omenjena zdravila v splošnem enako učinkovito znižujejo krvni pritisk, vendar imata prav slednji dve skupini dodano vrednost, ki jo bomo omenili v nadaljevanju.

## 2 RENIN-ANGIOTENZINSKI SISTEM

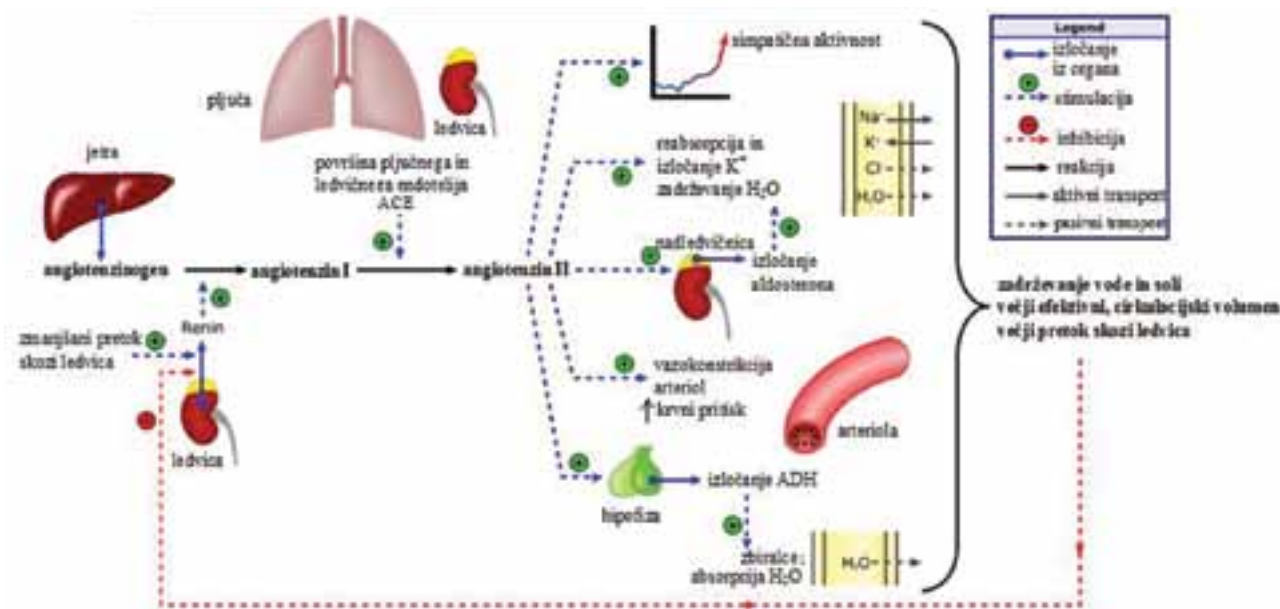
Zaviralci angiotenzin pretvarjajočega encima in antagonisti angiotenzina II se vpletajo v renin-angiotenzinski sistem (RAS). Sistemski stimulus za aktivacijo RAS je padec krvnega tlaka in koncentracije natrijevih ionov v distalnih tubulih ledvic (3). RAS deluje sinergistično s simpatičnim živčevjem.

### ALI STE VEDELI?

- da zaviralci ACE in sartani zavirajo od angiotenzina II povzročeno vazokonstrikcijo, zadrževanje natrija in vode, sproščanje aldosterona ter srčne in žilne hipertrofije;
- da sartani blokirajo RAS bolj specifično kot zaviralci ACE in ne vplivajo na razgradnjo bradikinina.

Iz slike 1 je razvidno, da se ob aktivaciji najprej sprošča proteolitični encim renin, ki razgradi plazemski angiotenzinogen v angiotenzin I. Šele delovanje angiotenzin-pretvarjajočega encima (ACE) tvori močan vazokonstriktorski hormon angiotenzin II. ACE je endogeni encim-eksopeptidaza imenovan tudi kininaza II. Največ ga je v pljučnem ožilju, manj v luminalni membrani endotelijskih celic, glomerulu in drugih organih (3). Glavna naloga angiotenzina II je sproščanje aldosterona in aktivacija Na-K črpalke v distalnem tubulu ledvic, kar rezultira v hipokalemiji in zadrževanju vode (4).

Slika 1: Prikaz renin-angiotenzin-aldosteron sistema, Figure 1: Renin-angiotensine-aldosterone system (povzeto po Aria Rad 2006)



# 3 ZAVIRALCI ANGIOTENZIN- PRETVARJajočEGA ENCI MA IN SARTANI

Delovanje zaviralcev angiotenzin-pretvarjajočega encima (zaviralci ACE) ima za posledico zvečano koncentracijo renina in angiotenzina I v krvi ter zmanjšano koncentracijo angiotenzina II in aldosterona. Zveča pa se tudi koncentracija bradikina, katerega drugače ACE razgradi. Bradikinin povzroči natriurezo, spodbuja vazodilatacijo in sintezo prostaglandinov (1,2).

Poleg angiotenzin pretvarjajočega encima tvorijo angiotenzin II tudi encimi kimaza, tripsin ali katepsin. Kompetitivno zaviranje ACE lahko povzroči povišanje renina in angiotenzina I v takšni meri, da se prvotna blokada obide. Kot odgovor na prej navedena spoznanja so se razvili sartani oz. antagonisti angiotenzina II, ki blokirajo receptor za angiotenzin II, podtip 1 (AT1). Rezultat delovanja zaviralcev ACE in sartanov je zavrt učinek od angiotenzina II povzročene vazokonstrikcije, zadrževanje natrija in vode, sproščanje aldosterona ter srčne in žilne hipertrofije. Zveča se venska kapaciteta in srčni minutni volumen brez refleksne tahikardije ter zmanjša disfunkcija endotelija (3). Sartani blokirajo RAS bolj specifično kot zaviralci ACE, vendar nimajo vpliva na razgradnjo bradikina (6). Ostali učinki angiotenzina II preko AT1 so: zaviranje izločanja renina, povečano izločanje endotelina in vazopresina, aktivacija simpatika, večja miokardna krčljivost, inducirana aritmija. Angiotenzinski AT1 se nahajajo predvsem v žilah. Vsi sartani so visoko selektivni za AT1 receptor, nanj se vežejo nepremostljivo ali kompetitivno, s počasno stopnjo disociacije (7).

## 3.1 LASTNOSTI ZAVIRALCEV ACE

Prvi na tržišču se je pojavil kaptopril. Predstavlja primer razvoja zdravil na osnovi kemičnega poznavanja tarčne molekule ACE. Lastnosti v Sloveniji prisotnih zaviralcev ACE so prikazane v preglednici 1. Kaptopril in lizinopril imata zadostno biološko uporabnost, zato nista predzdravila. Začneta delovati že v eni uri po zaužitju, medtem ko predzdravila delujejo šele po 2 do 6 urah (3). Možne so še razlike med posamezniki zaradi genetskega polimorfizma metaboličnih encimov, interakcij z ostalimi zdravili ter vpliv jetrne okvare. Predzdravila se z jetrnimi estera-zami pretvorijo v aktivne oblike. Nadaljnji metabolizem

aktivnih oblik v jetrih je minimalen. Lizinopril se sploh ne metabolizira (5, 8). Čas delovanja zaviralcev ACE je zaradi vezave na proteine in tkivo daljši kot bi sklepali iz farmakokinetike. Z izjemo kaptoprila je ustrezno odmerjanje enkrat na dan. Razen fozinoprila in trandolaprila se zaviralci ACE dializirajo (9).

Med zaviralci RAS je edino enaprilat v obliki za parenteralno aplikacijo, ki se uporablja pri hipertenzivnih nujnih stanjih.

## 3.2 LASTNOSTI SARTANOV

Prvi prototip ne-peptidnega antagonista angiotenzin II receptorjev je losartan. Kinetični profil različnih sartanov je podoben, hitra absorpcija po peroralni uporabi, hemodinamsko delovanje v nekaj urah in vrh antihipertenzivnega delovanja po 2 do 6 tednih terapije. Izstopata losartan in valsartan, ki imata najkrajši čas delovanja in nekatere študije navajajo, da so sartani z daljšo razpolovno dobo bolj učinkoviti pri zniževanju krvnega tlaka (6). Metaanaliza 43 kliničnih študij pa je pokazala primerljivi 24-urni antihipertenzivni učinek znotraj celotne skupine sartanov (7). Losartan in valsartan se lahko uporabljata tudi pri otrocih starih nad 6 let. Dodana vrednost losartana je njegova urikosurična aktivnost.

Večina predstavnikov sartanov je lipofilnih in se v veliki meri vežejo na plazemske proteine ter se ne dializirajo. Zaradi relativno velikega izločanja sartanov v žolč, se lahko brez korekcije odmerka uporabljajo pri ledvičnem popuščanju (10). Losartan ima aktivne metabolite, kandesartan pa je v obliki estera, ki se že med gastrointestinalno absorpcijo pretvori v aktivno obliko. Pri telmisartanu pride pri ponavljajočem odmerjanju do akumulacije v plazmi. Njegova farmakokinetika ni odvisna od odmerka in presnavlja se samo v jetrih. Ima zaščitno vlogo za ledvica pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa II, saj senzibilizira tkiva za inzulin (13).

# 4 PRIMERJAVA ZAVIRALCEV ACE IN SARTANOV

## 4.1 KLINIČNE INDIKACIJE

Zaviralci ACE in sartani (skupaj zaviralci RAS) so bil prvotno razviti za zdravljenje arterijske hipertenzije. Zdravljenje se začne s počasno titracijo odmerka čez obdobje dveh do štirih tednov. Iz različnih študij je razvidno, da so zaviralci ACE in sartani za zdravljenje arterijske hipertenzije enako učinkoviti kot beta blokatorji, zaviralci kalcijevih kanalčkov in diuretiki (2). V primeru slabega prenašanja zaviralcev ACE zaradi kašlja, se za zniževanje krvnega tlaka uspešno uporabljajo sartani.

Primerjava 92 kliničnih študij je pokazala, da so zaviralci ACE zmerni antihipertenzivi (po šestih tednih se je krvni tlak znižal za 8/5 mmHg). V približno 70% je za zniževanje bil potreben najnižji priporočen odmerek (11).

Kombinacija diuretikov in zaviralcev RAS kot antihipertenzivov je dobrodošla. Diuretiki zmanjšujejo ekstracelularni volumen in s tem aktivirajo RAS, povzročajo hipokaliemijo ter glukozno intoleranco. Dodatek zaviralcev RAS omili njegovo aktivacijo in hipokaliemijo (2). Zaviralci ACE povečajo še inzulinsko odzivnost. Zaviralci RAS imajo ugoden profil neželenih metabolnih učinkov, saj ne vplivajo na nivo lipidov, kalcija ali sečne kisline.

Kombinacija z beta blokatorji nima bistvenih koristi za zniževanje krvnega tlaka, zmanjša pa se verjetnost za srčni infarkt in možgansko kap (2).

Pogosta je tudi sočasna uporaba zaviralcev RAS in zaviralcev kalcijevih kanalčkov. Vpliv na zniževanje krvnega tlaka je aditiven in zaviralci RAS omilijo periferni edem, ki je povezan z uporabo zaviralcev kalcijevih kanalčkov (4). Tudi v kombinaciji treh ali več antihipertenzivnih zdravil so poleg diuretika vedno prisotni zaviralci ACE.

Zaradi ugodnih učinkov zaviranja RAS na celoten srčnožilni sistem imajo zaviralci ACE kot tudi nekateri sartani dodatne farmakoterapevtske indikacije, kot je navedeno v nadaljevanju.

- Zaviralci ACE kot so kaptopril, lizinopril, ramipril,trandolapril in zofenolapril ter valsartan dokazano izboljšajo preživetje bolnikov po srčnem infarktu (13).

- Za kongestivno srčno popuščanje in disfunkcijo levega ventrikla so zaviralci ACE zdravila prvega izbora (14). Številne randomizirane klinične študije in meta analize se potrdile, da se z njihovo uporabo izboljša simptomatika, zmanjša pogostost hospitalizacije, napredovanje bolezni, smrtnost in da se poveča iztisna frakcija srca.
- Zaviralci ACE pri bolnikih s stabilno ishemično boleznijo srca in ohranjeno funkcijo levega ventrikla dokazano zmanjšajo nevarnost za smrt, srčni infarkt in možgansko kap (16). Več študij je bilo narejenih s kaptoprilom in zofenoprilom, ki vsebujeta antioksidativno -SH skupino.
- Zaviralci ACE so pri bolnikih s nediabetično nefropatijo bolj učinkoviti kot ostali antihipertenzivi pri upočasnjevanju napredovanja ledvične disfunkcije, saj zmanjšajo pritisk v glomerularnih kapilarah. Upočasnijo tudi nastop diabetične nefropatije pri bolnikih z mikroalbuminurijo (8). Za zdravljenje hipertenzije pri sladkornih bolnikih se je posebej izkazal ramipril (11). Zadnji klinični podatki randomiziranih študij kažejo, da naj bi imeli sartani podobne učinke kot zaviralci ACE v smislu ledvične zaščite in pojava diabetične nefropatije (17).
- Novejši podatki kažejo korist blokade RAS pri preprečevanju nastanka atrijske fibrilacije (13).

Po mehanizmu delovanja se zaviralci ACE in sartani vpletajo v RAS na različnih mestih. Iz tega lahko sklepamo, da kombinacija teh zdravil popolnoma blokira škodljivi učinek angiotenzina II. Klinične študije niso uspeli pokazati signifikantno korist kombinirane blokade RAS sistema v primerjavi z uporabo samo zaviralcev ACE za prej naštete indikacije (13, 19). Takšna kombinacija ne podaljšuje življenja in ekonomsko ni upravičena, več je sinkop in neželenih učinkov na ledvično funkcijo. Večina takšnih bolnikov nima boljše kvalitete življenja in ne doživi bistvenega izboljšanja simptomov. Kombinirana blokada RAS tudi ni priporočljiva pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Le nekaj študij s kombinacijo kandesartana in zaviralcev ACE podpira potencialno korist od kombinirane terapije pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem (18).

Pri izbiri zaviralca RAS pa je potrebno imeti v mislih dejstvo, da so bili zaviralci ACE razviti kar nekaj let pred sartani in zaradi tega imajo nešteto študij, ki potrjujejo njihovo učinkovitost in vsega tega nekateri predstavniki sartanov (še) nimajo.

## 4.2 NEŽELENI UČINKI

Posebnost kaptoprila in zofenoprila je –SH skupina, ki je odgovorna za določene, neželene učinke, kot so kožni izpuščaji, motnje okusa, nevtropenija in obsežna protei-nurija.

Pri 5 do 20 % bolnikov, ki se zdravijo z zaviralci ACE se lahko pojavi suhi kašelj, ki je posledica kopičenja bradi-kinina v bronhialni sluznici. Ni vezan na odmerek in tržno formulacijo, bolj pogost je pri ženskah in črncih. Kašelj se lahko pojavi v enem tednu in vse do šest mesecev po uvedbi ter izgine v štirih dneh po prenehanju jemanja zaviralcev ACE (3). Kašelj ni zadosten vzrok za prekinit-tev zdravljenja, razen če ga bolnik ne prenaša. Sartani ne povzročajo suhega kašlja, lahko pa se pojavljajo pogo-stejše okužbe zgornjega dihalnega trakta.

Ostali neželeni učinki so direktno vezani na zaviranje RAS in so skupni vsem predstavnikom skupine. Lahko pride do **hipotenzij**, ki je še posebej izražena pri prvih odmerkih pri bolnikih s srčnim popuščanjem, ki se sočasno zdravijo z diuretiki zanke (19).

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem lahko pride tudi do 20% zvišanja serumskega kreatinina in dušičnih retentov (23). **Kratkoročno poslabšanje ledvične funkcije** še ne pomeni dolgoročnega neprenašanja angiotenzinske inhibicije.

**Hiperkaliemija** je pogost zaplet pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem ali diabetesom (9). Sumljivi so bolniki, ki jemljejo nadomestke kalija in soli, litij, diuretike, ki varčujejo s kalijem, beta blokatorje in nesteroidne antirevmatike (NSAR).

Sartani imajo manj neželenih učinkov kot zaviralci ACE in se zaradi dobrega prenašanja lahko uporabljajo tudi v visokih odmerkih. Profil neželeni učinkov sartanov je zelo ugoden in primerljiv s placebom (13).

Absolutna **kontraindikacija** za ponovno uporabo zaviral-cev ACE in/ali sartanov je angionevrotični edem oz. angi-oedem, ki se pojavi le pri 0,2 % bolnikov. Gre za otekanje obraza, ustnic, žrela in/ali jezika. Lahko se pojavi v prvem tednu terapije ali kadar koli pozneje (15). Pojav angioneu-rotičnega edema pri sartanih je bil poročan le izjemoma. Zaviralci ACE in sartane so v prvem trimesečju nosečno-sti ne priporočajo, medtem ko so v 2. in 3. tromesečju kontraindicirani (6). Losartan, valsartan in kandesartan so kontraindicirani pri jetrni okvari (17).

### ALI STE VEDELI?

- da se pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci ACE, lahko v 5 do 20 % pojavi suh kašelj;
- da je neželeni učinek (kašelj) bolj pogost pri ženskah in črncih;
- da sartani ne povzročajo suhega kašlja.

## 4.3 INTERAKCIJE Z ZDRAVILI

Vsi zaviralci ACE in sartani lahko zvišajo serumsko kon-centracijo litija v serumu.

**Hiperkaliemija** pa se lahko pojavi v kombinaciji z diuretiki, ki varčujejo za kalij ali zdravila, ki povečajo količino kalija (npr. heparin), dodatki kalija ali nadomestkov soli s kalijem.

Uporaba NSAR in zaviralcev ACE ter sartanov privede do zmanjšanega antihipertenzivnega učinka.

Sočasna uporaba zaviralcev ACE, sartanov, diuretikov in NSAR lahko poveča tveganje za poslabšanje ledvične funkcije, vključno z možno **akutno ledvično odpovedjo in hiperkaliemijo**, še posebej pri bolnikih z že obstoječim slabim delovanjem ledvic (19).

Telmisartan in vsi zaviralci ACE povečajo nivo digoksina v krvi (32).

Ob sočasnem jemanju zaviralcev ACE in alopurinola, se zveča verjetnost za pojav preobčutljivostne reakcije na alopurinol. Zaviralci ACE zvečajo hipoglikemični učinek inzulina ali oralnih hipoglikemikov (24).

Losartan se presnavlja preko citokromskega izoencima in zato ima največji potencial interakcij. Flukonazol, ki je zaviralec CYP2C9 zmanjša tvorbo aktivnega metabolita losartana za 50% (28).

Dvojno zaviranje RAS z dodatkom zaviralca ACE k anta-gonistu receptorjev za angiotenzin II se lahko uporabi le pri individualno določenih bolnikih, s skrbnim spremlja-njem ledvične funkcije. (28,29,30,31,32)



Preglednica 1: Primerjava zaviralcev ACE (4,6,7,20,21,22,23,24,25,26,27), Table 1: Comparison of ACE inhibitors

SARTANI LASTNOSTI	ENALAPRIL	KAPTOPRIL	FOZINOPRIL	LIZINOPRIL	PERINDOPRIL	RAMIPRIL	TRANDOLAPRIL	ZOFENOPRIL
ODMERKI NA TRŽIŠČU	2,5mg, 5mg, 10mg, 20mg	12,5mg, 25mg, 50mg, 100mg	5mg, 10mg, 20mg	5mg, 10mg, 20mg, 40mg	2mg, 4mg, 8mg	1,25mg, 2,5mg, 5mg, 10mg	0,5mg, 1mg, 2mg, 4 mg	7,5mg, 30mg
KOMBINACIJE	hidroklorotiazid	/	hidroklorotiazid	hidroklorotiazid	indapamid, amlodipin	hidroklorotiazid	verapamil	/
INDIKACIJA	art.hipertenzija, KSP, KV preventiva	art.hipertenzija, KSP, AMI, DN	art.hipertenzija, KSP	art.hipertenzija, AMI, KSP, DN	art.hipertenzija, KSP, stabilna KAB, PMK	art.hipertenzija, KSP, KV preventiva, DN	art.hipertenzija, AMI	art.hipertenzija, AMI
REŽIM ODMERJANJA Δ	zvečer	večkrat na dan(1 uro pred hrano)	zvečer	zvečer	zjutraj/zvečer	zvečer	zvečer	zvečer
SPLOŠNO ODMERJANJE	10-40 mg/dan	25-50 mg 2-3x/dan	10-40 mg/dan	10-40 mg/dan	4-8 mg/dan	2,5-20 mg/dan	2-4 mg/dan	15-30 mg/dan
NAJVEČJI ODMERKI	40mg/dan	150mg 3x/dan	80mg 1x/dan	80mg 1x/dan	16mg 1x/dan	20mg 1x/dan	4mg 1x/dan	60mg/dan (1-2x/dan)
NIZKI ODMERKI *	2,5- 5mg 2x/dan ali 10mg 1x/dan	6,25mg-25mg 3x/dan,	10mg 1x/dan	2,5-5mg 1x/dan	2mg 1x/dan do max. 8mg/dan	1,25mg - 2,5mg max.5mg1x/dan	0,5 mg 1x/dan	7,5mg 1x/dan
EKVIVALENTNI DNEVNI ODMERKI	5 mg	50 mg	10 mg	10 mg	4 mg	2,5 mg	2 mg	7,5 mg
BIOLOŠKA UPORABNOST (VPLIV NA ABSORPCIJO)	60% (hrana ne vpliva)	60-75% (hrana ↓ za 30%)	35% (antacidi ↓)	25-30% (hrana ne vpliva)	65-95% (hrana ↓abs.)	50-60% (hrana ne vpliva)	60-80% (hrana ne vpliva)	80% (hrana ne vpliva)
TRAJANJE DELOVANJA	12-24 ure	6-8ur	24 ure	24 ur	24 ur	24 ur	24 ur	>17 ur
VEZAVA NA PROTEINE •	50-60%	25-30%	95%	zanemarljiva	20%	56%	80%	70%
t <sub>1/2</sub>	11 ur	2-3 ure	14 ur	12 ur	11 ur	13-17 ur	16-24 ur	5-7 ur
PO IZLOČANJU •	94% ledvica	75% ledvica 25% jetra	50% ledvica 50% jetra	100% ledvica (se ne presnavlja)	100% ledvica	100% ledvica	33% ledvica 66% jetra	69% ledvica 26% jetra
PRILAGODITVE GLEDE NA LEDVIČNO FUNKCIJO (CRCL):	<30ml/min (začemo z 2,5mg)	<60ml/min(↓odmerek in ↑interval odmerjanja)	<10ml/min (začemo s 5mg)	30-80ml/min; 5-10mg/dan; <30ml/min; 2,5-5mg/dan	< 30 ml/min 2mg 1x/dan	30-60ml/min; 2,5-5mg/dan 10-30ml/min; 1,25-5mg/dan,	<10ml/min (0,5-2mg/dan)	<45ml/min (1/2 odmerka) bolniki na HD začnejo z 1/4

Kratice: art. - arterijska, KSP – kronično srčno popuščanje, SB – sladkorna bolezen, KV – kardiovaskularna, DN – diabetična nefropatija, AMI – akutni miokardni infarkt, KAB – koronarna arterijska bolezen, PMK – preprečevanje možganske kapi (velja za terc-butilaminijev perindoprilat), HD – hemodializa, t<sub>1/2</sub> - razpolovni čas

\*tržišni bolniki: bolniki, ki prejemajo diuretiki, imajo močno aktivirani RAAS, starejši bolniki, prisotna ledvična okvara

• podatki so za aktivne oblike zaviralcev ACE

Δ obsežne študije so pokazale, da odmerjanje zvečer bistveno vpliva na boljšo 24-uro kontrolo krvnega pritiska in nočni krvni pritisk, ki napoveduje kardiovaskularne zaplete (28)

Preglednica 2: Primerjava sartanov (12,28,29,30,31,32,33), Table 2: Comparison of sartans

LASTNOSTI SARTANI	LOSARTAN	VALSARTAN	IRBESARTAN	KANDESARTAN (CILEKSETILKANDESARTAN)	TELMISARTAN
ODMERKI NA TRŽIŠČU	12,5mg, 25mg, 50mg, 100mg	40mg, 80mg, 160mg, 320mg	75mg, 150mg, 300mg	4mg, 8mg, 16mg, 32mg	20mg, 40mg, 80mg
KOMBINACIJE	hidroklorotiazid	hidroklorotiazid, amlodipin (+ hidroklorotiazid)	hidroklorotiazid	hidroklorotiazid	hidroklorotiazid, amlodipin
INDIKACIJA	art.hipertenzija, art.hipertenzija pri sladkornih bolnikih, kronično srčno popuščanje, ↓tveganje za možgansko kap	art. hipertenzija, po akutnem miokardnem infarktu, kronično srčno popuščanje	art. hipertenzija, ort. hipertenzija pri sladkornih bolnikih	arterijska hipertenzija, kronično srčno popuščanje	art.hipertenzija, preprečevanje srčno-žilnih bolezni
REŽIM ODMERJANJA	zjutraj, s hrano ali brez	zvečer, (hrana ↓absor. za 40%)	ne glede na čas, s hrano ali brez	zjutraj, s hrano ali brez	zvečer (zjutraj), s hrano ali brez
SPLOŠNO ODMERJANJE	50-100mg/dan	80-160 (320)mg/dan	150-300mg/dan	8-16(32)mg/dan	(20) 40-80mg/dan
NAJVEČJI ODMERKI	150mg/dan	320mg/dan	300mg 1x/dan	32mg 1x/dan	80mg 1x/dan
NIZKI ODMERKI*	25mg 1x/dan	80mg 1x/dan	75mg 1x/dan	4mg 1x/dan	40mg 1x/dan
EKVIVALENTNE DNEVNI ODMERKI	50mg	80mg	150mg	16mg	40mg
BIOLOŠKA UPORABNOST	33%	23%	60-80%	40-42%	50%
VEZAVA NA PROTEINE	≥99%	94-97%	96%	99,5%	>99%
$t_{1/2}$	2 oz. 6-9 ur (akt. metabolit)	9 ur	11-15 ur	3,5-4 ure 6-13 ur (akt. metabolit)	>20 ur (24ur)
VD	34L oz. 12L (akt. metabolit)	17 L	53-93L	9L	500L
PRESNOVA	aktivni metabolit ima 20-40- krat večjo aktivnost	minimalno se metabolizira - CYP2C9-en neakt.metabolit	glukoronidna konjugacija, oksidacija preko CYP2C9	izloča se nespremenjen, <20% preko CYP2C9	izloča nespremenjen, min. konjugacija v jetrih
POT IZLOČANJA	35% ledvica 58% jetra	13% ledvica 83% jetra	20% ledvica 80% jetra	33% ledvica 67% jetra	1% ledvica 99% jetra
PRILAGODITVE GLEDE NA LEDVIČNO FUNKCIJO (CRCL)	/	< 10ml/min prevično	/	<15ml/min ni izkušeni, prevično	/

Kratice: art. - arterijska, CrCl - klirens kreatinina,  $t_{1/2}$  - razpolovni čas, VD - volumen distribucije

\*nizki odmerki, ki se uporabljajo pri rizičnih bolnikih: predvsem bolniki z jetrno okvaro, bolniki, ki imajo močno aktivirani RAS, starejši bolniki > 75 let, bolniki na hemodializi



# 5 SKLEP

Zaviralci ACE in sartani so pomembna zdravila pri zdravljenju arterijske hipertenzije. Imajo ugoden profil neželenih učinkov in so metabolno nevtralni, kar je še kako pomembno pri hipertenzivnih bolnikih s pridruženimi boleznimi. Za bolnike je najbolj moteč suhi kašelj, ki se lahko pojavi le pri uporabi zaviralcev ACE. Dodatna prednost večine zaviralcev RAS je ustrezen 24-urni antihipertenziven učinek kljub odmerjanju samo enkrat na dan. Njihovi koristni učinki zajemajo več kot samo znižanje krvnega tlaka. So zdravila izbora pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo in srčnim popuščanjem. Imajo dokazano koristno vlogo je pri hipertenzivnih bolnikih po miokardnem infarktu, s sladkorno boleznijo ter mikroalbuminurijo. Med modulatorji RAS se zaviralci ACE uporabljajo prednostno, sartani pa predstavljajo uspešno alternativo za bolnike, ki zaviralce ACE ne prenašajo. Glede na novejša spoznanja sočasna uporaba zaviralcev ACE in sartanov ni priporočljiva.

# 6 LITERATURA

1. Accetto R, et al. Slovenske smernice za zdravljenje arterijske hipertenzije 2007. *Zrav Vestn* 2008; 77: 349-363
2. Riaz K. *Hypertesion Medication*. Medscape Reference: 20.09.2012; artikel 162339
3. Bicket D P. Using ACE inhibitors appropriately. *American Family Physician*; 1.8.2002: vol.66, number 3
4. Vogel K., Anderson. *Combination Therapy in Hypertension Management*. *US Pharm*. 2012; 37 Generic suppl): 46-50
5. Williams D.A, Lemke T.L.Foye's *Principles of medicinal chemistry*. Fifth ed. Chapter 23: 533-550
6. P.A van Zwieten. *Angiotensin II receptor antagonist*. *Netherlands Heart Journal*: nov.2006; vol 14, Number 11
7. Burnier M. *Angiotenzin II type 1 receptor blockers*, *Circulation*: 2001; 103; 904-912
8. Heran BS, Wong MMY. *ACE inhibitors for the treatment of high blood pressure*. *Cochrane summeries*: 7.10.2009
9. Brown N, Vughan D E. *Antgotenzin-Convertnig Enzyme Inhibitors*. *Departments of Medicine and Pharmacology*, Nashville: 1998
10. Spinler S A, Cziraky M, Miller A E. *ACE inhibitors vs. ARBs: comperison of practice guidelines and treatment selection considerations*. *Formulary journal*: 2006
11. *Consumer Reports*. *Using ACE inhibitors to treat: High blood pressure and heart disease*: 03/2011
12. Vega C P. *How effective are ace inhibitors for hypertension? A best evidence review*. *medscape*: 13.5.2009
13. Smith D H. *Comparison of angiotensin II type 1 receptor antahosnists in the treatment of essential hypertension*. *Drugs*: 2008; 68 (9)
14. Reeder G S. *Angiotensin converting encyme inhibitors and receptor blockers in acute myocardal infarction: clinical trials*. *UpToDate*: mar 16 2012
15. Colucci W S. *ACE inhibitors in heart failure due to systolic dysfunction: Therapeutic use*. *UpToDate*: sep 13, 2012
16. Scow D T, Smith E G. *Combination Therapy with ACE Inhibitors and Angiotensin - Receptor Blockers in Heart Failure*. *Am Fam Physician*: 2003 Nov 1;68(9):1795-1799Saitz R. *ACE inhibitors for patients with ischemic heart disease and preserved ventricular function*. *Journal Watch General Medicien*: *Ann Intern Med* 2009; 151:861
17. Barreras A, Gurk-Turner CH. *Angiotensin II receptor blockers*. *BUMC Proceedings*: 2003; 16; 123-126
18. Stetka B, Bilous R. *Doubling the RAS Blockade: A Bad ALTITUDE*. *Disclosures*: Mar 01, 2013
19. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila: Enap tablete* 07.2011
20. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila: Kaptopril Krka tablete* 07.2010
21. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila: Monopril tablete* 03/2012
22. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila: lru med tablete* 03/2013
23. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila: Prenessa tablete* 03/2013
24. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila: Ampril tablete* 07/2010
25. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila: Gopten tablete* 03/2009
26. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila: Tenzopril tablete* 03/2010
27. Zhu L L, Zhaou Q. *Optimal time to take once-daily oral medication in klinikal practice*. *Internaitonal journal of clinical practice*: 01.2008
28. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila: Cozaar tablete* 04/2012
29. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila: Diovan tablete* 01/2012
30. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila: Iraben tablete* 01/2011
31. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila: Atacand tablete* 06/2012
32. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila: Micardis tablete* 12/2012

# KRONIČNO SRČNO POPUŠČANJE – VIDIK FARMACEVTA CHRONIC HEART FAILURE – A PHARMACIST'S VIEW

AVTOR / AUTHOR:

Katja Trobec, mag. farm.

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

T.: + 386 (0) 4 25 69 552

F: + 386 (0) 4 25 69 162

E-mail: katja.trobec@klinika-golnik.si

## 1 SRČNO POPUŠČANJE

### 1.1 DEFINICIJA SRČNEGA POPUŠČANJA

Srčno popuščanje (SP) je klinični sindrom z bolj ali manj značilnimi simptomi (dispneja ob naporu, paroksizmalna nočna dispneja, ortopneja, utrujenost, zmanjšana telesna zmogljivost, otekanje gležnjev) in znaki (obojestranski bazalni poki nad pljuči, prekomerno polnjene vratne vene, tahikardija, tahipneja, vtisljive otekline nog, hladni udi, povečana jetra), ki so posledica nezadostne oskrbe tkiv s kisikom in zadrževanja tekočine v telesu. Srce zaradi ne-

### POVZETEK

Farmakoterapija kroničnega sistoličnega srčnega popuščanja je usmerjena v olajšanje simptomov in znakov, zmanjšanje števila hospitalizacij ter izboljšanje preživetja. Uporaba zaviralcev angiotenzinske konvertaze (ali antagonistov angiotenzina II), antagonistov adrenergičnih receptorjev beta ter antagonistov mineralokortikoidnih receptorjev bistveno vpliva na potek bolezni in zmanjša umrljivost bolnikov s srčnim popuščanjem. Ključno je čim bolj zgodnje uvajanje teh zdravil in titracija do optimalnih odmerkov. Vloga farmacevta v obravnavi bolnika s srčnim popuščanjem je najbolj učinkovita v sodelovanju znotraj zdravstvenega tima, kjer med drugim spodbuja k uvedbi in titraciji ključnih zdravil, opozarja na kontraindicirana zdravila in spremlja morebiten pojav neželenih učinkov. S svetovanjem bolniku s srčnim popuščanjem pripomore k poznavanju zdravil in razlogov za njihovo jemanje, izboljša vodljivost pri jemanju zdravil, bolniku pomaga prepoznavati neželene učinke zdravil ter spodbuja k izvajanju nefarmakoloških ukrepov.

### KLJUČNE BESEDE:

*srčno popuščanje, farmacevt, farmakoterapija*

### ABSTRACT

Pharmacotherapy of systolic heart failure aims to relieve symptoms and signs, prevent hospital admissions, and improve survival. Inhibitors of angiotensin convertase enzyme (or angiotensin receptor blockers), beta-blockers, and mineralocorticoid receptor antagonist are fundamentally important in modifying the course of systolic heart failure and should at least be considered for initiation and up-titration in every patient. The role of pharmacist in the management of heart failure patients is most pronounced in collaborative-care within multidisciplinary team where he can promote optimization of therapy, prevent the use of contraindicated drugs, monitor adverse drug events etc. Counseling to heart failure patient may improve patient's medication knowledge and adherence to therapy, help to identify and manage drug side effects and promote non-pharmacological therapy.

### KEYWORDS:

*heart failure, pharmacist, pharmacotherapy*

normalne strukture ali funkcije ne uspe zadostiti metaboličnim potrebam tkiv kljub normalnemu pritisku polnjenja oz. mu to uspe le na račun povečanega pritiska polnjenja. Za diagnozo SP so ključnega pomena ultrazvočna preiskava srca (kjer se med drugim določi iztisni delež levega prekata (ang. left ventricular ejection fraction, LVEF)), rentgen prsnega koša, elektrokardiogram in merjenje serumske koncentracije B-natriuretičnega peptida (BNP ali NT-proBNP). Vzroki, ki privedejo do SP, so lahko koronarna bolezen, hipertenzija, kardiomiopatija, aritmije, bolezninski zaklopki in ostalo (1, 2).

## 1.2 PREVALENCA IN KLASIFIKACIJA SRČNEGA POPUŠČANJA

Prevalenca srčnega popuščanja se giblje med 1 – 2% odrasle populacije, v populaciji s starostjo 70 do 80 let pa naraste nad 10%. SP je povezano z visokimi stroški zaradi pogostih hospitalizacij in s preživetjem, ki je krajše kot pri večini malignih obolenj (3, 4). Stopnje srčnega popuščanja lahko klasificiramo glede na simptome, ki kažejo na funkcionalno zmogljivost bolnika, po lestvici ameriškega združenja New York Heart Association (NYHA). NYHA razredi se gibljejo med I (brez simptomov in brez omejitev telesne dejavnosti) do IV (vsaka fizična aktivnost privede do neugodja, simptomi so lahko prisotni že med počitkom) (1, 2).

## 1.3 AKUTNO IN KRONIČNO SRČNO POPUŠČANJE

Akutno SP oz. kardiogeni šok je stanje, ko cirkulacija krvi ne zadosti metaboličnim zahtevam tkiv niti v mirovanju, čeprav so aktivirani vsi kompenzatorni mehanizmi. Boljši izrazi kot akutno SP so »novonastalo« ali »de novo«, če se SP pojavi prvič, ter »prehodno« ali »dekompenzirano« SP, če gre za prehodno poslabšanje že obstoječega stanja. Pri kroničnem srčnem popuščanju cirkulacija krvi zadosti potrebam v mirovanju, bolniki pa postanejo simptomatski med naporom (1).

# 2 FARMAKOTERAPIJA KRONIČNEGA SRČNEGA POPUŠČANJA

Farmakoterapija srčnega popuščanja sledi smernicam evropskega združenja za kardiologijo (ang. European Society of Cardiology, ESC) in je usmerjena v olajšanje simptomov in znakov, zmanjšanje števila hospitalizacij ter izboljšanje preživetja (1, 2). Farmakološka terapija opisana v nadaljevanju prispevka je priporočena samo za bolnike s kroničnim srčnim popuščanjem z zmanjšanim iztisnim deležem levega prekata ( $\leq 35\%$ ) torej s sistoličnim srčnim popuščanjem (1).

Najpomembnejše tri skupine zdravil v terapiji kroničnega SP so zaviralci angiotenzinske konvertaze (ang. ACE inhibitors, ACEI) (ali antagonisti angiotenzina II, ang. angiotensin receptor blocker, ARB), antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (ang. beta blockers, BB) in – pri bolnikih, kjer simptomi kljub dodatku teh dveh zdravil še vedno vztrajajo – antagonisti mineralokortikoidnih receptorjev (aldosterona) (ang. mineralocorticoid receptor antagonist, MRA). Zdravljenje z ACEI in BB je potrebno začeti čim prej po postavljeni diagnozi SP. ACEI imajo zmeren učinek na preoblikovanje levega prekata, medtem ko BB vodijo v izboljšanje iztisnega deleža levega prekata. Uvajanje ACEI/ARB in BB začnemo z nizkimi odmerki in počasi titriramo do optimalnega odmerka, navedenega v smernicah (1). Titracija do ciljnih odmerkov je pomembna, saj vpliva na umrljivost in hospitalizacijo bolnikov s SP (5).

## 2.1 ZAVIRALCI ANGIOTENZINSKE KONVERTAZE

Uporaba ACEI je priporočena pri vseh bolnikih z LVEF  $\leq 40\%$  za zmanjšanje števila hospitalizacij in zmanjšanje tveganja za prezgodnjo smrt. Pri bolnikih z NYHA razredom II do IV ACEI izboljšajo funkcijo prekatov, počutje bolnikov, zmanjšajo število hospitalizacij in podaljšajo preživetje (1).

## 2.2 ANTAGONISTI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV BETA

BB je priporočen kot dodatek ACEI (ali ARB) za vse bolnike s simptomatskim SP in LVEF  $\leq 40\%$ . BB imajo enako vlogo kot ACEI (zmanjšajo število hospitalizacij in tveganje za prezgodnjo smrt, izboljšajo funkcijo preka-

tov, počutje bolnikov) (1). Uvedbo BB začnemo čim prej, vendar morajo biti bolniki ob uvedbi BB klinično stabilni, saj uvedba BB lahko začasno poslabša SP (6). Iz istega razloga jih le s previdnostjo jih uvajamo pri bolnikih, ki so imeli pred kratkim dekompenzacijo SP. Uporaba med samo dekompenzacijo SP naj bi bila varna, čeprav je potrebno včasih znižati odmerke. Med kontraindikacije za uporabo BB spada astma, srčni blok 2. ali 3. stopnje in sinusna bradikardija. BB se uvede počasi, z najnižjim začetnim odmerkom. Na vsaka 2 do 4 tedne se na kontrolnih obiskih odmerke podvoji do optimalnega odmerka. Odmerkov ne višamo ob znakih poslabšanja SP, simptomatski hipotenziji ali ob hudi bradikardiji (utrip < 50 udarcev/minuto) (1).

## 2.3 ANTAGONISTI MINERALOKORTIKOIDNIH RECEPTORJEV (ALDOSTERONA)

Tretja najpomembnejša skupina pri farmakoterapiji kroničnega sistoličnega SP so MRA (spironolakton, eplereon). Čeprav gre za diuretike, njihov glavni namen uporabe ni olajšanje simptomov ampak zmanjšanje števila hospitalizacij in tveganja za prezgodnjo smrt. MRA so priporočeni pri vseh bolnikih NYHA II do IV in iztisnim deležem  $\leq 35\%$ , pri katerih simptomi SP vztrajajo kljub zdravljenju za ACEI (ARB) in BB. Ker lahko povzročijo hiperkaliemijo in poslabšanje ledvične funkcije, se lahko uporabijo samo pri bolnikih z zadostno ledvično funkcijo in normalnimi nivoji kalija. Med kontraindikacije za uporabo MRA spadajo hiperkaliemija, moteno ledvično delovanje (kreatininski očistek pod 30 mL/min) ali anurija, druga zdravila, ki višajo kalij v krvi ter hkratna kombinacija ACEI in ARB. Po uvedbi začetnega odmerka spremljamo elektrolite in ledvično funkcijo ter titriramo do maksimalne tolerirane doze. Med neželene učinke (NU) spadajo že omenjena hiperkaliemija, poslabšanje ledvične funkcije, pa tudi neželeni učinki povezani z antagonističnim delovanjem na androgene receptorje (ginekomastija, amenoreja, impotenca idr.) (1).

Zdravila, navedena v nadaljevanju prispevka, nimajo vpliva na celokupno umrljivost, ampak samo izboljšujejo simptome in/ali zmanjšajo število hospitalizacij.

## 2.4 ANTAGONISTI ANGIOTENZINA II

ARB se lahko uporabijo kot alternativa ACEI ali MRA, pri bolnikih, ki slabo prenašajo katero od teh zdravil. Pri bolnikih z LVEF  $\leq 40\%$ , ki ne tolerirajo ACEI, se ARB uporabijo za zmanjšanje števila hospitalizacij in tveganja za prezgodnjo smrt (bolnik mora sočasno prejemati tudi BB in MRA). Bolnikih z LVEF  $\leq 40\%$  in vztrajajočimi simptomi, ki že prejemajo ACEI in BB in ne tolerirajo MRA, uporabimo ARB za zmanjšanje števila hospitalizacij. Nikoli ne uporabljamo hkratne kombinacije ACEI, ARB in MRA zaradi tveganja za hiperkaliemijo in poslabšanje ledvične funkcije (1).

## 2.5. DIURETIKI (DIURETIKI ZANKE IN TIAZIDNI DIURETIKI)

Diuretiki se uporabljajo pri bolnikih s kliničnimi znaki kongestije. Pomagajo zmanjšati simptome kongestije v pljučnih in sistemskih venah in izboljšati fizično zmogljivost. Ker povzročijo aktivacijo renin-angiotenzin-aldosteroonskega sistema se morajo uporabljati v kombinaciji z ACEI oz. ARB. Najpogosteje se uporabljajo diuretiki zanke (furosemid, torasemid) ali tiazidni diuretiki; oboji namreč pospešujejo izločanje kalija, kar je v kombinaciji z ACEI/ARB in MRA koristno. Diuretiki zanke povzročijo krajšo in bolj intenzivno diurezo, tiazidi pa daljšo in manj intenzivno. Lahko se uporabijo tudi kombinacije obeh. Potrebno je spremljati serumske koncentracije elektrolitov (natrij, kalij) ter kreatinina. Z vsakodnevnim tehtanjem lahko bolnik spremlja spremembe v zadrževanju tekočine v telesu in si ob ustrezni podučeni tudi sam prilagaja odmerke diuretika (1).

## 2.6 IVABRADIN IN DIGOKSIN

Ivabradin in digoksin se lahko uporabita kot alternativa BB (če bolnik ne tolerira BB) ali kot dodatek terapiji z BB, ACEI (ARB) in MRA, če simptomi SP še vedno vztrajajo. Oba zmanjšata tveganje za hospitalizacijo zaradi SP. Ivabradin se uporabi pri bolnikih v sinusnem ritmu s frekvenco nad 70 udarcev/minuto, digoksin pa pri bolnikih v sinusnem ritmu z nižjo frekvenco. Digoksin se lahko uporabi tudi pri bolnikih s SP in AF za zniževanje frekvenca (v kombinaciji z BB ali kot alternativa BB) (1).

## 3 ZDRAVILA, ODSVETOVANA PRI BOLNIKI S SRČNIM POPUŠČANJEM

Pri bolnikih s SP nekatera zdravila lahko povzročijo poslabšanje stanja in so zato odsvetovana (1).

- Sladkorna bolezen: pri zdravljenju bolnikov s pridruženno sladkorno boleznijo se velja izogibati tiazolidindionom oz. glitazonom, saj naj bi privedli do zadrževanja vode v telesu, do poslabšanja SP in povečanega tveganja za SP hospitalizacijo (7).
- Arterijska hipertenzija: izogibamo se zdravilom iz skupine kalcijevih antagonistov (z izjemo amlodipina in felodipina), saj imajo negativni inotropni učinek in lahko povzročijo poslabšanje SP. Enako velja za verapamil in diltiazem. Odsvetovan je tudi moksonidin (poveča umrljivost) in antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa, ki lahko povzročijo nevrohormonsko aktivacijo, zadrževanje vode in poslabšanje SP.
- Hiperplazija prostate: tudi pri zdravljenju hiperplazije prostate se izognemo antagonistom adrenergičnih receptorjev alfa in raje uporabimo 5-alfa reduktazne inhibitorje.
- Protivnetno/protibolečinsko zdravljenje: uporaba NSAID in COX-2 inhibitorjev povzroči zadrževanje natrija in vode ter lahko vodi do poslabšanja ledvične funkcije in SP.
- Rak: pri onkoloških bolnikih je potrebno biti previden pri uporabi kardiotoksične terapije (doksorubicin, trastuzumab) in redno spremljati srčno funkcijo.
- Astma, KOPB: pri bolnikih s pridruženo astmo so BB kontraindicirani, pri KOPB in SP pa se raje odločimo za selektivne antagoniste beta-1 adrenergičnih receptorjev: bisoprolol, metoprolol, nebivolol. Glukokortikoidi povzročajo zadrževanje natrija in vode, kar pa naj ne bi bil problem pri inhalacijskih oblikah.
- Depresija: uporaba inhibitorjev privzema serotonina (SSRI) naj bi bila varna, triciklični antidepresivi pa lahko povzročajo hipotenzijo, poslabšanje SP in aritmije.

### ALI STE VEDELI?

Vloga farmacevta pri obravnavi bolnika s srčnim popuščanjem je najbolj izrazita v sodelovanju znotraj multidisciplinarnega tima.

## 4 VLOGA FARMACEVTA PRI SRČNEM POPUŠČANJU

Vlogo svetovanja farmacevta bolniku s SP je preučevalo že veliko študij, ki so pokazale nasprotujoče si rezultate. Veliko manjših študij (8 – 15) je pokazalo značilen vpliv intervencije farmacevta na različne klinične in ekonomske izide, nekatere pa niso potrdile tega vpliva (16, 17). Študija iz leta 2012, ki je bila izvedena na večjem vzorcu bolnikov, ni dokazala učinka svetovanja farmacevta pri bolnikih s SP na umrljivost in število hospitalizacij (18). Kot razloge za neuspeh avtorji navajajo relativno velik delež vključenih bolnikov, ki so že prejeli ACEI/ARB in BB, in torej ozko okno za uvajanje in titriranje zdravil; ter relativno malo dogodkov zaradi poslabšanja SP.

Študije so med sabo težko primerljive. Bistvena razlika je v ciljih, ki so jih študije raziskovale, saj so nekatere beležile preživetje in število hospitalizacij (11, 13, 16, 18, 19) druge pa vodljivost pri jemanju zdravil, poznavanje zdravil, kakovost življenja, stroškovno učinkovitost in ostalo (12, 20, 21). Študije se razlikujejo tudi v naravi same intervencije (sodelovanje farmacevta v zdravstvenem timu/ samo svetovanje farmacevta bolniku, čas in intenzivnost spremljanja bolnikov) in sami populaciji bolnikov (bolniki, hospitalizirani zaradi SP/stabilni bolniki iz splošnih in kardioloških ambulant).

Kot pomemben faktor pri samih izidih študij se je izkazalo sodelovanje farmacevta z zdravnikom in drugimi člani zdravstvenega tima. Meta-analiza v letu 2008 (22) je pokazala, da intervencija farmacevta zmanjša število hospitalizacij bolnikov s SP, zmanjšanje pa je signifikantno le, če farmacevt sodeluje znotraj multidisciplinarnega tima (zdravnik, medicinska sestra itd.). Podobne zaključke o pomembnosti sodelovanja farmacevta in zdravnika in o uspešnosti takšnih intervencij so izpeljali v pregledu literature Kalisch in sodelavci (23). Tudi nekatere kasnejše študije potrjujejo to opažanje (16, 24). Večji odstotek sprejetih intervencij se doseže pri »proaktivnem« pristopu (sodelovanje pri vizitah, sodelovanje pri procesu predpisovanja in naročanja), kot pri »reaktivnem« pristopu (posredna komunikacija- pisni komentarji brez sodelovanja farmacevta v diskusiji) (25).

Vloga farmacevta pri bolnikih s srčnim popuščanjem obsega več področij (26). Farmacevt v zdravstvenem timu lahko izboljša pogostost uvajanja relevantne terapije pri

Preglednica 1: Povzetek glavnih informacij o zdravilih pri svetovanju bolniku s srčnim popuščanjem (1)

Table 1: Medication information for heart failure patient counselling

	NAMEN ZDRAVLJENJA	NEŽELENI UČINKI	NASVETI BOLNIKU
ACEI (ARB)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• izboljša simptome SP in zmogljivost,</li> <li>• zmanjša tveganje za SP hospitalizacijo,</li> <li>• zmanjša umrljivost</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• simptomatska hipotenzija</li> <li>• kašelj</li> <li>• poslabšanje ledvične funkcije</li> <li>• hiperkaliemija</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• razložiti namen zdravljenja</li> <li>• simptomi se bodo izboljšali v nekaj tednih ali mesecih po začetku zdravljenja</li> <li>• pozornost na morebitne NU (vrtočlavica, simptomatska hipotenzija, kašelj)</li> <li>• izogibanje uporabi NSAR brez recepta in pripravkov, ki vsebujejo kalij</li> </ul>
BB	<ul style="list-style-type: none"> <li>• izboljša simptome SP,</li> <li>• zmanjša tveganje za SP hospitalizacijo,</li> <li>• zmanjša umrljivost</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• poslabšanje simptomov ali znakov SP (povečana dispneja, utrujenost, edemi, pridobitev na telesni masi)</li> <li>• bradikardija</li> <li>• simptomatska hipotenzija</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• razložiti namen zdravljenja</li> <li>• simptomi se bodo izboljšali počasi, lahko šele 3 – 6 mesecev po začetku terapije ali kasneje</li> <li>• lahko se pojavi začasno poslabšanje simptomov SP ob začetku terapije ali ob povišanju odmerka; dolgoročno BB izboljšajo simptome</li> <li>• spodbuditi bolnika, da poroča o poslabšanju simptomov in naj ne preneha jemati BB brez posveta z zdravnikom</li> <li>• dnevno spremljanje telesne mase za ugotavljanje poslabšanja stanja</li> </ul>
MRA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• izboljša simptome SP,</li> <li>• zmanjša tveganje za SP hospitalizacijo,</li> <li>• zmanjša umrljivost</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• poslabšanje ledvične funkcije</li> <li>• hiperkaliemija</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• razložiti namen zdravljenja z MRA</li> <li>• izboljšanje simptomov se pojavi po nekaj tednih ali nekaj mesecih jemanja</li> <li>• izogibanje uporabe NSAR brez recepta in pripravkov, ki vsebujejo kalij</li> <li>• pri spironolaktonu je možen pojav povečanja občutljivosti prsnih bradavic na dotik ter ginekomastije (zamenjava z eplerenonom)</li> </ul>
DIURETIKI (diuretiki zanke, tiazidni diuretiki)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• olajša dispnejo in edeme pri bolnikih s simptomi in znaki kongestije</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• simptomatska hipotenzija</li> <li>• hipokaliemija, hipomagnezemija, hiponatremija</li> <li>• hiperurikemija, protin</li> <li>• dehidracija</li> <li>• poslabšanje ledvične funkcije</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• razložiti namen zdravljenja z diuretiki</li> <li>• simptomi se izboljšajo hitro (v nekaj dneh) po začetku zdravljenja</li> <li>• spodbuditi bolnika, da poroča o NU (npr. žeja, simptomatska hipotenzija)</li> <li>• izogibanje uporabi NSAR brez recepta</li> <li>• redno tehtanje za oceno zadrževanja tekočine v telesu; bolnike se lahko nauči, da si sami prilagajajo odmerke diuretika (glede na simptome, znake in spremembe v telesni masi)</li> <li>• odmerek diuretika je potrebno zmanjšati v primeru večje izgube tekočine (npr. bruhanje, driska,...)</li> </ul>

ACEI = zaviralci angiotenzinske konvertaze, ARB = antagonisti angiotenzina II, BB = antagonisti na adrenergičnih receptorjih beta, MRA = antagonisti mineralokortikoidnih receptorjev (aldosterona), SP = srčno popuščanje, NU = neželeni učinki, NSAR = nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila

bolniku s SP in spodbuja k titraciji zdravil do optimalnih odmerkov. Medtem ko je pogostost predpisovanja ACEI/ARB pri bolnikih s SP kar visoka (85% bolnikov s SP prejema ACEI ali ARB ali kombinacijo), je pogostost predpisovanja BB in MRA nizka (60% bolnikov s SP prejema BB, le 5% pa MRA) (18). Še nižji je odstotek bolnikov, ki dosejajo tarčne odmerke teh zdravil (60% bolnikov pre-

jema tarčne odmerke ACEI, le okoli 20% bolnikov pa prejema tarčne odmerke ARB in BB) (18). Študija izvedena pred leti je tudi v slovenskem prostoru pokazala potrebo po bolj pogostem predpisovanju in ACEI, BB in MRA pri hospitaliziranih bolnikih s SP (27). Zaradi pogostih hospitalizacij bolnikov s SP je zelo pomembna tudi vloga zagotavljanja brezšivne oskrbe z zdravili. Klinično pomembne



napake, povezane z zdravili, so bile identificirane pri polovici bolnikov po odpustu iz bolnišnice zaradi akutnega koronarnega sindroma ali akutnega poslabšanja SP, čeprav intervencija farmacevta te pogostosti ni signifikantno zmanjšala (17).

Na področju svetovanja bolniku s SP farmacevt lahko izboljša bolnikovo znanje o zdravilih. Poznavanje zdravil in razumevanje razlogov za njihovo jemanje dokazano izboljšuje vodljivost pri jemanju zdravil bolnika s SP (20). Bolniku lahko pomaga prepoznavati neželene učinke zdravil in ga spodbuja, da o njih poroča zdravniku. Tudi svetovanje o nefarmakoloških ukrepih (vsakodnevno tehtanje za ugotavljanje morebitnega zadrževanja tekočine v telesu, omejitev uživanja tekočine in soli, zmerna telesna aktivnost, ukinitvev kajenja, omejitev alkohola, itd.) predstavlja pomemben del obravnave bolnika s SP.

## 5 SKLEP

Farmakoterapija SP je usmerjena v lajšanje simptomov in znakov, zmanjšanje števila hospitalizacij in izboljšanje preživetja. Medtem ko diuretiki služijo predvsem za olajšanje simptomov, ki so posledica kongestije, ACEI/ARB, BB in MRA bistveno vplivajo na potek bolezni in zmanjšajo umrljivost bolnikov s srčnim popuščanjem, zato se je potrebno zavedati pomembnosti njihovega uvajanja in titracije do optimalnih odmerkov. Pri zdravljenju pridruženih bolezni je dobro poznati in se izogibati zdravilom, ki pri bolniku s SP lahko povzročijo poslabšanje stanja. Vloga farmacevta pri obravnavi bolnika s srčnim popuščanjem vključuje tako sodelovanje v zdravstvenem timu (svetovanje o uvajanju in titraciji ključnih zdravil, ukinitvi zdravil, ki predstavljajo tveganje pri bolniku s SP, spremljanje NU), kot tudi svetovanje bolniku o pravilni uporabi zdravil, namenu jemanja posameznih zdravil, možnih neželenih učinkih in nefarmakoloških ukrepih.

## 6 LITERATURA

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33(14):1787-847.
2. Vrtovec B, Poglajen G. Sodobni načini zdravljenja srčnega popuščanja. *Zdrav Vestn* 2011;80: 302–15.
3. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, et al. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3(3):315-22.
4. Stewart S, Ekman I, Ekman T, et al. Population impact of heart failure and the most common forms of cancer: a study of 1 162 309 hospital cases in Sweden (1988 to 2004). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3(6):573-80.
5. Thomas S, Geltman E. What is the optimal angiotensin-converting enzyme inhibitor dose in heart failure? *Congest Heart Fail* 2006;12(4):213-8.
6. Fonarow GC. When to initiate beta-blockers in heart failure: is it ever too early? *Curr Heart Fail Rep* 2005;2(2):94-9.
7. Hernandez AV, Usmani A, Rajamanickam A, et al. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011;11(2):115-28.
8. Luzier AB, Forrest A, Feuerstein SG, et al. Containment of heart failure hospitalizations and cost by angiotensin-converting enzyme inhibitor dosage optimization. *Am J Cardiol* 2000;86(5):519-23.
9. López Cabezas C, Falces, Salvador C, et al. Randomized clinical trial of a postdischarge pharmaceutical care program vs regular follow-up in patients with heart failure. *Farm Hosp* 2006;30(6):328-42.
10. Eggink RN, Lenderink AW, Widdershoven JW, et al. The effect of a clinical pharmacist discharge service on medication discrepancies in patients with heart failure. *Pharm World Sci* 2010;32(6):759-66.
11. Gattis WA, Hasselblad V, Whellan DJ, et al. Reduction in heart failure events by the addition of a clinical pharmacist to the heart failure management team: results of the Pharmacist in Heart Failure Assessment Recommendation and Monitoring (PHARM) Study. *Arch Intern Med* 1999;159(16):1939-45.
12. Sadik A, Yousif M, McElnay JC. Pharmaceutical care of patients with heart failure. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60(2):183-93.
13. Stewart S, Pearson S, Horowitz JD. Effects of a home-based intervention among patients with congestive heart failure discharged from acute hospital care. *Arch Intern Med* 1998;158(10):1067-72.
14. Tsuyuki RT, Fradette M, Johnson JA, et al. A multicenter disease management program for hospitalized patients with heart failure. *J Card Fail* 2004;10(6):473-80.
15. Jain A, Mills P, Nunn LM, et al. Success of a multidisciplinary heart failure clinic for initiation and up-titration of key therapeutic agents. *Eur J Heart Fail* 2005;7(3):405-10.
16. Barker A, Barlis P, Berlowitz D, et al. Pharmacist directed home medication reviews in patients with chronic heart failure: a randomised clinical trial. *Int J Cardiol* 2012;159(2):139-43.



17. Kripalani S, Rounie CL, Dalal AK, et al.; *PILL-CVD (Pharmacist Intervention for Low Literacy in Cardiovascular Disease) Study Group*. Effect of a pharmacist intervention on clinically important medication errors after hospital discharge: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012;157(1):1-10.
18. Lowrie R, Mair FS, Greenlaw N, et al.; *Heart Failure Optimal Outcomes from Pharmacy Study (HOOPS) Investigators*. Pharmacist intervention in primary care to improve outcomes in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Eur Heart J* 2012;33(3):314-24.
19. Triller DM, Hamilton RA. Effect of pharmaceutical care services on outcomes for home care patients with heart failure. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64(21):2244-9.
20. Noureldin M, Plake KS, Morrow DG, et al. Effect of health literacy on drug adherence in patients with heart failure. *Pharmacotherapy* 2012;32(9):819-26.
21. Goodyer LI, Miskelly F, Milligan P. Does encouraging good compliance improve patients' clinical condition in heart failure? *Br J Clin Pract* 1995;49(4):173-6.
22. Koshman SL, Charrois TL, Simpson SH, et al. Pharmacist care of patients with heart failure: a systematic review of randomized trials. *Arch Intern Med* 2008;168(7):687-94.
23. Kalisch LM, Roughead EE, Gilbert AL. Improving heart failure outcomes with pharmacist-physician collaboration: how close are we? *Future Cardiol* 2010;6(2):255-68.
24. Roughead EE, Barratt JD, Ramsay E, et al. The effectiveness of collaborative medicine reviews in delaying time to next hospitalization for patients with heart failure in the practice setting: results of a cohort study. *Circ Heart Fail* 2009;2(5):424-8.
25. Viktil KK, Blix HS. The impact of clinical pharmacists on drug-related problems and clinical outcomes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008;102(3):275-80.
26. Murray MD. Implementing pharmacy practice research programs for the management of heart failure. *Pharm World Sci* 2010;32(5):546-8.
27. Keber I, Lainščak M, Horvat A, Dobovišek J. Obravnava bolnikov s srčnim popuščanjem v splošni in univerzitetni bolnišnici v letu 1997. *Zdrav Vestn* 2003; 72: 135-40.

# ATRIJSKA FIBRILACIJA IN ANTI-TROMBOTIKI

## ATRIAL FIBRILLATION AND ANTITHROMBOTIC THERAPY

AVTOR / AUTHOR:

Matej Dobravc Verbič, mag. farm.

*Univerzitetni klinični center Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: matej.dobravcverbic@kclj.si

### POVZETEK

Atrijska fibrilacija je ob določenih pridruženih boleznih povezana z visokim tveganjem za tromboembolizme. Zato je v večini primerov potreben predpis antikoagulantne terapije. Za izbiro ustreznega zdravljenja se odločamo na podlagi ocene tveganja za možgansko kap in tveganja za krvavitve pri posameznem bolniku. Pri tem so nam lahko v pomoč točkovniki, kot sta CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc in HAS-BLED.

### KLJUČNE BESEDE:

*atrijska fibrilacija, antitrombotično zdravljenje, antikoagulantno zdravljenje, možganska kap, krvavitve*

### ABSTRACT

Patients with atrial fibrillation have high risk of thromboembolisms. Therefore, anticoagulation is required in most of the cases. Choice for appropriate treatment is based on the assessment of risk of stroke and risk of bleeding in individual patient. Risk schemes, such as CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc and HAS-BLED can offer support in making this choice.

### KEYWORDS:

*atrial fibrillation, antithrombotic treatment, anticoagulation, stroke, haemorrhage*

## 1 ATRIJSKA FIBRILACIJA

Atrijska fibrilacija (AF) je supraventrikularna tahiaritmija, za katero je značilna nekoordinirana aktivacija atrijev in posledično poslabšanje mehanske funkcije atrijev (1). Pogosto jo označujejo kot »nepravilno nepravilni« srčni ritem. Lahko je prepoznana takoj - ob občutenju palpitacij, po hemodinamičnih ali tromboemboličnih posledicah, ali pa, nasprotno, po daljšem (pogosto časovno nedoločljivem) obdobju, v katerem ni prisotnih simptomov.

O paroksizmalni atrijski fibrilaciji (PAF) govorimo, kadar traja manj kot 7 dni, ponavadi manj kot 24 ur, in spontano mine. Persistentna AF, ki ne mine spontano, vedno zahteva zdravljenje. Vzpostavitev normalnega sinusnega ritma (t.i. kardioverzija) je ob ustreznem zdravljenju AF v večini primerov še mogoča. Vendar se lahko AF ponovi tudi po uspešni kardioverziji. Ob vztrajajoči AF pride do

ireverzibilnih anatomskih in električnih sprememb srca. Persistentna AF postopno napreduje v permanentno AF, ko vzpostavitev normalnega sinusnega ritma ni več mogoča (2, 3).

## 2 TVEGANJE ZA TROMBOEMBOLIZME

Zmanjšanje pretoka v levem atriju in levi avrikuli pri AF je povezano z nastankom trombov in emboličnimi dogodki (2). Bolniki z nevalvularno AF imajo petkrat povečano tveganje za možgansko kap ali sistemsko embolizacijo (3). Pojavnost možganske kapi pa ni odvisna od oblike AF (paroksizmalna, persistentna ali permanentna) ali od izbire zdravljenja AF, torej odločitve bodisi za kontrolo ritma ali za kontrolo srčne frekvence (2).

Nevarnost za možgansko kap povečujejo pridruženi dodatni dejavniki tveganja, kot so: srčno popuščanje, kardiomiopatija, prirojene srčne bolezni in bolezni srčnih zaklopk, arterijska hipertenzija, žilne bolezni, tirotoksikoza, sladkorna bolezen in drugi (3). Višja starost je povezana s povečanjem levega atrija in je hkrati dejavnik tveganja za pojav ateroskleroze. Med najpomembnejše dejavnike tveganja sodijo starost  $\geq 75$  let, revmatična srčna bolezen (npr. mitralna stenoza), umetna srčna zaklopka in predhodni tromboembolizem (možganska kap, tranzitorna ishemična ataka ali sistemski embolizem) (2, 4, 5). Do 25% možganskih kapi pri bolnikih z AF je lahko posledica cerebrovaskularnih bolezni, ateromatozne patologije v proksimalni aorti ali drugih (s srcem povezanih) vzrokov (2). Tromboembolični mehanizmi pri AF so torej zapleteni in vključujejo kombinacijo dejavnikov tveganja, povezanih s stazo krvi v atrijih, endotelijsko disfunkcijo ter sistemsko in lokalno hiperkoagulabilnostjo (2). Za oceno tveganja za možgansko kap se v praksi že vrsto let poslužujemo različnih točkovnikov (glej nadaljevanje).

## 3 ZDRAVLJENJE

Dva osnovna cilja zdravljenja AF sta:

1. nadzor ventrikularnega ritma (upočasnitev odgovora ventriklov, kar omogoča boljše polnjenje ventriklov s krvjo): uravnavamo ga bodisi s kontrolo ritma ali kontrolo srčne frekvence. V ta namen uporabljamo farmakološko zdravljenje, zdravljenje z radiofrekvenčno katetersko ablacijo ali direktno kardioverzijo z električnim tokom (2).
2. zmanjšanje tveganja za možgansko kap in druge tromboembolizme, ki ga dosežemo z antitrombotičnim zdravljenjem (3).

### 3.1 ZDRAVLJENJE Z ANTITROMBOTIKI

Antitrombotično zdravljenje se priporoča vedno, razen pri bolnikih s t.i. »lone« AF (bolnikih s strukturno normalnim srcem, brez pridruženih srčno-pljučnih bolezni) oziroma v primeru kontraindikacij (2). Odločamo se med zdravljenjem z antikoagulantni (AK) ali antiagregacijskimi učinkovinami.

Antikoagulantno zdravljenje:

Varfarin:

Antikoagulantno zdravljenje (AKZ) z varfarinom velja za učinkovito in varno, a je hkrati povezano s številnimi inte-

rakcijami z drugimi zdravili in hrano. Poleg tega testiranje vrednosti INR zahteva pogosto jemanje vzorcev krvi, kar vpliva na kakovost življenja bolnikov (2). Problemi se lahko pojavijo tudi zaradi velikih inter- in intra-individualnih variabilnosti vrednosti INR glede na odmerjanje varfarina. Bolniki naj bi imeli INR znotraj terapevtskega območja  $\leq 50\%$  časa zdravljenja (angl. time in treatment range – TTR), za ustrezen učinek varfarina pa je ključno, da TTR znaša vsaj 60-65% (1, 6, 7).

Novejši peroralni antikoagulantni:

V zadnjih letih so se na tržišču pojavili novi peroralni AK. Gre za direktne inhibitorje trombina (dabigatran) in direktne inhibitorje faktorja Xa (rivaroksaban, apiksaban), s katerimi naj bi se izognili zgoraj navedenim omejitvam varfarina.

Vsi so v raziskavah izkazali neinferiorno učinkovitost in večjo varnost v primerjavi z varfarinom. Vendar pa je vprašljiva prenosljivost podatkov iz študij na starejše bolnike, ki imajo različne pridružene bolezni, se zdravijo s številnimi drugimi zdravili in je njihova vodljivost vprašljiva. Nobeden izmed novih AK nima specifičnega antidota, dabigatran in apiksaban imata dvakrat dnevni režim odmerjanja, opažene pa so bile tudi nekatere interakcije z drugimi zdravili (8). Bolniki s hudo ledvično okvaro so bili iz študij novih AK izključeni.

Antiagregacijska terapija:

Posodobljena izdaja ESC smernic (glej Preglednico 2) antiagregacijsko terapijo priporoča le, kadar bolnik zavrača zdravljenje s peroralnimi AK oziroma v primeru kontraindikacij za takšno zdravljenje (7). V tem primeru se ob majhnem tveganju za krvavitve priporoča kombinacija acetilsalicilne kisline (75-100 mg dnevno) in klopidogrela (75 mg dnevno) ali samostojna uporaba acetilsalicilne kisline (75-325 mg dnevno), ki pa je dokazano manj učinkovita (8). Ob uporabi antiagregacijskega zdravljenja je pogostost ishemične možganske kapi dokazano večja kot pri zdravljenju z AK (9), po drugi strani pri starejših bolnikih z AF med antiagregacijskim zdravljenjem in AKZ ni bistvenih razlik v številu velikih krvavitev (10).

Sočasno antikoagulantno in antiagregacijsko zdravljenje: Pri stabilni srčno-žilni bolezni ob sočasnem predpisu acetilsalicilne kisline in peroralnega AK tveganje za možgansko kap ali žilne dogodke (vključno z miokardnim infarktom) ni zmanjšano, se pa dokazano poveča tveganje za krvavitve, zlasti pri starejših bolnikih, zato se kombinacija ne priporoča (2, 5).

## 4 OCENA TVEGANJA ZA MOŽGANSKO KAP IN TOČKOVNIK CHADS<sub>2</sub> IN CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

Uporabo točkovnikov CHADS<sub>2</sub> in novejšega ter natančnejšega CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc priporočajo tako smernice ACCF/AHA/HRS kot smernice ECS. Slednji zajema vse v klinični praksi najpogostejše dejavnike tveganja (Preglednica 1) (8).

Pri večini bolnikov za oceno tveganja zadošča točkovnik CHADS<sub>2</sub>. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc pa se je izkazal kot bolj primeren za identifikacijo bolnikov z resnično nizkim tveganjem za možgansko kap. V raziskavah, v katerih so primerjali oba točkovnika, so bolniki z nizkim tveganjem po prvem točkovniku (CHADS<sub>2</sub> = 0) imeli oceno vrednosti CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc od 0 do 4 (11). Bolniki z vrednostjo CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 0 imajo dokazano nizko tveganje za pojav kapi ali tromboembolizmov, ki se ne razlikuje od tveganja pri bolnikih na antiagregacijskem zdravljenju ali AKZ (12). Zdravljenje je torej v tem primeru neupravičeno, kar upoštevajo tudi zadnje smernice ESC za zdravljenje z antitrombotiki, prikazane v Preglednici 2.

## 5 OCENA TVEGANJA ZA KRVAVITVE IN TOČKOVNIK HAS-BLED

Pri odločitvi za ustrezno zdravljenje je potrebno tveganje za tromboembolizme primerjati s tveganjem za krvavitve (zlasti možganske krvavitve, katerih se pri AKZ zaradi visoke smrtnosti najbolj bojimo). Za oceno tveganja za krvavitve je bil med nekaterimi podobnimi orodji, kot sta npr. bolj zapleten HEMORR<sub>2</sub>HAGES in ATRIA, izdelan točkovnik HAS-BLED, ki je bil potrjen na številnih neodvisnih kohortah bolnikov in kaže dobro korelacijo predvsem z možganskimi krvavitvami (Preglednici 3 in 4) (8).

Točkovnik HAS-BLED omogoča objektivnejšo oceno tveganja za krvavitve in služi kot opozorilo zdravnikom na dejavnike tveganja za krvavitve, ki jih je mogoče popraviti – nekontrolirana hipertenzija, sočasna uporaba acetilsalicilne kisline ali nesteroidnih protivnetnih zdravil in labilen INR. Pri zdravljenju bolnikov z vrednostjo HAS-BLED ≥3 se priporočajo dodatna previdnost in redni pregledi, vendar visoka vrednost HAS-BLED ne pomeni avtomatične izključitve zdravljenja z AK (14).

Preglednica 1: Primerjava točkovnikov CHADS<sub>2</sub> in CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (8)

Table 1: Comparison of CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores (8)

DEJAVNIK TVEGANJA	OZNAKA	ŠT. TOČK PO CHADS <sub>2</sub>	ŠT. TOČK PO CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc
SRČNO POPUŠČANJE	C	1	1
HIPERTENZIJA	H	1	1
STAROST ≥75 LET	A	1	2
SLADKORNA BOLEZEN	D	1	1
PREDHODNI TROMBOEMBOLIZEM	S	2	2
ŽILNA BOLEZEN (PREDHODNI MIOKARDNI INFARKT, PERIFERNA ARTERIJSKA BOLEZEN ALI ATEROSKLEROZA AORTE)	V	/	1
STAROST 65-74 LET	A	/	1
ŽENSKI SPOL	S	/	1
NAJVIŠJE SKUPNO ŠT. TOČK		6	9

ACEI = zaviralci angiotenzinske konvertaze, ARB = antagonisti angiotenzina II, BB = antagonisti na adrenergičnih receptorjih beta, MRA = antagonisti mineralokortikoidnih receptorjev (aldosterona), SP = srčno popuščanje, NU = neželeni učinki, NSAR = nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila

Preglednica 2: Smernice za zdravljenje z antitrombotiki pri AF glede na točkovnik  $CHA_2DS_2$  VASc (1, 2, 8)

Table 2: Guidelines for antithrombotic treatment in patients with AF according to  $CHA_2DS_2$  VASc scheme (1, 2, 8)

št. dejavnikov tveganja	št. točk po $CHA_2DS_2$ -VASc	Priporočena terapija - ESC smernice 2010	Priporočena terapija - ACCF/AHA/HRS 2011 (posodobitev ACC/AHA/ESC smernic iz l. 2006)	Priporočena terapija - ESC 2012 (posodobitev ESC smernic iz l. 2010)
brez dejavnikov tveganja	0	brez terapije ALI acetilsalicilna kislina 75-325 mg dnevno	acetilsalicilna kislina 1-325 mg dnevno	brez terapije
en zmeren dejavnik tveganja	1	varfarin (ali druga peroralna antikoagulantna terapija) ALI acetilsalicilna kislina 75-325 mg dnevno	acetilsalicilna kislina 1-325 mg dnevno ALI varfarin ciljni INR 2,0-3,0)	po presoji <sup>a</sup> varfarin (ciljni INR 2,0-3,0) ALI dabigatran ALI rivaroksaban/apiksaban
en visok dejavnik tveganja ali $\geq 2$ zmerna dejavnika tveganja	$\geq 2$	varfarin (ali druga peroralna antikoagulantna terapija)	varfarin (ciljni INR 2,0-3,0)	varfarin (ciljni INR 2,0-3,0) ALI dabigatran ALI rivaroksaban/apiksaban

a - glede na oceno tveganja za krvavitve in željo bolnika; ženske  $\leq 65$  let brez dodatnih dejavnikov tveganja za možgansko kap antitrombotične terapije ne potrebujejo

## 6 ANTITROMBOTIČNO ZDRAVLJENJE ATRIJSKE FIBRILACIJE V KLINIČNI PRAKSI

Mnenja glede mejnih vrednosti tveganja za možgansko kap za predpis AKZ v klinični praksi pa niso enotna. Čeprav nove smernice že pri zmernem tveganju priporočajo AKZ, nekateri strokovnjaki zagovarjajo odločitev za predpis glede na tveganje za krvavitve pri posameznem bolniku in tudi glede na željo bolnika (2).

Prospektivni pregled zdravljenja atrijske fibrilacije v državah članicah ESC v letu 2005 je pokazal, da se peroralni AKZ uporabljajo pri 67% bolnikov, ki so za takšno zdravljenje primerni, in pri 49% bolnikov, pri katerih je takšno zdravljenje neupravičeno. Povedano drugače, tretjina bolnikov z indikacijo za AKZ teh zdravil ni prejela, polovica bolnikov brez indikacije pa je AKZ prejela (5). K odločitvi za AKZ je statistično značilno prispevalo le omejeno število znanih dejavnikov tveganja za možgansko kap – npr. bolezen srčnih zaklopk in sladkorna bolezen. Nasprotno pa so nekateri drugi, manj pomembni dejavniki, kot sta tip AF in dostopnost antikoagulantne klinike za ambulantne bolnike, pomembno prispevali k odločitvi za predpis AK. Antikoagulantna zaščita je bila predpisana

pri električni kardioverziji in kateterski ablaciji, na pa vedno pri farmakološki konverziji ritma, tudi ob prisotnosti dejavnikov tveganja. V nasprotju s klinično prakso smernice ACC/AHA/ESC jasno navajajo, da je antikoagulantno zaščito potrebno uporabljati ne glede na obliko kardioverzije (4). Tudi novejša ameriška raziskava je dokazala premajhno rabo AK za preprečevanje možganske kapi, celo pri bolnikih s predhodno možgansko kapjo (15).

Preglednica 3: Točkovnik HAS-BLED (13)

Table 3: HAS-BLED scheme (13)

Dejavnik tveganja	Št. točk
hipertenzija	1
slaba ledvična/jetna funkcija	1+1
možganska kap	1
krvavitev	1
labilne vrednosti INR	1
starost $\geq 65$ let	1
uporaba drog/alkohola	1+1
najvišje skupno št. točk	9

## 7 PROBLEMATIKA TOČKOVNIKOV CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc IN HAS-BLED

S tromboemboličnimi dogodki so po podatkih številnih raziskav povezani tudi drugi dejavniki, kot so ledvično popuščanje, bolezen srčnih zaklopk, okvara levega prekata ter možganska krvavitev, ki v točkovnikih CHADS<sub>2</sub> in CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc niso zajeti (16, 17). Danska raziskava je pokazala, da tudi shema CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> VASc kljub dvema točkama, pripisanima bolnikom s predhodnimi tromboembolizmi, ta dejavnik tveganja podcenjuje (18).

Podobno kot pri oceni tveganja za možgansko kap so različne raziskave dokazale tudi povezavo med različnimi dejavniki tveganja in krvavitvami. Med pogostejše poročanimi dejavniki (poleg upoštevanih v točkovniku HAS-BLED) so predhodni miokardni infarkt ali ishemična srčna bolezen, drugi predhodni tromboembolizmi poleg možganske kapi, cerebrovaskularna bolezen, srčno popuščanje, sladkorna bolezen, motnje v strjevanju krvi, anemija, rak in uporaba nekaterih zdravil (npr. antiagregacijska terapija, nesteroidna protivnetna zdravila), demenca, padci (16, 19). Nekateri drugi dejavniki, kot npr. kajenje, narodnost, genotip in določene žilne bolezni pa so povezani specifično z možganskimi krvavitvami.

Tako HAS-BLED kot podobna orodja za oceno tveganja za krvavitve zanemarjajo tudi nekatere prav tako pomembne dejavnike tveganja, povezane neposredno z AKZ. Med temi se pogosto navajata neustrezen nadzor nad zdravljenjem z AK in slaba vodljivost bolnikov (in z njima povezan nizek TTR) (9).

Mnogi od dejavnikov tveganja za možgansko kap so hkrati tudi dejavniki tveganja za krvavitve (17). Tako je bilo za predhodni točkovnik CHADS<sub>2</sub> in točkovnik HEMORR<sub>2</sub>HAGES ugotovljeno, da se dvema tretjinama bolnikov pripiše stopnja tveganja za krvavitve, ki je enaka

stopnji tveganja za embolizme. S tem se je upravičeno postavil dvom o smiselnosti sočasne uporabe obeh točkovnikov v klinični praksi (20). Podobno so imeli bolniki z visoko vrednostjo HAS-BLED večjo skupno korist pri zdravljenju z varfarinom kljub povečanju nevarnosti za velike krvavitve – pojavnost možganske kapi je bila pri teh bolnikih bistveno zmanjšana, pojavnost velikih krvavitev pa (le) nekoliko povečana (14).

## 8 NEKATERI POSEBNI PRIMERI

### Kardioverzija:

Bolniki z AF imajo povečano tveganje za tromboembolizme zlasti v času kardioverzije, ko je verjetnost embolizacije večja. Opazili so, da se več kot 80% tromboemboličnih dogodkov pripeti v prvih 3 dneh, do skoraj vseh dogodkov pa pride znotraj 10 dni po kardioverziji (2). Antikoagulacija se zato pri bolnikih z zmernim do visokim tveganjem za možgansko kap priporoča od 3 tedne pred kardioverzijo do ≥4 tedne po njej (4). Kadar je potrebna takojšnja kardioverzija, se pred tem aplicira heparin, po kardioverziji pa je prav tako potrebna antikoagulacija z varfarinom za ≥4 tedne. Bolniki z »lone« AF imajo ugodnejšo prognozo glede smrtnosti v povezavi s tromboembolizmi, zato se AKZ po 4 tednih lahko prekine (2). Nasprotno pa morajo bolniki z dodatnimi dejavniki tveganja za možgansko kap

### ALI STE VEDELI?

- Mnogi od dejavnikov tveganja za možgansko kap so hkrati dejavniki tveganja za krvavitve.
- S tromboemboličnimi dogodki in krvavitvami so povezani tudi dejavniki, ki v točkovnikih CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc oz. HAS-BLED niso zajeti.

*Preglednica 4: Ocena tveganja za krvavitve po HAS-BLED (13)*

*Table 4: Assessment of bleeding risk with HAS-BLED scheme (13)*

št. točk	Tveganje za krvavitve		
	majhno	zmerno	veliko
	0	1-2	≥3

ali ponovitvami AF prejemati AKZ dalje po 4 tednih, lahko tudi doživljenjsko (8).

#### Kirurški in diagnostični posegi:

AKZ se lahko v primeru kirurških ali diagnostičnih posegov, ki nosijo tveganje za krvavitve (razen pri bolnikih z umetnimi srčnimi zaklopkami) prekine za obdobje do enega tedna brez predpisa nadomestnega heparina. V primeru daljše prekinitve zdravljenja pa je za ta čas potreben predpis nefrakcioniranega heparina ali enega izmed nizkomolekularnih heparinov (2).

#### Akutni koronarni sindrom in/ali perkutana koronarna intervencija (PCI):

Pri bolnikih z AF in akutnim koronarnim sindromom, smernice ESC svetujejo trotirno zdravljenje z varfarinom, acetilsalicilno kislino in klopidogetrom za 4 tedne, ki mu sledi dvotirno zdravljenje za obdobje enega leta. Po enem letu se stabilne bolnike lahko zdravi le z varfarinom (ali enim izmed novih AK, vendar so podatki kliničnih študij o trotirnem zdravljenju z novimi AK omejeni). Ciljni INR med sočasnim zdravljenjem z antiagregacijskimi učinkovinami je 2,0-2,5 (8, 21).

Trotirno zdravljenje je potrebno tudi po PCI oz. vstavitvi žilne opornice ( $\geq 4$  tedne ob vstavitvi navadne žilne opornice;  $\geq 6$  mesecev ob vstavitvi z zdravili prevlečene žilne opornice) (1, 21).

#### Miokardni infarkt:

Tako bolniki z miokardnim infarktom z dvigom ST spojnice (STEMI) kot bolniki z miokardnim infarktom brez dviga ST spojnice (NSTEMI) in z zmernim do visokim tveganjem za možgansko kap potrebujejo trotirno terapijo (varfarin, acetilsalicilna kislina in klopidogetrel) za obdobje 3-6 mesecev, pri bolnikih z nizkim tveganjem za krvavitve lahko tudi dlje. AKZ se lahko kombinira s klopidogetrom ali acetilsalicilno kislino do 12 mesecev (1, 21).

#### Akutna možganska kap:

Bolniki so prva dva tedna po ishemični možganski kapi v veliki nevarnosti za ponovitev kapi, vendar lahko AKZ v akutni fazi povzroči možgansko krvavitev. Zato se priporoča predpis AK dva tedna po akutni možganski kapi, po predhodni izključitvi prisotnosti možganskih krvavitev (1).

#### Bolniki z ledvično okvaro:

Trenutne sheme za določanje tveganja za možgansko kap, vključno s  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ , temeljijo na študijah, iz katerih so bili bolniki s hudim ledvičnim popuščanjem izključeni (17). Tveganje za možgansko kap in tromboembolizme (kot tudi tveganje za krvavitve in koronarne dogodke) pa je dokazano večje tudi pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo in pri bolnikih, ki potrebujejo dializno nadomestno zdravljenje. Črka »c« v akronimu  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ , ki označuje kronično hudo ledvično popuščanje, se zaenkrat (v času do potrditev rezultatov nekaterih novejših raziskav) smatra kot verjeten dodaten dejavnik tveganja za možgansko kap (8, 16, 17, 22).

Čeprav je ledvična okvara eden od vključenih dejavnikov tveganja za krvavitve, pa tudi točkovnik HAS-BLED ni bil validiran na bolnikih z AF in hudo ledvično okvaro, zato rutinska obravnava teh bolnikov po točkovniku HAS-BLED ni primerna. V takšnih primerih je bistvena individualna obravnava bolnika. Potrebna je posebna pozornost na druge dejavnike tveganja za možgansko kap na eni in za krvavitve na drugi strani. Tveganje za tromboembolizme pri teh bolnikih je signifikantno manjše pri zdravljenju z varfarinom, ne pa tudi z acetilsalicilno kislino, vendar je varfarin zaradi nevarnost krvavitev priporočljivo predpisati v začetnem nižjem odmerku in le-tega postopno zviševati ob pazljivem spremljanju INR (17, 22).

#### ALI STE VEDELI?

- Bolniki z nevalvularno AF imajo petkrat povečano tveganje za tromboembolizme.
- Bolniki, ki se zdravijo z varfarinom, naj bi imeli INR znotraj terapevtskega območja  $\leq 50$  % časa zdravljenja.
- Peroralni antikoagulantni se uporabljajo pri 67 % bolnikov, ki so za takšno zdravljenje primerni, in pri 49 % bolnikov, pri katerih je takšno zdravljenje neupravičeno.



# 9 ZAKLJUČEK

AF je pogosta bolezen, ki lahko ostane asimptomatska vse do tromboemboličnega zapleta kot je možganska kap. Pri odločitvi za zdravljenje z antitrombotiki je potrebno pretehtati tveganje za možgansko kap na eni in tveganje za krvavitve na drugi strani. Za lažjo in objektivnejšo oceno so na voljo različni točkovniki, kot sta CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc in HAS-BLED. Ti sicer lahko nudijo pomoč pri oceni, vendar se je potrebno zavedati njihovih omejitev. Ključna je celostna obravnava posameznega bolnika in ustrezna interpretacija s točkovniki pridobljenih rezultatov.

# 10 LITERATURA

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY 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). *Eur Heart J* 2010; 31 (19): 2369-2429.
2. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Updates Incorporated Into the 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 (10): e269-367.
3. White CM, Song JC, Kalus JS. Cardiac arrhythmias. In: Koda Kimble and Young's Applied Therapeutics – The Clinical Use of Drugs, 10th ed., 2013: 489-519.
4. Nieuwlaat R, Capucci A, Lip GY et al. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2006; 27 (4): 3018-3026.
5. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ et al. on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member Countries. *The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Eur Heart J* 2005; 26 (22): 2422-2434.
6. Wallentin I, Yusuf S, Ezekowitz MD et al. Efficacy and safety of dabigatran compared to warfarin at different levels of INR control for stroke prevention in 18,113 patients with atrial fibrillation in the RE-LY trial 2009. <http://www.clinicaltrialresults.org/> (dostopano 27. november 2009).
7. White HD, Gruber M, Feyzi J et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med* 2007; 167 (3): 239-245.
8. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012; 33 (21): 2719-2747.
9. Ogilvie IM, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Ischaemic stroke and bleeding rates in 'real-world' atrial fibrillation patients. *Thrombosis and Haemostasis* 2011; 106 (1): 34-44.
10. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370 (9586): 493-503.
11. Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GY. The value of the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS<sub>2</sub> score 0-1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2012; 107 (6): 1172-1179.
12. Taillandier S, Olesen JB, Clementy N et al. Prognosis in patients with atrial fibrillation and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score = 0 in a community-based cohort study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012; 23 (7): 708-713.
13. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138 (5): 1093-1100.
14. Lane DA, Lip GY. Use of the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2012; 126 (7): 860-865.
15. Lewis WR, Fonarow GC, LaBresh KA et al. Differential use of warfarin for secondary stroke prevention in patients with various types of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2009; 103 (2): 227-231.
16. Friberg L, Rosengvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J* 2012; 33 (12): 1500-1510.
17. Marinigh R, Lane DA, Lip GY. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: Implications for thromboprophylaxis and bleeding risk. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57 (12): 1339-1348.
18. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011; 342: d124.
19. Hughes M, Lip GY. Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *QJM* 2007; 100 (10): 599-607.
20. Somme D, Corvol A, Lazarovici C et al. Clinical usefulness in geriatric patients of combining the CHADS<sub>2</sub> and HEMORR<sub>2</sub>HAGES scores for guiding antithrombotic prophylaxis in atrial fibrillation. A preliminary study. *Aging Clin Exp Res* 2010; 22 (4): 289-294.
21. Lip GY, Huber K, Andreotti F et al. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary – a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2010; 31 (11): 1311-1318.
22. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; 367 (7): 625-635.

# PREDSTAVITEV NOVIH RAZISKAV IN ODOBRENIH INDIKACIJ PRI NOVIH PERORALNIH ANTIKOAGU- LANTIH LATEST CLINICAL TRIALS AND APPROVED INDICATIONS OF NEW ORAL ANTICOAGULANTS

AVTOR / AUTHOR:

Maja Petre, mag. farm. spec.

*Univerzitetni klinični center Maribor, Lekarna*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: maja.petre@ukc-mb.si

## POVZETEK

V Združenih državah, Evropi in Kanadi je rivaroksaban registriran za tromboprolifakso po artroplastiki kolka ali kolena. Dabigatran in apiksaban sta prav tako registrirana za to indikacijo v Evropi in Kanadi, vendar pa ne v Združenih državah. V Sloveniji se apiksaban še ne trži. Rivaroksaban je v Združenih državah, Evropi in Kanadi registriran za zdravljenje in preprečevanje venske tromboembolije, vse tri učinkovine pa so registrirane v Združenih državah, Evropi in Kanadi kot alternativne varfarinu za preprečevanje kapi in sistemskih embolizmov pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo. Konec marca 2013 so rivaroksabanu v Evropi že odobrili indikacijo za preprečevanje ponovnih aterotrombotičnih dogodkov pri odraslih bolnikih z akutnim koronarnim sindromom v kombinaciji z acetilsalicilno kislino ali acetilsalicilno kislino v kombinaciji z klopidogrelom ali tiklopidinom.

## KLJUČNE BESEDE:

*dabigatran, rivaroksaban, apiksaban, indikacije, klinične raziskave*

## ABSTRACT

In the United States, Europe and Canada rivaroxaban is licensed for thromboprophylaxis after elective hip or knee replacement surgery. Although dabigatran and apixaban also are licensed for this indication in Europe and Canada, this is not the case in the United States. In Slovenia apixaban is not on the market yet. Rivaroxaban is licensed in Europe, United States and Canada for treatment and preventing of venous thromboembolism and all three drugs are licensed as alternatives to warfarin for prevention of stroke or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. At the end of March 2013 rivaroxaban co-administered with acetylsalicylic acid alone or with acetylsalicylic acid plus clopidogrel or ticlopidine was approved in Europe for the prevention of atherothrombotic events in adult patients with acute coronary syndrome.

## KEYWORDS:

*dabigatran, rivaroxaban, apixaban, indications, clinical trials*



# 1 UVOD

Novi peroralni antikoagulant si z veliko hitrostjo utrjuje svojo pot v klinični praksi. V slovenskem prostoru sta to rivaroksaban, direktni inhibitor aktivnega faktorja X in dabigatran, direktni inhibitor trombina. Prvo indikacijo za postoperativno trombopofilakso pri ortopedskih artroplastikah kolka in kolena sta pridobila leta 2008. Od leta 2011 sta odobrena še za preprečevanje kapi in sistemskih embolizmov pri nevalvularni atrijski fibrilaciji. V istem letu je rivaroksaban pridobil še dve indikaciji- zdravljenje globoke venske tromboze in zdravljenje pljučne embolije, konec marca 2013 pa še indikacijo za preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri odraslih bolnikih z akutnim koronarnim sindromom. Zaključene so že nekatere nove študije, nekatere pa so v teku.

Apiksaban je prav tako selektiven in direktni reverzibilni inhibitor aktiviranega faktorja X, ki pa se v Sloveniji še ne trži.

## 2 ODOBRENE INDIKACIJE

### 2.1 POSTOPERATIVNA TROMBOPROFILAKSA PO ARTROPLASTIKAH KOLKA IN KOLENA

Pri velikih ortopedskih operacijah je tveganje za venske tromboembolije (VTE) ob neuporabi trombopofilakse zelo veliko. V prvih 10-14 dneh po operaciji je tveganje za vensko trombozo 40-60%, ki ostane povečano še tri mesece po operaciji. Navkljub ustrezni trombopofilaksi približno 1-3% pacientov razvije simptomatsko vensko trombozo in 0,4-1,2% utrpri pljučno embolijo. Pojave VTE se je do odkritja novih peroralnih antikoagulantov najpogosteje preprečevalo z uporabo nizkomolekularnih heparinov (NMH).

Nova peroralna antikoagulanta rivaroksaban in dabigatran se že več let v različnem obsegu uporabljata za postoperativno trombopofilakso po artroplastikah kolka in kolena. Tretji, apiksaban ima prav tako odobreno indikacijo za to zdravljenje, vendar se na slovenskem trgu

že ne trži. Učinkovitost dabigatrana in rivaroksabana je bila dokazana z velikimi randomiziranimi dvojno slepimi kliničnimi raziskavami. Evropske študije:

- artroplastika kolka (RECORD 1 in RE-NOVATE)
- artroplastika kolena (RECORD 3 in RE-MODEL)

Rezultati učinkovitosti in varnosti v primerjavi z enoksaparinom prikazuje preglednica 1.

Rezultati prikazanih študij so pokazali, da je bil tako po artroplastikah kolka kot kolena dabigatran enako učinkovit in varen kot enoksaparin ter rivaroksaban pomembno bolj učinkovit, a enako varen kot enoksaparin (1,2,3,4).

Na podlagi teh rezultatov sta bili učinkovini vključeni v smernice:

- Na evropskem področju v smernice NICE, ki pri izbiri dajejo enako možnost vsem trem – NMH, rivaroksabanu in dabigatranu (5).
- Ameriške ACCP smernice izdane leta 2012 pa sicer dopuščajo vse tri možnosti (priporočilo 1B), vendar dajejo prednost NMH (priporočilo 2B), pri čemer se sklicujejo na večje tveganje za krvavitve in pomanjkanje večletnih poročil o varnosti uporabe teh novih zdravil (6).

#### ALI STE VEDELI?

Novi peroralni antikoagulant se ne morejo predpisovati namesto NMH po artroplastikah kolka ali kolena zaradi travmatskega zloma, saj za to skupino bolnikov ni kliničnih študij.

### 2.2 PREPREČEVANJE KAPI IN SISTEMSKIH EMBOLIZMOV PRI NEVALVULARNI ATRIIJSKI FIBRILACIJI

Antagonisti vitamina K (VKA) so bili vse do nedavnega edina možnost kroničnega antikoagulacijskega zdravljenja za bolnike z nevalvularno AF (atrijsko fibrilacijo). Najpogosteje predpisan VKA varfarin je svojo učinkovitost napram acetilsalicilni kislini ali placebo pokazal v številnih randomiziranih študijah (7). Meta-analiza, ki je vključevala 29 kliničnih raziskav je pokazala, da varfarin preprečuje možgansko kap približno v 60% in acetilsalicilna kislina v približno 20% (8). Ob predpisu zdravila takšnemu bolniku je potrebno vedno tehtati med tveganjem za ishemično možgansko kap in tveganjem za zaplete, povezane s krvavitvami. V klinični praksi se tveganje za možgansko kap ocenjuje z validiranim šest točkovnikom CHADS<sub>2</sub>

**Preglednica 1:** Pojavnost dogodkov ter razmerje tveganja za določene izide trombotične profilakse po artroplastikah kolka ali kolena med novimi peroralnimi antikoagulanti in enoksaparinom (1,2,3,4).

**Table 1:** Incidence of events and hazard ratio for selected outcomes in thromboprophylaxis after hip and knee arthroplasty for the new oral anti-coagulants versus enoxaparin (1,2,3,4).

ŠTUDIJA	D150mg/E40ie 6-10 dni RE-MODEL (koleno) N=708/699	D220mg/E40ie 6-10 dni RE-MODEL (koleno) N=694/699	R10mg/E40ie 10-14 dni RECORD 3 (koleno) N=1254/1277	D150mg/E40ie 28-35 dni RE-NOVATE (kolk) N=1174/1162	D220mg/E40ie 28-35 dni RE-NOVATE (kolk) N=1157/1162	R10mg/E40ie 31-39 dni RECORD 1 (kolk) N=2266/2275
IZIDI	Pojavnost dogodka % HR (95% I.Z.)					
Vse VTE in smrtnost (vsi razlogi)	40,5% /37,7% 1,07 (0,92-1,25)	36,4% / 37,7% 0,97 (0,82-1,13)	9,6% /18,9% 0,51 (0,39-0,65)	8,6% /6,7% 1,28 (0,93-1,78)	6%/6,7% 0,9 (0,63-1,2)	1,1% / 3,7% 0,3 (0,18-0,51)
Resne VTE (fatalni in nefatalni)	3,8% /3,5% 1,08 (0,58-2,01)	2,6% /3,5% 0,73 (0,36-1,47)	1,0% /2,6% 0,38 (0,18-0,82)	4,3% /3,9% 1,09 (0,70-1,7)	3,1%/3,9% 0,78 (0,48-1,27)	0,2% /2% 0,12 (0,04-0,34)
Velike krvavitve	1,3% / 1,3% 0,99 (0,39-2,47)	1,5% /1,3% 1,14 (0,46-2,78)	0,6% /0,5% 1,19 (0,40-3,53)	1,3%/1,6% 0,83 (0,42-1,63)	2%/1,6% 1,29 (0,70-2,37)	0,3%/0,1% 3,02 (0,6-14,95)

D=dabigatran, R=rivaroksaban, E=enoksaparin, VTE:=venske tromboembolije, HR= razmerje tveganja, IZ= interval zaupanja, N=velikost vzorca

ali novejšim devet točkovnikom CHA<sub>2</sub>ADS<sub>2</sub>-VASc, ki je uporaben predvsem takrat, ko je rezultat CHADS<sub>2</sub> točkovnika 1 točka in se odločamo med antiagregacijsko ali antikoagulacijsko zaščito. Za oceno tveganja krvavitve se priporoča HAS-BLED točkovnik. Med velikimi krvavitvami je najbolj nevarna intrakranialna krvavitev, ki ima visoko smrtnost (7).

Učinkovitost in varnost rivaroksabana in dabigatrana so dokazovali v velikih kliničnih raziskavah napram varfarinu. Preglednica 2 prikazuje primerjavo učinkovitosti in varnosti dabigatrana v študiji RE-LY in rivaroksabana v študiji ROCKET-AF (9,10).

Dabigatran je bil v odmerku 150mg/2xdan pomembno bolj učinkovit pri preprečevanju možganske kapi kot varfarin (HR 0,65; 95% IZ 0,52-0,81), tveganje za velike krvavitve pa je bilo podobno varfarinu (HR 0,93; 95% IZ 0,81-1,07). Učinkovitost manjšega odmerka dabigatrana (2x 110mg) je bila v primerjavi z varfarinom neinferiorna, povzročil pa je statistično značilno manj velikih krvavitvev (HR 0,80; 95% IZ 0,69-0,93) (7,9,10).

Rivaroksaban je bil v odmerku 20mg dnevno enako učinkovit pri preprečevanju možganskih kapi in SE (HR 0,88; 95% IZ: 0,74-1,03) in enako varen glede pojava velikih krvavitvev (HR 1,04; 95% IZ 0,90-1,20) kot varfarin (7,9,11).

Ko so dodatno analizirali rezultate študije ROCKET-AF, so ugotovili, da se je povečala incidenca kapi in sistemskih embolizmov pri tistih bolnikih, ki so predčasno zaključili študijo, saj niso bili pravilno prevedeni nazaj na varfarin. Pogostost dogodka pri bolnikih na rivaroksabanu se je povečala iz 1,7%, ko so bili še zdravljeni, na 4,7%, ko so prekinili zdravljenje. Pri varfarinu se je pogostost dogodka povečala iz 2,2% na 4,3%. Zato so izdali posebno opozorilo (Black Box Warning), kjer opozarjajo, da je povečano tveganje za trombozo, če se bolnika ustrezno ne prevede na drug antikoagulant. Edini razlog za nenadno prekinitev zdravljenja je lahko patološka krvavitev (9).

Pri nas še nedostopen apiksaban je prav tako že preizkušen v klinični študiji ARISTOTLE, kjer se je izkazal za superiornega napram varfarinu pri preprečevanju kapi in SE, pri preprečevanju velikih krvavitvev ter hemoragične kapi. Pomembno manjša je bila tudi smrtnost. Pri preprečevanju ishemične kapi je bil podobno učinkovit kot varfarin (7).

Pri predpisovanju novih peroralnih antikoagulantov je potrebno upoštevati široko populacijo ljudi, tudi takšne skupine bolnikov, ki morda niso bile zajete v klinične raziskave. Prav zaradi te nedorečenosti so različna strokovna združenja pripravila priporočila za uporabo teh zdravil, ki se med seboj razlikujejo. Preglednica 3 prikazuje izsek iz evropskih, ameriških in kanadskih smernic za predpi-

sovanje zdravil za preprečevanje tromboembolizmov pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo.

## 2.3 ZDRAVLJENJE VENSКИH TROMBOEMBOLIZMOV IN PREPREČEVANJE PONOVI TEV

Med venske tromboembolizme (VTE) prištevamo globoko vensko trombozo (GVT) in pljučno embolijo (PE). VTE prizadene več kot milijon posameznikov v Evropski uniji vsako leto in predstavlja veliko breme za zdravstveni sistem. Pacienti z simptomatsko VTE imajo visoko tveganje za ponoven pojav še vrsto let. Po dveh letih je tveganje ocenjeno na 17,5%, po petih letih zraste na 24,6% in po osmih letih na 30,3%. Komplikacije, povezane z pojavom VTE so kronična tromboembolična pljučna hipertenzija, ki ima visoko smrtnost ter postrombotični sindrom, ki se pojavlja v 20-60% (16).

Do odkritja NPA so bili ti pacienti najpogosteje zdravljeni s terapevtskim odmerkom NMH, nato pa so jih prevedli na kumarine. Večina je prejela vsaj 3 mesečno zdravlje-

### ALI STE VEDELI?

Leta 2012 je Sekcija za antikoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje tromboemboličnih bolezni pri Združenju za žilne bolezni (SŽB) izdala Priročnik za uporabo novih peroralnih antikoagulacijskih (NPA) zdravil v klinični praksi. Najprimernejši bolniki za zdravljenje z NPA naj bi bili po njihovih priporočilih:

- novi predvideni bolniki za antikoagulacijsko zdravljenje,
- sodelujoči bolniki, ki jim ni mogoče urediti zdravljenja s kumarini,
- bolniki, ki potrebujejo zdravila, ki imajo pomembne interakcije s kumarini,
- sodelujoči bolniki s slabo dostopnostjo do laboratorijskih preiskav,
- bolniki z majhnim tveganjem za krvavitve iz prebavil,
- bolniki z očistkom kreatinina >50ml/min,
- bolniki, ki so utrpeli možgansko kap kljub urejeni antikoagulacijski zaščiti s kumarini (INR=2-3) (15)

**Preglednica 2:** Razmerje tveganja določenih izidov zdravljenja novih peroralnih antikoagulantov v primerjavi z varfarinom v študiji RE-LY in ROCKET AF (7,9,10).

**Table 2:** Hazard ratio of selected outcomes for the new oral anticoagulants versus warfarin in RE-LY and ROCKET AF study (7,9,10).

ŠTUDIJA	RE-LY (18113 bolnikov)			ROCKET AF (14264 bolnikov)	
	D110mg 2xdan	D150mg 2xdan	W (INR=2-3)	R20mg	W (INR=2-3)
IZIDI	Pogostost/ 100 P/leto	Pogostost/ 100 P/leto	Pogostost/ 100 P/leto	Pogostost/ 100 P/leto	Pogostost/ 100 P/leto
Kap ali SE	1,53%	1,11%	1,69%	2,12% (1,7%*)	2,42% (2,15%*)
Ishemična kap	1,34%	0,92%	1,2%	1,62%	1,64%
Hemoragična kap	0,12%	0,1%	0,38%	0,3%	0,4%
Velika krvavitev	2,71%	3,11%	3,36%	3,6%**	3,45%**
Miokardni infarkt	0,72%	0,74%	0,53%	1,02%	1,11%

TO: terapevtsko območje, D=dabigatran, W=varfarin, R=rivaroksaban, SE=sistemski embolizem, P=pacient.

\*Na bolnikih vključenih v sekundarno analizo podatkov, \*\*Na bolnikih vključenih v analizo varnosti zdravljenja.



Preglednica 3: Pregled evropskih, ameriških in kanadskih smernic za predpisovanje novih peroralnih antikoagulantov pri atrijski fibrilaciji (12, 13, 14).

Table 3: Overview of European, American and Canadian guidelines for prescribing new oral anticoagulants in Atrial Fibrillation (12, 13, 14).

SMERNICE	PRIPOROČILA
ESC Guidelines	<ul style="list-style-type: none"><li>• Priporočilo 1A: Bolnikom, ki potrebujejo OAZ in imajo <math>CHA_2DS_2VASc \geq 2</math> se dopušča uporaba (če ni kontraindikacije) VKA (INR=2-3), D,R ali A.</li><li>• Priporočilo 1B: Pri bolnikih, ki jih je ob uporabi VKA težko obdržati znotraj TO, se dopušča uporaba D,R ali A.</li><li>• Priporočilo 1aA: Pri večini bolnikov, ki potrebujejo OAZ, se dopušča uvedba D, R ali A pred VKA.</li></ul>
CHEST Guidelines	<ul style="list-style-type: none"><li>• Priporočilo 2B: Pri bolnikih z AF, tudi pri tistih s paroksizmalno obliko, ki imajo <math>CHA_2DS_2VASc \geq 2</math>, se bolj priporoča D 150mg 2xdan kot terapija z VKA (INR 2-3).</li><li>• Priporočilo 1B: Pri bolnikih z AF, ki traja &gt;48h ali pa čas ni poznan in so planirani za farmakološko ali električno kardioverzijo, se dopušča vsaj 3 tedne prej uvedba terapije z VKA (INR 2-3) ali z D.</li></ul>
Canadian Cardiovascular Society Guidelines	<ul style="list-style-type: none"><li>• Priporočilo: Pri bolnikih z AF se D,R in A dopuščajo pred varfarinom. Ta prednost je manjša, če bolniki že prejemajo varfarin in imajo stabilen INR ter nimajo težav s krvavitvami.</li></ul>

OAZ= oralno antikoagulacijsko zdravljenje, VKA= antagonisti vitamina K, D=dabigatran, R=rivoksaban, A=apiksaban, AF= atrijska fibrilacija, TO=terapevtsko območje

nje s kumarini, ob prisotnosti dejavnikov tveganja za ponovitev pa dolgotrajno zdravljenje (18).

V študiji RE-COVER so poskušali dokazati učinkovitost dabigatrana v odmerku 150mg 2xdan napram enoksaparinu/varfarinu ob 6 mesečnem zdravljenju akutnega VTE. Kot primarni izid (učinkovitost) so definirali število ponovitev VTE, kot varnostni vidik pa pojav velikih krvavitev. Zdravljenje z dabigatranom se je izkazalo za enako učinkovito in varno kot zdravljenje z varfarinom (17).

Prav tako so izvedli dve študiji, v kateri so vključili paciente, ki so zaključili vsaj 3 mesece zdravljenja VTE. V s placebom kontrolirano študijo (RE-SONATE) so se lahko vključili tisti, katerih predhodno zdravljenje je trajalo 3-18 mesecev. V z varfarinom kontrolirano študijo (RE-MEDY) pa so se lahko vključili tisti, ki so se zdravili 3-12 mesecev. Študija RE-MEDY je trajala od 6 do 36 mesecev. Študija RE-SONATE se je zaključila po 6 mesecih z dodatnim opazovalnim obdobjem 12. mesecev. V obeh študijah je bil primarni izid ponovitev VTE in varnostni izid velika krvavitev (18).

V s placebom kontrolirani študiji je bilo v skupini z dabigatranom statistično značilno manj ponovitev VTE, vendar pa tudi pomembno več velikih krvavitev (18).

V z varfarinom kontrolirani študiji se je izkazal dabigatran za enako učinkovitega in enako varnega kot varfarin. Povzročil je nekoliko več ponovitev VTE in nekoliko manj velikih krvavitev, vendar ne statistično značilno (18).

Raziskovalci rivaroksabana so prav tako izvedli sklop treh študij, kamor so vključili bolnike z akutnim VTE (EINSTEIN DVT in EINSTEIN PE) ter bolnike, ki so zaključili 6-12 mesečno zdravljenje VTE z rivaroksabanom ali kumarini (EINSTEIN EXT).

V študijah ENSTEIN DVT in PE je kontrolna skupina prejela najprej terapevtske odmerke enoksaparina. Hkrati so jim uvedli varfarin. Ko je bil INR v terapevtskem območju so enoksaparin ukinili. Testna skupina je ves čas prejela rivaroksaban, najprej 3 tedne 15mg 2xdan, nato pa 20mg 1xdan. Zdravljenje je trajalo 3, 6 ali 12 mesecev, v povprečju pa 9 mesecev. Rezultate raziskav prikazuje preglednica 5 (16,19).

V študiji bolnikov z GVT je rivaroksaban povzročil pomembno manj ponovitev VTE in pomembno manj velikih krvavitev. V študiji bolnikov z PE pa statistično značilno več ponovitev dogodkov, a manj velikih krvavitev (16,19). Podaljšano zdravljenje v študiji EINSTEIN EXT je trajalo 6-12 mesecev. Primerjali so rivaroksaban 20mg/dan napram placebo. Rivaroksaban je povzročil statistično značilno manj ponovitev dogodkov. Velikih krvavitev je bilo pričakovano več v skupini z rivaroksabanom (16,19).

Izmed treh NPA je le rivaroksabanu uspelo pridobiti indikacijo za zdravljenje akutne GVT ali PE ter za njihovo sekundarno preprečevanje.

**Preglednica 4:** Učinkovitost in varnost dabigatrana pri zdravljenju in preprečevanju VTE-rezultati študij (17,18).

**Table 4:** Efficacy and safety outcomes of dabigatran in treatment and prevention of VTE- trial results (17,18).

ŠTUDIJE	Primarni izid (ponovitev VTE)	Velika krvavitev
	Pojavnost (%) HR (95% IZ)	
RE-COVER (N=2539) D 150mg 2xdan / E, nato V (INR=2-3)	2,4%/2,1% 1,10 (0,65-1,84)	1,6%/1,9% 0,82 (0,45-1,48)
RE-SONATE (N=1343) D 150mg 2xdan / placebo)	0,47%/5,6% 0,08 (0,02-0,25)	0,3%/0% /
RE-MEDY (N=2856) D 150mg 2xdan / varfarin (INR=2-3)	1,8%/1,3% 1,44 (0,8-2,6)	0,9%/1,8% 0,52 (0,27-1,01)

HR=razmerje tveganja, IZ=interval zaupanja, D=dabigatran, R=rivaroksaban, V=varfarin, E=enoksaparin, N=velikost vzorca

## 2.4 AKUTNI KORONARNI SINDROM

Kljub ogromnemu napredku pri zdravljenju pacientov z akutnim koronarnim sindromom (AKS), je obolenost in umrljivost teh ljudi še vedno zelo visoka (21).

Dodatek antikoagulantov k antiagregacijski terapiji ni nov koncept, saj so bile v preteklosti opravljene številne študije z varfarinom. Iz patofiziološkega vidika je to logičen pristop, saj je trombin tisti, ki vodi do nastanka strdka. Prav tako pa ostane po AKS koagulacijski sistem še več mesecev aktiviran. Vendar pa uporaba varfarina na tem področju ni bila priporočena zaradi več razlogov kot so: pogosto monitoriranje, interakcije z zdravili in hrano. Novi

peroralni antikoagulantni imajo številne prednosti pred varfarinom, zato so jih preizkusili tudi na tem področju (21).

Klinične študije so vključile v terapijo tiste paciente, ki so imeli poleg dogodka še vsaj en dodatni dejavnik tveganja (npr. diabetes, predhodni miokardni infarkt...). Dejavniki tveganja se med študijami nekoliko razlikujejo. Pacienti so bili pretežno na dvojni antiagregacijski terapiji (klopidogrel in acetilsalicilna kislina).

- Dabigatran:  
Izvedena je bila samo študija 2. faze imenovana RE-DE-EM (dabigatran 50mg ali 75mg ali 110mg ali 150mg 2xdan napram placebo). Dvojno antiagregacijsko zdrava

**Preglednica 5:** Učinkovitost in varnost rivaroksabana pri zdravljenju in preprečevanju VTE- rezultati študij (16,19).

**Table 5:** Efficacy and safety outcomes of rivaroxaban in treatment and prevention of VTE- trial results (16,19).

ŠTUDIJE	Primarni izid (ponovitev VTE)	Velika krvavitev
	Pojavnost (%) HR (95% IZ)	
EINSTEIN DVT (N=3449) R 3 tedne: 15mg 2xdan, nato 20mg 1xdan // Enoxaparin/Varfarin (INR=2-3)	2,1%/3% 0,68 (0,44-1,04)	0,8%/1,1% 0,70 (0,35-1,38)
EINSTEIN PE (N=4845) R 3 tedne: 15mg 2xdan, nato 20mg 1xdan // Enoxaparin/Varfarin (INR=2-3)	2,1%/1,8% 1,12 (0,75-1,68)	1,1%/2,2% 0,49 (0,31-0,79)
EINSTEIN EXT (N=1197) R 20mg/dan // Placebo	1,3%/7,1% 0,18 (0,09-0,39)	0,7% /0% /

HR=razmerje tveganja, IZ=interval zaupanja, D=dabigatran, R=rivaroksaban, V=varfarin, E=enoksaparin, N=velikost vzorca

### ALI STE VEDELI?

Na evropskem območju so izšla v juliju 2012 nova priporočila NICE, ki kot novo možnost zdravljenja in preprečevanja VTE dopuščajo tudi rivaroksaban (20).

vljenje je prejelo 84% pacientov. Študija je pokazala od odmerka povečano tveganje za velike in klinično pomembne ne velike krvavitve:

- Dabigatran 2x50mg vs placebo: HR 1,7 (95%IZ 0,7-4,5),
- Dabigatran 2x75mg vs placebo: HR 2,2 (95%IZ 0,9-5,3),
- Dabigatran 2x110mg vs placebo: HR 3,9 (95%IZ 1,7-8,9),
- Dabigatran 2x150mg vs placebo: HR 4,3 (95%IZ 1,9-9,8).

V preprečitvi kardiovaskularne smrti, miokardnega infarkta (MI) in kapi se je dabigatran pokazal za neinferiornega napram placebo. Klinična študija 3. faze za enkratni načrtovana (21).

- Rivaroksaban:

Študija 3. faze se imenuje ATLAS-2 ACS TIMI 51 (rivaroksaban 2,5mg ali 5mg 2xdan napram placebo). Dvojno antiagregacijsko zdravljenje je prejelo 93% pacientov. Rivaroksaban je statistično značilno znižal tveganje za kardiovaskularno smrt, MI in kap, in sicer je za 16 % zmanjšal relativno tveganje in za 1,8% zmanjšal absolutno tveganje za omenjene dogodke (HR 0,84; 95%IZ 0,72-0,97), upoštevajoč povprečje obeh odmerkov. Obe jakosti sta zmanjšali tveganje za smrtnost, vendar pomembno le nižji odmerek (HR 0,68; 95%IZ 0,53-0,87). Prav tako sta obe jakosti zmanjšali tveganje za MI, vendar tokrat statistično značilno le višji odmerek (HR 0,79; 95%IZ 0,65-0,97). Glede krvavitve se je za varnejšega izkazal nižji odmerek napram višjemu (21).

- Apiksaban:

Študija 3. faze APPRAISE-2 (apiksaban 5mg 2xdan napram placebo) je nastala po obetajočih rezultatih študije druge faze, kjer so vsi testirani odmerki pokazali manj ishemičnih dogodkov napram placebo. Žal pa se je študija končala predčasno zaradi povečanega števila velikih krvavitve, ki je bilo več kot dvakrat višje, če so pacienti prejeli apiksaban (HR 2,59; 95%IZ 1,5-4,46), hkrati pa ni bilo nasprotnega pomembnega pozitivnega učinka v zmanjšanju ishemičnih dogodkov (HR 0,95; 95%IZ 0,82-1,11) (21).

## 3 NOVE RAZISKAVE

Trenutno poteka nova raziskava z rivaroksabanom pri bolnikih s koronarno ali periferno arterijsko boleznijo imenovana COMPASS. Kontrolirana randomizirana multicentrična študija naj bi zajela vsaj 19500 pacientov. Obsegala bo tri skupine: Aspirin 100mg/dan, rivaroksaban 5mg 2xdan in Aspirin 100mg/dan+rivaroksaban 2,5mg2xdan. Študija bo trajala predvidoma 3-4 leta. Primarni končni izid bo kardiovaskularna smrt, MI in kap, varnostni izid pa velika krvavitev (23).

Kot veliko pomanjkljivost novih peroralnih antikoagulantov se že od vsega začetka izpostavlja dejstvo, da ni na voljo specifičnih antidotov. Raziskovalcem je uspelo razviti rekombinantni protein, ki deluje kot antidot za inhibitorje faktorja Xa. Trenutno že poteka druga faza raziskave. Učinkovina, ki jo testirajo nosi ime PRT4445 (24).

Velika možnost za uporabo novih peroralnih antikoagulantov je tudi v premostitveni terapiji bolnikov, ki imajo planirano kardioverzijo ali katetrsko ablacijo in so na terapiji z varfarinom. Prednost pred VKA imajo predvsem v hitrem nastopu in prekinitvi delovanja.

Ameriške CHEST smernice kot priporočilo 1B že navajajo, da morajo biti bolniki z AF, ki so naročeni na kardioverzijo vsaj 3 tedne v terapevtskem območju INR (2-3) ob uporabi VKA, oziroma lahko prejemo tudi dabigatran (13).

Tudi nova slovenska priporočila SŽB omogočajo ob konverziji AF v sinusni ritem uporabo tako kumarinov kot dabigatrana (15).

### ALI STE VEDELI?

V evropske smernice so leta 2012 že vključili priporočilo stopnje IIb B, da pri izbranih bolnikih po STEMI, ki imajo nizko tveganje za krvavitev in prejemo aspirin ter klopidogrel lahko pride v poštev dodatno zdravljenje z rivaroksabanom v odmerku 2,5mg 2xdan (22). Rivaroksabanu je konec marca 2013 Evropska agencija za zdravila (EMA) že odobrila to indikacijo, medtem ko ameriška FDA vlogo še proučuje.



# 4 SKLEP

Novi peroralni antikoagulantni so v številnih raziskavah pokazali svojo superiornost v primerjavi z do sedaj uveljavljenim zdravljenjem. Šele s prenosom v klinično prakso, ko se bodo zdravila uporabljala na ne tako strogo izbrani in vodeni populaciji, se bodo lahko pokazala v realni luči. Obvestila o nekaj smrtnih primerih zaradi krvavitve ob uporabi dabigatrana kot posledice poslabšanja ledvične funkcije so namreč v trenutku obkročila svet. Pomembno je poudariti, da tudi novi peroralni antikoagulantni nosijo s seboj številne pasti, zato je zelo pomemben individualen pristop k zdravljenju.

# 5 LITERATURA

- Eriksson BI and others. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Arthroplasty (RECORD 1). *N Engl J Med* 2008, Vol 358, No 26:2765-2775.
- Lassen MR and others. Rivaroxaban versus Enoxaparin for thromboprophylaxis after Total Knee Arthroplasty (RECORD 3). *N Engl J Med* 2008, Vol 358, No 26:2776-2786.
- Eriksson BI and others. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RENOVATE II\*). *Thromb Haemost* 2011; 105:721-729.
- Eriksson BI and others. Oral dabigatran etexilate vs. Subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomised trial. *J Thromb Haemost* 2007;5: 2178-85.
- Venous thromboembolism: reducing the risk. *NICE Clinical Guideline* 92, 2010.
- Falck-Ytter Y et al. Prevention of VTE in Orthopedic Surgery Patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. *CHEST* 2012; 141 (2\_suppl): e278S-e325S.
- Martha S, Cabral K, Ansell J. New Avenues for Anticoagulation in Atrial Fibrillation. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 93 (1): 68-77.
- Hart R.g et al. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857-867.
- Patel MR and others. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;10.1056:1-9.
- Connolly SJ and others. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
- Ansell J. Should Newer Anticoagulants be Used as First-Line Agents to Prevent Thromboembolism in Patients With Atrial Fibrillation and Risk Factors for Stroke or Thromboembolism? *Circulation* 2012; 125: 165-170.
- You JJ et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. CHEST* 2012; 142 (2)(Suppl): e531S-e575S.
- Skane AC et al. Focused 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines: Recommendations for Stroke Prevention and Rate/Rhythm Control. *Can J Cardiol* 2012; 28: 125-136.
- Camm AJ et al: 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2719-2747.
- A. Mavri, M.Štalc, N.Vene, T Vižintin Cuderman. *Priročnik za uporabo novih peroralnih antikoagulacijskih zdravil v klinični praksi*. Slovensko zdravniško društvo. Sekcija za antiagregacijsko zdravljenje in preprečevanje tromboemboličnih bolezni pri Združenju za žilne bolezni, Ljubljana 2012.
- Cohen AT, Dobromirski M. The use of rivaroxaban for short- and long-term treatment of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2012; 107:1035-1043.
- Schulman S et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361:2342-52.
- Schulman S et al. Extended Use of Dabigatran, Warfarin or Placebo in Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368 (8):703-798.
- The EINSTEIN-PE Investigators. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2012; 366 (14): 1287-97.
- Rivaroxaban for the treatment of deep vein thrombosis and prevention of recurrent deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *NICE technology appraisal guidance* 261, 2012.
- Sinnaeve PR et al. New oral anticoagulant agents after ASC. *Eur Heart J: Acute Cardiovascular Care* 2012.
- Steg G et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation, *Eur Heart J* 2012; 33:2569-2619.
- Clinical Trials.gov. Rivaroxaban for the Prevention of Major Cardiovascular Events in Coronary or Peripheral Artery Disease (COMPASS). <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01776424>. Dostop: 13-03-2013.
- Portola Pharmaceuticals. Portola initiates phase 2 study of PRT4445, universal antidote for factor Xa inhibitor anticoagulants [press release]. December 10, 2012. [http://www.portola.com/pdfs/Portola\\_antidote\\_press\\_release\\_FINAL.pdf](http://www.portola.com/pdfs/Portola_antidote_press_release_FINAL.pdf), Dostop: 13-03-2013.

# ČASOVNI POTEK RESNIH NEŽELENIH UČINKOV VERAPAMILA

## TIME COURSE OF SERIOUS ADVERSE EFFECTS OF VERAPAMIL

AVTOR / AUTHOR:

doc. dr. Igor Locatelli, mag. farm.

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,  
Katedra za socialno farmacijo,  
Aškerčeva cesta 7, SI-1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: Igor.Locatelli@ffa.uni-lj.si  
T.: +386 1 47 69 670

### POVZETEK

Resni neželeni učinki zdravil na srčno-žilnem sistemu so pogost vzrok za hospitalizacijo. V ZDA je verapamil izmed teh zdravil povezan z največ smrtnimi primeri. Resni neželeni učinki verapamila se kažejo kot znatno znižan krvni tlak, bradikardija, AV blok višje stopnje in srčno popuščanje ter so odvisni od plazemskih koncentracij verapamila. Farmakokinetične lastnosti verapamila zaznamujejo obsežen predsistemski metabolizem, nelinearna farmakokinetika in stereoselektivni metabolizem. Čas pojava resnih neželenih učinkov po aplikaciji verapamila je odvisen od farmacevtske oblike verapamila. Pri zastrupitvah z verapamilom je čas trajanja resnih neželenih učinkov precej podaljšan in lahko traja več dni.

### KLJUČNE BESEDE:

*neželeni učinki, farmakokinetika, farmakodinamika, verapamil*

### ABSTRACT

Serious adverse effects of cardiovascular drugs are common cause of hospitalization. In the USA verapamil poisoning is associated with the most deaths among the cardiovascular drugs. Serious adverse effects of verapamil are shown as substantial decrease in blood pressure, bradycardia, serious AV block, and heart failure. These effects are related to verapamil plasma concentrations. Pharmacokinetic properties of verapamil involve extensive presystemic metabolism, nonlinear pharmacokinetics, and stereoselective metabolism. The onset time of serious adverse effects depends on verapamil formulation. In case of verapamil intoxication the duration of serious adverse effects can be considerably extended and persist for several days.

### KEYWORDS:

*Serious adverse effects, pharmacokinetics, pharmacodynamics, verapamil*



# 1 UVOD

Na osnovi kliničnih raziskav, s katerimi se proučuje učinkovitost zdravil, in z uporabo farmakokinetično – farmakodinamičnega (FK-FD) modeliranja je mogoče dokaj zanesljivo ovrednotiti časovni potek učinka določenega zdravila. Po drugi strani pa so podatki o pojavnosti neželenih učinkov stohastične narave, saj se v kliničnih raziskavah neželenih učinkov ne povzroča namerno, razen morda pri raziskavah na živalih. Podatke o neželenih učinkih se pridobiva na osnovi poročanja oziroma na osnovi raziskav poročila primerov ali serije primerov. Če neželeni učinek nastopi v nekem daljšem časovnem zamiku po aplikaciji določenega zdravila, se postavi vprašanje ali je poročani neželeni dogodek sploh posledica jemanja tega zdravila, ali ni morda posledica poslabšanja bolezni. Vzročnost med pojavom neželenega dogodka in aplikacijo zdravila je veliko lažje dokazati pri zdravilih, ki imajo poznan natančen mehanizem delovanja in pri katerih je neželeni učinek posledica pretiranega terapevtskega učinka (npr. pojav hipotenzije pri zdravilih za zdravljenje hipertenzije).

Resni neželeni učinki zdravil na srčno-žilnem sistemu so najpogostejši vzrok za napatitev v urgentne internistične ambulante v Ljubljani (1). Po podatkih Registra zastrupitev v R Sloveniji je med letoma 2001 in 2005 5,4% vseh zastrupitev nastalo zaradi jemanja zdravil za bolezni srca in ožilja (2). Po podatkih iz nacionalne baze podatkov za zastrupitve (NPDS), ki jih zbira ameriško združenje centrov za zastrupitve, pa so bila zdravila za bolezni srca in ožilja uporabljena tudi pri zastrupitvah, ki so se končala s smrtjo. Od 1689 zastrupitev z zdravili, ki so se končala s smrtjo, so bila v letu 2011 zdravila za srce in ožilje prisotna pri 128 (7,6%) zastrupitvah, izmed teh je bil verapamil najpogosteje uporabljen (3). V tem prispevku bodo izpostavljene farmakodinamične in farmakokinetične lastnosti verapamila, ki so pomembne pri razumevanju časovnega poteka pojava resnih neželenih učinkov verapamila.

# 2 INDIKACIJE IN ODMERJANJE VERAPAMILA

Verapamil je indiciran za zdravljenje angine pectoris, nekaterih motenj v frekvenci srčnega utripa (profilaksa paroksizmalne nadprekatne tahikardije, migetanje in plapolanje preddvorov - atrijska fibrilacija in undulacija) in arterijske hipertenzije. Priporočeni peroralni dnevni odmerki verapamila je 240 mg, razpon je od 120 do 480 mg dnevno. Verapamil v kombinaciji s trandolaprilom v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem pa se uporablja za zdravljenje esencialne hipertenzije.

Najpogosteje se ga uporablja peroralno, na voljo je v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem ter v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem. Pri aplikaciji tablet s takojšnjim sproščanjem je potrebno dnevni odmerek razdeliti na 3 enake dele (shema jemanja na 8 ur), medtem ko je pri aplikaciji tablet s podaljšanim sproščanjem običajno dovolj enkrat dnevni režim odmerjanja. Pri slednjem je možno dvakrat dnevno jemanje, pri čemer je nujen 12 urni razmik med zaporednima odmerkoma.

Verapamil se pri zdravljenju zgoraj navedenih motenj v frekvenci srčnega utripa lahko aplicira tudi intravensko (4), prvi odmerek je od 2,5 do 5 mg v 2 minutni infuziji, drugi odmerek (cca 10 minut po prvem) pa od 5 do 10 mg verapamila, nato lahko sledi neprekinjena infuzija od 5 do 10 mg na uro. Največji skupni odmerek je 30 mg (4) oz. 100 mg (5).

# 3 FARMAKODINAMIČNE LASTNOSTI VERAPAMILA

Po ATC klasifikaciji spada verapamil med selektivne zaviralce kalcijevih kanalčkov z direktnim delovanjem na prevodni sistem srca; v to skupino spada še diltiazem, medtem ko so dihidropiridini (npr. amlodipin, nifedipin, lacidipin in ostali) uvrščeni v skupino selektivnih zaviralcev kalcijevih kanalčkov z delovanjem na žile. Z zaviranjem kalcijevih kanalčkov tipa L se zmanjša vdor kalcija skozi celično membrano gladkih in srčnih mišičnih celic ter celic prevodnega sistema srca, kar povzroči sprostitve koronarnih in perifernih žil, zmanjšanje kontraktilnosti miokarda (negativni inotropni učinek) in hitrosti prevajanja

v preddvorno-prekatnemu vozlu (negativni dromotropni učinek) (6,7). Za razliko od dihidropiridinov imata verapamil in diltiazem manj izraženo jakost vazodilatatornega učinka, ter bolj izražen vpliv na prevodni sistem srca (7-9). Pri tem verapamil deluje predvsem tako, da upočasnjuje preddvorno-prekatno prevajanje (atrio-ventrikularno kondukcijo), medtem ko ima na ritmovnik (sinusni voz) zgolj majhen vpliv, razen v primeru motenj v ritmovniku, ko lahko verapamil povzroči sinuatrijski (SA) blok (6,7). Negativni inotropni učinek verapamila, ki se kaže v poskusih in vitro, je in vivo v določeni meri izničen zaradi zvečanega simpatikotonusa, ki je posledica periferne vazodilatacije (8).

Učinek verapamila na prevodni sistem srca, ki se kaže kot upočasnjeno preddvorno-prekatno prevajanje, se v klinični sliki vidi kot podaljšan PR interval v elektrokardiogramu (EKG). Podaljšanje PR intervala je odvisno od koncentracije verapamila oziroma njegovega odmerka (6). V primeru prevelikega odmerjanja verapamila pride do preddvorno-prekatnega bloka (atrio-ventrikularni AV blok). AV blok prve stopnje je definiran kot podaljšanje PR intervala, ki traja dlje kot 0,2 s. Te motnje se ne občuti.

Verapamil je optično aktivna spojina in se aplicira v obliki racemne zmesi ((+/-)- ali (R/S)-verapamil). V literaturi obstajajo različna poimenovanja glede optične aktivnosti verapamila, velja pa, da so oznake L-verapamil, (-)-verapamil in S-verapamil sinonimi. Tako S-verapamil kot R-verapamil podaljšujeta PR interval, pri čemer je učinek S-verapamila približno 20-krat večji (10).

### 3.1 RESNI NEŽELENI UČINKI VERAPAMILA

Resni neželeni učinki (RNU) so posledica prevelikega negativnega inotropnega, dromotropnega in kronotropnega delovanja verapamila ter vazodilatacije, kar se klinično kaže kot znatno znižan krvni tlak, bradikardija, AV blok višje stopnje in srčno popuščenje (4,5). Posledično se lahko razvije kardiovaskularni šok in zastoj srca. Zaradi zaviranja kalcijevih kanalčkov v membrani beta celic trebušne slinavke in posledičnega zmanjšanja sproščanja inzulina, se lahko pojavi tudi hiperglikemija (4).

Ukrepi ob pojavu resnih neželenih učinkov zajemajo aplikacijo naslednjih antidotov; intravenska (IV) aplikacija kalcijevih ionov (kalcijev klorid ali kalcijev glukonat v primeru acidoze), IV aplikacija simpatikomimetikov (noradrenalin, adrenalin, dopamin), IV aplikacija hitro delujočega inzulina

(hiperinsulinemična-euglikemična terapija) in/ali IV aplikacija emulzije lipidov. Obenem je potrebno spremljati plazemske koncentracije elektrolitov in glukoze. Atropin je antidot pri pojavu bradikardije. V primeru peroralnega zaužitja verapamila je priporočljivo izpiranje želodca in črevesja ter aplikacija aktivnega oglja. (4,5).

## 4 FARMAKOKINETIČNE LASTNOSTI VERAPAMILA

Verapamil se dobro absorbira (več kot 90% odmerka), vendar je zaradi intenzivnega predsistemskega metabolizma njegova biološka uporabnost precej majhna (obseg absorpcije je 20%) in variabilna (7). Čas do maksimalne koncentracije je od 1 do 2 uri po peroralni aplikaciji. Absorpcija verapamila je le v manjši meri odvisna od prenašalcev, npr. P-glikoproteina, ki skrbi za izločanje ksenobiotikov iz membranskih celic (enterocitov, hepatocitov in ostalih) (11). Čeprav je verapamil inhibitor aktivnosti P-glikoproteina, se po daljšem jemanju verapamila ta učinek zmanjša (12). Vezava na plazemske proteine je 90% in je neodvisna od plazemske koncentracije verapamila (7). Volumen porazdelitve verapamila je velik, v raziskavah z intravensko apliciranim verapamilom je povprečni volumen porazdelitve znašal od 113 do 418 L (7). Volumen porazdelitve je še večji pri ljudeh s srčno-žilnimi, ledvičnimi in jetrnimi obolenji. Povprečna terminalna razpolovna doba verapamila po enkratni intravenski ali peroralni aplikaciji oblike s hitrim sproščanjem je med 1,8 in 5,3 uri (7).

Metabolizem je glavna eliminacijska pot verapamila. Približno 70% verapamila se izloči skozi ledvico v obliki metabolitov, zgolj 3-4% se ga skozi ledvico izloči v nespremenjeni obliki (7). Plazemski očistek verapamila, ocenjen pri enkratni intravenski aplikaciji na zdravih ljudeh, je med 30 in 95 L/h (7). Verapamil ima veliko jetrno ekstrakcijsko razmerje (13). Glavni encim, ki sodeluje pri metabolizmu verapamila, je citokrom P450 (CYP) 3A4, pomembno vlogo imata še encima CYP3A5 in CYP2C8 (14). Verapamil je tudi inhibitor encimov iz družine CYP3A, torej inhibira tudi svoj metabolizem (12). Norverapamil je glavni metabolit verapamila in vivo, ki je prav tako optično aktiven in se nadalje presnavlja z encimom CYP3A4 (14). Norverapamil je tudi edini metabolit verapamila, ki ima farmakološki učinek. V raziskavah na živalih so pokazali, da norverapamil izkazuje približno 20% učinka verapamila na srčno-žilni sistem (7).

Verapamil v farmacevtski obliki s podaljšanim sproščanjem omogoča zmanjšanje pogostosti jemanja iz trikrat na enkrat na dan. Čas do maksimalne koncentracije je daljši in znaša od 4 do 8 ur po aplikaciji (7), obseg absorpcije pa je primerljiv z obliko s hitrim sproščanjem. Pri enkratni aplikaciji je terminalna razpolovna doba verapamila večja pri oblikah s podaljšanim sproščanjem, povprečna vrednost je med 5,3 in 9,6 urami (7). To je posledica počasne absorpcije verapamila, ki je lahko počasnejša od njegove eliminacije (t.i. flip-flop situacija). Razvitih je bilo več oblik s prirejenim sproščanjem verapamila, zato se v literaturi podatki o terminalni razpolovni dobi oblik s prirejenim sproščanjem razlikujejo.

#### 4.1 STEREOSELEKTIVNA FARMAKOKINETIKA

Razlike v farmakokinetičnih lastnostih (-) in (+)-verapamila se kažejo pri vseh farmakokinetičnih procesih. Vežava na plazemske proteine (-)-verapamila je manjša (88%) v primerjavi z (+)-verapamilom (94%) (15). Po enkratni intravenski aplikaciji pa je njegov volumen porazdelitve terminalne faze dvakrat večji (7,9 L/kg v primerjavi 3,7 L/kg za (+)-verapamil) (7,16).

Pri metabolizmu verapamila so pri obeh enantiomerih udeleženi isti izoencimi (14). Vsi enantiomeri verapamila in norverapamila so ireverzibilni inhibitorji izoencima CYP3A4, jakost njihovega inhibiranja je mogoče razvrstiti v naslednji vrstni red; S-norverapamil > S-verapamil > R-norverapamil > R-verapamil. S-enantiomeri so močnejši inhibitorji kot R-enantiomeri, norverapamil je močnejši inhibitor kot verapamil (17). Zaradi različne encimske kinetike je metabolizem verapamila enantioselektiven. Plazemski očistek (CL) (-)-verapamila je dvakrat večji od (+)-verapamila, 85 napram 48 L/h, ocenjeno po enkratni intravenski aplikaciji (16). Zato so po intravenski aplikaciji racemnega verapamila plazemske koncentracije S-verapamila približno 2-krat manjše od R-verapamila. Zaradi intenzivnejšega systemskega metabolizma S-verapamila ter manjšega obsega absorpcije (dvakrat večji predsystemski metabolizem), je navidezni plazemski očistek (CL/F) po peroralni aplikaciji S-verapamila približno 5-krat večji kot pri R-verapamilu. Po peroralni aplikaciji racemnega verapamila pa so plazemske koncentracije S-verapamila približno 5-krat manjše od R-verapamila. Razmerje med S- in R-verapamilom je manjše pri peroralni aplikaciji kot pri intravenski aplikaciji racemnega verapamila. Ker ima S-verapamil močnejši farmakološki učinek, bo učinek »celokupnega« verapamila večji po intravenski aplikaciji

in v primerjavi s peroralno aplikacijo, čeprav bi površina pod krivuljo (AUC) plazemske koncentracije »celokupnega« verapamila bila primerljiva pri obeh aplikacijah (7). Po drugi strani pa sta terminalni razpolovni dobi (-) in (+)-verapamila, ocenjeni po intravenski aplikaciji, zelo podobni, saj se enantiomera razlikujeta tudi v volumnu porazdelitve (7).

#### 4.2 NELINEARNA FARMAKOKINETIKA

Pri večkratni aplikaciji peroralne oblike s hitrim sproščanjem verapamila so opazili povečan obseg absorpcije verapamila, približno 2-krat večjo razpolovno dobo terminalne faze in zmanjšan navidezni plazemski očistek (CL/F) (6,7), kar kaže na nelinearno, od odmerka odvisno, farmakokinetiko verapamila. Ta učinek je manj izražen pri večkratni intravenski aplikaciji verapamila (18), zato je samoinhibicija predsystemskega metabolizma najpomembnejši razlog za nelinearno povezavo med AUC in odmerkom verapamila. Na osnovi kliničnih raziskav z zelo majhnimi odmerki učinkovin (ang. clinical microdosing studies) je mogoče kvantitativno opredeliti nelinearno povezavo med AUC in odmerkom. V raziskavi, v kateri so prostovoljcem peroralno aplicirali raztopino z 0,1, 3, 16 ali 80 mg verapamila, so ugotovili, da je razmerje med AUC verapamila in odmerkom pri 80 mg odmerku 2,3-krat večje kot pri najmanjšem odmerku ter samo za 1,25-krat večje kot pri 16 mg odmerku (19). V terapevtskih odmerkih verapamila je torej ta vpliv zelo majhen in nima bistvenega kliničnega pomena (18), zato odmerka verapamila tekom dolgotrajnega jemanja ni potrebno zmanjševati.

## 5 POVEZAVA FK-FD

Plazemske koncentracije verapamila so poskušali povezati z dvema učinkoma; znižanjem krvnega tlaka ter podaljšanjem PR intervala. Različne ugotovitve so se pokazale glede teh povezav, v nekaterih raziskavah so uspeli dokazati direktno povezavo med znižanjem krvnega tlaka in plazemskimi koncentracijami verapamila, pri drugih pa ne (6,7). Možen razlog za nekonsistentnost rezultatov je nelinearna in stereoselektivna farmakokinetika verapamila, kar je razlog za razliko v farmakokinetičnih parametrih, ki jih ocenimo iz plazemskega koncentracijskega profila po aplikaciji enega odmerka verapamila v primerjavi s koncentracijami v stacionarnem stanju. Iz tega vidika so

koncentracije v stacionarnem stanju tiste, ki bolje korelirajo z učinkom. Zaradi tega pa tudi zaradi večje dostopnosti se v praksi bolj spremlja klinični izid zdravljenja z verapamilom (krvni tlak) kot pa njegove plazemske koncentracije (6,7).

Raziskave, ki so bile narejene v povezavi s podaljšanjem PR intervala, so vključevale tudi FK-FD modeliranje (20, 21). V raziskavi John s sod. (20) so primerjali povezanost (korelacijo) med logaritmom plazemskih koncentracij verapamila in podaljšanjem PR intervala pri dveh različnih aplikacijah; sublingvalni in peroralni. Ugotovili so, da je pri sublingvalni aplikaciji učinek na PR interval večji, pa tudi povezanost med učinkom in plazemskimi koncentracijami je bila boljša v primerjavi s peroralno aplikacijo. Ugotovitev je moč razložiti na osnovi enantioselektivnega predsystemskega metabolizma, ki je pri sublingvalni aplikaciji manj izrazit, in večje biološke uporabnosti verapamila pri tej aplikaciji. V raziskavi Schwartz s sod. (21) so primerjali dva FK-FD modela za napoved podaljšanja PR intervala po enkratnem IV odmerku verapamila. V model je bil zgrajen na osnovi direktne linearne povezave med učinkom in plazemskimi koncentracijami verapamila. Drugi model pa je vključeval posredno povezavo med plazemskimi koncentracijami in učinkom verapamila z uporabo t.i. prostora učinka (ang. effect compartment). Maksimalni učinek namreč nastopi s časovnim zamikom glede na čas maksimalne plazemske koncentracije pri enkratnem odmerku. V tem primeru lahko na grafu, ki prikazuje odvisnost učinka od plazemskih koncentracij, opazimo pojav histerezne zanke, ki poteka v obratni smeri urinega kazalca. Na drugi strani so koncentracije v prostoru učinka, ki je s FK prostorom povezan s konstanto prvega reda, direktno povezane z učinkom. Na grafu, ki prikazuje odvisnost učinka od koncentracij v prostoru učinka, ne opazimo histerezne zanke. Na ta način se zmanjša zamik med plazemskimi koncentracijami in maksimalnim učinkom, kar omogoča boljšo ocenitev parametrov FD modela. V omenjeni raziskavi so avtorji pokazali, da lahko z uporabo FK-FD modela, ki vključuje prostor učinka bolje napovemo učinek verapamila v primerjavi z modelom z direktno linearno povezano med učinkom in plazemskimi koncentracijami.

## 5.1 VPLIV SOČASNIH SPREMENLJIVK NA UČINEK

Starost je eden najpogostejših dejavnikov, ki vplivajo na farmakokinetične lastnosti učinkovin (22) in posledično lahko tudi na učinek zdravila. V primerjavi z mlajšimi lju-

dmi bi starejši v povprečju potrebovali za 26% manjše odmerke verapamila (23). Poleg starosti ima tudi spol pomemben vpliv na farmakokinetične lastnosti verapamila. Ženske imajo na membranah jetrnih celic manj P-gp prenašalcev in zvečan metabolizem, ki ga katalizira CYP3A4. Oboje prispeva k večjemu plazemskemu očistku verapamila pri zdravih ženskah v primerjavi z moškimi. Ni še dokazov ali ima večji plazemski očistek verapamila pri ženskah tudi klinično pomemben vpliv (24). Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter, je plazemski očistek verapamila zmanjšan, zato je potrebno odmerjanje verapamila zmanjšati (5,7). Okvara ledvic nima klinično pomembnega vpliva na farmakokinetične lastnosti verapamila, zato prilagajanje odmerka ni potrebno (5,7).

### ALI STE VEDELI?

Pri zastrupitvah z verapamilom so lahko resni neželeni učinki prisotni še nekaj dni po zaužitju.

## 6 ZASTRUPITVE Z VERAPAMILOM

Za razliko od terapevtskih odmerkov bo v primeru zastrupitev z verapamilom neproporcionalno zvečanje AUC glede na zaužiti odmerki verapamila pomembno vplivalo na višino plazemskih koncentracij verapamila. Razpolovna doba terminalne faze je v primeru zaužitja prevelikih odmerkov izrazito povečana (15 - 18 ur) pri oblikah s hitrim sproščanjem (25, 26). Poleg tega bo samoinhibicija systemskega metabolizma bolj vplivala na obseg absorpcije S-verapamila, zato je razmerje v plazemskih koncentracijah med S in R-verapamilom večje v primerjavi z razmerjem plazemskih koncentracij med S- in R-verapamilom pri terapevtskih odmerkih (26). To pomeni še dodatno nevarnost, saj ima S-verapamil večji farmakološki učinek. Resni neželeni učinki se bodo v primeru prevelikega zaužitja verapamila v obliki tablet s hitrim sproščanjem pojavili 2 - 3 ure po zaužitju (27). Zaradi povečane razpolovne dobe terminalne faze bodo plazemske koncentracije verapamila še nekaj časa povišane (2-3 dni, odvisno od zaužitega odmerka) (26). V tem času bo pacient še vedno v smrtni nevarnosti, saj bodo resni neželeni učinki še vedno prisotni.

Pri zaužitju prevelikih odmerkov verapamila v obliki tablet s prirejenim sproščanjem se bodo RNU pojavili kasneje; običajno po 4-5 urah po zaužitju, čeprav lahko čas od

zaužitja do pojava neželenih učinkov traja tudi več kot 16 ur (27). Obenem pa bodo RNU prisotni dlje časa. V primeru zastrupitev z verapamilom v obliki tablet s prirejenim sproščanjem so poročali o smrtnih primerih, pri katerih sta pacienta zaradi neželenih učinkov umrla 44 oziroma celo 58 ur po zaužitju (27). Višje plazemske koncentracije verapamila so povezane z večjim tveganjem za smrt zaradi RNU (28). Kljub temu pa je napoved glede izida intervencije pri pojavu RNU verapamila zelo negotova.

## 7 ZAKLJUČEK

Resni neželeni učinki verapamila so posledica prevelikega negativnega ionotropnega, dromotropnega in kronotropnega delovanja verapamila ter vazodilatacije, kar se klinično kaže kot znatno znižan krvni tlak, bradikardija, AV blok višje stopnje in srčno popuščanje. Pojavnost RNU je odvisna od plazemskih koncentracij verapamila. Ob zaužitju prevelikih količin tablet so farmakokinetične lastnosti verapamila drugačne kot v primeru terapevtskih odmerkov, saj je povezava med odmerkom in plazemskimi koncentracijami verapamila nelinearna. V primeru zastrupitev z verapamilom se terminalna razpolovna doba podaljša, kar je razlog, zakaj resni neželeni učinki trajajo dlje, kot je npr. čas enega odmernega intervala.

## 8 LITERATURA

1. Brvar M. Kaj je neželen učinek, napaka in zastrupitev z zdravilom. Zbornik prispevkov 1. Slovenskega srečanja o klinični farmakologiji: Varna uporaba zdravil. Ljubljana, 2013.
2. Brvar M, Možina M. Zastrupitve z zdravili v Sloveniji. Zdrav Vestn 2008; 77: 39-45.
3. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR et al. 2011 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS):29th Annual Report. Clin Toxicol 2012; 50: 911-1164.
4. Lexicomp Online database. Verapamil monograph (Lexi-Drugs). Dostopano 2.4.2013.
5. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila Lekoptin. www.cbz.si, Dostopano 2.4.2013.
6. McInnes GT. Clinical Pharmacology of verapamil. Br J Clin Pract Suppl 1988; 60: 3-8.
7. McTavish D, Sorkin EM. Verapamil An Updated Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Use in Hypertension. Drugs 1989; 38(1): 19-76.
8. Sica DA. Calcium channel blocker class heterogeneity: select aspects of pharmacokinetics and pharmacodynamics J Clin Hypertens (Greenwich). 2005; 7(4 Suppl 1): 21-6.
9. Sylvain R. Vascular Effects of Calcium Channel Antagonists: New Evidence. Drugs 2005; 65 Suppl. 2: 1-10.
10. Busse D, Templin S, Mikus G, et al. Cardiovascular effects of (R)- and (S)-verapamil and racemic verapamil in humans: a placebo-controlled study. Eur J Clin Pharmacol. 2006; 62(8): 613-9.
11. Engman H, Tannergren C, Artursson P, Lennernäs H. Enantioselective transport and CYP3A4-mediated metabolism of R/S-verapamil in Caco-2 cell monolayers. Eur J Pharm Sci. 2003; 19(1): 57-65.
12. Lemma GL, Wang Z, Hamman MA et al. The effect of short- and long-term administration of verapamil on the disposition of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein substrates. Clin Pharmacol Ther. 2006; 79(3): 218-30.
13. Benet LZ, Hoener BA. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. Clin Pharmacol Ther. 2002; 71(3): 115-21.
14. Tracy TS, Korzekwa KR, Gonzalez FJ, Wainer IW. Cytochrome P450 isoforms involved in metabolism of the enantiomers of verapamil and norverapamil. Br J Clin Pharmacol. 1999; 47(5): 545-52.
15. Mehvar R, Brocks DR, Vakily M. Impact of stereoselectivity on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antiarrhythmic drugs. Clin Pharmacokinet. 2002; 41(8): 533-58.
16. Eichelbaum M, Mikus G, Vogelgesang B. Pharmacokinetics of (+), (-) and (+/-)-verapamil after intravenous administration. Br J Clin Pharmacol. 1984; 17(4): 453-8.
17. Wang YH, Jones DR, Hall SD. Prediction of cytochrome P450 3A inhibition by verapamil enantiomers and their metabolites. Drug Metab Dispos. 2004; 32(2): 259-66.
18. Busse D, Fromm MF, Mörike K. Disposition and pharmacologic effects of R/S-verapamil in patients with chronic atrial fibrillation: an investigation comparing single and multiple dosing. Clin Pharmacol Ther. 2001; 69(5): 324-32.
19. Maeda K, Takano J, Ikeda Y et al. Nonlinear pharmacokinetics of oral quinidine and verapamil in healthy subjects: a clinical microdosing study. Clin Pharmacol Ther. 2011; 90(2): 263-70.
20. John DN, Fort S, Lewis MJ, Luscombe DK. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of verapamil following sublingual and oral administration to healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol. 1992; 33(6): 623-7.
21. Schwartz JB, Verotta D, Sheiner LB. Pharmacodynamic modeling of verapamil effects under steady-state and nonsteady-state conditions. J Pharmacol Exp Ther. 1989; 251(3): 1032-8.
22. Vovk T. Fiziološke posebnosti starostnikov in njihov vpliv na terapijo z zdravili. Farm Vest. 2010; 61(4): 221-226.
23. Deneer VH, van Hemel NM. Is antiarrhythmic treatment in the elderly different? A review of the specific changes. Drugs Aging. 2011; 28(8): 617-33.
24. Seeland U, Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in cardiovascular drug therapy. Handb Exp Pharmacol. 2012; (214): 211-36.
25. Buckley NA, Dawson AH, Reith DA. Controlled release drugs in overdose. Clinical considerations. Drug Saf. 1995; 12(1): 73-84.
26. Wilimowska J, Piekoszewski W, Krzyanowska-Kierpeka E, Florek E. Monitoring of verapamil enantiomers concentration in overdose. Clin Toxicol (Phila). 2006; 44(2): 169-71.
27. Buckley CD, Aronson JK. Prolonged half-life of verapamil in a case of overdose: implications for therapy. Br J Clin Pharmacol. 1995; 39(6): 680-3.
28. Hofer CA, Smith JK, Tenholder MF. Verapamil intoxication: a literature review of overdoses and discussion of therapeutic options. Am J Med. 1993; 95(4): 431-8.

# PREDPI- SOVANJE ZDRAVIL ZA SRČNOŽILNE BOLEZNI V SLOVENIJI

## PRESCRIBING OF CARDIOVASCULAR DRUGS IN SLOVENIA

AVTORJI / AUTHORS:

prim. mag. Jurij Fürst, dr. med.  
Vita Samaluk, mag. farm.

*Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije,  
Miklošičeva cesta 24, 1507 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

Jurij Fürst  
T.: +386 1 30 77 230  
E-mail: jurij.furst@zzzs.si

## 1 UVOD

V letu 2012 so izdatki za zdravila na zelene recepte znašali 447.145.565 evrov. Njihova poraba, merjena v definiranih dnevni odmerkih (DDD), se je v zadnjih 10 letih (2003 – 2012) povečevala povprečno za 4,6 % letno. Zdravila za preprečevanje in zdravljenje srčnožilnih bolezni (ATC skupina C) so s porabo 537,05 mio. DDD in vrednostjo 104,42 mio. evrov v letu 2012 največja sku-

## POVZETEK

Prispevek analizira porabo zdravil za bolezni srca in žilja (ATC skupina C) in antitrombotičnih zdravil (ATC skupina B01) v Sloveniji v letu 2012 in pomembne spremembe v obdobju 2003 – 2012.

## KLJUČNE BESEDE:

*porabazdravil, zdravljanarecept, farmakoepidemiologija, zdravila za bolezni srca in žilja, Slovenija*

## ABSTRACT

The consumption of prescription drugs in Slovenia is presented, focused on cardiovascular drugs (ATC group C) and antithrombotic drugs (ATC group B01). Analysed is the use in 2012 and important changes in the period 2003 – 2012.

## KEYWORDS:

*drug consumption, prescription drugs, pharmacoepidemiology, cardiovascular drugs, Slovenia*

pina po vrednosti in porabi. Njihova poraba se je v istem obdobju povečevala s povprečno letno stopnjo 6,4 %. Njihov delež porabe med vsemi zdravili na recept znaša 43 %, delež vrednosti pa 24 %. Zaradi celovitega pregleda je poleg ATC skupine C obravnavana tudi skupina ATC B01 – antitrombotična zdravila.

## 2 PORABA V LETU 2102

Preglednica 1 kaže podatke o porabi zdravil in izdatkih zanje v letu 2012. Podatki so prikazani po ATC skupinah, dodana so posamezna izbrana zdravila. V preglednici 2 so prikazana tudi antitrombotična zdravila, ki so v ATC klasifikaciji med zdravili za bolezni krvi in krvotvornih organov.

## 3 SPREMEMBE V PREDPISOVANJU V OBDOBJU 2003 – 2012

Poraba metildigoksina se je prepolovila. Med antiaritmiki se je poraba propafenona nekoliko zmanjšala, poraba





**Preglednica 1:**

Poraba zdravil za bolezni srca in ožilja, izdatki zanje, odgovarjajoči indeksi glede na predhodno leto in povprečna cena enote (DDD) zdravila.

**Table 1:** Consumption of cardiovascular drugs, expenditures, indices on the previous year, and average price per unit (DDD) of drugs.

ATC	Skupina/zdravilo	Poraba* 2012	Vrednost 2012	Indeks porabe	Indeks vrednosti	Cena DDD
C	Zdravila za bolezni srca in ožilja	537,05	104.420.367	101	93	0,26
C01	Zdravila za bolezni srca	23,89	7.006.991	101	100	0,39
C01A	Kardiotonični glikozidi: metildigoksin	2,71	315.487	95	99	0,15
C01B	Antiarritmiki, skupine I in III	4,48	1.125.436	100	92	0,33
C01BC03	propafenon	1,91	323.070	99	91	0,23
C01BD01	amiodaron	2,47	630.185	102	97	0,34
C01BD07	dronedaron	0,10	172.181	77	77	2,33
C01DA	Organski nitrati	9,58	2.985.493	94	92	0,42
C01DA02	gliceriltrinitrat	6,32	2.569.161	95	92	0,54
C01DA14	izosorbidmononitrat	3,25	416.332	93	91	0,17
C01E	Druga zdravila za bolezni srca	7,12	2.507.323	116	116	0,47
C01EB15	trimetazidin	5,76	753.764	114	100	0,17
C01EB17	ivabradin	1,31	1.627.439	122	116	1,65
C01EB18	ranolazin	0,06	126.120	/	/	2,88
C02	Antihipertenzivi	15,08	4.307.764	100	96	0,38
C02A	Antiadrenergiki z osrednjim delovanjem	1,76	301.693	95	97	0,23
C02AC05	moksonidin	1,70	251.138	94	94	0,20
C02CA	Zaviralci adrenergičnih rec. alfa	13,12	2.441.448	101	98	0,25
C02CA04	doksazosin	13,12	2.439.416	101	98	0,25
C03	Diuretiki	35,49	6.038.448	100	99	0,23
C03BA11	indapamid	13,22	2.509.233	96	88	0,25
C03CA01	furosemid	15,65	1.045.189	102	113	0,09
C03CA04	torasemid	2,96	772.719	102	101	0,35
C03DA01	spironolakton	3,17	1.072.666	104	106	0,45
C03DA04	eplerenon	0,21	581.605	129	129	3,60
C07	Zaviralci adren. receptorjev beta	41,59	8.332.689	104	106	0,27
C07AB02	metoprolol	6,46	697.275	93	87	0,14
C07AB07	bisoprolol	17,60	3.397.619	110	119	0,26
C07AB12	nebivolol	4,58	924.408	124	115	0,27
C07AG02	karvedilol	7,61	2.315.552	97	100	0,41
C07BB07	bisoprolol in hidroklorotiazid	1,35	295.350	98	96	0,29
C08	Zaviralci kalcijevih kanalčkov	57,25	6.652.309	101	82	0,15
C08CA01	amlodipin	26,35	1.864.681	94	94	0,09
C08CA05	nifedipin	7,35	1.341.888	96	92	0,24
C08CA09	lacidipin	11,88	1.833.294	107	67	0,21
C08CA13	lerkanidipin	9,59	961.577	124	75	0,13
C08DA01	verapamil	1,45	318.474	90	100	0,29



C09	Zdravila z delovanjem na RAS	262,02	46.800.240	99	91	0,24
C09AA	Zaviralci ACE, enokomponentni	151,27	17.379.891	94	82	0,15
C09AA02	enalapril	40,65	3.037.571	88	83	0,10
C09AA03	lizinopril	3,25	221.271	100	89	0,09
C09AA04	perindopril	45,94	9.059.368	107	79	0,26
C09AA05	ramipril	49,45	2.671.149	89	81	0,07
C09AA09	fozinopril	4,70	702.047	92	98	0,20
C09AA10	trandolapril	5,56	871.997	92	67	0,21
C09AA15	zofenopril	1,50	777.096	177	203	0,69
C09B	Zaviralci ACE, kombinacije	50,00	13.582.916	109	105	0,36
C09BA02	enalapril in hidroklorotiazid	11,24	1.477.432	89	73	0,18
C09BA04	perindopril in indapamid	21,46	6.167.079	117	101	0,45
C09BA05	ramipril in hidroklorotiazid	5,89	611.202	93	89	0,15
C09BA09	fozinopril in hidroklorotiazid	1,21	289.538	100	95	0,34
C09BB04	perindopril in amlodipin	6,98	3.391.837	190	172	0,72
C09BB10	trandolapril in verapamil	3,04	1.614.913	91	89	0,73
C09CA	Antagonisti AT II, enokomponentni	40,23	8.158.248	101	89	0,27
C09CA01	losartan	11,08	1.838.904	94	90	0,22
C09CA03	valsartan	12,33	2.004.939	105	79	0,22
C09CA04	irbesartan	3,69	1.059.475	93	91	0,38
C09CA06	kandesartan	5,30	1.026.858	108	105	0,26
C09CA07	telmisartan	7,84	2.228.072	103	92	0,38
C09D	Antagonisti AT II, kombinacije	20,19	7.563.780	107	96	0,50
C09DA01	losartan in hidroklorotiazid	6,70	1.848.420	94	82	0,37
C09DA03	valsartan in hidroklorotiazid	4,49	1.536.334	106	77	0,46
C09DA04	irbesartan in hidroklorotiazid	2,05	964.769	97	94	0,63
C09DA06	kandesartan in hidroklorotiazid	0,85	295.292	111	107	0,46
C09DA07	telmisartan in hidroklorotiazid	3,23	1.443.230	106	95	0,60
C09DB01	valsartan in amlodipin	1,07	518.905	113	112	0,65
C09DB04	telmisartan in amlodipin	0,47	246.778	2782	2650	0,70
C09DX01	valsartan, amlodipin in hidroklorotiazid	1,34	710.052	203	201	0,71
C10	Zdr. za sprem. ravni serumskih lipidov	101,72	25.281.925	110	91	0,33
C10AA	Zaviralci reduktaze HMG CoA	95,07	21.695.385	110	90	0,30
C10AA01	simvastatin	13,38	2.523.885	93	81	0,25
C10AA03	pravastatin	2,26	407.840	98	83	0,24
C10AA04	fluvastatin	5,54	674.609	90	70	0,16
C10AA05	atorvastatin	37,65	8.273.696	101	69	0,29
C10AA07	rosuvastatin	36,12	9.773.460	138	133	0,36
C10AB	Fibrati	2,35	452.529	115	114	0,26
C10AX	Druga z. za s prem. ravni ser. lipidov: ezetimib	2,62	1.812.885	100	97	0,92
C10BA	Druge kombinacije: simvastatin in ezetimib	1,31	1.115.817	106	95	1,14

\*Poraba v DDD/1000 preb./dan. / Consumption in DDD/1000 inhab./day.

amiodarona in sotalola pa ostaja vsa leta stabilna. Evforija ob prihodu dronedarona leta 2010 se je polegla po študiji Pallas<sup>1</sup>, ki je bila predčasno ustavljena zaradi neželenih učinkov, in varnostnem opozorilu Evropske agencije za zdravila (EMA)<sup>2</sup>. Njegova poraba v letu 2012 je padla za 23 % glede na 2011. Med zdravili za zdravljenje koronarne ishemije se je poraba nitratov znižala za 40 %, nadomeščajo jih ivabradin (razvrščen 2006), trimetazidin (od 2008) in ranolazin (od 2012). Rast porabe ivabradina je visoka. Pogosto je predpisan v nasprotju z omejitvijo predpisovanja, ki se glasi: »Za bolnike z angino pektoris s sinusno tahikardijo, ki imajo kontraindikacije za zaviralce adrenergičnih receptorjev beta; samo na osnovi izvida kardiologa.« Ranolazin je novo zdravilo za simptomatsko zdravljenje bolnikov z angino pektoris, ki ima slabo poznan mehanizem delovanja in skromen kliničen učinek. Zaradi presnove preko CYP3A4 se lahko vpleta v pomembne interakcije z drugimi zdravili za zdravljenje srčno-žilnih bolezni, kot so statini, diltiazem, digoksin ter z antimikotiki, klaritromicinom in grenivko v prehrani. Ima neugoden varnostni profil. Zato ima naslednjo omejitev predpisovanja: »Le po priporočilu kardiologa za bolnike s stabilno angino pektoris, pri katerih niso možni invazivni posegi in bolezen ni ustrezno nadzorovana z zaviralci beta adrenergičnih receptorjev, antagonist kalcija in dolgodelujočimi nitrat, ali jih ne prenašajo oz. imajo kontraindikacije zanje.«

Poraba moksonidina se počasi zmanjšuje. Med antagonist adrenergičnih receptorjev alfa se je poraba doksazosina povečala za polovico, terazosina (ATC G04CA03) pa se je znižala za 30 %.

Med diuretiki ostaja poraba furosemida vsa leta stabilna, torasemid, razvrščen 2005, pa je dosegel že petino njegove porabe. Tudi poraba indapamida, drugega najpogostejše predpisanega diuretika, se je stabilizirala. Poraba spironolaktona je stabilna, od 2007 razvrščenega eplere nona pa hitro narašča. Pogosto je predpisan v nasprotju z omejitvijo predpisovanja, ki se glasi: »Zdravljenje po akutnem miokardnem infarktu, z iztisno frakcijo do 30% le v primerih, kadar se po zdravljenju s spironolaktonom pojavijo hudi neželeni učinki.« V primerjavi s spironolaktonom ima sicer manj hormonskih neželenih učinkov (npr. ginekomastije), ima pa primerljiv vpliv na pojav hiperkalemije, zato je ob bistveno višji ceni lahko le zdravilo druge izbire.

Poraba antagonist adrenergičnih receptorjev beta se je podvojila, največ na račun bisoprolola, karvedilola in

nebololola, ki je bil razvrščen 2005, in njegova poraba najhitreje narašča. Skupna poraba dihidropiridinskih kalcijevih antagonistov se je povečala za 63 % predvsem na račun lacidipina in 2005 razvrščenega lerkanidipina. Poraba verapamila se je znižala za 60 %, diltiazema za 40 %.

Poraba vseh zdravil, ki delujejo na renin-angiotenzinski sistem, se je zvišala za 61 %. Med posameznimi učinkovinami zaviralcev ace se predpiše največ ramiprila, perindopril in enalapril, poraba pa se povečuje le še perindoprilu. V ospredje namreč prihajajo kombinacije, katerih poraba se je podvojila. Najpogostejše predpisane kombinacije so perindopril/indapamid, enalapril/hidroklortiazid in perindopril/amlodipin, ki ima zelo visoko rast. Poraba antagonistov angiotenzina II znaša četrtno porabe zaviralcev ace, poraba kombinacij pa slabo polovico, kar jasno kaže, da se omejitve predpisovanja, ki omejuje njihovo uporabo na osebe, ki imajo neželene učinke po zaviralcih ace, pogosto ne upošteva. Številne nove kombinacije antihipertenzivov so lahko prijazne za bolnike zaradi poenostavitve zdravljenja in so tržno zelo uspešne (npr. perindopril z amlodipinom ter valsartan, amlodipin in hidroklortiazid), a se pojavlja vse večja nevarnost podvojevanja učinkovin iz istih farmakoloških skupin.

Poraba statinov se je več kot potrojila. Najpogostejše se predpisujeta atorvastatin in rosuvastatin, ki je prišel na trg 2004. Medtem ko se je poraba prvega že ustalila, poraba slednjega še močno narašča. Poraba fibratov se ni bistveno spremenila. Ključna dilema ostaja ezetimib, razvrščen 2004 z vrednostjo okrog 4 mio. evrov (sam in v kombinaciji s simvastatinom). Še vedno nimamo odgovora glede njegove učinkovitosti, na katerega čakamo že leta: Ali le znižuje holesterol ali pa tudi podaljšuje življenje?<sup>3,4</sup> Tudi študija kombinacije simvastatina z ezetimibom v primerjavi s placebom pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo<sup>5</sup> ne daje tega odgovora. Študija ne razjasni, kakšen bi bil vpliv samega simvastatina, ki je bistveno cenejši.<sup>6</sup>

Poraba antagonistov vitamina K se je povečala za 83 %. V 95 % se predpisuje varfarin. Novi peroralni antikoagulacijski zdravili dabigatran in rivaroksaban sta bili razvrščeni 2009 za ortopedsko indikacijo, za novo indikacijo preprečevanja tromboemboličnih zapletov pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo pa 2012. To se odraža v visoki rasti njune porabe v letu 2012. Poraba malomolekulskih heparinov se je povečala kar za 5 krat.

Poraba antiagregacijskih zdravil se je povečala za 67 %, večinoma na račun acetilsalicilne kisline. Prejema jo ve-

**Preglednica 2:** Poraba antitrombotičnih zdravil, izdatki zanje, odgovarjajoči indeksi na predhodno leto in povprečna cena DDD zdravila.

**Table 2:** Consumption of antithrombotic drugs, expenditures, indices on the previous year, and average price per unit (DDD) of drugs.

ATC	Skupina/zdravilo	Poraba* 2012	Vrednost 2012	Indeks porabe	Indeks vrednosti	Cena DDD
B01	Antitrombotiki	83,01	16.044.249	105	102	0,26
B01AA	Antagonisti vitamina K	9,34	1.388.450	105	88	0,20
B01AA03	varfarin	9,83	1.250.651	105	90	0,17
B01AB	Heparinska skupina	4,55	7.292.767	106	105	2,13
B01AB04	dalteparin	2,43	3.472.865	104	103	1,91
B01AB05	enoksaparin	0,84	1.238.594	120	120	1,96
B01AB06	nadroparin	1,28	2.581.21	103	103	2,68
B01AC	Zaviralci agregacije trombocitov brez heparina	68,23	6.646.405	104	95	0,13
B01AC04	klopidogrel	2,22	769.739	95	57	0,46
B01AC05	tiklopidin	0,69	410.054	88	81	0,79
B01AC06	acetilsalicilna kislina 100 mg	62,84	3.803.632	105	108	0,08
B01AC11	iloprost, inhalacijski	0,00	227.849	105	91	245,53
B01AC22	prasugrel	0,23	291.463	181	174	1,68
B01AC24	tikagrelor	0,17	281.984	/	/	2,27
B01AC30	dipiridamol, acetilsalicilna k.	2,08	811.629	76	66	0,52

\*Poraba v DDD/1000 preb./dan. / Consumption in DDD/1000 inhab./day.

lika večina (92 %) oseb na antiagregacijski terapiji, ostali večinoma klopidogrel in dipiridamol s salicilno kislino (po 3 %). Vrh porabe klopidogrela je bil 2003, od takrat se je poraba prepolovila. Prepolovila se je tudi poraba tiklopidina. Kombinacije dipiridamola z acetilsalicilno kislino, ki je bila razvrščena 2003, je dosegla vrh predpisovanja 2010, odkar je bila uvedena omejitev predpisovanja na največ dve leti po ishemičnem možganskem dogodku, se zmanjšuje. Prasugrel je bil razvrščen 2010, tikagrelor 2012.

## 4 ZAKLJUČEK

Zdravila za preprečevanje in zdravljenje srčnožilnih bolezni so med zdravili, predpisanimi na recept, največja skupina po vrednosti in porabi. Z vidika plačnika je pomembno predvsem to, da se zdravniki pri izbiri odločajo v skladu s strokovnimi smernicami in omejitvami predpisovanja. Postavlja se tudi vprašanje vpliva zdravil na dolgoročno prognozo bolezni.

## 5 LITERATURA

1. Connolly SJ et al. Dronedaron in High-Risk Permanent Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 2268-76.
2. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends restricting use of Multaq. Dosegljivo 24. 2. 2012 na spletnem naslovu: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public\\_health\\_alerts/2011/09/human\\_pharm\\_detail\\_000038.jsp&mid=WC0b01ac058001d126&js-enabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/2011/09/human_pharm_detail_000038.jsp&mid=WC0b01ac058001d126&js-enabled=true)
3. Anon. Ezetimibe – an update. *Drug and Therapeutics Bulletin* 2009; 47: 915. Dosegljivo 11. 2. 2012 na spletnem naslovu: <http://dtb.bmj.com/content/47/8/91.abstract>
4. Anon. Money, money, money (editorial). *Drug and Therapeutics Bulletin* 2010; 48: 73. Dosegljivo 11. 2. 2012 na spletnem naslovu: <http://dtb.bmj.com/content/48/7/73.extract>
5. Baigent C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2181.
6. Anon. In Brief: Ezetimibe/Simvastatin (Vytorin) in Chronic Kidney Disease. *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*, 2012 (Issue 1381) p. 4.

# FARMACEVTSKA SKRB PRI HIPERTENZIJU; VLOGA KLINIČNEGA FARMACEVTA V ZUNANJI LEKARNI

## PHARMACEUTICAL CARE IN HYPERTENSION MANAGEMENT; ROLE OF CLINICAL PHARMACIST IN COMMUNITY PHARMACY

AVTOR / AUTHOR:

Meta Milovanovič, mag. farm., spec.

*Lekarna Dravlje, Ulica bratov Babnik 10, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: metka@lekarna-dravlje.si

Tel.: 01/ 510 3320

### POVZETEK

Glavni cilj izvajanja programov farmacevtske skrbi v javnih lekarnah je zmanjšati obolevnost in smrtnost populacije zaradi problemov povezanih z zdravili. Farmacevtska skrb v javnih lekarnah se izvaja po enotnih principih. Klinična farmacija je zdravstvena specialnost, ki vključuje aktivnosti in storitve za racionalno in pravilno uporabo zdravil in medicinskih pripomočkov. Sodelovanje kliničnega farmacevta v izvajanju farmacevtske skrbi po določilih dobre lekarniške prakse pri izvajanju programov farmacevtske skrbi je pomembno za zagotavljanje kakovosti storitev in s tem doseganja zastavljenih ciljev.

### KLJUČNE BESEDE:

*farmacevtska skrb, klinični farmacevt, javna lekarna, hipertenzija*

### ABSTRACT

Main goal of pharmaceutical care programs in community pharmacies is to reduce morbidity and mortality caused by drug related problems. Pharmaceutical care in community pharmacies is carried out in uniform principles. Clinical pharmacy is health specialty, which describes the activities and services of the clinical pharmacist to develop and promote the rational and appropriate use of medicinal products and devices. Collaboration of clinical pharmacist in performing pharmaceutical care programs according to Good pharmaceutical practice is important for assuring quality of service and achieving defined goals.

### KEYWORDS:

*pharmaceutical care, clinical pharmacist, community pharmacy, hypertension*

# 1 UVOD

Farmacevtska skrb je odgovorno zagotavljanje zdravljenja z zdravili za doseg pozitivnih končnih izidov, katerih namen je optimizirati bolnikovo kakovost življenja povezano z zdravjem (Pravilnik o pogojih za opravljanje lekarniške dejavnosti, Uradni list RS št.39/13.4.2006). Gre za nove lekarniške storitve, s popolnoma novim strokovnim pristopom v izvajanju lekarniške dejavnosti in zahteva bistveno spremembo v načinu in organizaciji dela v lekarni. Zato je Lekarniška zbornica Slovenije v sodelovanju z razširjenim strokovnim kolegijem za lekarniško dejavnost pri oblikovanju strokovnih osnov in smernic povzela organizacijsko strukturo po vzoru projektov farmacevtske skrbi EuroPharm Foruma. To pomeni, da se farmacevtska skrb uvaja v obliki programov za skupine bolnikov glede na vrsto kroničnega obolenja (npr. farmacevtska skrb pri hipertenziji, sladkorni bolezn, astmi...) ali druge skupne značilnosti (npr. farmacevtska skrb za starostnike). Prednost tega pristopa je, da se za vsak program oblikujejo strokovne smernice, ki vključujejo navodila in protokole za izvajanje, usklajene z medicinsko stroko in drugimi strokami, ki sodelujejo v posameznem procesu obravnave bolnika. Organizirajo se strokovna izobraževanja za pridobivanje poglobljenih znanj o izbranih obolenjih in zdravilih ter za izvajanje novih storitev, na primer s področja komunikacije, vodenja dokumentacije in podobno. S širjenjem programov in vključevanjem vse večjega števila lekarn želimo vzpostaviti osnove za rutinsko izvajanje postopkov farmacevtske skrbi kot orodja za preprečevanje, odkrivanje in reševanje težav povezanih z zdravili ne glede na bolezen ali populacijo.

V Sloveniji smo pričeli z izvajanjem farmacevtske skrbi v lekarnah na osnovi projektov EuroPharm Foruma konec devetdesetih let prejšnjega tisočletja. Pri uvajanju farmacevtske skrbi v vsakodnevno lekarniško prakso smo se srečali s številnimi problemi od katerih jih kar nekaj obstaja še v tem času. Med ključnimi problemi sta bila slabo poznavanje koncepta farmacevtske skrbi s strani lekarniške stroke in prepoznavnost novih storitev s strani zdravstvenih strok in samih uporabnikov. Lekarniška zbornica je v letu 2008 sprejela pomemben dokument »Dobra lekarniška praksa pri izvajanju programov farmacevtske skrbi«, katerega namen je bil definirati pogoje za izvajanje programov in standardizirati postopke pri izvajanju farmacevtske skrbi ter s tem zagotoviti kakovostno izvajanje po eni strani in prepoznavnost po drugi strani.

Kot problem pri uvajanju farmacevtske skrbi v naše lekarne se je pokazalo tudi dejstvo, da projekti EuroPharm Foruma niso bili uvrščeni v obstoječe univerzitetne študijske programe ter da je obstajalo vsesplošno odklonilno mnenje zdravniške stroke o umeščenosti magistra farmacije v partnerski odnos pri obvladovanju bolnikove uporabe zdravil v konceptu kakovosti bolnikovega življenja. Danes študenti farmacije pridobijo v teku študija bistveno več znanj za izvajanje kognitivnih storitev farmacevtske skrbi. Prav tako se v zadnjih letih počasi spreminja tudi mnenje zdravniške stroke, ki je vedno bolj naklonjeno sodelovanju obeh strokovnjakov pri obravnavi bolnika.

Nerešen žal še vedno ostaja problem, ki je prav tako ključen in močno ovira uvajanje in izvajanje farmacevtske skrbi v naših lekarnah: principi farmacevtske skrbi še vedno niso celovito podprti s predpisi, ki urejajo področje zdravstva oz. lekarniške dejavnosti, kar vpliva predvsem na možnosti financiranja novih storitev in posledično zelo omejuje dostopnost do le-teh.

## 2 CILJI IZVAJANJA PROGRAMOV FARMACEVTSKE SKRBI V JAVNIH LEKARNAH

Glavni cilj izvajanja programov farmacevtske skrbi v javnih lekarnah je zmanjšati obolevnost in smrtnost populacije zaradi problemov povezanih z zdravili. S tem bomo vplivali na boljšo kakovost življenja povezano z zdravljenjem in zdravjem ter na zmanjšanje stroškov zdravljenja z zdravili.

Za doseganje glavnega cilja smo si postavili tudi delovne cilje. Prvi je standardizacija postopkov pri izvajanju farmacevtske skrbi in s tem zagotavljanje kakovostnega izvajanja. Drugi delovni cilj je vzpostavitev aktivne vloge lekarniškega farmacevta pri obvladovanju težav povezanih z zdravili in pri obvladovanju kroničnih nenalezljivih obolenj.

<sup>1</sup> Europharm Forum: The European Forum of Pharmaceutical Associations and WHO je bil ustanovljen z namenom vzpostaviti sodelovanje med nacionalnimi farmacevtskimi združenji Evrope za izboljšanje zdravja v Evropski regiji na osnovi ciljev Zdravje za vse do leta 2000. Združuje farmacevtska združenja vse Evrope, tudi novonastale države centralne in vzhodne Evrope. Program Europharm Foruma vključuje: izboljšati zdravljenje z zdravili, izboljšati informiranost zdravstvenih delavcev, pacientov in družbe nasploh o zdravilih, učvrstiti sodelovanje med zdravstvenimi delavci, izboljšati organiziranost preskrbe z zdravili (od proizvajalca do končnega uporabnika).

## 3 ORGANIZACIJSKA STRUKTURA PROGRAMOV TER NALOGE IN ODGOVORNOSTI POSAMEZNIH SUBJEKTOV

Dobra lekarniška praksa pri izvajanju programov farmacevtske skrbi definira tudi organizacijsko strukturo, katere namen je predvsem lažje uvajanje farmacevtske skrbi in z njo povezanega novega principa dela v lekarnah. Vključena je sama Lekarniška zbornica kot krovna organizacija, ki skrbi za strokovno izvajanje z oblikovanjem in sprejemanjem smernic, navodil in protokolov, z organizacijo izobraževanj, imenovanjem nacionalnih koordinatorjev za posamezne programe, organizira mrežo sodelujočih lekarn in definira pogoje, ki so obvezni za vključitev v mrežo lekarn.

Za vsak program farmacevtske skrbi, ki se izvaja na nacionalni ravni Lekarniška zbornica imenuje koordinatorskega, ki je odgovoren za pripravo in posodabljanje smernic in navodil za izvajanje ter pravilno uporabo le-teh v sodelujočih lekarnah. Naloga koordinatorskega je tudi povezovanje z ostalimi strokami, ki sodelujejo v procesu zdravljenja ter promocija programa v strokovni in laični javnosti.

Lekarna, ki želi izvajati enega ali več programov farmacevtske skrbi (sodelujoča lekarna), mora zadostiti določenim pogojem, ki jih predpiše Lekarniška zbornica v Pravilih dobre lekarniške prakse pri izvajanju farmacevtske skrbi. Bistveni pogoji so poseben prostor za svetovanje, odgovorna oseba za izvajanje posameznega programa skladno s smernicami (moderator) in vodenje določene dokumentacije.

Moderator je magister farmacije s posebnimi znanji, ki jih pridobi na izobraževalnih programih za vodenje in izvajanje programov farmacevtske skrbi. Zadolžen je za strokovno izvajanje posameznega programa v eni ali več lekarnah oz. lekarniških enotah ter za poročanje o izvajanju programa.

## 4 POSTOPKI PRI IZVAJANJU FARMACEVTSKE SKRBI

Farmacevtska skrb v javnih lekarnah se izvaja po enotnih principih. Za vsakega bolnika, vključenega v program farmacevtske skrbi, v lekarni izvajamo šest ključnih postopkov:

1. Vzpostavitev terapevtskega odnosa med farmaceutom in bolnikom. Terapevtski odnos kot temelj farmacevtske skrbi, je delitev odgovornosti med bolnikom in farmaceutom, ki soglašata, da bosta delovala skupaj z namenom doseči optimalne izide zdravljenja. Brez vzpostavitve terapevtskega odnosa ni možen noben nadaljnji ukrep pri zagotavljanju farmacevtske skrbi. Odgovornosti obeh partnerjev v odnosu morajo biti definirane in prepoznane.
2. Pregled podatkov o bolniku. Pregled podatkov o zdravljenju z zdravili obsega zbiranje in organiziranje podatkov, potrebnih za izvajanje programa farmacevtske skrbi in vključuje tako zdravstvene kot tudi demografske podatke o posamezniku. Pregled podatkov vsebuje tudi oceno, odkrivanje in reševanje problemov povezanih z zdravili, na primer klinična primernost vsakega od zdravil, ki jih bolnik uporablja, primernost odmerka in režima odmerjanja za vsako zdravilo, vključno z upoštevanjem indikacij, kontraindikacij, neželenih učinkov in možnih interakcij z drugimi sočasnimi zdravili, terapevtsko podvajanje ali uporaba nepotrebnih zdravil. V pregledu podatkov ocenimo tudi bolnikovo zavzetost pri zdravljenju z zdravili ter ocenimo prisotnost nezdravljene bolezni oz. stanja.
3. Posredovanje individualno prilagojenih navodil za jemanje zdravila na bolnikovem domu – osebna kartica zdravil in individualno prilagojena navodila za pozitivne spremembe življenjskega sloga.
4. Izdelava individualnega načrta farmacevtske skrbi: Ob vsakem obisku v lekarni, če ugotovimo probleme povezane z zdravili, za bolnika izdelamo plan farmacevtske skrbi. To je seznam težav povezanih z zdravili, predlagane rešitve in postavljeni cilji za vsako zdravilo ali težavo povezano z zdravili. Plan vedno izdelamo skupaj z bolnikom in po potrebi z njegovim osebnim zdravnikom ali drugim zdravstvenim delavcem.
5. Ukrepanje farmacevta (=farmacevtska intervencija) za izvajanje plana farmacevtske skrbi.
6. Spremljanje in ocena bolnikovega odgovora na zdravljenje z zdravili, vključno z varnostjo in učinkovitostjo.

Določimo intervale, datume obiskov in ugotavljamo spremembe. Upoštevamo podatke laboratorijskih izvidov, če so dosegljivi ter druge podatke, ki jih pridobimo z meritvami in v razgovoru s pacientom v lekarni. Ob rednih obiskih v lekarni poteka tudi izobraževanje bolnikov o pravilni uporabi zdravil in o vsebinah potrebnih za razumevanje ciljev zdravljenja ter učenje bolnikov za pravilno uporabo medicinskih pripomočkov.

Poleg individualnih storitev farmacevtske skrbi za posameznega bolnika, se v okviru izvajanja farmacevtske skrbi v lekarni izvaja tudi:

1. promocija pravilne in varne uporabe zdravil
2. promocija zdravega načina življenja;
3. zgodnje odkrivanje oseb z dejavniki tveganja za nastanek kroničnega obolenja ter odgovorno ukrepanje farmacevta.

## 5 VREDNOTENJE

Farmacevtska skrb je kognitivna lekarniška storitev, ki pa do tega trenutka še vedno nima statusa zdravstvene storitve. Posledica tega je, da lekarne te storitve ne moremo vključiti v Splošni dogovor, ki odloča o financiranju posameznih dejavnosti v zdravstvenem sistemu. Lahko rečemo, da je farmacevtska skrb nadstandardna lekarniška storitev, saj ni plačana iz javnih sredstev. Potencialni plačniki teh storitev so torej prostovoljne zdravstvene zavarovalnice, lahko tudi delodajalci (po vzorcu ZDA) za svoje zaposlene in seveda sami uporabniki.

Lekarniška zbornica je ob uvedbi dobre prakse pri izvajanju programov farmacevtske skrbi izdelala tudi predlog vrednotenja posameznih postopkov. Predlog temelji na obstoječem storitvenem sistemu, ki točkuje posamezne storitve glede na čas, porabljen za izvedbo storitve in kader, ki storitev izvaja. V tem predlogu je v vseh predlaganih storitvah vključen tudi specialist klinične ali lekarniške farmacije.

## 6 FARMACEVTSKA SKRB PRI HIPERTENZIJI

Program farmacevtske skrbi pri hipertenziji v slovenskih lekarnah smo povzeli po modelu, ki je nastal kot skupen projekt CINDI programa Svetovne zdravstvene organizacije in EuroPharm Foruma. Glavni cilj programa je izboljšati nadzor nad krvnim tlakom na ravni družbe z aktivnim sodelovanjem farmacevta v preprečevanju, odkrivanju in zdravljenju hipertenzije.

Ciljna populacija so vsi odrasli obiskovalci lekarne s poudarkom na osebah z enim ali več dejavniki tveganja za razvoj kardiovaskularnih obolenj in bolnikov, ki se že zdravijo zaradi zvišanega krvnega tlaka.

Program farmacevtske skrbi pri hipertenziji izvajamo po smernicah, ki so nastale na osnovi projekta CINDI/EuroPharm Foruma (1) in jih je sprejela in potrdila Lekarniška zbornica Slovenije. Smernice so usklajene tudi z Dobro lekarniško prakso pri izvajanju programov farmacevtske skrbi ter vsebujejo:

- navodila za izvajanje programa, z opisom ključnih postopkov farmacevtske skrbi.
- protokole za merjenje krvnega tlaka, za odkrivanje dejavnikov tveganja ter za ukrepanje glede na izmerjen krvni tlak in ugotovljene dejavnike tveganja. Protokoli se redno posodablajo in usklajujejo z medicinskimi smernicami za odkrivanje, zdravljenje in vodenje arterijske hipertenzije.
- obvezne evidence o rezultatih in izvajanju programa, ki zagotavljajo kakovost storitev
- Smernice definirajo tudi obvezno strokovno izobraževanje za farmacevte vključene v izvajanje programa. Izobraževanje organizira Lekarniška zbornica Slovenije vsaj enkrat letno v obliki predavanj in učnih delavnic. Izobraževalni program zajema vsebine s področja hipertenzije, zdravil za zdravljenje hipertenzije, promocije zdravja, farmacevtske skrbi in komunikacije.



## 7 POSEBNOSTI PROGRAMA FARMACEVTSKE SKRBI PRI HIPERTENZIJU

### VELIKO ŠTEVILO BOLNIKOV

Arterijska hipertenzija je najpogostejše srčnožilno bolezensko stanje in predstavlja enega največjih javnozdravstvenih problemov. Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije umre vsak osmi prebivalec sveta zaradi zapletov arterijske hipertenzije (2). V raziskavi, ki je potekala v Sloveniji v letih 2007 do 2009 so ugotovili, da je prevalenca hipertenzije 64,3%. Urejenost krvnega tlaka je bila ugotovljena pri 31,3% bolnikov, ki so se zdravili z zdravili (3). Program farmacevtske skrbi torej potencialno vključuje veliko število pacientov.

### POGOSTO SPREMINJANJE SMERNIC NA OSNOVI VELIKIH RAZISKAV

Zaradi obsežnosti zdravstvenega problema, ki ga predstavlja arterijska hipertenzija, se na tem področju v svetovnem merilu izvaja veliko pomembnih kliničnih raziskav. Na osnovi izsledkov teh raziskav se spreminjajo tudi medicinske smernice za obravnavo bolnikov z arterijsko hipertenzijo. Z razvojem smernic se je spreminjal pristop pri zdravljenju bolnika z arterijsko hipertenzijo. Mednarodne in tudi slovenske smernice, sprejete konec devetdesetih let so uvedle oceno absolutnega srčnožilnega tveganja kot ključno opravilo v diagnostiki hipertenzije (4, 5). Trenutno velja, da odločitev o načinu zdravljenja arterijske hipertenzije temelji na oceni tveganja bolnika, ne le na višini krvnega tlaka. Za oceno tveganja se uporablja metodologija Framinghamskih tabel tveganja in tabel SCORE. Med dejavnike, ki vplivajo na tveganje in s tem na napoved izida zdravljenja so tudi subklinične okvare tarčnih organov (6, 7).

Skladno z medicinskimi smernicami se morajo spreminjati tudi smernice in navodila za izvajanje programa farmacevtske skrbi v lekarni.

### SPREMLJANJE ZDRAVLJENJA Z ZDRAVILI

Za doseganje ciljnih vrednosti krvnega tlaka je pogosto težko izbrati optimalno zdravilo, saj je odziv bolnikov na isto zdravilo lahko zelo različen. Na začetku zdravljenja je potrebno redno spremljanje učinkovitosti zdravil in prilagajanje izbora in odmerka. Tudi po dosegu ciljnih vredno-

sti krvnega tlaka, je smiselno redno spremljanje učinkovitosti in varnosti zdravil, saj se le-ta lahko zaradi različnih dejavnikov spremeni. Na primer, zaradi na novo odkrite bolezni bolniku predpišejo dodatna zdravila, ki lahko s »staro« terapijo stopajo v interakcijo. Zaradi dodatne bolezni se lahko spremeni farmakodinamika ali farmakokinetika antihipertenzivnega zdravila. Veljavne smernice za hipertenzijo priporočajo za bolnike z majhnim tveganjem in vzpostavljenim nadzorom nad dejavniki tveganja pregled pri zdravniku vsakih 6 mesecev, če si bolnik redno meri krvni tlak doma, pa se ta interval lahko tudi poveča. Z uvedbo obnovljivih receptov se je pri velikem številu bolnikov interval med obiski pri zdravniku povečal na 12 mesecev. Pri tem opažamo, da si veliko bolnikov doma ne meri krvnega tlaka in bolniki nimajo nadzora nad učinkovitostjo zdravil. Prav tako v tem obdobju ni nadzora nad pojavljanjem dodatnih dejavnikov tveganja, nad neželenimi učinki zdravil oz. drugimi težavami povezanimi z zdravili ali nastankom okvar tarčnih organov.

Farmacevt v okviru programa farmacevtske skrbi za vsakega vključenega pacienta ob rednih obiskih izvaja aktivnosti za preverjanje učinkovitosti in varnosti zdravljenja z zdravili. Pri obravnavi bolnikov z arterijsko hipertenzijo je pomembno, da redno spremljamo višino krvnega tlaka, prisotnost drugih dejavnikov tveganja in tudi znake prizadetosti tarčnih organov.

V lekarni izvajamo meritve krvnega tlaka za ugotavljanje učinkovitosti zdravljenja in za odkrivanje potencialnih bolnikov. Meritve se izvajajo z merilniki predpisane kakovosti in po postopkih usklajenih z medicinsko stroko. Ukrepi farmacevta in napotitev k zdravniku se izvaja po protokolih, ki upoštevajo stopnjo tveganja za posameznega bolnika.

V lekarni lahko spremljamo tudi nekatere druge dejavnike tveganja, na primer telesno težo, abdominalno debelost, starost, kajenje, dislipidemijo (vsaj vrednosti skupnega holesterola in lipidov), krvni sladkor in družinsko anamnezo o prezgodnji srčnožilni bolezni.

Farmacevt v lekarni nima ne možnosti ne znanja, da bi lahko ugotavljal ali spremljal subklinične okvare tarčnih organov. O že ugotovljenih okvarah lahko pridobi podatke od bolnika in te podatke upošteva pri ukrepanju in napotitvah.

### ASIMPTOMATSKI POTEK BOLEZNI

Bolezen poteka brez simptomov in se pogosto odkri-

je šele, ko se pojavijo zapleti. Posledica tega dejstva je slaba zavzetost bolnikov za zdravljenje z zdravili in nefarmakološko zdravljenje. Bolniki pogosto zelo težko sprejmejo dejstvo, da gre za doživljenjsko zdravljenje, zato jih je predvsem na začetku potrebno vzpodbujati k redni in pravilni uporabi zdravil. Slabo zavzetost in vztrajnost pri zdravljenju hipertenzije opažamo v lekarni tudi ob izdajah zdravil na obnovljive recepte, saj so intervali med dvigi zdravila velikokrat precej daljši kot bi pričakovali glede na količino prejetih zdravil. S predpisovanjem zdravil bolnikom s hipertenzijo na obnovljive recepte se je velik del odgovornosti za učinkovitost in varnost zdravljenja bolezni prenesel na samega bolnika. Ta mora zato imeti dovolj znanja in informacij o svoji bolezni, zdravilih in posledicah njihove nepravilne uporabe ter možnost, da sam preverja učinkovitost zdravljenja. Pomembno je, da bolnik te informacije in znanje črpa iz zanesljivih virov, ki ne zavajajo ali celo odvrtačajo od pravilnega zdravljenja.

Farmacevt v lekarni je tisti strokovnjak, ki je dostopen praktično ves čas in ima ogromno znanja o zdravilih in tudi sami bolezni. S svojim znanjem in učenjem lahko v veliki meri vpliva na zavzetost bolnika za zdravljenje hipertenzije.

## 8 VLOGA KLINIČNEGA FARMACEVTA V PROGRAMU FARMACEVTSKE SKRBI PRI HIPERTENZIJ

Klinična farmacija je zdravstvena specialnost, ki vključuje aktivnosti in storitve za racionalno in pravilno uporabo zdravil in medicinskih pripomočkov. Klinična farmacija vključuje storitve, ki so povezane z zdravjem bolnikov in jih izvajajo klinični farmacevti v bolnišničnih ali javnih lekarnah ter drugih ustanovah, kjer se predpisujejo in uporabljajo zdravila. Cilj aktivnosti klinične farmacije je promocija pravilne in primerne uporabe zdravil in medicinskih pripomočkov. Aktivnosti so usmerjene v:

- doseganje optimalnih kliničnih učinkov zdravil, na primer pravilno izvajanje terapije z zdravilom za vsakega posameznika,
- zmanjšanju tveganja za pojav težav povezanih z zdravili, na primer spremljanje terapije in zavzetosti bolnika za zdravljenje
- zmanjševanje izdatkov za zdravljenje z zdravili (8).

Glede na zgoraj opisano definicijo lahko celoten program farmacevtske skrbi pri hipertenziji obravnavamo kot aktiv-

nosti in storitve klinične farmacije. V praksi program izvajajo magistri farmacije z nekaterimi poglobljenimi znanji s področja klinične in lekarniške farmacije, ki jih pridobijo v izobraževanjih za izvajanje programa. V večini primerov so ta znanja omejena na hipertenzijo in zdravila za zdravljenje te bolezni.

Zdravljenje bolnika s hipertenzijo je kompleksno, upoštevati je potrebno številne dejavnike, ki vplivajo na izide. Vprašanje je, ali je magister farmacije kljub dodatnemu izobraževanju za program zadosti usposobljen za sprejemanje te odgovornosti v vseh primerih in za vse storitve, ki se izvajajo.

Zdravstveni sistem, ki ga imamo v Sloveniji v javnih lekarnah ne vključuje storitev klinične farmacije oziroma farmacevtske skrbi. Posledično javne lekarne skozi obstoječi sistem financiranja ne dobijo sredstev za zaposlovanje kliničnih farmacevtov, kar je velika ovira za razvoj javne lekarniške dejavnosti.

Iz istega razloga v javnih lekarnah tudi ni interesa za izobraževanje v programu specializacije iz klinične farmacije. Število specialistov klinične farmacije je v javnih lekarnah zelo majhno, zato bi v tem trenutku le težko dosegli, da je sodelovanje kliničnega farmacevta v izvajanju programa obvezno.

Kljub temu smo v predlogu za vrednotenje storitev, ki se izvajajo v programih farmacevtske skrbi upoštevali tudi čas kliničnega farmacevta. Ta naj bi sodeloval predvsem pri:

- pregledu podatkov bolnikov z oceno tveganja za nastanek težav povezanih z zdravili,
- izdelavi individualno prilagojenih navodil za uporabo zdravil (osebna kartica zdravil)
- izdelavi plana farmacevtske skrbi za reševanje odkritih težav povezanih z zdravili
- usklajevanju terapije in poročanju osebnemu ali drugemu zdravniku.

### ALI STE VEDELI?

- Glavni cilj programov farmacevtske skrbi v javnih lekarnah je zmanjšati obolevnost in smrtnost populacije zaradi težav povezanih z zdravili.
- Lekarniška zbornica Slovenije je leta 2008 sprejela dokument »Dobra lekarniška praksa pri izvajanju programov farmacevtske skrbi, katerega namen je definirati pogoje za izvajanje programov in standardizirati postopke pri izvajanju farmacevtske skrbi.
- Sodelovanje kliničnega farmacevta v izvajanju farmacevtske skrbi v javnih lekarnah je ključno za zagotavljanje kakovosti storitev in s tem doseganje zastavljenih ciljev.

## 9 SKLEP

Sodelovanje kliničnega farmacevta v izvajanju farmacevtske skrbi po določilih Dobre lekarniške prakse pri izvajanju programov farmacevtske skrbi je ključno za zagotavljanje kakovosti storitev in s tem doseganja zastavljenih ciljev.

Programi farmacevtske skrbi še vedno niso uradno priznani kot zdravstvena storitev in zato niso plačani iz javnih sredstev. Pri oblikovanju cene storitev farmacevtske skrbi imamo zato bolj proste roke in s tem možnost pridobiti sredstva za sodelovanje kliničnega farmacevta. Kakovost izvajanja programov bi se s tem nedvomno povečala, prav tako tudi zaupanje medicinske stroke in samih pacientov. Pri tem se poraja etično vprašanje dostopnosti storitev za vse, ki bi takšno oskrbo potrebovali a si je ne bi mogli privoščiti. Po drugi strani pa je potrebno tudi upoštevati kakovost storitve, ki lahko bistveno vpliva na kakovost življenja uporabnika.

## 10 LITERATURA

1. WHO Regional Office for Europe, EUR/04/5049481: *Pharmacy-based hypertension management model: Protocol and guidelines. A joint CINDI/EuroPharm Forum project. Copenhagen, 2005.*
2. World Health Organisation. *The World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. Geneva, World Health Organisation, 2002*
3. Rok Acceto, Barbara Salobir, *Epidemiologija arterijske hipertenzije – regijske razlike, Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za arterijsko hipertenzijo, XIX strokovni sestanek sekcije za arterijsko hipertenzijo. Zbornik 2010; 7 – 16.*
4. Accetto R, Dobovišek J, Dolenc P, Salobir B. *Slovenske smernice za obravnavo arterijske hipertenzije (2003). Zdrav Vestn 2004; 73: 507–17.*
5. Accetto R, Dobovišek J. *Predgovor urednikov. Arterijska hipertenzija 5. izdaja, 2004, Lek d.d.*
6. Accetto R, Brguljan-Hitij J, Dobovišek J, Dolenc P, Salobir B. *Slovenske smernice za zdravljenje arterijske hipertenzije. Zdrav Vestn 2008 77: 349–63.*
7. *2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Journal of Hypertension 2007; 25: 1105–87.*
8. *European Society of Clinical Pharmacy. What is Clinical Pharmacy. [http://www.escpweb.org/cms/Clinical\\_pharmacy](http://www.escpweb.org/cms/Clinical_pharmacy). Dostop: 04-04-2013.*

# FARMACEVT IN MERILNIKI KRVNEGA TLAKA

## PHARMACIST AND NON-INVASIVE BLOOD PRESSURE MONITORING DEVICES

AVTOR / AUTHOR:

Vesna Farič Tuš, mag. farm. spec.

*Javni zdravstveni zavod Mariborske lekarne Maribor*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: vesna.tus@mb-lekarne.si

## 1 UVOD

O arterijski hipertenziji govorimo takrat, ko je krvni tlak kronično zvišan, oziroma če je ob več zaporednih meritvah 140/90 mm Hg ali več (1). Številne velike epidemiološke raziskave so potrdile povezanost med arterijsko hipertenzijo in ogroženostjo za nastanek srčno-žilnih obolenj. Da bi zmanjšali ogroženost, je potrebno arterijsko hipertenzijo najprej prepoznati, jo primerno zdraviti in bolnika s povišanim krvnim tlakom celostno obravnavati. Celostna obravnava poleg posredovanja informacij o zdravem načinu življenja in režimu jemanja zdravil za zniževanje krvnega tlaka vključuje tudi redno nadzovanje vrednosti krvnega tlaka (2). Meritve krvnega tlaka predstavljajo učinkovito orodje za spremljanje vrednosti krvnega tlaka. Potrebujemo jih tako za določitev diagnoze hipertenzije kot za ustrezno obravnavanje bolnika in

### POVZETEK

Samomeritve krvnega tlaka doma so dopolnilo meritvam krvnega tlaka v ordinaciji. Omogočajo ocenitev krvnega tlaka v različnih obdobjih dneva in izboljšajo sodelovanje bolnika pri obravnavanju hipertenzije. Za samomeritve krvnega tlaka doma svetujemo avtomatske, validirane merilnike krvnega tlaka z manšeto primerne velikosti. Pred začetkom izvajanja meritev se mora bolnik seznaniti s pravilno uporabo merilnika krvnega tlaka, z navodili za pravilno izvajanje samomeritev krvnega tlaka doma ter pravilno interpretacijo izmerjenih vrednosti.

### KLJUČNE BESEDE:

*arterijska hipertenzija, merjenje krvnega tlaka, neinvazivni merilniki krvnega tlaka*

### ABSTRACT

Blood pressure measurements performed at home offer supplement to blood pressure measurements performed in the clinic. They help us to estimate blood pressure at different times of the day and improve patient compliance in the treatment of hypertension. It is recommended to use validated blood pressure monitoring devices with appropriate cuff size for the person's arm. Before taking blood pressure measurements, patient must be familiar with the proper use of blood pressure monitoring device, must be familiar with instructions for the proper performance of blood pressure measurements at home, and must be acquainted with the correct interpretation of the measured values.

### KEYWORDS:

*arterial hypertension, blood pressure measurement, non-invasive blood pressure monitoring devices*

ocenjevanje zdravljenja. Pri vseh točkah sta pravilna tehnika meritev in njihova interpretacija izrednega pomena.

## 2 MERJENJE KRVNEGA TLAKA

### 2.1 KRVNI TLAK

Krvni tlak je tlak, s katerim kri pritiska na stene krvnih žil (arterij). Izrazimo ga z vrednostjo sistoličnega (največji tlak med kontrakcijo srca) in diastoličnega (najnižji tlak med fazo napolnitve srca) krvnega tlaka v milimetrih živega srebra (mmHg). Sistola predstavlja fazo kontrakcije prekatov, ki iztisnejo kri v krvni sistem. Ob tem se zapre mitralna zaklopka, kar slišimo kot prvi srčni ton. Po končani sistoli sledi diastola, ko se prekat polni iz preddvora in se sliši drugi ton, ki predstavlja zaprtje aortne zaklopke.

### 2.2 SPREMENLJIVOST KRVNEGA TLAKA

Ne glede na merilnik krvnega tlaka, ki ga uporabljamo, se moramo zavedati, da je krvni tlak spremenljivka, na katero vplivajo mnogi dejavniki, ne le okoliščine same meritve. Krvni tlak se čez dan spreminja; govorimo o cirkadianem ritmu. Najvišji je v jutranjem času, najnižji pa ponoči med spanjem. Spreminja se tudi zaradi vplivov iz okolja, kot sta med drugimi razburjenje in telesna obremenitev (3). Običajna dnevna nihanja sistoličnega krvnega tlaka so lahko med 50-60 mm Hg, različna čustvena stanja lahko zvišajo krvni tlak do 30 mm Hg. Krvni tlak lahko niha tudi sezonsko, poleti je nižji kot pozimi (4). Spremenljivost krvnega tlaka je odvisna tudi od bolnikovih navad ali razvad. Nikotin pri kajenju cigarete prehodno zviša krvni tlak za 10-20 mm Hg, tako da se pri rednih kadilcih krvni tlak zviša. Pri intenzivnejšem uživanju alkohola (več kot 2 enoti dnevno) krvni tlak porašča. Uživanje kave zviša krvni tlak le malo in prehodno. Predvsem pri bolnikih z aritmijo je opazno izraziteje nihanje krvnega tlaka od utripa do utripa (5).

Če teh vplivov ne upoštevamo ali jih ne prepoznavamo, lahko pride do napačne diagnostike ali obravnavanja bolnika. Izrazito nihanje krvnega tlaka je eden od razlogov, da hipertenzije ne preprečujemo in obvladujemo dovolj uspešno, saj je v zadnjih desetletjih merjenje krvnega tlaka rutinsko potekalo le v ambulantah (5).

### 2.3 KDO IZVAJA MERITVE KRVNEGA TLAKA

Krvni tlak lahko izmerijo zdravnik, medicinska sestra ali tehnik v ordinaciji oziroma ambulanti (krvni tlak v ordinaciji), bolnik ali njegov sorodnik doma ali pa samodejni merilnik v 24 urah (1). Meritve krvnega tlaka se izvajajo tudi v lekarnah. V določenih lekarnah dodatno usposobljeni farmacevti izvajajo program Farmaceutvska skrb pri hipertenziji. V okviru programa farmacevti v lekarnah izvajajo meritve krvnega tlaka z overjenimi merilniki in svetujejo o zdravem načinu življenja, dejavnih tveganja za razvoj povišanih vrednosti krvnega tlaka in spremljajočih zapletov ter o pravilni in varni uporabi zdravil. Čeprav se meritve v ordinaciji uporabljajo kot najbolj merodajne, nam najbolj objektivne podatke o višini in nihanju krvnega tlaka preko dneva in noči poda 24-urno nein vazivno merjenje krvnega tlaka (NMKT), ki najbolje korelira s prizadeto-

#### ALI STE VEDELI?

- Da so običajna dnevna nihanja sistoličnega krvnega tlaka lahko med 50-60 mm Hg
- Da različna čustvena stanja lahko zvišajo krvni tlak do 30 mm Hg

stjo tarčnih organov. Zaradi učinka »bele halje« pri oceni višine krvnega tlaka pomagajo bolnikove samomeritve krvnega tlaka doma (6). O »učinku bele halje«, ki se lahko pojavlja pri normotenzivnih in hipertenzivnih preiskovancih govorimo, ko krvni tlak prehodno poraste zaradi vznemirjenosti, ker krvni tlak meri zdravnik ali medicinska sestra (1). Pri zaporednih meritvah v 5 do 10 minutah se reakcija zmanjša. Ko je krvni tlak v ambulanti vztrajno povišan, medtem ko so NMKT in samomeritve krvnega tlaka normotenzivne, govorimo o »hipertenziji bele halje« ali »hipertenziji v ordinaciji«. Pogostost je lahko do 15 % pri splošni populaciji in kar do 30 % pri posameznikih z diagnozo hipertenzije. Obraten pojav, kot je »hipertenzija bele halje«, imenujemo prikrita hipertenzija. V tem primeru je krvni tlak v ordinaciji urejen, v običajnih okoliščinah (v domačem okolju) pa zvišan. Prikrita hipertenzija je povezana s pogostejšo okvaro organov kot običajno in večjo pogostostjo presnovnih dejavnikov tveganja (1).



## 2.4 SAMOMERITVE KRVNEGA TLAKA DOMA

Samomeritve krvnega tlaka so klinično dragocene in prognostično pomembne. Z njimi dobijo zdravniki natančnejše podatke o znižanju krvnega tlaka pred naslednjim odmerkom zdravila in glede na učinkovanje zdravil v celotnem obdobju med odmerki. Samomeritve se priporočajo tudi z namenom, da se izboljša bolnikovo vztrajanje pri predpisanem zdravljenju. Odsvetujejo se le v primeru, da pri bolnikih povzročajo zaskrbljenost; ko si bolnik zaradi izmerjenih vrednosti sam spreminja shemo zdravljenja in ko se normotenzivne vrednosti pri meritvah v ordinaciji in pri samomeritvah razlikujejo (1). Samomeritve krvnega tlaka bolnik izvaja tako, da si krvni tlak izmeri zjutraj in zvečer, en teden zapored pod standardnimi pogoji. Če so samomeritve v območju normalnih vrednostih, ambulantne vrednosti krvnega tlaka pa so vztrajno zvišane, se zaradi izključitve »hipertenzije bele halje« priporoča še 24-urno neinvazivno merjenje krvnega tlaka (6). Krvni tlak izmerjen doma, je nekoliko nižji, najpogosteje za okrog 5 mmHg.

### ALI STE VEDELI?

Da govorimo o učinku »bele halje«, ko krvni tlak pri merjenju v ordinaciji prehodno poraste zaradi vznemirjenosti, ker opravlja meritve zdravnik ali medicinska sestra in o »hipertenziji bele halje«, ko je krvni tlak pri merjenju v ordinaciji vztrajno zvišan, v domačem okolju pa normalen

### 2.4.1 KDAJ IZVAJATI SAMOMERITVE KRVNEGA TLAKA DOMA

Bolnik si naj meri krvni tlak prvih sedem dni dvakrat dnevno: zjutraj (med 6 in 9 uro; do 30 minut po tistem, ko vstane) in zvečer (med 18 in 21 uro; pred večerjo). Meritev prvega dne naj ne upošteva, ker takrat še ni povsem sproščen in navajen postopka izvajanja meritev. V času zdravljenja z zdravili naj bolnik opravlja samomeritve vedno preden vzame zdravila. V času spreminjanja sheme zdravljenja in uvajanja novih zdravil je potrebnih več meritev krvnega tlaka, običajno vsaj štiri dni, najbolje cel teden. Za nadzor uspešno zdravljenega hipertenzije je dovolj kontrola krvnega tlaka enkrat tedensko do enkrat mesečno zjutraj, ko je tudi normalni krvni tlak najvišji. Meritve se priporočajo ob vztrajanju slabega počutja, omotici, glavobolu, razbijanju srca ipd. Tudi bolnikom, ki niso dovolj zavzeti za zdravljenje oz. zdravila jemljejo neredno,

se priporočajo pogostejše meritve, da se izboljša njihovo sodelovanje. Če ima posameznik normalni krvni tlak in ne jemlje zdravil, zadošča meritev enkrat letno (7,8).

### 2.4.2 KAKO PRAVILNO IZVAJATI SAMOMERITVE KRVNEGA TLAKA DOMA

Ne glede na dodatno strokovno usposobljenost je naloga slehernega farmacevta, da bolnikom svetuje o pravilnem izvajanju meritev krvnega tlaka in mu pomaga pri interpretaciji rezultatov. Navodila za pravilno izvajanje samomeritev krvnega tlaka doma so povzeta po Slovenskih smernicah za zdravljenje arterijske hipertenzije (1) in priporočilih Sekcije za hipertenzijo (8).

Pred meritvijo naj bolnik nekaj minut počiva v mirnem prostoru. Krvni tlak si naj bolnik ne meri po naporu ali zaužitju zdravil. Pol ure pred meritvijo naj ne zaužije obroka, ne pije prave kave, ne kadi in ne uživa alkohola. Ker stiska zvišuje krvni tlak, naj bolnik pred meritvijo opravi fiziološke potrebe. Med meritvijo mora biti bolnik čim bolj sproščen, ne sme govoriti, poslušati sogovornika ali radia ter gledati televizije. Krvni tlak si naj bolniki izmerijo vsaj dvakrat, s presledkom 1-2 minuti, še posebej če so vrednosti zvišane. Pri zaporednih meritvah upoštevamo povprečje izmerjenega krvnega tlaka. Če se vrednosti razlikujejo (za več kot 5 mmHg) so potrebne še dodatne meritve. Krvni tlak bolnik redno meri na roki, ki ima višji krvni tlak. Bolnik mora uporabiti primerno velikost manšete in jo namestiti na ustrezno mesto. Manšeta mora biti v višini srca ne glede na bolnikov položaj. Roka z manšeto mora počivati v udobnem položaju. Pri manšeti za nadlaket naj bo povezovalna cevka na notranji strani komolca. Manšeta naj ne bo navezana preohlapno ali pretirano čvrsto (pod njo naj bo prostora za prst). Meritev se vedno izvaja na isti nadlakti. Med meritvijo naj bolnik sedi na stolu, udobno naslonjen na hrbet, z golo nadlahtjo, podprto v višini srca, s stopali, ki počivajo na tleh. Noge ne smejo biti prekrizane. Vrednost izmerjenega krvnega tlaka naj bolnik zapiše v dnevnik meritev krvnega tlaka. Bolnik bi naj v dnevnik zapisal še datum in čas, ko je bila izvedena meritev, položaj telesa, roko, na kateri je izvedel meritev (leva, desna) in morebitne podatke o zdravljenju ter navedeno posredoval osebnemu zdravniku.

V primeru, da so izmerjene vrednosti krvnega tlaka višje kot običajno in so prisotni še spremljajoči znaki, kot so hud glavobol, bolečina v prsnem košu, odrevenelost ali mravljinčavost obraza ali rok, je nemudoma potrebno poiskati strokovno zdravstveno pomoč.

## 3 MERILNIKI KRVNEGA TLAKA

Skladno z Zakonom o medicinskih pripomočkih (ZMedPri) (9) se merilniki krvnega tlaka obravnavajo kot medicinski pripomočki. Medicinski pripomoček je glede na 3. člen ZMedPri vsak instrument, aparatura, naprava, programska oprema, material ali drug predmet, ki se uporablja samostojno ali v kombinaciji z dodatki, vključno s programsko opremo, ki jo je proizvajalec medicinskih pripomočkov predvidel izrecno za uporabo pri diagnostiki oziroma v terapevtske namene in je potrebna za pravilno uporabo tega pripomočka, in ki ga je proizvajalec medicinskih pripomočkov predvidel za uporabo na ljudeh med drugim tudi za diagnosticiranje, preprečevanje, spremljanje, zdravljenje ali lajšanje bolezni. Merilniki krvnega tlaka morajo, ko so na trgu, nositi oznako CE. Oznaka CE je oznaka, s katero proizvajalec medicinskih pripomočkov izjavlja, da je medicinski pripomoček skladen z zahtevami iz ZMedPri in na njegovi podlagi izdanih podzakonskih predpisov ter predpisov Evropske unije, ki urejajo medicinske pripomočke. Pri merilnikih krvnega tlaka mora oznako CE spremljati identifikacijska številka priglašene organa, odgovornega za izvajanje postopkov ugotavljanja skladnosti.

Za merilnike krvnega tlaka je potrebno, zaradi njihove pomembnosti, zagotoviti nadzor nad pravilnim delovanjem. Pripomočki z merilno funkcijo morajo biti v skladu z Direktivo Sveta o medicinskih pripomočkih (93/42/ES) načrtovani in izdelani tako, da zagotavljajo zadostno točnost in stabilnost v ustreznih mejah točnosti in ob upoštevanju predvidenega namena pripomočka.

Za merilnike krvnega tlaka, ki se uporabljajo v zdravstveni dejavnosti, lekarnah ter na javnih mestih in za katere je bila ugotovljena skladnost, so v skladu s Pravilnikom o postopku redne overitve merilnikov krvnega tlaka določeni: postopek redne overitve; meroslovne zahteve, ki jih morajo izpolnjevati merilniki pri redni overitvi; njihovo označevanje ter rok redne overitve (10). V skladu s Pravilnikom (10) mora imeti merilnik naslednje obvezne napise in oznake: ime in/ali logotip proizvajalca, serijsko številko, leto proizvodnje ali leto izvedenega postopka ugotavljanja skladnosti, oznako CE in številčno oznako priglašene organa EU ali uradno oznako odobritve tipa. Redna overitev vključuje: prepoznavo merilnika iz seznama odobrenih tipov iz baze podatkov priglašene organov EU

oziroma s certifikatom o odobritvi tipa; preskus merilnika, z namenom ugotovitve izpolnjevanja predpisanih meroslovnih zahtev ter označitev merilnika in/ali izdajo potrdila o skladnosti s predpisi. Rok redne overitve za merilnike krvnega tlaka je dve leti in se prične šteti z dnem, ko je merilnik dan v uporabo. V Sloveniji preverjanje izvajajo ustanove, ki so akreditirane in usposobljene za preverjanje merilnikov krvnega tlaka.

Bolniki, ki izvajajo samomeritve krvnega tlaka doma, morajo svoj merilnik krvnega tlaka na približno dve leti preveriti (umeriti) pri servisu, v primeru poškodbe merilnika (npr. padec na tla) pa takoj po dogodku. Sekcija za hipertenzijo svetuje bolnikom, da po nakupu merilnika, le-tega prinesejo ob zdravniškem pregledu v zdravstveno organizacijo k zdravniku, medicinski sestri ali tehniku in primerjajo meritve (izmerjene meritve z bolnikovim merilnikom krvnega tlaka in klinične meritve se morajo precej natančno ujemati, običajno v velikostnem razredu do 5 mm Hg) (8). Bolniki lahko svoj merilnik krvnega tlaka prinesejo tudi v lekarno, ki imajo overjene merilnike krvnega tlaka in preverijo njegovo natančnost.

### ALI STE VEDELI?

Da nam oznaka CE ne zagotavlja, da je bil merilnik krvnega tlaka klinično validiran

### 3.1 KATERE MERILNIKE KRVNEGA TLAKA POZNAME

Italijanski zdravnik Scipione Riva-Rocci je leta 1896 v zdravniško prakso uvedel živosrebrni sfigmomanometer, ki deluje na klasični avskultacijski metodi. Slabih deset let kasneje je Nikolaj Korotkoff raziskal šume, ki jih poslušamo med praznjenjem manšete in uvedel stetoskop. Živosrebrni sfigmomanometer je sestavljen iz živosrebrnega manometra, napihljive zračne komore v manšeti ter enote za polnjenje in praznjenje manšete. Manšeta se namesti na nadlaket sedečega pacienta v približno isti višini, kot je srce. Z ročno tlačilko polnimo zračno komoro v manšeti s pomočjo dveh enosmernih ventilov. Ko tlak v manšeti narašča, se stolpec živega srebra po stekleni merilni cevki dviga. Tlak v manšeti povečujemo, dokler povsem ne ustavimo pretoka krvi v arteriji. Med poslušanjem brahialne arterije v komolčni kotanji s stetoskopom postopoma znižujemo tlak v manšeti. Pri določenem tlaku, ko začne kri spet teči po arteriji, zaslišimo šumenje in srčni pulz. Tlak zabeležimo kot sistolični tlak. Ob nadaljnjem zniževanju tlaka pri določeni vrednosti šumenje poneha, kar

zabeležimo kot diastolični tlak (3). Vse dosedanje epidemiološke raziskave temeljijo na avskultacijskih meritvah. Avskultacijska metoda merjenja krvnega tlaka z živosrebrnim merilnikom je najnatančnejša metoda in še vedno velja kot glavna referenca za meritve krvnega tlaka (11). Slabosti teh merilnikov so v napakah, do katerih pride zaradi določanja trenutka odčitka in samega odčitavanja vrednosti ter v nevrotoksičnosti živega srebra. V skladu z EU direktivo 2007/51/EC (12), ki je omejila trženje nekaterih merilnih naprav, ki vsebujejo živo srebro, se danes živosrebrni merilniki več ne prodajajo.

Najbolj raziskani alternativni živosrebrnemu sfigmomanometru sta aneroidni (merilniki na pero) in elektronski (običajno oscilometrični) sfigmomanometer. Anareoidi so mehanske naprave, ki se uporabljajo pri avskultacijski metodi določanja krvnega tlaka s pomočjo Korotkovih šumov. Tudi pri njih so tehnične težave z natančnostjo, napakami odčitavanja in mehansko občutljivostjo (11).

V današnjem času najpogosteje izberemo avtomatske, oscilometrične merilnike krvnega tlaka. Vzroki so v njihovi enostavnosti uporabe, zanesljivosti in tudi točnosti. Osnova oscilometrične metode je opazovanje tlačnih pulzov (oscilacij), ki se pojavijo v manšeti, oviti okoli uda na mestu, kjer lahko otipamo arterijo. Arterijska pulzacija se prenaša na napihnjen mehur manšete in nato preko gumijaste cevi na merilnik. Tlačni senzor v merilniku meri oscilometrične pulze. Spremembe tlaka v manšeti so merilo za določanje sistoličnega in diastoličnega tlaka. Naprava ju izračuna z vgrajenim algoritmom iz maksimalne spremembe tlaka. Največja slabost oscilometrične metode je, da je krvni tlak izračunan s pomočjo empiričnih enačb. Čeprav so pri avtomatskih oscilometričnih merilnikih sicer res močno zmanjšane napake zaradi odčitavanja, pa celo pri pravilni uporabi vedno ostanejo vplivi pogojev okolja (vibracije, temperatura) in vplivi bolnikovega stanja (spol, starost, obseg nadlahti, stanje arterij, aritmije, čustveno stanje itd) (11).

### 3.2 KAKO IZBRATI MERILNIK ZA SAMOMERITVE KRVNEGA TLAKA

Merilnike krvnega tlaka lahko kupimo bodisi v lekarnah, specializiranih prodajalnah, trgovinah s tehničnim blagom ali preko spleta. Ocenili so, da manj kot 20 % merilnikov na evropskem trgu ustreza medicinskim zahtevam po zanesljivosti in natančnosti (11), zato je dober in premišljen nakup še kako na mestu. Merilnike kupujemo tam, kjer so zagotovljeni tudi servis in dodatni ter rezervni deli.

Če želimo izbrati kvaliteten, zanesljiv in natančen merilnik krvnega tlaka, moramo pred nakupom preveriti ali je bil naš merilnik krvnega tlaka preverjen v neodvisni medicinski inštituciji, ki ima vzpostavljen protokol kliničnih validacij neinvazivnih merilnikov (AAMI – ameriška Association for the Advancement of Medical Instrumentation; BHS – britanska British Hypertension Society, ESH – European Society of Hypertension, nemška Deutsche Hochdruckliga, itd) (11). V Evropski skupnosti morajo merilniki krvnega tlaka izpolnjevati predpisane varnostne in osnovne pogoje natančnosti, njihovo preverjanje po neodvisnih protokolih pa ni obvezno. Merilniki krvnega tlaka so najpogosteje validirani na vzorcu splošne populacije. Nekateri merilniki pa imajo še posebne dodatne klinične validacije za specifične skupine populacije (npr. otroke, osebe s prekomerno težo, nosečnice, osebe z nadpovprečno širino nadlahti).

Seznam neodvisno ocenjenih merilnikov, ki so zanesljivi in natančni, lahko najdemo na nekaterih spletnih straneh neodvisnih neprofitnih organizacij ([www.dableducational.com](http://www.dableducational.com); [www.bhsoc.org](http://www.bhsoc.org); [www.hipertenzija.org](http://www.hipertenzija.org)) (8).

Pri nakupu vseh merilnikov za krvni tlak moramo biti pozorni na velikost manšete, ki se mora ujemati z obsegom nadlahti. Osnovno pravilo je, da naj bi gumijasti del manšete (notranji, napihljivi del) obsegal vsaj 4/5 (80 %) obsega nadlahti, tako da pride pri meritvi krvnega tlaka do enakomernega stisnjenja nadlahtne odvodnice. V kolikor bo manšeta premajhna bo odčitani previsoki krvni tlak, ker se tlak neustrezno prenaša na arterijo; v kolikor pa bo manšeta prevelika, bo odčitani prenizeki krvni tlak. Nekateri merilniki že imajo prilagodljive ali ojačane manšete, ki so primerne za večji razpon obsegov nadlahti, pri drugih jih lahko dokupimo pri proizvajalcu merilnikov krvnega tlaka. Na vsaki manšeti je običajno naveden razpon obsegov nadlahti, ki jim je namenjena (8). Nepravilna velikost manšete je zelo pogosta napaka pri meritvah krvnega tlaka. Priporočajo se predvsem merilniki, ki merijo krvni tlak na nadlahti. Merilniki na podlahti podcenjujejo sistolični in precenjujejo diastolični krvni tlak, zato so primerni le za mlajše preiskovance brez žilnih okvar in pri bolnikih s kratkimi močnejšimi trapezoidnimi nadlahtmi. Merilniki z manšeto na prstu so nenatančni, zato se odsvetujejo (8). Za nekatere bolnike, posebej starejše, je pomembna tudi velikost zaslona. Dovolj velik zaslon olajša odčitavanje izmerjenih vrednosti krvnega tlaka. V kolikor imamo izbiro, izberemo merilnik s spominsko funkcijo.

Z oscilometričnimi merilniki nezanesljivo izmerimo krvni tlak pri bolnikih z aritmijami, tahikardno srčno funkcijo ali



majhnim pulznim tlakom (8). Glavni vzrok težav merjenja krvnega tlaka pri aritmiji je opazno spreminjanje krvnega tlaka od utripa do utripa. Na trgu imamo merilnike krvnega tlaka, ki opozorijo na pojav nepravilnega srčnega utripa, ki lahko vpliva na meritev. Nekateri merilniki krvnega tlaka uporabljajo poleg oscilometrične metode še Korotkoffovo metodo merjenja, s katero ocenimo krvni tlak, ko je srčni ritem zelo nereden.

### 3.3 MERJENJE KRVNEGA TLAKA V LEKARNAH

Avtomatski merilniki, ki jih uporabljamo v lekarnah se ne razlikujejo bistveno od merilnikov, ki jih uporabljajo bolniki v domačem okolju. Bistvenega pomena je, da so merilniki, ki jih uporabljamo zanesljivi in natančni, kar lahko zagotovimo le z merilnikom, ki je klinično preverjen (validiran) pri neodvisnih organizacijah in z rednim overjanjem merilnika v skladu s Pravilnikom o postopku redne overitve merilnikov krvnega tlaka (10). Za merjenje krvnega tlaka moramo zagotoviti primeren prostor, kjer ni hrupa in imamo možnost bolniku zagotoviti udoben položaj pri merjenju (npr. soba za svetovanje). Nekateri lekarne imajo merilnike krvnega tlaka konstruirane kot samostojno stoječo napravo, ki deluje v stacionarnih pogojih in predpisanih pogojih okolice. Uporabnika vodi skozi postopek merjenja in omogoča izpis meritve (3).

#### ALI STE VEDELI?

Da je zelo pogost vzrok napačno izmerjenega krvnega tlaka uporaba premajhne ali prevelike manšete

## 4 SKLEP

Neinvazivno merjenje krvnega tlaka je ena najbolj pogostih meritev v okviru diagnostičnih metod v zdravstvu. Ne glede na to ali gre za meritve v ordinaciji, lekarni ali spremljanje krvnega tlaka doma je natančna meritev krvnega tlaka nujno potrebna za pravilno diagnostiko bolnika in njegovo nadaljnje obravnavanje. Večina merilnikov krvnega tlaka na našem trgu je klinično nepreverenih, zato je pomembno, da izbiramo med tistimi, ki so bili preskušani po protokolih BHS, ESH ali AAMI in preskus tudi uspešno prestali. Avtomatski, oscilometrični merilniki krvnega tla-

ka, ki se najpogosteje uporabljajo za samomeritve krvnega tlaka doma, so načeloma dobra izbira, vendar moramo poznati merilne zmogljivosti naprave, se zavedati njenih omejitev, jo redno preverjati, obvladati postopke merjenja in predvsem uporabljati za namen ustrezno napravo (11). Za meritve krvnega tlaka si je treba vzeti čas. Čeprav enostaven postopek, zahteva za dobro izvedbo pozornost in natančnost, ki nam zagotavljata večjo verjetnost pravih odčitkov. Čeprav so različne študije dokazale, da je zaradi samomeritev krvnega tlaka doma nadzor bolezni boljši, doseganje ciljnih vrednosti pa uspešnejše, samomeritve krvnega tlaka doma ne smejo biti zamenjava za kontrolo krvnega tlaka pri osebnem zdravniku.

## 5 LITERATURA

1. Accetto R, Brguljan-Hitij J, Dobovišek J, Dolenc P, Salobir B. Slovenske smernice za zdravljenje arterijske hipertenzije 2007. *Zdrav Vestn* 2008; 77: 349–363.
2. Farkaš J, Zaleteš-Kragelj L, Accetto R. Obravnava bolnikov z arterijsko hipertenzijo: dosedanje izkušnje in možnosti za izboljšanje. *Zdrav Vestn* 2008; 77: 97–102.
3. Turk K, Perovnik J, Turk R. *Obravnavanje krvnega tlaka*. Ljubljana: Belmet; 2003.
4. Dolenc P. Krvni tlak-klinične meritve, samomeritve in neinvazivno merjenje krvnega tlaka. *Zbornik XII. strokovnega sestanka Sekcije za hipertenzijo* 2003; 14–22.
5. Dolenc P. Obravnavanje spremenljivosti krvnega tlaka. *Zbornik XXI. strokovnega sestanka Sekcije za hipertenzijo* 2012; 85–90.
6. Accetto R, Bulc M, Petek D, Petek Šter M, Salobir B, Žontar T. Protokol vodenja arterijske hipertenzije v ambulantni družinske medicine. *Zbornik XX. strokovnega sestanka Sekcije za hipertenzijo* 2011; 63–80.
7. Klasinc AM. Obravnava bolnika s hipertenzijo v specialistični ambulanti z vidika medicinske sestre. *Zbornik XII. strokovnega sestanka Sekcije za hipertenzijo* 2003; 23–29.
8. Sekcija za hipertenzijo. <http://www.hipertenzija.org/>. Dostopano: 15-3-2013.
9. Zakon o medicinskih pripomočkih (ZMedPri), Uradni list RS, št. 98/2009.
10. Pravilnik o postopku redne overitve merilnikov krvnega tlaka, Uradni list RS, št. 24/2004, 37/2006.
11. Geršak G, Drnovšek J. Avtomatski merilniki krvnega tlaka za domačo uporabo – ali jim lahko zaupamo? *Zdrav Vestn* 2009; 78: 1–7.
12. Directive 2007/51/EC of the European Parliament and of the Council amending Council Directive 76/769/EEC relating to restrictions on the marketing of certain measuring devices containing mercury, *Official Journal of the European Union*; 2007.
13. Dolenc P. Merjenje krvnega tlaka. *Zbornik XVIII. strokovnega sestanka Sekcije za hipertenzijo* 2009; 19–24.

# BIOLOŠKI OZNAČEVALCI IN NJIHOVA UPORABA PRI RAZVOJU IN ZAGOTAVLJANJU VARNOSTI ZDRAVIL

## BIOMARKERS AND THEIR USE IN DRUG SAFETY ASSESSMENT

AVTORJI / AUTHORS:

Anja Fic, mag. farm.

doc. dr. Lucija Peterlin Mašič, mag. farm.

prof. dr. Marija Sollner Dolenc, mag. farm.

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

Anja Fic

E-mail: anja.fic@ffa.uni-lj.si

### POVZETEK

Bioološki označevalci so bioološki kazalniki ali napovedniki zdravja, bolezni ali zastrupitve in so široko uporabni pri ugotavljanju etiologije bolezni, patofizioloških, farmakoloških in toksikoloških procesih ter v diagnostiki. V procesu raziskav in razvoja novih zdravil lahko s pomočjo ocenjenih biooloških označevalcev merimo učinkovitost zdravljenja ter predvidimo neželene učinke zdravil. Bioološki označevalci tako pripomorejo k razvoju zdravil, znižajo stroške in skrajšajo čas razvoja zdravila, pomagajo pri izbiri najboljših kandidatov za učinkovine, bolje napovejo učinkovitost in varnost zdravila in odpirajo pot osebni medicini.

### KLJUČNE BESEDE:

*bioološki označevalec, razvoj zdravila, varnost zdravila*

### ABSTRACT

Biomarkers are biological indicators of health, disease or poisoning, and are now widely applicable in determining the etiology of the disease, pathophysiological, pharmacological, toxicological processes and diagnostics. In the process of research and development of new drugs we can use validated biomarkers to measure the effectiveness of therapy and predict the adverse effects of drugs. So biomarkers can increase the success rates in drug development. They can reduce the costs and shorten the drug development process, they can help in selecting the best drug candidates and they can predict efficacy and safety of the drugs and open the way for personalized medicine.

### KEYWORDS:

*biomarker, drug development, drug safety*

## 1 UVOD

Odmerek, odziv organizma in dejavniki, ki oblikujejo odziv organizma na določeno snov, so pomembni parametri v toksikologiji. Bioološki označevalci predstavljajo bioološke merilce zdravja, bolezni ali zastrupitve. V pomoč so nam pri ugotavljanju odziva organizma in določanju odnosa odmerek-učinek ter pri procesu ocene tveganja za zdravje ljudi pri izpostavitvi različnim snovem (1). Merjenje bi-



oloških in patoloških procesov za spremljanje stanja organizma sega že daleč v zgodovino. Že Sushustra, oče Arjuvedske medicine, je v 7. stoletju pr. n. št. povedal, da urin bolnika s sladkorno boleznijo privlači mravlje, ker je sladek. Sama beseda 'biološki označevalec' pa se v medicini uporablja šele dobrih 30 let. Prva sta jo uporabila Humphrey in Levy Karpetsky leta 1977 (2).

V nadaljevanju bomo predstavili definicijo bioloških označevalcev ter kakšna je njihova uporabnost, kako jih lahko razdelimo, našteji bomo nekaj primerov ter opisali, kako so nam lahko v pomoč pri razvoju novih zdravil.

## 2 BIOLOŠKI OZNAČEVALCI IN NJIHOVA UPORABNOST

Delovna skupina za definicijo bioloških označevalcev pri Nacionalnem inštitutu za zdravje v ZDA je predlagala naslednje definicije:

- **BIOLOŠKI OZNAČEVALEC:** Je spremenljivka, ki omogoča objektivno vrednotenje normalnega biološkega procesa, patološkega procesa ali farmakološkega odziva na zdravljenje.
- **KLINIČNI IZID:** Je končno klinično stanje pacienta.
- **NADOMESTNI IZID:** Je spremenljivka (običajno biološki označevalec) kliničnih koristi/škode (ali pomanjkanje) glede na epidemiološke, terapevtske, patofiziološke ali druge znanstvene dokaze (3).

Primeri bioloških označevalcev in nadomestnih izidov ter kliničnih izidov so navedeni v preglednici 1. V preteklosti so bili biološki označevalci večinoma fiziološke spremel-

njivke (npr. telesna temperatura, krvni tlak, barva urina, srčni utrip) ali koncentracije snovi v bioloških tekočinah ali tkivih (npr. serumski kreatinin, nivo glukoze v urinu ali krvi, nivo encimov v urinu in krvi). Napredek v molekularni biologiji, molekularni medicini in drugih področjih so pripeljali do odkritja novih bioloških označevalcev iz področij genetike, epigenetike, genomike, proteomike in metabolomike (5).

Biološki označevalci so danes široko uporabni na številnih področjih, npr. pri odkrivanju in spremljanju bolezni, ugotavljanju vzrokov za nastanek bolezni, pri spremljanju zdravljenja, na področju klinične toksikologije, idr. Dajejo informacije o učinkovitosti zdravljenja, omogočajo oceno odnosa med odmerkom in učinkom ter izbor pacientov za zdravljenje ter spremljanje zdravljenja. Podatki, ki jih dobimo z merjenjem odnosa med odmerkom in učinkom, pripomorejo k izboljšanju farmakokinetičnih modelov ter pomagajo pri optimizaciji režima odmerjanja določenih učinkovin. Uporabni pa so tudi v diagnostiki. Merjenje dovolj specifičnega in občutljivega biološkega označevalca omogoča objektivno (merljivo) oceno stanja organizma v zdravem ali bolezenskem stanju, npr. pri zastrupitvah. V procesu raziskav in razvoja novih zdravil lahko s pomočjo ocenjenih (validiranih) bioloških označevalcev merimo učinkovitost zdravljenja ter predvidimo neželene učinke zdravil (6).

*Preglednica 1. Primeri bioloških označevalcev in nadomestnih izidov ter kliničnih izidov (povzeto po 4).*

BOLEZEN	BIOLOŠKI OZNAČEVALEC/NADOMESTNI IZID	KLINIČNI IZID
povišan krvni tlak	↓krvni tlak	↓kapi
glavkom	↓intraokularni tlak	↓izguba vida
osteoporoza	↑mineralna kostna gostota	↓zlomov
aritmije	↓aritmij	↑preživelost
diabetes	↓glukoze v krvi	↓smrtnost
AIDS	↑CD4, ↓virusna RNA	zakasnjeno napredovanje bolezni



### 3 RAZDELITEV BIOLOŠKIH OZNAČEVALCEV NA PODROJČJU FARMAKOLOGIJE IN TOKSIKOLOGIJE

#### a) BIOLOŠKI OZNAČEVALCI IZPOSTAVLJENOSTI

So biološki označevalci, ki kažejo na izpostavljenost organizma določeni snovi. Merijo se v telesnih tekočinah ali tkivih. Izpostavljenost bi na grobo lahko določili z odmerkom, toda ne moremo predvideti niti obsega absorpcije niti intraindividualne variabilnosti v metabolizmu in izločanju proučevane snovi. Zato lahko bolj pravilno ocenimo izpostavljenost z določanjem krvnih ali tkivnih koncentracij bioloških označevalcev izpostavljenosti, tj. snovi ali njenega presnoveka ali pa merimo nastale adukte pri reaktivnih spojinah (npr. adukti z DNA ali proteini pri izpostavljenosti alkilirajočim spojinam). Biološki označevalci izpostavljenosti so večinoma prehodni, zato lahko z njimi merimo akutno izpostavljenost. Kronično izpostavljenost pa lahko merimo z biološkimi označevalci, ki imajo daljšo razpolovno dobo, npr. z adukti hemoglobina, saj jih lahko določimo še do 4 mesece po izpostavitvi (7,8). Veliko zanimanja in raziskav poteka pri iskanju bioloških označevalcev izpostavljenosti mutagenom in karcinogenim snovem (9).

#### b) BIOLOŠKI OZNAČEVALCI ODZIVA

Biološki označevalec odziva je sprememba strukture ali funkcije v organizmu zaradi vnosa določene snovi. Merijo se v telesnih tekočinah ali tkivih, npr. spremembe v sestavi urina, številu krvnih celic, prisotnosti protiteles, v regulaciji genov, aktivnosti encimov (indukcija ali inhibicija), nivoju stresnih proteinov ali različne druge biokemijske in patološke spremembe ali pa adaptacijski odzivi (npr. povečana sinteza metalotioneina pri izpostavitvi težkim kovinam, npr. kadmiju). Lahko so invazivni ali neinvazivni. Določamo najbolj preproste (npr. telesna teža, volumen urina, teža organa), kot tudi bolj kompleksne (npr. določanje izoencima v plazmi z imunokemijsko metodo, določanje protiteles, intermediatov) (7,8).

#### c) BIOLOŠKI OZNAČEVALCI OBČUTLJIVOSTI

Biološki označevalci občutljivosti kažejo na dovzetnost organizma za nek toksičen ali farmakološki učinek zaradi okolja ali genetskih razlik (npr. polimorfizmi). Veljajo za določen organizem (individualni indikatorji) ali pa za populacijo. Pomagajo predvideti odziv organizma.

To so lahko npr. povečan odziv receptorja, odsotnost določenega encima ali izoencima, genetske spremembe, ki npr. zmanjšajo aktivnost encima, ki je odgovoren za detoksifikacijo ksenobiotika (npr. N-acetiltransferaza) (8). Najbolj pomembna in raziskovana variabilnost se kaže v metabolizmu. Primer so posamezniki, ki imajo hitrejšo ali počasnejšo sposobnost acetiliranja vnešene snovi (genetsko določena variabilnost). Seveda pa ne smemo zanemariti tudi vpliva okolja in drugih dejavnikov. Razvoj neke bolezni ali neželenega učinka je lahko kombinacija večih dejavnikov (npr. tip acetilatorja, spol, prehrana, odmerki) (7).

Genetski biološki označevalci (npr. genetski polimorfizmi) spadajo v področje farmakogenomike, toksikogenomike in nutrigenomike. S pomočjo farmakogenetskih bioloških označevalcev lahko prilagodimo odmerki in/ali režim odmerjanja učinkovine posamezniku in izberemo zdravljenje, ki bo najbolj uspešno in bo hkrati povzročilo najmanj neželenih učinkov (posamezniku prilagojeno zdravljenje) (6). Biološki označevalci občutljivosti omogočajo tudi delitev pacientov v skupine, ki so bolj ali manj primerni za neko zdravljenje. To je v pomoč pri razvoju zdravila, saj lahko zmanjša obseg klinične študije in s tem tudi stroške ter pospeši odločitev ali nadaljevati naslednjo stopnjo razvoja zdravila (10).

Zgoraj naštetih skupine se lahko včasih prekrivajo. Biološki označevalci so lahko enostavni ali kompleksni. Dober biološki označevalec je tisti, ki je enostavno merljiv na neinvaziven način in daje kvantitativne podatke o stanju organizma z visoko občutljivostjo in specifičnostjo, ki kažejo na izpostavljenost, odziv ali občutljivost. Ni pa enostavno, kako ugotovljene biološke označevalce vrednotiti in jih povezati s tveganjem za zdravje. Kljub temu, da zaznamo snov v telesu ali merimo njen učinek, to še ne pomeni, da snov predstavlja nevarnost. Nekateri biološki označevalci so lahko nepomembni za toksičnost, nekateri pa lahko zaznajo spremembe že pri zelo nizki izpostavljenosti, ki še ni nevarna (7). Zato je vse težje razločiti med spremembami v organizmu, ki so posledica adaptacije in so reverzibilne in tistimi, ki so patološke in ireverzibilne (11). Zato je za interpretacijo dobro hkrati uporabljati več različnih bioloških označevalcev (7).

Biološke označevalce lahko razdelimo tudi na farmakološke in toksikološke (merijo se pri zdravih ljudeh in zastrupljenih) ter patološke biološke označevalce (merijo se pri bolnih) (12).

Klinično jih lahko delimo na:

- preventivne (omogočijo odkrivanje pacientov z visokim tveganjem za bolezen),
- diagnostične (omogočajo odkrivanje, potrjevanje, spremljanje in ocenjevanje bolezni),
- prognostične (ugotovijo tveganje za napredovanje bolezni),
- napovedovalne (prepoznajo paciente, primerne za zdravljenje) in
- terapevtske biološke označevalce (kvantitativno merijo učinek zdravljenja) (2).

## 4 PRIMERI BIOLOŠKIH OZNAČEVALCEV

Biološke označevalce lahko delimo po organskih sistemih ali (pato)fizioloških procesih, kjer se kažejo spremembe zaradi izpostavitve različnim snovem. Tu je še posebej potreba po neinvazivnih bioloških označevalcih, ki bi zaznali poškodbo ali izgubo funkcije, še preden se pojavi ireverzibilna okvara organa (2). V nadaljevanju navajamo nekaj primerov bioloških označevalcev po posameznih organskih sistemih in pri rakavih obolenjih:

- **Ledvici:** Starejši diagnostični biološki označevalci (serumska koncentracija kreatinina, sečnine, uratov idr. v serumu), so manj občutljivi in specifični ter pozno zaznajo poškodbo ledvic. Glavni problem predstavljajo kompenzatorni mehanizmi ob poškodbi (velika rezerva ledvic), ki preprečijo zgodnje odkrivanje bolezni ledvic, saj se funkcija ledvic zmanjša šele ko je poškodovanih več kot dve tretjini nefronov. Novejši biološki označevalci zaznajo bolezen ledvic bolj zgodaj, npr. biološki označevalci ledvične poškodbe (nivo protein cistatina C v serumu, celotnih proteinov v urinu, b2-mikroglobulina v urinu, nevtrofilna gelatinaza povezana z lipokalinom (NGAL) in molekula ledvične okvare (KIM-1)), biološki označevalci zmanjšane ledvične funkcije (merjenje oz. ocena hitrosti glomerulne filtracije in b2-mikroglobulina v urinu za oceno tubulne reabsorpcije) (5). Kombinacija večih označevalcev izboljša diagnostično občutljivost in specifičnost ter pomaga lokalizirati in opredeliti poškodbo (13-16). V predkliničnih študijah pomagajo pri razvoju varnejših učinkovin, v kliničnih študijah (faza I do III) pa so v pomoč pri nadzoru potencialnih neželenih učinkov. Poškodba se tako prej zazna in zdravljenje s takšno nefrotoksično učinkovino je pravočasno ustavljeno (2).

- **Hemostaza:** Novi obetajoči biološki označevalci motenj v hemostazi zaradi zdravil so von Willebrandov faktor in njegov propeptid (vWF in vWFpp) ter protein kaveolin-1. Konzorcij PSTC (Predictive Safety Testing Consortium) trenutno preučuje uporabnost teh treh bioloških označevalcev v predkliničnih in kliničnih študijah (5, 17).
- **Živčni sistem:** Poslužujemo se različnih tehnik slikanja možganov (npr. računalniška tomografija oz. CT, magnetna resonanca oz. MRI, pozitronska emisijska tomografija oz. PET), testov za anksioznost, genetskih bioloških označevalcev, koncentracij kateholaminov, nevroendokrinih bioloških označevalcev.
- **Rakava obolenja:** S PET slikanjem lahko določimo metabolizem tumorja, poti prenosa signalov in celično proliferacijo. Zaradi različnih patofiziologij tipov raka, lahko danes s pomočjo bioloških označevalcev paciente razdelimo v več skupin z različnimi (tarčnimi) zdravljenji (6). Označevalci rakavih obolenj (t.i. tumorski označevalci) lahko zelo zgodaj zaznajo maligno obolenje. Po drugi strani pa so farmakogenetski označevalci najbolj razširjeni prav na tem področju. Z njihovo pomočjo danes lahko prepoznamo bolnike, ki so neodzivni in se zato pri teh terapijah ne uvede.

## 5 BIOLOŠKI OZNAČEVALCI V RAZVOJU NOVIH ZDRAVIL

Razvoj novih zdravil je težak, tvegan in finančno potraten proces. V zadnjem času postaja vse bolj kompleksen in neučinkovit. Strošek razvoja od odkritja učinkovine do pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom zanaša okoli 1 milijardo \$ in traja do 20 let (povprečno 8,5 let) (6).

Od leta 1999 se je število pridobitev dovoljenj za promet z zdravili zmanjšalo za 50 %, medtem ko se je vložek v raziskave in razvoj zvečal za 3-krat. Veliko učinkovin se izkaže neprimernih šele v kasnejših fazah razvoja (npr. v fazi III kliničnih študij), kar predstavlja ogromen finančni strošek (5). Danes le približno 10 % zdravil v razvoju uspešno zaključi prve klinične študije, kjer sta glavna razloga toksičnost in pomanjkanje učinkovitosti. Iz tega lahko povzamemo, da predklinične študije na živalih relativno neuspešno predvidevajo učinke na človeku. Zato mora biti farmacevtska industrija bolj uspešna pri ugotavljanju toksičnosti in učinkovitosti nove učinkovine pri človeku v čim bolj zgodnjih fazah razvoja (10). Toda kako predvideti



učinkovitost in toksičnost? S pomočjo bioloških označevalcev učinkovitosti in varnosti lahko v procesu raziskav in razvoja novih zdravil merimo učinkovitost zdravljenja in predvidimo neželene toksične učinke zdravil. Biološki označevalci tako povečajo stopnjo uspešnosti pri razvoju zdravil, znižajo stroške in skrajšajo čas razvoja, pomagajo pri izbiri najboljših kandidatov za učinkovine, bolje predvidevajo učinkovitost in varnost zdravila ter tako zmanjšajo število zaustavitev razvoja zdravil šele v poznih stopnjah razvoja (klinične študije) in odpirajo pot osebni medicini (2). Seveda je v zgodnjih raziskavah (na celičnih in živalskih modelih) potrebno izbrati biološke označevalce, ki so merljivi tudi pri človeku (10). Glede na kompleksnost procesov v človeškem telesu (kompenzatorni mehanizmi, več različnih poti metabolizma, mehanizmi odpornosti) je včasih biološki označevalec težko prenesti iz predkliničnih v klinične študije (6). Glavna vloga bioloških označevalcev v predkliničnih študijah je določanje toksičnosti in s tem tudi MTD (maksimalen sprejemljiv odmerek). Pomembno je tudi določiti biološke označevalce v vsaki vrsti organizma in jih povezati s farmakokinetičnimi in farmakodinamičnimi podatki. Tako lahko izpopolnimo obliko zdravila, njegovo aplikacijo in režim odmerjanja (5).

## 6 BIOLOŠKI OZNAČEVALCI VARNOSTI V RAZVOJU NOVIH ZDRAVIL

Vsako zdravilo mora biti učinkovito, varno in kakovostno. Ocena varnosti zdravila je ena ključnih točk pri njegovem razvoju. Za oceno varnosti je potreben multidisciplinaren pristop (farmakologija, kemija, farmakokinetika, toksikologija, genetika, epidemiologija, medicina, statistika). Toksikološke študije so najpomembnejše pri ocenjevanju varnosti zdravila. Poleg tega moramo upoštevati tudi kemijske in farmakološke podatke, metabolizem ter vpliv okolja in genov (18).

ICH smernice za varnost zdravila (S1 - S10) podajajo priporočila za ne-klinično testiranje toksičnosti (19). Toksikološke študije vključujejo baterijo testov za določanje genotoksičnosti, mutagenosti in karcinogenosti, testov za akutno, subkronično in kronično toksičnost, razvojno in reproduktivno toksičnost, farmakološke študije varnosti, toksikokinetiko, lokalno toksičnost (npr. draženje) in fototoksičnost (18). Toda samo ti testi niso zadostni, zdravila je potrebno testirati na živalskih vrstah, kjer so pridobljene informacije čimbolj prenosljive na človeka in

nato tudi opredeliti razlike med uporabljeno živalsko vrsto in človekom (20). Biološki označevalci varnosti so tisti, ki napovedujejo ali zaznajo neželene učinke zdravila (2). Ti vedno bolj pomagajo pri odločanju, kdaj bodo projekti v zgodnjih stopnjah razvoja zdravila ustavljeni, hkrati pa omogočajo, da bodo kasnejše stopnje razvoja manj tvegane. S pomočjo bioloških označevalcev varnosti lahko uspešno nadziramo ali predvidevamo neželene učinke in tako izboljšamo zdravljenje ali pa celo izločimo paciente, ki so bolj dovzetni za neželene učinke. Javni zavodi in zasebna podjetja vlagajo veliko časa, denarja in truda v razvoj bioloških označevalcev varnosti. V zadnjem času je zgodba uspeha razvoj bioloških označevalcev za oceno nefrotoksičnosti (KIM-1, cistatin C, klusterin in trefoil faktor, ki sta jih odobrila FDA in EMA za predklinične študije in delno za prenos ugotovitev na človeka. To je bil mejnik v razvoju bioloških označevalcev in v prihodnosti pričakujemo razvoj novih še za druge organe (srce, jetra, vaskularni sistem) s pomočjo novih tehnologij in molekularnih pristopov (5).

## 7 RAZVOJ BIOLOŠKEGA OZNAČEVALCA VARNOSTI: OD ODKRITJA DO DIAGNOSTIČNEGA TESTA

Velik napredek pri optimizaciji ocene varnosti z novimi biološkimi označevalci je povezan z napredkom v znanosti in tehnologiji. Razvoj biološkega označevalca je sestavljen iz naslednjih korakov:

- a) **Odkritje (identifikacija) bioloških označevalcev varnosti**  
Ko znani biološki označevalci ne zadovoljijo potrebnih kriterijev pri razvoju zdravila, je potrebno odkriti nove ali pa oceniti že znane. Poznamo različne pristope za odkrivanje bioloških označevalcev, npr. histopatološki, genetski, genomski, toksikogenomski, proteomski, metabolomski pristop, neinvazivno slikanje (npr. MRI, PET, CT, DEXA). Ni dovolj le odkritje novih bioloških označevalcev varnosti, ampak tudi določanje njihove vloge v organizmu, klinične in biološke pomembnosti, koristi ter tudi omejitev. Vse to spada pod sprejemljivost (kvalifikacijo) biološkega označevalca. V preteklosti je bilo za sprejemljivost biološkega označevalca potrebnih več desetletij izkustvenega zbiranja kliničnih dokazov. Veliko nevzporednih študij je prineslo ogromno podatkov o varnosti zdravila, ki so prepričevale v glavnem le z maso podatkov. Zato se je tako iz kli-

ničnih kot iz farmacevtskih strani pojavila potreba po oceni sprejemljivosti bioloških označevalcev (5,10).

#### b) Predklinična sprejemljivost (kvalifikacija) bioloških označevalcev varnosti

Sprejemljivost biološkega označevalca je proces zbiranja dokazov o njegovi predklinični in klinični uporabnosti ter omejitvah (5). Kriteriji zanjo so odvisni od namena uporabe biološkega označevalca (2). Zadnje čase so se v postopek sprejemanja biološkega označevalca vključili tudi regulatorni organi, ki so biološke označevalce označili kot ključne dejavnike v razvoju novih zdravil v prihodnosti (21).

Regulatorni organi so prvič omenili biološke označevalce v smernicah o predložitvi farmakogenomičnih podatkov (Pharmacogenomic Data Submission by the FDA, 2004) (22). Razdelili so jih v tri kategorije:

- biološki označevalci, ki se še raziskujejo,
- verjetni biološki označevalci (kandidati) in
- znani biološki označevalci (se že uporabljajo v regulativi za sprejemanje odločitev o režimu odmerjanja v kliničnih študijah, izbiri pacientov in dokazovanju varnosti).

Sprejemljivost bioloških označevalcev danes poteka izključno zaradi namena uporabe z zdravilom, s katerim se sočasno razvija. Regulatorni organi do sedaj namreč še niso uradno opisali postopka sprejetja bioloških označevalcev varnosti za določen organ, ki bi bil širše uporaben. Prva prijava postopka predklinične sprejemljivosti biološkega označevalca je bila objavljena kot del sporazuma o sodelovanju med FDA in Novartisom (23). Ko je bila v regulatorne organe (EMA in FDA) prvič vložena dokumentacija za odobritev bioloških označevalcev nefrotoksičnosti, je PSTC (Predictive Safety Testing Consortium) prvič preverjal ta postopek sprejemljivosti. PSTC sestavlja 16 farmacevtskih podjetij, organizacija pacientov, predstavniki EMA-e in FDA ter akademski predstavniki kot svetovalci in opazovalci. S tem se kaže zelo pozitivno povezovanje farmacevtskih podjetij z namenom razvoja bioloških označevalcev pri ocenjevanju varnosti zdravil (24-25). Cilj PSTC-ja je izboljšati razvoj zdravil in zmanjšati negotovost pri vpeljavi novih tehnologij (26). Med drugim je njihov cilj trenutno tudi sprejetje bioloških označevalcev za ledvica, srce, vaskularni sistem, miopatiijo in negetoksično karcinogenost (5).

#### c) Klinična sprejemljivost in uporaba bioloških označevalcev varnosti v diagnostiki

Klinična sprejemljivost bioloških označevalcev za širšo uporabo predstavlja veliko večji izziv kot predklinična

sprejemljivost. Težave predstavljajo nedostopnost histopatologije, nepopolni klinični izidi, slabo upoštevanje heterogenost populacije, prisotnost drugih bolezni, uporaba drugih zdravil, etični pomisleki itd. PSTC se ukvarja predvsem s predklinično in manj s klinično sprejemljivotjo (5). Zato je bil v Evropi ustanovljen SAFE-T (Safer And Faster Evidence-based Translation consortium), ki ga sestavlja 20 predstavnikov farmacevtske industrije, manjših in srednje velikih podjetij, akademskih ustanov ter predstavniki EMA-e in FDA kot svetovalci in zunanji opazovalci. Konzorcij se osredotoča na klinično sprejemljivost bioloških označevalcev varnosti za ugotavljanje poškodb ledvic, jeter in vaskularnega sistema pri ljudeh zaradi uporabe novih učinkovin. Zbirajo dokaze o njihovi klinični uporabnosti in omejitvah na predkliničnem in kliničnem nivoju z namenom odobritve novega zdravila pri regulatornih organih (27).

Najvišja stopnja sprejemljivosti biološkega označevalca je status nadomestnega izida, ki je priznan s strani regulatornih organov. Glavne prednosti sprejetega biološkega označevalca varnosti so njegova povezava s kliničnim izidom, zadostna klinična občutljivost (malo lažno negativnih) in klinična specifičnost (malo lažno pozitivnih rezultatov). Po hierarhiji zaupanja si sledijo: nadomestni izid > znan biološki označevalec > verjeten biološki označevalec > kandidat za biološkega označevalca (2). Klinično sprejeti biološki označevalci bodo v kliniki v pomoč pri diagnosticiranju različnih bolezni in pri ocenjevanju dovzetnosti pacienta za poškodbo organa. Posledica sprejetja bodo tudi nove diagnostične preiskave za organe (ang. diagnostic organ safety tests), ki se bodo lahko izvajali ob pacientu. Pacienti se bodo tako bolje spremljali in zdravili z bolj varnimi zdravili (5).

## 8 SKLEP

Zavedati se moramo, da je ocenjevanje varnosti v procesu razvoja zdravila le eden od primerov uporabe bioloških označevalcev. Trenutno je še veliko neskladnosti v procesu sprejemanja bioloških označevalcev predvsem zaradi njihove raznolikosti, različnih metod in namenov njihove uporabe. Zato je zanje težko postaviti vseveljavne smernice. V prihodnosti bodo regulatorni organi morali natančno določiti merila za odobritev bioloških označevalcev. Poleg tega bo potrebno razviti bazo podatkov o



bioloških označevalcih, da se pospeši njihovo sprejemanje ter napisati priporočila za njihovo poimenovanje. Trenutno se biološki označevalci pri razvoju zdravil večinoma uporabljajo v predklinični toksikologiji v zgodnjih stopnjah razvoja. V prihodnosti pa pričakujemo, da se bo njihova uporaba še bolj razširila tudi na klinične študije ter v diagnostiko bolezni in zastrupitev. Proces bo obojesmeren. V diagnostiki bolezni in zastrupitev trenutno že obstaja veliko bioloških označevalcev in stroka laboratorijske medicine neprestano išče in ocenjuje nove bolj občutljive in specifične označevalce za potrebe diagnostike. Zagotovo pa se z razvojem bioloških označevalcev odpira tudi pot osebni medicini oziroma bolniku prilagojeni medicini ter se izboljšujejo možnosti pri ocenjevanju tveganja za zdravje zaradi izpostavljenosti različnim ksenobiotikom.

Farmacevtska podjetja so na področju bioloških označevalcev 'pozabila' na tekmovalnost in združila moči (različne pobude: Critical path initiative, Innovative medicines initiative, sodelovanje v različnih združenjih, privatno-zasebna partnerstva). Vse to je vodilo do vidnega uspeha – regulatorni organi so odobrili biološke označevalce varnosti za ledvica v predkliničnih fazah. Tako so se odprla vrata, ki motivirajo tako zasebna podjetja kot javni sektor za delo na tem področju. Sledila bo verjetno odobritev bioloških označevalcev varnosti še za druge organske sisteme, ki so trenutno v različnih stopnjah razvoja. Glede na omejeno število sprejetih in odobrenih bioloških označevalcev in manjše število potencialnih kandidatov lahko zaključimo, da je njihov razvoj kompleksen in zato zahteva multidisciplinaren pristop.

## 9 LITERATURA:

1. Timbrell J. A. *Principles of biochemical toxicology*, 4th ed. Informa healthcare 2008: 7-8.
2. Hargreaves R. *Biomarkers in Drug Development: A Handbook of Practice, Application, and Strategy*. Edited by Bleavins M.R., Carini C., Jurima-Romet M. and Rahbari R. Wiley. 2010: 1-19, 37, 55-59, 291-294, 336, 697.
3. Biomarkers Definitions Working Group. *Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework*. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 89-95.
4. <http://www.scribd.com/doc/1049200/National-Institutes-of-Health-woodcock-20062007>. Dostop: 15-3-2011.
5. Marrer E., Dieterle F. *Impact of biomarker development on drug safety assesment*. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2010; 243: 167-176.
6. Bakhtiar R. *Biomarkers in drug discovery and development*. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 2008; 57: 85-91.
7. Timbrell J.A. *Biomarkers in toxicology*. *Toxicology* 1998; 129:1-12.
8. Timbrell J.A. *Introduction to Toxicology*, 3rd ed. Taylor & Francis. 2009; 67-70.
9. Van Welie R.T.H., Van Dijk R.G.J.M., Vermeulen N.P.E., Van Sittert N.J. *Mercapturic acids, protein adducts and DNA adducts as biomarkers of electrophilic chemicals*. *Crit Rev Toxicol* 1992; 22 5-6.: 271.
10. Van Gool A.J., Henry B. and Sprengers E.D. *From biomarker strategies to biomarker activities and back*. *Drug discovery today* 2010; 15: 121-126.
11. Kelce W.R., Ewing L.L. *Male reproductive toxicology*. *Biomed Environ Sci* 1990; 4: 35.
12. Danhof M., Alvan G. et al. *Mechanizm based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling: a new clasification of biomarkers*. *Pharm Res* 2005; 22:1432-1437.
13. Han W.K., Bonventre J.V. *Biologic markers for early detection of acute kidney injury*. *Cur Opin Crit Care* 2004; 10: 476-482.
14. Han W.K., Waikar S.S., Johnson A. et al. *Urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury*. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 403A.
15. Han W.K., Waikar S.S., Johnson A. et al. *Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury*. *Kidney Int* 2008; 73 7.: 863-869.
16. Maurer G. *Current experience with pre-clinical safety biomarker qualification*, DIA Workshop 2005, Washington. 2005; [http://www.fda.gov/cderg/genomics/presentations\\_20051006/051007\\_13\\_Maurer.pdf](http://www.fda.gov/cderg/genomics/presentations_20051006/051007_13_Maurer.pdf). Dostop: 15-3-2011.
17. Konzorcij PTSC. <http://www.c-path.org/index.cfm>. Dostop: 15-3-2011.
18. Albert P. Li. *An integrated, multidisciplinary approach for drug safety assessment*. *Drug Discovery Today* 2004; 9 16.: 687-693.
19. ICH Safety guidelines. <http://www.ich.org/products/guidelines/safety/article/safety-guidelines.html>. Dostop: 15-3-2011.
20. ICH S7A: *Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals*. [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Safety/S7A/Step4/S7A\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S7A/Step4/S7A_Guideline.pdf). Dostop: 15-3-2011.
21. *Critical Path Opportunities Report*. <http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/CriticalPathOpportunitiesReports/UCM077254.pdf>. Dostop: 15-3-2011.
22. *US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Guidance for industry: pharmacogenomic data submission*. <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126957.pdf>. Dostop: 15-3-2011.
23. Goodsaid F., Frueh F. *Process map proposal for the validation of genomic biomarkers*. *Pharmacogenomics* 2006; 75.: 773-782.
24. Marson B. "Critical Path" is on the road forward; FDA reports industry activity is high. *The Pink Sheet* 2007; 69: 29.
25. Owens J. *Funding for accelerating drug development initiative critical*. *Nature Reviews Drug Discovery* 2006; 5: 271.
26. Woodcock J., Woosley R. *The FDA critical path initiative and its influence on new drug development*. *Annu Rev Med* 2008; 59: 1-12.
27. IMI SAFE-T Press Release. [http://pr.euractiv.com/files/SAFE-T\\_Press\\_Release\\_Final.doc](http://pr.euractiv.com/files/SAFE-T_Press_Release_Final.doc) Dostop: 15-3-2011.



# POSEBNOSTI PRI ZAVIRALCIH ADRENER- GIČNIH RECEPTORJEV $\beta$

## CONSIDERATIONS REGARDING THE USE OF $\beta$ BLOCKERS

AVTOR / AUTHOR:

asist. Maja Jošt, mag. farm.

*Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: maja.jost@klinika-golnik.si

## 1 UVOD

Adrenergični receptorji  $\beta$  se nahajajo povsod v telesu, tip  $\beta_1$  prevladuje v srcu, tip  $\beta_2$  v pljučih. Zaviralci adrenergičnih receptorjev  $\beta$  ( $\beta$ -zaviralci) se v terapiji uporabljajo že dolgo. Najprej so bili v uporabi neselektivni  $\beta$ -zaviralci pri angini pektoris, hipertenziji, aritmijah in tirotoksikozii. V zadnjih 20 letih so v kliničnih študijah z  $\beta$ -zaviralci ob ACE inhibitorjih, diuretikih in/ali digoksinu dokazali zmanjšano umrljivost tudi pri kongestivnem srčnem popuščanju. [1, 2]

Zaradi poročil iz prvih kliničnih študij, da visoki odmerki neselektivnih  $\beta$ -zaviralcev povzročajo bronhospazem, so bila ta zdravila dolgo kontraindicirana pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) in astmo. [1] Medtem ko so nadaljnje študije pokazale, da se pri

bolnikih s KOPB selektivni  $\beta_1$ -zaviralci lahko uporabljajo, v smernicah za zdravljenje astme kontraindikacija še ostaja. [2]

Razkorak med priporočili na osnovi kliničnih študij in dejansko uporabo v praksi je bil pri  $\beta$ -zaviralcih do nedavnega zelo velik, predvsem zaradi strahu pred neželenimi učinki pri bolnikih z različnimi komorbidnostmi. V našem primeru prikazujemo bolnico z diagnozo astme, ki ji je bil uveden  $\beta$ -zaviralec zaradi srčnega popuščanja.

## 2 OPIS PRIMERA

V anamnezi je bilo zapisano, da se 79-letna bolnica že dlje časa zdravi zaradi arterijske hipertenzije, paroksizmalne atrijske fibrilacije in astme ter v zadnjem času tudi zaradi sladkorne bolezni tipa 2. Diagnoza astme je bila pri bolnici postavljena že pred več desetletji. Bolnične kronične bolezni naj bi bile s terapijo dobro urejene. V februarju 2013 je bila v bolnišnico sprejeta zaradi tahikardnega odgovora prekatov ob atrijski fibrilaciji (frekvenca srca 120 utripov/minuto).

Bolnica je doma prejela naslednjo terapijo: salmeterol/flutikazon diskus 50  $\mu$ g/500  $\mu$ g/odmerek (2x1 vpih), enalapril tbl. (2x20 mg), furosemid tbl. (1x40 mg), propafenon tbl. (2x150 mg), salbutamol 100  $\mu$ g /odmerek (1 vpih na dan) in srednje-dolgodelujoči insulin v obliki podkožnih injekcij (po shemi). V preteklem letu je zaradi ne povsem jasne indikacije 6 mesecev prejela karvedilol tbl. (2x3,125 mg), ki ga je dobro prenašala, a ga v zadnjih treh mesecih ni več jemala.

V bolnišnici je bila zaradi akutnega cistitisa zdravljena z antibiotikom. Zaradi znakov blagega srčnega popuščanja in tahikardnega odgovora prekatov ob atrijski fibrilaciji je bil v terapijo namesto propafenona uveden selektivni  $\beta_1$  zaviralec bisoprolol tbl. (5mg zjutraj + 2,5 mg zvečer), z navodili osebnemu zdravniku za titracijo odmerka do 5 mg 2x dnevno ter priporočilom, da se v stabilni fazi preveri diagnoza astme.

Bolnica je bila tri tedne po odpustu ponovno sprejeta v bolnišnico zaradi poslabšanja dispneje in okrepljenega kašlja. Klinično je bilo ugotovljeno, da gre za poslabšanje astme in srčnega popuščanja ob prebolevanju bronhitisa. Ob sprejemu je EKG pokazal sinusni ritem (78 udar-

cev/minuto), ter znižano saturacijo kisika v krvi (88%). Pri bolnici je bila intenzivirana bronhodilatatorna terapija, prehodno dodan sistemski glukokortikoid in diuretik.

## 3 DISKUSIJA

Pri uvajanju  $\beta$ -zaviralcev je potrebna postopna titracija, s podvojevanjem odmerka vsaka dva tedna do maksimalnega odmerka, ki ga bolnik še prenaša ob morebitnih neželenih učinkih (utrujenost, omotica, vrtoglavica, glavobol, hipotenzija, hladne okončine, itd.). Večina priporočil sicer odsvetuje uvedbo  $\beta$ -zaviralcev pri astmatikih, nekateri viri pa navajajo, da izjemoma  $\beta$ 1-selektivni zaviralec (npr. bisoprolol, nebivolol) lahko uvedemo tudi pri urejenih astmatikih. [1-4] Pri predstavljeni bolnici astma ni bila dobro urejena (čeprav je kot taka ocenjena v anamnezi), saj bolnica redno uporablja kratkodelujoči bronhodilatator. Pri rizičnih bolnikih, kot je naša bolnica zaradi diagnoze astme, je nujno uvajanje  $\beta$ -zaviralcev v hospitalnem okolju ter še posebej previdna in postopna titracija. [4] Neselektivni  $\beta$ -zaviralec (karvedilol), ki ga je bolnica prej prejemale, je neustrezna izbira za bolnike s katerokoli obstruktivno pljučno boleznijo zaradi tveganja za bronhospazem.

Ne smemo pozabiti tudi, da pri poslabšanju astme lahko pride do manjše odzivnosti na  $\beta$ -agoniste ob sočasnem zdravljenju z  $\beta$ -zaviralci.

V našem primeru je ključna predvsem ponovna preučitev diagnoze astme ter ustreznost zdravljenja astme z dolgodelujočim  $\beta$ 2-agonistom pri bolnici, ki se zdravi tudi zaradi motenj srčnega ritma. Dolgotrajna uporaba  $\beta$ 2-agonistov privede do tolerance na njihove bronhodilatatorne učinke, poleg tega pa lahko povzročajo tahikardijo, hipokaliemijo in aritmije, še zlasti ob prisotnosti srčnih komorbidnosti. [1] V kolikor bolnica dolgodelujočega  $\beta$ 2-agonista ne potrebuje, ga je potrebno ukiniti, ker lahko poslabša njene srčne simptome.

Bolnici moramo dati natančna navodila, kako naj spremlja svojo urejenost astme. V primeru, da bi se po uvedbi bisoprolola poslabšanja astme stopnjevala, je nujno bisoprolol ukiniti. Pri nenadni ukinitvi  $\beta$ -zaviralca lahko pride do povečanega tveganja za miokardni infarkt in aritmije, zato jih ukinjamo postopoma z razpolavljanjem odmerkov vsaka dva tedna.[4]

$\beta$ -zaviralci vplivajo tudi na metabolizem ogljikovih hidratov, vendar pri bolnikih z diabetesom, razen v posebnih primerih, niso kontraindicirani. Priporočeni so selektivni  $\beta$ 1-zaviralci. Bolnico opozorimo, da  $\beta$ -zaviralci lahko prikrijejo simptome hipoglikemije, npr. tahikardijo, palpitacije, potenje. [3] Vedeti mora tudi, da je možno tudi prehodno poslabšanje srčnega popuščenja, zato ji priporočimo tudi dnevno spremljanje telesne teže ter dodatek odmerka diuretika ob povečevanju le-te. Vsako poslabšanje simptomatike ali pojava neželenih učinkov naj takoj sporoči zdravniku in naj sama ne prekine zdravljenja.[4]

## 4 ZAKLJUČEK

$\beta$ -zaviralci so izkazali svojo učinkovitost pri različnih indikacijah. Pri komorbidnih bolnikov mora biti njihova izbira tehtna in uvajanje potekati ob spremljanju neželenih učinkov. Ključni so natančni podatki o bolnikovih sočasnih boleznih in zdravlilih, ki jih prejema, še bolj pa to, da bolnik razume smisel terapije in ve, kako ukrepati ob določenih spremembah.

### ALI STE VEDELI?

- da je potrebno  $\beta$ -zaviralce postopoma titrirati ob uvajanju in enako zmanjševati odmerke, kadar je potrebna ukinitve?
- da selektivni  $\beta$ 1-zaviralci NISO kontraindicirani pri bolnikih s KOPB?
- da  $\beta$ -zaviralci lahko prikrijejo simptome hipoglikemije, kot je npr. tahikardija?
- terapija s kratkodelujočimi  $\beta$ 2-agonisti pri akutnem poslabšanju astme ob sočasnem zdravljenju z  $\beta$ -zaviralci ne daje vedno pričakovanih rezultatov zaradi vezave na  $\beta$  receptorje?



# 5 LITERATURA

1. Salpeter, S.R. (2003) *Cardioselective Beta Blocker Use in Patients With Asthma And Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Evidence Based Approach to Standards of Care.*
2. McMurray, J.J., et al., *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J, 2012. 33(14): p. 1787-847.*
3. *British National Formulary. 2012: British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society.*
4. McMurray, J., et al., *Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. Eur J Heart Fail, 2005. 7(5): p. 710-21.*

# S KLOZAPINOM POVZROČENA AGRANULO- CITOZA

## CLOZAPINE-INDUCED AGRANULOCYTOSIS

AVTOR / AUTHOR:

Matej Štuhec, mag. farm.,

:

Oddelek za klinično farmacijo,  
Psihiatrična bolnišnica Ormož,  
Ptujška cesta 33, 2270 Ormož

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: matejstuhec@gmail.si

# 1 UVOD

Klozapin (KL) spada v skupino atipičnih antipsihotikov in se uporablja kot zdravilo zadnjega izbora za zdravljenje rezistentne shizofrenije, kadar ni odziva na ostale antipsihotike (1). KL povzroča številne neželene učinke. Bolj nevarni neželeni učinki so: agranulocitoza (AG), epileptični napadi, miokarditis in nevroleptični maligni sindrom (NMS); manj nevarni so: hipersalivacija, povečanje telesne teže in sedacija (2). Pojav AG pri bolnikih s KL je 0,38–1,3% (3). Retrospektivna analiza objavljenih primerov AG kaže, da je večino primerov AG v prvih osemnajstih tednih zdravljenja s KL z največjim tveganjem v tretjem mesecu zdravljenja, zato je potrebna posebna pozornost zlasti v začetnih obdobjih zdravljenja s KL (4). Pri pojavu neželenih dogodkov ob zdravljenju s klozapinom je potrebna skrbna potrditve njihove povezave z zdravilom, saj je klozapin med redkimi zdravili, ki so na razpolago za zdravljenje rezistentne shizofrenije.

V članku avtor predstavlja s KL povzročeno AG in optimizacijo neželenega učinka z neposredno vključitvijo kliničnega farmacevta v zdravljenje z zdravili pri 27-letni psihiatrični bolnici.

## 2 OPIS PRIMERA

Bolnica je bila sprejeta v Psihiatrično bolnišnico Ormož aprila 2012 zaradi poslabšanja shizofrenije. Večkrat se je že zdravila v bolnišnicah in ima diagnozo rezidualna shizofrenija. Bolnica nikoli ni imela AG, anemije ali drugih hematoloških težav v preteklosti. Ob sprejemu na oddelek aprila 2012 je opravila osnovne laboratorijske preiskave in ni bilo nobenih posebnosti. Vrednost levkocitov v krvi (K-LEV) je bila 5,6 10<sup>9</sup>/l (referenčno območje 4,4–10,0 10<sup>9</sup>/l). Bolnica je prejela KL 25 mg prvi dan zvečer pred spanjem, pri čemer je sledila titracija do 150 mg KL dnevno. Ob tem je prejela še zolpidem 5 mg zaradi nespečnosti, diazepam 2 mg trikrat dnevno zaradi nemira in butilskopolamin 10 mg dvakrat dnevno zaradi hipersalivacije kot neželeni učinek KL, ki se pojavil ob uvedbi KL. Naslednja dva meseca je bolnica ponovno opravila laboratorijske preiskave in ni bilo nobenih posebnosti. V tem času je sledila postopna titracija odmerka v bolnišnici do 800 mg dnevno. Avgusta je bila Bolnica ponovno poslana na hematološke preiskave in diferencialno krvno sliko. Vrednost K-LEV je naglo padla na vrednost 2,4 10<sup>9</sup>/l, delež segmentiranih nevtrofilcev na 24 %. Biokemijske vrednosti so bile v mejah normale, tudi serumski C-reaktivni protein (S-CRP). Bolnica je bila odzivna na KL in ga je dobro prenašala. Ostala terapija je bila nespremenjena. Čez teden dni je vrednost K-LEV padla na 1,8 10<sup>9</sup>/l. Bolnica je bila napotena h kliničnemu farmacevtu, ki je svetoval takojšnjo ukinitvev KL in uvedbo aripiprazola 10 mg zjutraj. Sledila je ukinitvev KL in uvedba aripiprazola s strani psihiatra. V obdobju dveh tednov je sledil nagel porast K-LEV in bolnica se je odzivala na aripiprazol 20 mg dnevno. Mesec dni po zamenjavi zdravil je sledil odpust iz bolnišnice v stabilnem psihičnem stanju in z normalno krvno sliko. O neželenem učinku je klinični farmacevt poročal na Javno agencijo RS za zdravila in medicinske pripomočke.

### ALI STE VEDELI?

- Pri zdravljenju s klopazinom je potrebno ob pojavu neželenih učinkov izključiti bolj nevarne neželene učinke, kot so epileptični napadi, miokarditis, nevroleptični maligni sindrom in agranulocitoza.
- Ob pojavu agranulocitoze pri zdravljenju s klopazinom je potrebno ukiniti zdravljenje s klopazinom in uvesti drug antipsihotik.
- Neposredna vključitev kliničnega farmacevta v zdravljenje z zdravili lahko izboljša varnost in učinkovitost zdravljenja bolnikov, ki prejemejo klopazin.

## 3 DISKUSIJA

V iskalni bazi Pubmed/Medline je 193 zadetkov primerov z iskalno strategijo 'clozapine' and 'agranulocytosis' and 'case report'. Pri bolniku je bila potrjena povezava AG z zdravljenjem s klopazinom. Pri bolnici smo ocenili in izključili pojav ostalih resnih neželenih učinkov zdravljenja s klopazinom: miokarditis, NMS, benigna hipertermija. Mehanizem indukcije AG s strani KL ni natančno poznan, najverjetneje gre za imunski mehanizem, ki je posledica bolj metabolitov KL kot samega KL. (5). V opisanem primeru se smatra podoben mehanizem. Po uporabljenem Naranjo algoritmu, je opisan neželeni učinek zanesljivo povezan s KL (6). Pri bolnikih z AG je pomembno spremljati znake infekcije in ustrezno uvesti protimikrobno zdravilo ob znakih nevtropenije. Pri bolniku, ki se zdravi s KL in ima pogostejše infekcije moramo pomisliti tudi na možnost AG. Pomembno je preprečiti napredovanje padanja vrednosti levkocitov pri bolnikih in to doseči z ustrezno zamenjavo zdravila. Bolnikov, ki imajo v anamnezi AG, ni smiselno zdraviti z zdravili, ki spadajo v skupino velikega tveganja za AG. Pri bolnikih s KL je potrebno redno spremljati rezultate laboratorijskih preiskav in vključiti kliničnega farmacevta v neposredno zdravljenje z zdravili. O neželenih učinkih in dogodkih je potrebno poročati.



## 4 ZAKLJUČEK

Kljub temu da je KL zdravilo z navedenimi neželenimi učinki, je njegova uporaba pri rezistentni shizofreniji neizogibna. Klinični farmacevti in zdravniki morajo biti še posebej pozorni pri AG povzročeni s KL, ki lahko vodi v resne zaplete in smrt pri bolniku.

## 5 LITERATURA

1. El-Badri S, Mellsop G. Clozapine use and outcomes among patients with treatment resistant schizophrenia. *Australas Psychiatry* 2001; 19: 410–414.
2. De Berardis D, Serroni N, Campanella D, Olivieri L, Ferri F, Carano A, et al. Update on the adverse effects of clozapine: focus on myocarditis. *Curr Drug Saf* 2012; 7: 55–62.
3. Lowe CM, Grube RRA, Scates AC. Characterization and clinical management of clozapine-induced fever. *Ann Pharmacother* 2007; 41:1700–4.
4. Jeong SH, Ahn YM, Koo YJ. The characteristics of clozapine-induced fever. *Schizophr Res* 2002; 56: 191–3.
5. Gerson SL, Meltzer H. Mechanisms of clozapine-induced agranulocytosis. *Drug Saf* 1992; 7 Suppl 1:17–25.
6. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239–245.

# SAMOPRILAGAJANJE SRČNOŽILNE TERAPIJE

## MEDICATION SELF-ADJUSTMENT IN CARDIOVASCULAR TREATMENT

AVTOR / AUTHOR:

Alenka Helena Jagodic Vilfan, mag. farm.

Javni zavod Gorenjske lekarnе,  
Gospodsvetska 12, 4000 Kranj

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: alenka.jagodic@gmail.com

## 1 UVOD

Varfarin se uporablja za zdravljenje in preprečevanje globoke venske tromboze in pljučne embolije, preprečevanje tromboemboličnih zapletov pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo, boleznijo srčnih zaklopk ali z umetnimi srčnimi zaklopkami (1).

Iz literature je razvidno, da nekateri avtorji poročajo o spremenjenem internacionalnem normaliziranem razmerju (INR) po uživanju večjih količin brusničnega soka (2), medtem ko dvojno slepa, randomizirana študija navaja, da majhno, sicer statistično signifikantno, vendar enkratno povišanje INR ob uživanju brusničnega soka verjetno nima klinično pomembnega vpliva (3).

Pri uvajanju antikoagulacijskega zdravljenja je pomembno bolnike naučiti rednega jemanja zdravila po shemi, opozoriti na interakcije zdravila z drugimi zdravili in hrano ter jih naučiti prepoznati klinično pomembne neželene učinke (4).

V članku predstavljamo primer bolnice s pojavom krvavitve po sočasnem uživanju brusničnih kapsul in varfarina.

## 2 OPIS PRIMERA

81-letna bolnica ima predpisana sledeča zdravila:

- ramipril / hidroklorotiazid tbl. 5 mg / 25 mg: 1tbl. zjutraj
- ramipril tbl. 2,5 mg: 1tbl. zvečer + zviševanje odmerka v primeru povišanega KT
- karvedilol tbl. 12,5 mg: 2x / dan 1tbl.
- rosuvastatin film. obl. tbl. 40 mg: 1tbl. zvečer
- metildigoksin tbl. 0,1 mg: 1tbl. zjutraj 5 dni v tednu, 2 dni premora
- gliceriltrinitrat obliž 0,4 mg/h: 1 obliž za 12 ur čez dan
- furosemid tbl. 40 mg: 1 tbl. zjutraj + 1 tbl. pp
- acetilsalicilna kislina gastrorezist. tbl. 100 mg: 1 tbl. opoldne
- varfarin 3 mg: zvečer, po shemi

V odpustnici so navedene diagnoze:

- arterijska hipertenzija
- periferna arterijska bolezen
- atrijska fibrilacija
- kronično srčno popuščanje.

Ob izdaji zdravil možu bolnice pojasnimo, za katere indikacije se uporablja posamezno zdravilo, kako ga je potrebno jemati (odmerjanje, jemanje glede na čas dneva/hrano) in kako ravnati v primeru pozabljenega odmerka. Mož povpraša, kaj pomeni jemanje furosemida po potrebi, saj ji je predpisan prvič. Razložimo mu, da se zdravilo jemlje glede na izraženost simptomov srčnega popuščanja, v primeru furosemida na zastajanje vode v telesu, kar se opazi kot otekanje nog in gležnjev. Priporočimo, da se bolnica zjutraj redno tehta po odvajanju vode. Dober pokazatelj zastajanja vode v telesu je hiter porast telesne teže (za poldrugi kilogram ali več). V tem primeru naj bolnica vzame dodatno tableto furosemida.

Poudarimo, da je pri jemanju varfarina nujno dosledno jemanje zdravila glede na shemo, ki jo predpiše zdravnik; da nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje varfarina, zato je potrebno ob vsakem novem zdravilu opozoriti zdravnika in farmacevta na jemanje varfarina; da tudi hrana in pijača lahko vplivata na delovanje zdravila in da je v primeru neželenih učinkov (krvavitve, spremembe barve urina ali blata, močne bolečine v želodcu, močni glavoboli) nujen posvet z zdravnikom.

Po enem mesecu se bolnica sama oglasi z recepti, da ji ponovno izdamo zdravila. Ob predaji receptov na rokah opazimo modrice in podplutbe. Bolnica pove, da je njen krvni tlak začel naraščati, zato sta se z osebno zdravnico dogovorili, da bo odslej zvečer jemala 5 mg tableto. rami-prila. Bolnica pove, da ima zadnje čase občutek, da se ji že ob manjših udarcih in praskah pojavljajo intenzivnejše in dalj časa trajajoče modrice. Pojasnimo ji, da je to lahko posledica jemanja acetilsalicilne kisline ali varfarina oz. kombinacija obeh zdravil. Bolnica pove, da ima kontrole v antitrombotični ambulanti na 3 tedne. Preden odide, želi kupiti še kapsule z brusnicami, ki jih ji je ravno zmanjkalo, saj ima občasno težave s sečili. Ob tem pove še, da je prejšnje jutro opazila tudi malo krvi v urinu, ker pa danes tega ni bilo, tega ni omenjala svoji zdravnici. Bolnici pojasnimo, da je zaradi sočasnega jemanja varfarina in uživanja kapsul z brusnicami lahko prišlo do spremembe INR, zato ji nadaljnje uživanje brusnic v katerikoli obliki odsvetujemo in jo napotimo v antitrombotično ambulanto. Kasneje se nam po telefonu zahvali za informacije in pove, da so ji spremenili odmerjanje varfarina in da ima ponovno kontrolo že čez 3 dni.

### ALI STE VEDELI?

- Jemanje varfarina ima lahko resne neželene učinke, kot so krvavitve, močne bolečine v želodcu in močne glavobole.
- Bolniki, ki jemljejo varfarin, se pogosto ne zavedajo, da so interakcije zdravila s hrano/pijačo lahko klinično pomembne.
- Slovenski starostniki od farmacevta želijo več informacij o zdravilih, ki jih jemljejo.

## 3 DISKUSIJA

Na podlagi spremenjene sheme odmerjanja varfarina sklepamo, da se je INR bolnice spremenil, kar se je klinično pokazalo kot podkožne modrice in kri v urinu. Neželen učinek je lahko tudi posledica jemanja acetilsalicilne kisline oz. kombinacije obeh zdravil. Glede na diagnoze iz odpušnice ni jasno razvidna indikacija za sočasno zdravljenje z varfarinom in acetilsalicilno kislino, zato je potrebno ponovno ovrednotiti koristi in tveganja tega zdravljenja pri naši bolnici.

Količina zaužitih brusničnih kapsul in vsebnost brusnic v kapsuli v našem primeru nista znani. Kljub naštetemu bolnici odsvetujemo nadaljnje uživanje pripravkov iz brusnic, kot to navaja tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila z varfarinom (1).

Pri izdaji varfarina je zelo pomembna celovita edukacija bolnika o pravilnem jemanju. Pri preverjanju znanja o pravilnem jemanju nam je lahko v pomoč test poznavanja peroralnih antikoagulantov (5).

Starejšim bolnikom in bolnikom, ki so nekoliko bolj oddaljeni od krajev, kjer so antitrombotične ambulante, predstavlja pogosto merjenje INR časovno in organizacijsko velik problem.

Slovenski starostniki si želijo, da jim v lekarni še posebej svetujemo glede uporabe njihovih zdravil. V največji meri si želijo še več svetovanja prav o neželenih učinkih (44,3 %) in medsebojnem delovanju z drugimi zdravili in izdelki (40,3 %). Okrog ena tretjina si želi več svetovanja o odmerjanju (32,2 %), vplivu hrane in pijače (30,9 %) ter načinu uporabe zdravila (30,4 %) (6).

## 4 ZAKLJUČEK

Bolniki pogosto niso dovolj seznanjeni z načinom samoprilaganja odmerjanja furosemda. Ob predpisanem odmerjanju po potrebi je bolnika potrebno vedno naučiti, kako prepoznati znake, kdaj in koliko tablet naj vzame.

Iz primera razberemo, da zgolj podajanje informacij o pravilni uporabi zdravila ne zadošča. Bolniki se zavedajo, da lahko zdravila interagirajo med sabo, pogosto pa ne vedo, da lahko prihaja tudi do interakcij s hrano in pijačo, še manj pa, kdaj je potreben posvet z zdravnikom ali farmacevtom.

## 5 LITERATURA

1. Centralna baza zdravil. SmPC zdravila Marevan. <http://www.cbz.si/dostopano>: 10. 3. 2013
2. Hamann GL, Campbell JD, George CM. Warfarin-cranberry juice interaction. *Ann Pharmacother* 2011; Mar; 45(3): e17.
3. Ansell J, McDonough M, Zhao Y, Harmatz JS, Greenblatt DJ. The absence of an interaction between warfarin and cranberry juice: a randomised, double-blind trial. *J Clin Pharmacol* 2009; 49 (7): 824-830
4. Moreland CJ, Kravitz RL, Paterniti DA, Li CS, Lin TC, White RH. Anticoagulation education: do patients understand potential medication-related emergencies? *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2013; 39 (1): 22-31
5. Zeolla MM, Brodeur MR, Dominelli A, Haines ST, Allie N. Development and validation of an instrument to determine patient knowledge: the oral anticoagulation knowledge test. *Ann Pharmacother* 2006; 40 (4): 633-638
6. Pisk N. Navade slovenskih starostnikov pri uporabi zdravil. *Farm Vestn* 2010; 61: 213-219

# BREŽŠIVNA SKRB PRI SRČNOŽILNIH BOLNIKI

## SEAMLESS CARE IN CARDIOVASCULAR PATIENTS

AVTOR / AUTHOR:

Sandra Pehan, mag. farm

Lekarna Dravlje,

Ulica bratov Babnik 10, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: sandra@lekarna-dravlje.si

Tel.: 01/510-33-20

## 1 UVOD

Brezšivna skrb je proces zagotavljanja neprekinjene oskrbe bolnika z zdravili ter neprekinjenega prenosa informacij o zdravljenju bolnika z zdravili pri prehodu med različnimi ravnmi zdravstvenega sistema (1).

V zadnjih 15 letih je bilo objavljenih več raziskav, ki so se ukvarjale z omenjeno problematiko. Med njimi je tudi raziskava ene od slovenskih bolnišnic, kjer so beležili spremembe v terapiji bolnikov ob sprejemu v bolnišnico ter ob odpustu v domačo oskrbo. Ugotovili so, da prihaja med hospitalizacijo do sprememb terapije glede na terapijo pred sprejemom v 75% zdravil. Od tega je bilo za nenamerne ob sprejemu označenih 8% sprememb, pri odpustu pa kar 65% sprememb. Največ zdravil je bilo iz skupine C po ATC klasifikaciji (2).

V nadaljevanju vam predstavljamo primer srčne bolnice, ki je bila po daljši hospitalizaciji odpuščena v domačo oskrbo.

## 2 OPIS PRIMERA

Gospa stara 82 let je bila odpuščena iz bolnišnice z recepti za zdravila navedena v preglednici 1. Po zdravila je v lekarno prišel njen sin.

Pri pregledu receptov smo ugotovili, da losartana 12,5 mg kljub veljavni registraciji ni na trgu. Odmerek je priporočen za uvajanje losartana v terapijo pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem (3). Podatkov o diagnozah bolnice nismo imeli. Gospod terapije svoje mame ni poznal in odpustnice ni imel pri sebi. Na Kartici zdravstvenega zavarovanja (KZZ) smo preverili seznam zdravil pred sprejemom v bolnišnico. Gospa je jemala losartan v odmerku 100 mg na dan, zato smo sklepali, da zdravilo ni bilo predpisano za uvedbo v terapijo. Druga težava, ki smo jo zaznali, je bil predpis klindamicina 600 mg, ki ni registriran in ni na trgu. Odmerka obeh zdravil smo skušali preveriti pri odpustnem zdravniku, a zaradi pozne ure ni bil dosegljiv. Ker največji dnevni odmerek klindamicina ni bil presežen, v povzetku glavnih značilnosti zdravila navedeni odmerki pa so le priporočeni (4), smo se odločili zdravilo izdati v jakosti 300 mg kapsul z navodilom jemati 2 kapsuli na 8 ur. Gospoda smo tudi prosili za odpustnico, ki jo je prinesel naslednji dan.

V odpustnici smo prebrali, da je bila gospa sprejeta v bolnišnico zaradi poslabšanja srčnega popuščanja. Pri pregledu z ultrazvokom so ugotovili hudo aortno stenozo. Zdravi se še zaradi sladkorne bolezni tipa 2, hiperlipidemije, arterijske hipertenzije in astme. Terapija predpisana v odpustnici je prikazana v preglednici 1.

Pri pregledu terapije predpisane v odpustnici smo opazili še dodatne težave povezane z zdravili. Režim odmerjanja klindamicina je bil v odpustnici drugačen kot na receptu. Predpisana količina obeh antibiotikov ni zadoščala za predviden čas zdravljenja, prvi pregled pri osebni zdravnici pa je bil priporočen en teden po odpustu. Gospa tudi ni prejela recepta za v terapiji naveden pantoprazol.

Ker zdravnik ponovno ni bil dosegljiv, smo glede na odpustnico svetovali jemanje losartana 50 mg na dan. Na-





mesto pantoprazola smo svetovali jemanje omeprazola, ki ga je gospa že imela doma. Opozorili smo na spremembo režima odmerjanja klindamicina, ki še vedno ni presegal največjega dnevnega odmerka (4) in svetovali obisk zdravnice za predpis antibiotikov, ki bo zadoščal za predviden čas zdravljenja.

Naslednji dan smo priklicali odpustnega zdravnika, ki je potrdil ustreznost naših intervencij. Ugotovitve in ukrepe smo zbrali v obliki dopisa in ga posredovali osebni zdravnici.

## 3 DISKUSIJA

Primer bolnice bi na prvi pogled lahko ocenili kot enostavnega. Samo nizek odmerek losartana je povzročil odkritje ostalih težav. Če bi zdravnik predpisal zdravilo brez navedenega odmerka, bi v lekarni izdali losartan v nižjem 50 mg odmerku ter opozorili na podvajanje terapije z losartanom 100 mg, ki ga je gospa imela že doma. Visok odmerek klindamicina ne bi bil vzrok za nadaljnjo intervencijo, saj največji dovoljeni dnevni odmerek ni bil presežen (4). Za odpustnico ne bi prosili in ostale težave bi ostale nerešene.

Farmacevti v javnih lekarnah nimamo dostopa do podatkov o zdravljenju v bolnišnici. Pri izdaji odpustnih zdravil smo odvisni le od informacij, ki so predpisane na recep-

tu, od podatkov na KZZ ter od bolnikov ali svojcev, ki so različno seznanjeni s terapijo. Zato je nujno vzpostaviti sodelovanje bolnišničnih in lekarniških farmacevtov, saj so slednji največkrat prvi zdravstveni delavci, s katerimi bolnik pride v stik po odpustu iz bolnišnice (1). Kratko obvestilo farmacevtu o osnovnih podatkih, kot so vzrok za hospitalizacijo, spremembe v terapiji glede na terapijo pred sprejemom, vzrok za spremembe ter celotna terapija predpisana ob odpustu z indikacijami in časovnim okvirom zdravljenja, bi bistveno pripomoglo k varnejšemu zdravljenju z zdravili (1, 5). Več težav povezanih s terapijo ob odpustu pa bi lahko preprečila tudi implementacija principov usklajevanja zdravljenja z zdravili (UZZ) v času odpusta iz bolnišnice (2).

### ALI STE VEDELI?

- Da sta sprejem v bolnišnico in odpust v domačo oskrbo kritična za pojav težav povezanih z zdravili?
- Da med bolnišničnim zdravljenjem in ob odpustu prihaja do (ne)namernih sprememb v terapiji pri 75% zdravil glede na terapijo pred sprejemom v bolnišnico?
- Da bi z učinkovito komunikacijo ob prehodu bolnika med različnimi nivoji zdravstvenega sistema pripomogli k varnejši in kvalitetnejši oskrbi bolnika?

*Preglednica 1: Na recept (Rp) predpisana zdravila ob odpustu iz bolnišnice in terapija predpisana v odpustnici.*

**Table 1:** Prescribed drugs after discharge from hospital and in discharge letter.

Zdravila ob odpustu - predpisana na Rp		Zdravila ob odpustu - odpustnica	
nifedipin tbl pod. spr. 60 mg	1x1 zj.	nifedipin tbl pod. spr. 60 mg	1x1
acetilsalicična kislina tbl 100 mg	1x1 op.	acetilsalicična kislina tbl 100 mg	1x1
losartan tbl 12,5 mg	1x1	losartan tbl	1T
torasemid tbl 10 mg	1x1 zj.	torasemid tbl 10 mg	1x1
doksazosin tbl 4 mg	1/12 h	doksazosin tbl 4 mg	1/12h
simvastatin tbl 20 mg	1x1 zv.	simvastatin tbl 20 mg	1x1
flutikazon pršilo 50 µg	2x1	flutikazon pršilo	2x1
klindamicin cps 600 mg	1/8h	klindamicin cps 600 mg	1/6h še 7 dni
ciprofloksacin tbl 500 mg	1/12h	ciprofloksacin tbl 500 mg	1/12h še 7 dni
		pantoprazol tbl 20 mg	1x1

## 4 ZAKLJUČEK

Opisani primer nakazuje potrebo farmacevtov na primarnem nivoju po dodatnih informacijah o zdravljenju bolnikov v bolnišnici. V ta namen bi bilo nujno vzpostaviti sodelovanje med bolnišničnimi in lekarniškimi farmacevti. Implementacija UZZ ob odpustu bi lahko zmanjšala število težav povezanih z zdravili.

## 5 LITERATURA

1. Čufar A. Brezšivna skrb za bolnike pri prehodu iz bolnišnice v domače okolje. In: 14. Schrottovi dnevi. *Med Razgl* 2011; 50 (S1): 19-25.
2. Knez L, Suskovic S, Rezonja R et al. The need for medical reconciliation: a cross-sectional observational study in adult patients. *Respir Med* 2011; 105 (S1): S60-66.
3. Baza podatkov o zdravilih. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Cozaar tablete 12,5 mg. <http://www.zdravila.net>. Dostopano: 14-3-2013.
4. Baza podatkov o zdravilih. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Klimicin trde kapsule 300 mg. <http://www.zdravila.net>. Dostopano: 14-3-2013.
5. Layson-Wolf C, Morgan JA. Pharmacy continuity of care: What do community pharmacists need from an acute care hospital to improve continuity of pharmaceutical care? *Dis Manag Health Outcomes* 2008; 16 (4): 199-203.



# PREBRALI SMO ZA VAS

## SHORT PHARMA NEWS

UREDIL:

prof.dr. Borut Štrukelj

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo

## ALI SMO NA PRAGU NOVEGA ODKRITJA O DELOVANJU KEMOTERAPEVTIKOV? JIH BOMO ŠE POTREBOVALI?

V izjemno ugledni znanstveni reviji *Immunity* z visokim dejavnikom vpliva, je dr. Guido Kroemer s sodelavci objavil revolucionarno hipotezo o morebitnem delovanju kemoterapije na rakave celice. Doslej smo bili mnenja, da kemoterapevtiki, podobno kot antibiotiki, delujejo neposredno na tarčno celico in tako poškodujejo njene biokemijske poti in mehanizme, da ta propade. Raziskovalci v omenjeni reviji pa so ugotovili, da poškodovana rakava celica, na katero je deloval kemoterapevtik, sprošča v okolje ATP, ki močno privlači imunske celice, predvsem dendritične celice in makrofage. Ti poškodovano rakavo celico fagocitirajo oziroma izpostavijo njene površinske antigene za nadaljnjo aktivacijo imunskega sistema. V kolikor bodo tudi ostale študije potrdile to hipotezo, bomo imeli pri zdravljenju rakavih obolenj na voljo novo orožje v obliki izvenceličnega ATP, ki bo omogočil imunskemu sistemu prepoznavo rakavih celic in njihovo uničenje s pomočjo lastnega imunskega sistema. Na ta način bi lahko zmanjšali oziroma v določenih primerih celo ukiniteli kemoterapijo, ki je po predvidevanjih avtorjev članka le sprožilec nastanka ATP. Vsekakor pa bi kombinacija ke-

moterapije in ATP lahko bistveno pripomogla k uspehu zdravljenja, zmanjšanje odmerkov kemoterapevtika pa k zmanjševanju neželenih učinkov zdravila.

Vir:

Ma Y in ostali (2013). *Anticancer chemotherapy induced intratumoral recruitment and differentiation of antigen presenting cells. Immunity*, April 3 (objavljena elektronska oblika: doi:pii: S1074-7613(13)00138-6. 10.1016/j.immuni.2013.03.003.

## FDA ODOBRILA NOV PERORALNI ANTIDIABETIK CANAGLIFLOZIN

Farmacevtska družba Janssen Pharmaceuticals je razvila še enega od sodobnih peroralnih antidiabetikov iz skupine zaviralcev glukoznega privzema. Delovanje je povezano s specifičnim molekularnim mehanizmom. Canagliflozin je zaviralec proteina SGLT2, ki deluje kot glukozni pomožni prenašalec. Zaviranje tega encima bistveno zmanjša ponovni privzem glukoze v procesu tubularne reabsorpcije, kar vodi do povečane količine glukoze v urinu in s tem do zmanjšane koncentracije glukoze v krvi. Posledično seveda prihaja do izgube energijskih zalog v organizmu in izgube telesne mase. Ostali analogi z zaviranjem prenašalca glukoze SGLT2 so še dapagliflozin (Bristol-Myers Squibb/Astra Zeneca) z dovoljenjem za trženje v EU, ipragliflozin (Astellas Pharma), ki je trenutno potrjen registracijskemu postopku na Japonskem in empagliflozin (Eli Lilly/Boehringer Ingelheim), ki je prav tako v fazi registracije v ZDA. Odločitev o dovoljenju za promet pa ni potekala gladko, saj je bilo glasovanje na Odboru za endokrinologijo in metabolna zdravila FDA 10 proti 5 v prid registraciji, največ dvomom o varnosti pa je bilo izraženih zaradi vpliva canagliflozina za srčnožilni splet s povečano nevarnostjo nenadnih srčnih dogodkov, kjer je v delnem glasovanju glede neželenega vpliva zdravila na ožilje prevladalo pozitivno mišljenje le za en glas. Končni sklep nalaga družbi Janssen, da nadaljuje s kliničnimi postmarketinškimi študijami, ki bi dodatno dokazale varnost na področju ožilja, onkologije (pankreatitis in večja pojavnost malignih obolenj), kosti in pediatrije.

Najpogostejši neželeni učinek canagliflozina je bakterijsko vnetje sečil in vaginalno vnetje zaradi razrasta kvasovk. Zaradi diuretičnega učinka, ki ga lahko spremlja



tudi hipoglikemija, bolniki tožijo o omotičnosti in pojavih ortostatske hipotenzije.

Vprašanje pa je, ali bo canagliflozin še eno izmed zlorabljenih zdravilnih učinkovin za hujšanje, predvsem pri ljudeh, kjer je debelost posledica prekomernega uživanja ogljikovih hidratov in pri tistih z varčnim genotipom energijskih zalog, ki lahko hitro nakopičijo odvečno energijo v obliki maščob. Veliko lažja pot (a seveda nepravilna), je odstranjevanje prekomerno vnesene energije v obliki ogljikovih hidratov s povečanim izločanjem glukoze iz telesa kot pa korenito pristopiti k spremembi prehranjevalnih navad in zmanjšati vnos kaloričnih ogljikovih hidratov in maščob.

Vir:

*Medscape News, April 2013*

## MELATONIN ZA LAJŠANJE MIGRENSKIH NAPADOV

Melatonin, ki je z ZDA na tržišču kot prehransko dopolnilo, v večini držav v EU pa kot zdravilo na recept, bi lahko pomenil nov pristop pri zmanjševanju migrenskih napadov. Melatonin oziroma N-acetil-5-metoksitriptamin je hormon, ki nastaja v češariki iz aminokislinske triptofana. Najdemo ga v živalih, rastlinah in človeku. Poglavitna fiziološka vloga melatonina je povezana z dnevno nočnim ritmom ter delovanjem kot antioksidant. Veliko se ga izloča v temi, zvečer in zimskih mesecih. Kot prehransko dopolnilo ga uporabljajo predvsem pri preprečevanju težav spanja pri dolgih potovanjih. V rastlinah ga je veliko predvsem v plodu banan, rižu, našli so ga pa tudi v belem vratiču (*Tanacetum parthenium*), ki se tradicionalno uporablja kot zdravilna rastlina za lajšanje težav pri migreni.

V multicentrični, randomizirani dvojno slepi, s placebom primerjani klinični študiji so preizkušance razdelili na tri skupine. Prva je dobivala po 25 mg tricikličnega antidepresiva amitriptilina, druga 3 mg melatonina, tretjo pa je tvorila skupina placebo. Odmerek je bil enkrat dnevno, tik pred spanjem. V študiji je sodelovalo 178 preizkušancev moškega in ženskega spola, ki imajo od 2 do 8 migrenskih napadov na mesec, z ali brez značilnega občutka avre. Ugotovili so, da je učinek melatonina bistveno boljši

od placeba in izkazuje primerljiv, rahlo boljši učinek od amitriptilina, pri čemer melatonin izkazuje manj neželenih učinkov. Tako se je pogostost migrenskih napadov pri jemanju melatonina zmanjšala za 51%, za 42% pri amitriptilinu in za 17% pri placebo. Prav tako so v skupini z melatoninom poročali o manjši jakosti glavobolov in slabosti, zmanjša se tudi nenadna utrujenost in dnevna zaspanost, predvsem pa melatonin ne vpliva na porast telesne teže ampak so opazili celo statistično značilno zmanjšanje telesne mase v skupini preizkušancev, ki je jemala melatonin. Na osnovi delovanja melatonina so razvili sintezni analog agomelatin, ki je agonist istih receptorskih sistemov kot melatonin in je dobra spojina vodnica za razvoj specifičnih protimigrenskih učinkovin.

Vir:

1. *Medscape News, 27 marec, 2013*

2. *Guglielmo R, Martinotti G, Di Giannantonio M, Janiri L (2013). A possible new option for migraine management: agomelatine. Clin Neuropharmacol, 36; 65-67.*

## ZMerno pitje alkohola zmanjšuje simptome fibromialgije

Fibromialgija je bolezensko stanje, ki ga spremlja kronična bolečina v mišicah in kosteh. Bolečinskih točk je več, značilna je prisotnost nepojasnjene bolečine ali zbadanja. Bolniki so nenehno utrujeni, slabo spijo, zjutraj težko pregibajo sklepe. Prizadene več žensk kot moških. Zdravimo jo le simptomatsko z analgetiki, včasih tudi antidepresivi.

Bolniki s fibromialgijo, ki uživajo malo oziroma zmerne količine alkoholnih pijač (kozarec vina ali piva štirikrat tedensko do vsak dan), imajo blažje simptome od tistih, ki sploh ne uživajo alkohola. Študijo so izvedli raziskovalci klinike Mayo in vanjo vključili 946 bolnikov. Bolnike so razdelili v štiri skupine, glede na uživanje alkoholnih pijač: na tiste, ki sploh ne pijejo alkohola, na skupino, ki pije manj kot trikrat tedensko, na skupino, kjer uživajo alkoholne pijače v odmerkih 4 do 7 kozarcev vina ali piva na teden in na skupino, kjer vsak dan popijejo vsaj en kozarec vina ali piva. Čeprav molekularni mehanizem delovanja etanola na izboljšanje simptomov fibromialgije še ni pojasnjen, predvidevajo, da etanol poveča sproščanje



gama aminomaslene kisline (GABA), saj je znano, da je nivo GABA pri bolnikih s fibromialgijo nizek, etanol pa je agonist tega zaviralnega fiziološkega prenašalca.

Vir:

Kim CH, Vincent A, Clauw DJ, Luedtke CA, Thompson JM, Schneekloth TD, Oh TH (2013). Association between alcohol consumption and symptom severity and quality of life in patients with fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*, 15(2), 45-48.

## VEČKRATNO CEPLJENJE NE POVEČA TVEGANJA ZA AVTIZEM

Na različnih forumih, spleth in časopisih redno opažamo sestavke, kjer prestrašeni starši in nekateri strokovnjaki opozarjajo, da je povečano število avtističnih otrok v zadnjem desetletju posledica cepiv. Čeprav za to ne obstajajo evidentni dokazi, so najprej obsojali konzervans tiomersal, potem druge adjuvanse, ki so dodani cepivom, preostanek DNA v cepivih in celo samo učinkovino-antigen. V razvitih državah, kjer cepljenje ni obvezno, jih približno desetina zavrne cepljenje. Tudi v Sloveniji se je v zadnjih nekaj letih povečalo število polemik, ki nakazujejo na večjo verjetnost nastanka avtizma zaradi cepljenj.

Ameriški center za preventivo in kontrolo nalezljivih bolezni (CDC) je opravil natančno in obširno študijo, kjer so poskušali ugotoviti vpliv več antigenov, ki so jih otroci dobili v enem dnevu ali v obdobju prvih dveh let, na povečano verjetnost nastanka avtizma. V študijo so vključili več kot 1000 otrok od treh mesecev do dveh let, ki so bili izpostavljeni proteinskim in polisaharidnim antigenom v procesu aktivne imunizacije s cepljenjem. Različna cepiva imajo različno število antigenov, nekatera tudi do 20. Tako je bilo največje število antigenov, ki so jih nekateri otroci v obliki cepljenja dobili v dveh letih, več kot 300. Dr. Frank De Stefano, ki je vodil raziskavo, tako pomirja vse vpletene v diskusije, ki jih je pred desetimi leti sprožil dr. Andrew Wakefield. Več študij, predvsem pa obširna študija Dr. DeStefana in sodelavcev pa dokazuje, da večje število antigenov v cepivih ne povzroča večje verjetnosti nastanka avtizma, kar velja tudi za pomožne snovi, ki so cepivom dodane. Zaradi velikega pritiska uporabnikov tako enodmerni pripravki in cepiva za otroke v veliki večini ne vsebujejo več živosrebrnih konzervansov. Kljub

vsem varnostnim ukrepom za varno cepljenje pa se število avtističnih otrok v razvitem svetu povečuje, zato bo verjetno potrebno poiskati vzrok povečanja izven področja cepljenja.

Vir:

Destefano F, Price CS, Weintraub ES. (2013). Increasing exposure to antibody-stimulating proteins and polysaccharides in vaccines is not associated with risk of autism. *J Pediatr Mar 29*: elektronska verzija: doi:pii: S0022-3476(13)00144-3. 10.1016/j.jpeds.2013.02.001.

## TECFIDERA: NOVO PERORALNO ZDRAVILO PRI MULTIPLI SKLEROZI

Agencija za zdravila FDA je 27. marca odobrila prodajo zdravila z zaščitenim imenom TECFIDERA. Zanimivo je, da zdravilo vsebuje relativno enostavno zdravilno učinkovino, dimetilfumarat, ki je kot registrirano zdravilo v uporabi že petdeset let. Uporaba dimetilnega estra fumarne kisline sega v leto 1959, ko je nemški kemik Schweckendiek opazil izboljšanje stanja bolnikov z luskavico po peroralni uporabi estrov fumarne kisline. Na osnovi tega so naredili tudi registrirano zdravilo Fumaderm, ki ga od leta 1994 tržijo v Nemčiji. V drugih državah zdravilo Fumaderm ni registrirano. Glede na dolgoletno uporabo in izkazano varnost estra fumarne kisline, je družba Biogen Idec, ki je lastnica patenta za uporabo zdravila Tecfidera do leta 2028, uspela registrirati uporabo dimetilfumarata za novo indikacijo, recidivno-remitentno obliko multiple skleroze. Dovoljenje za promet za zdravilo Tecfidera je FDA izdalo po dveh obširnih kliničnih študijah, ki sta bili objavljeni septembra 2012 v visokostrokovni reviji *New England Journal of Medicine*. Pri obeh študijah se je izkazalo, da se število in jakost zagonov zmanjša za približno 50% glede na placebo.

En od pglavitnih neželenih učinkov zdravila Tecfidera je znižanje števila limfocitov, kar lahko bistveno poveča nevarnost vnetij, zato FDA priporoča spremljanje števila limfocitov med samim zdravljenjem. Med ostalimi neželenimi učinki so še bolečine v trebuhu, nauzeja, bruhanje in driska ter rdečica.

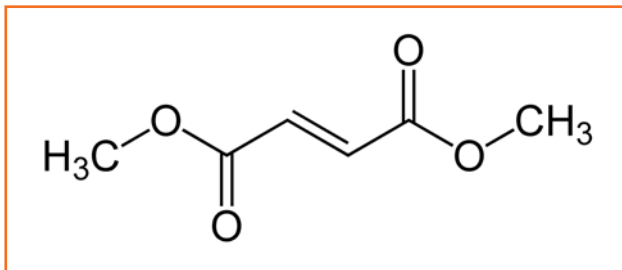
Tecfidera je že tretje peroralno zdravilo za lajšanje simptomov pri multipli sklerozi. Prvo zdravilo Fingolimod (Gilenya) je uspelo registrirati družbi Novartis septembra



leta 2010, za teriflunomid (Aubagio) je družba Genzyme/Sanofi pridobila dovoljenje za promet v ZDA v začetku leta 2013.

Trenutno se za upočasnitev napredovanja bolezni poleg naštetih peroralnih učinkovin uporabljajo sledeče učinkovine: interferoni beta, glatilamer acetat, natalizumab (monoklonsko protitelo) ter imunosupresivi metotreksat, azatioprin, mitoksantron in ciklofosfamid. Na področju EU je od peroralnih oblik registriran le fingolimod, v prvi polovici leta 2013 pa na osnovi pozitivnega mnenja EMA lahko pričakujemo pridobitev dovoljenja za promet v EU tudi za teriflunomid (Aubagio) in dimetilfumarat (Tecfidera).

Slika 1: molekula dimetilnega estra fumarne kisline



Viri:

1. *Medscape Medical News*, (27. marca 2013)
2. *FDA News Release* ( 27. marca 2013)

## ASTRA ZENECA JE PREVZELA FARMACEVTSKO DRUŽBO ALPHACORE PHARMA

Medimmune, ki je del korporacije Astra Zeneca, zadolžen za razvoj novih biotehnoloških in bioloških zdravilnih učinkovin, je objavil prevzem biotehnološke družbe AlphaCore Pharma. Poglavitni razlog združitve je razvoj nove zdravilne učinkovine LCAT. To je encim lecitin-holesterolna aciltransferaza, ki je odgovoren za prenos holesterola iz holesterolne LDL oblike v HDL holesterolno HDL obliko. Družba Medimmune je razvila rekombinantno obliko encima z imenom ACP-501. Poleg nove, alternativne poti zdravljenja v primeru razširjene hiperholesterolemije, nastale zaradi nepravilnega hranjenja in premalo gibanja, pa prva faza klinične študije z učinkovino ACP-501 kaže, da bo uspešen tudi pri gensko pogojeni družinski hiperholesterolemiji, kjer gre za pomanjkanje encima LCAT.

Vir:

*World Pharma News*, 3. april, 2013



# NOVI DOKTORJI ZNANOSTI V LETU 2012

## UREDILA:

asist. dr. Janja Zupan,  
*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo*

**dr. SEBASTJAN REVEN, mag. farm.**

## DENDRITSKI POLIMERNI NOSILCI ZA IZBOLJŠA- NJE VODOTOPNOSTI TEŽKO TOPNIH ZDRAVILNIH UČINKOVIN

### MENTORICA:

prof. dr. Julijana Kristl, mag. farm.

### SOMENTORICA:

znan. sod. dr. Ema Žagar, univ. dipl. kem.

Disertacija dr. Sebastjana Revena sodi na področje farmacevtskih znanosti. Cilj raziskav je bil načrtovanje, priprava in vrednotenje dostavnih sistemov, katerih novost so visoko razvejani polimeri s težko topno zdravilno učinkovino glimepirid, z namenom povečevanja vodotopnosti in hitrosti raztapljanja. Visoko razvejani polimeri in dendrimeri sodijo v isto skupino polimerov z gosto razvejano strukturo in velikim številom reaktivnih skupin. Nova molekularna struktura je zanimiva, vendar doslej malo raziskana, tako z vidika sintez, lastnosti kot koristnosti. Posebnost predstavlja njihovo ne-Newtonovo razmerje med viskoznostjo in molekulske maso, kjer kažejo visoko razvejani

in dendritični polimeri nizko viskoznost pri visoki molekularni masi, kar je v nasprotju z linearnimi polimeri. Dr. Reven je prvi pri nas raziskoval visoko razvejane polimere. V celoti je uspel raziskati in potrditi tri hipoteze, ki jih je navedel v predlogu teme:

- znatno povečanje vodotopnosti in hitrosti raztapljanja glimepirida z visoko razvejanimi polimeri v primerjavi z linearnim polimerom ali s samo učinkovino, ne glede na njeno fizikalno stanje – kristalno ali amorfno,
- vzrok povečanja vodotopnosti so šibke interakcije med učinkovino in visoko razvejanim polimerom s številnimi funkcionalnimi skupinami,
- možno je vgraditi trdne disperzije glimepirida in visoko razvejenega poliesteramidnega polimera v tablete z direktnim stiskanjem ter jih z oblaganjem tudi stabilizirati.

Dr. Reven je med študijem razvil kompetence kot so samostojnost, kreativnost, vztrajnost in delavnost, ki mu omogočajo uspešno načrtovanje in izvajanje raziskovalnih nalog tudi v kompleksnih situacijah. Objavil je 5 člankov, 4 v revijah s faktorjem vpliva, predstavil raziskovalno delo na številnih mednarodnih konferencah, in pripravil 9 patentnih prijav, 3 patenti so že podeljeni. Zaposlen je v Leku.

**dr. IZIDOR SOSIČ, mag. farm.**

## STRUKTURNO PODPRTO NAČRTOVA- NJE IN SINTEZA ENCIM- SKIH INHIBITORJEV S POTENCIALNIM PROTIBAKTERIJSKIM IN PROTITUMORNIM DELOVANJEM

### MENTOR:

prof. dr. Stanislav Gobec, mag. farm.

Pojav multi-rezistentnih bakterijskih sevov predstavlja pri zdravljenju infekcij vedno večji problem. Zaradi mehanizmov rezistence se razvoj protibakterijskih učinkovin



usmerja na nove tarče ter na razvoj spojin z novim mehanizmom delovanja. Encimi, ki so udeleženi pri biosintezi bakterijskega peptidoglikana, predstavljajo pomembne in neizkoriščene tarče za razvoj novih učinkovin. Tako se je v prvem sklopu doktorskega dela doktorant osredotočil na ligazi MurD in MurF, ki sodelujeta pri sintezi citoplazemskih prekursorjev peptidoglikana, ter na penicilin vezoče proteine (PBP), ki zunaj celice s premreženjem zaključijo biosintezo peptidoglikana. Pomembno je sodeloval pri razvoju inhibitorjev teh encimov. Najpomembnejši je bil njegov prispevek k razvoju druge generacije sulfonamidnih inhibitorjev MurD, ki imajo vgrajene rigidizirane mimetike D-glutaminske kisline. S tem mu je uspelo izboljšati inhibitorno aktivnost spojin, saj je najboljša spojina izkazovala inhibicijo MurD z IC50 vrednostjo 8.4 µM. Sinteza te serije inhibitorjev MurD je omogočila pridobitev nove kristalne strukture encima v kompleksu z inhibitorjem ter NMR študijo načina vezave rigidiziranih inhibitorjev. S predstavljenimi rezultati je dr. Sosič postavil dobre smernice za nadaljnje načrtovanje in razvoj izboljšanih inhibitorjev ligaze MurD.

Pomembno zdravstveno problematiko predstavljajo tudi rakava obolenja, saj se zaradi daljšanja življenjske dobe in naraščanja števila prebivalstva število obolelih vztrajno povečuje. Pomembno vlogo pri proteolitičnih procesih, ki vodijo v invazijo in zasevanje tumorskih celic, imajo tudi katepsini, predvsem katepsin B. V drugem delu disertacije se je doktorand posvetil iskanju inhibitorjev tega encima. Na osnovi kristalne strukture kompleksa 8-hidroksikinolina (nitroksolina) s katepsinom B, je načrtoval in sintetiziral različne 7-aminometilirane, 8-alkiloksi- in 8-amino-substituirane 5-nitrokinolinske derivate ter spojine z naftalenskim obročem namesto kinolina. Tako je pripravil spojine z izboljšanim inhibitornim delovanjem tako na ekso- kakor tudi na endopeptidazno aktivnost katepsina B. V zadnjem delu je sintetiziral še knjižnico 6-substituiranih 4-benziltio-1,3,5-triazin-2(1H)-onov. Z uporabo encimske kinetike smo ugotovili, da inhibirajo katepsin B kot delni mešani inhibitorji s Ki in Ki' vrednostmi med 2,5 in 46,7 µM. Majhnost molekul ter možnost nadaljnjih strukturnih modifikacij pomenita, da te spojine predstavljajo solidno osnovo za načrtovanje inhibitorjev z močnejšo inhibicijo katepsina B kakor tudi inhibitorjev z izboljšanimi fizikalno-kemijskimi lastnostmi.

Nagel razvoj strukturne biologije, bioinformatike in računalniških metod je na različnih terapevtskih področjih v ospredje iskanja novih zdravilnih učinkovin postavil strukturno podprto načrtovanje. Dr. Izidor Sosič je z uporabo te metode uspešno razvil inhibitorje več različnih encimov

s kar dveh terapevtskih področij. Svoje rezultate je do sedaj objavil v osmih znanstvenih člankih (v revijah z IF), šest člankov je še v pripravi. V soavtorstvu je vložil tudi dve mednarodni patentni prijavi.

---

**dr. META KOKALJ, mag. farm.**

## IDENTIFIKACIJA RASTLINSKIH VRST S POMOČJO INFRARDEČE SPEKTRO-SKOPIJE

**MENTOR:**

**prof. dr. Samo Kreft, mag. farm.**

Meta Kokalj je v okviru doktorata reševala zanimiv izziv, kako s pomočjo IR spektroskopije ugotoviti vrsto rastline. V farmaciji npr. preverjamo, ali je rastlina, iz katere izdelujemo zdravilo res npr. šentjanževka in ne morda kakšna strupena rastlina. IR spekter izmerimo zelo hitro in poceni, v idealnem primeru v nekaj sekundah, brez uporabe topil ali drugih kemikalij. Doktorandka Meta Kokalj je raziskovala, kako izmed množice podatkov, ki so v IR spektru, izluščiti želene informacije.

V prvem delu raziskave je primerjala informativnost štirih tehnik, ki se med seboj razlikujejo po tem, ali IR svetloba prodira skozi rastlino ali se od nje odbije; ter po zdrobljenosti rastline. Najboljše ločevanje med vrstami vrbovcev, ki se med seboj razlikujejo po dlačicah na površini lista, je dobila z ATR odbojno tehniko. Za ločevanje med vrstami krčnic, ki se razlikujejo po žlezah v notranjosti listov, pa se je bila najboljša presevalna tehnika s tabletami uprašene rastline in KBr. V drugem delu je doktorandka raziskovala različne tehnike matematične obdelave spektra. Ugotovila je, da glajenje spektra, ki se pogosto uporabljajo pri identifikaciji kemijsko čistih snovi, ni primerno za identifikacijo rastlin. S t.im. Fourjerjevo in valjčno transformacijo spektrov, je ugotovila, da so informacije v podrobni strukturi rastlinskega spektra, zato glajenje zmanjša informativnost, odvajanje spektra pa informacije poudari. V zadnjem delu doktorske naloge je raziskovala statistične metode za identifikacijo rastlin iz IR spektrov. Presenetljivo je ugotovila, da uspešnost multivariantnih metod iz-





boljšamo, če spremenljivke predhodno selekcioniramo z univariantno metodo.

Dr. Meta Kokalj je tako z raziskavami rešila nekaj temeljnih teoretičnih problemov, prišla pa tudi do praktično uporabne metode.

**dr. ŠPELA MAGISTER, mag. farm.**

## REGULACIJA CISTEINSKIH PROTEAZ Z INHIBITORJEM CISTATINOM F V IMUNSKIH CELICAH

**MENTOR:**

prof. dr. Janko Kos, univ. dipl. kem.

Dr. Špela Magister je v doktorskem delu raziskovala vlogo cistatina F in njegovih tarčnih proteinov v nekaterih imunskih celicah. Pokazala je, da ta inhibitor cisteinskih proteaz lahko vpliva na delovanje integrinskega receptorja Mac-1 pri okužbi z bakterijo *Helicobacter pylori*. Delovanje tega receptorja je uravnavano z katepsinom X, njegova povečana aktivnost pa vodi do supresije imunskega odgovora, nastanka kronične okužbe in neuspešnega zdravljenja. Vloga cistatina F je pomembna tudi pri zorenju dendritičnih celic. S kolokalizacijskimi študijami, encimsko kinetiko in modeliranjem kompleksov je pokazala, da je najverjetnejša funkcija cistatina F uravnavanje aktivnosti katepsina L v adherentnih zorečih dendritičnih celicah, kar omogoča celično adhezijo in posledično zorenje dendritičnih celic. Delovanje cistatina F je preučevala tudi v naravnih celicah ubijalkah. V teh celicah cistatin F lahko zavira delovanje katepsina C, pomembnega aktivatorja celične citotoksičnosti, vendar povezave cistatina F z izgubo citotoksične funkcije NK celic ni uspela dokazati. Dr. Špela Magister je rezultate doktorskega dela predstavila na večih mednarodnih konferencah in do sedaj objavila v treh člankih v revijah z dejavnikom vpliva.

**dr. JANA DRAGOJEVIČ, mag. farm.**

## ADIPOGENEZA IN LIPOTOKSIČNOST V KOSTNEM TKIVU

**MENTORICA:**

prof. dr. Janja Marc, mag. farm.,  
spec. med. biokem.

Obstaja vse več dokazov o interakciji med maščobnimi in kostnimi celicami. Komunicirajo lahko na sistemskem ali lokalnem nivoju v kostnem mozgu, kjer so te celice v neposrednem stiku. Poleg tega imajo osteoblasti in adipociti tudi istega predhodnika, to so mezenhimske matične celice. Zaradi obojega bi lahko pospešen razvoj adipocitov (adipogeneza) in/ali izločki zrelih adipocitov vplivali na kostno remodelacijo in zavirali sintezo kostnega tkiva. Z dokazanim vplivom adipocitov na kostno tkivo bi dobili vpogled v nov dodatni mehanizem za razvoj osteoporozе, saj je dokazano, da se s staranjem večja volumen maščobe ter manjša volumen trabekularne kostnine v kostnem tkivu. S svojim delom je kandidatka želela preveriti tri trditve:

- pri osteoporozni sta procesa osteoblastogeneze in adipogeneze recipročna, pri čemer ima pomembno vlogo transkripcijski kofaktor WWTR1, saj aktivira prepisovanje tarčnih genov RUNX2 in zavira prepisovanje tarčnih genov PPAR $\gamma$ ,
- lipotoksičnost adipocitov je povezana s spremenjenim izražanjem gena za adiponektin ter genov za privzem in sproščanje prostih maščobnih kislin,
- genske spremembe v glavnem regulatornem proteinu za adipogenezo PPAR $\gamma$  vplivajo na MKG in biokemijske kazalce kostne premene v serumu.

Na osnovi svojih rezultatov zaključila, da:

- sta v osteoporoznem kostnem tkivu procesa osteoblastogeneze in adipogeneze sicer nižja, a uravnotežena, ob tem pa sta bili po pričakovanju višji osteoklastogeneza in aktivnost osteoklastov. Izražanje WWTR1 ni bilo povezano s patogenezo osteoporozе in verjetno ne vpliva na kostno premeno,
- lipotoksičnost z merjenjem adiponektina in PMK se klinično ni izrazila s spremembami mineralne kostne gostote ali parametri  $\mu$ CT,
- alel G polimorfizma v genu za PPAR $\gamma$  je bil povezan z zmanjšanim tveganjem za osteoporozni zlom kolka, višjim serumskimi koncentracijami RANKL ter odzivnostjo na zdravljenje z alendronatom.



Na ta način je kandidatka prvo hipotezo ovrgla, drugo potrdila le delno, tretjo hipotezo pa potrdila v celoti. Opisani rezultati potrjujejo vpliv genetskih sprememb v razvoju adipocitov na razvoj osteoporoze. Doktorska disertacija je napisana v obliki poglavij s tremi znanstvenimi članki od kateri sta dva objavljena v revijah z dejavnikom vpliva SCI eden pa poslan v objavo. Rezultati in iz njih izvedeni zaključki doktorske disertacije dr. Jane Dragojevič so originalni in predstavljajo nov doprinos k znanosti na področju kostne biologije.

**dr. DRAGANA LAKIĆ, mag. farm.**

## FARMAKOEKONOMSKO VREDNOTENJE BOLEZNI SRCA IN OŽILJA

**MENTOR:**

doc. dr. Mitja Kos, mag. farm.

Namen doktorskega dela dr. Dragane Lakić je bil farmakoekonomska ovrednotenje srčnožilnih bolezni v Srbiji, natančneje: bremena bolezni za srčnožilne dogodke v Republiki Srbiji, napovedne moči in stroškovne učinkovitosti napovednih modelov za koronarno arterijsko bolezen iz kombinacije biomarkerjev, stroškovne učinkovitosti antihipertenzivov v Srbiji in vpliva diskontiranja pri farmakoeonomskih raziskavah. Področje doktorata je Farmacija. Doktorandka je ugotovila, da skupni stroški, ki vključujejo neposredne ter posredne stroške srčnožilnih bolezni znašajo 514,3 milijonov EUR in predstavljajo cca 1,8% BDP v Srbiji. Večina stroškov je posledica neposrednih medicinskih stroškov, kot so: zdravila, bolnišnično oskrbni dan, diagnostične intervencije. Ocenjeno je bilo, da skupne stroške sestavlja samo četrtnina posrednih stroškov, kar je v nasprotju s podobnimi raziskavami v razvitih državah. Rezultati analize stroškovne učinkovitosti multimarkerskega pristopa za napovedovanje koronarne arterijske bolezni kažejo, da so strategije, ki vključujejo kazalce oksidativnega stresa bolj stroškovni učinkoviti, kot strategije, ki vključujejo lipidne oz. vnetne markerje. Stroškovna učinkovitost antihipertenzivov je bila ovrednotena za osebe s povprečno starostjo 55 let. Strategija zdravljenja z diuretiki se pri tem kaže kot stroškovno učinkovita monoterapija za zdravljenje hipertenzije. V naspro-

tju z rezultati farmakoeekonomske raziskave so v praksi preferirani precej dražji zaviralci ACE. Rezultati študije, ki je proučevala vplive vrednosti diskontne stopnje, kažejo na to, da ima vrednost diskontne stopnje precejšen vpliv na rezultate farmakoeekonomskih študij in odločitve za najbolj primerno farmakoterapijo v praksi. Raziskave so bile objavljene v treh člankih v revijah s faktorjem vpliva, en članek pa je še v postopku recenzije. Doktorska disertacija omogoča poznavanje in razumevanje ekonomskih vplivov, stroškov in stroškovne učinkovitosti antihipertenzivov oz. srčnožilnih bolezni na splošno z vidika plačnika ter družbe v Srbiji.

**dr. SABINA DEVJAK NOVAK, mag. farm.**

## PROUČEVANJE NEKATERIH S FUNKCIONALNOSTJO POVEZANIH LASTNOSTI HIPROMELOZE KOT TVORILCA OGRODNIH TABLET

**MENTORICA:**

izr. prof. dr. Saša Baumgartner, mag. farm.

**SOMENTOR:**

izr. prof. dr. Franc Vrečer, mag. farm.

Doktorska disertacija dr. Sabine Devjak Novak sodi na področje farmacevtske tehnologije. Glavni cilj naloge je bil iskanje novih s funkcionalnostjo povezanih lastnosti (FRC) hipromeloze ter ovrednotenje pomena obstoječih FRC na mehanizem in kinetiko sproščanja različnih zdravilnih učinkovin iz hidrofilnih ogrodnih tablet. Doktorandka je potrdila, da je posledica široko postavljenih farmakopejskih zahtev za navidezno viskoznost statistično signifikantno različno sproščanja modelne učinkovine iz hidrofilnih ogrodnih tablet, zato je nujno, da proizvajalci zdravil določijo ožje FRC meje že v fazi razvoja vsakega posameznega izdelka. V nadaljevanju je proučevala tudi reološke lastnosti hipromeloz, saj struktura gelske plasti,



ki nastane na površini tablete med nabrekanjem, vpliva na sproščanje zdravilnih učinkovin. V doktorski nalogi je dokazala, da se vzorci hipromeloze, kljub enaki izmerjeni kapilarni in rotacijski viskoznosti, statistično signifikantno razlikujejo v nekaterih viskoelastičnih parametrih, zato je kot novo FRC lastnost predlagala z oscilacijsko reometrijo določeno točko prekrivanja oziroma frekvenco, kjer sta G' in G'' enaka. Velik del njenih raziskav je bil posvečen proučevanju vpliva postopka izdelave hipromeloze na njene izbrane fizikalno-kemijske lastnosti. Kandidatka je s pomočjo uporabe bližnje infrardeče spektroskopije uspela razviti kvantitativne PLS modele za določanje velikosti delcev hipromeloz znanega izvora. Dodatno pa je potrdila, da je poleg velikosti delcev znotraj določenih velikostnih frakcij pomemben FRC parameter tudi ustrezno razmerje med metoksilnimi in hidroksipropilnimi skupinami posameznih vzorcev hipromeloz.

Dr. Sabina Devjak Novak v svojem delu osvetljuje nekatere ključne principe pri iskanju novih FRC lastnosti hipromeloz oziroma pomožnih snovi. Njene ugotovitve bodo pripomogle k boljšemu razumevanju in načrtovanju tablet s podaljšanim sproščanjem. Svoje raziskovalno delo je predstavila v do sedaj objavljenih 3-eh člankih, za svoje doktorsko delo pa je prejela tudi veliko KRKINO nagrado.

**dr. MATIJA ROJNIK, mag. farm.**

## VLOGA IN DELOVANJE KATEPSINA H V ČLOVEŠKIH CELICAH

**MENTOR:**

prof. dr. Janko Kos, univ. dipl. kem.

Dr. Matija Rojnik je v doktorskem delu raziskoval delovanje cisteinske proteaze katepsina H v različnih tumorskih celicah in dokazal, da razlike v njenem izražanju in procesiranju vplivajo na lastnosti celic. Podrobno je preučil delovanje tega encima na kostne morfogenetske proteine, še posebej protein BMP-4 in v nasprotju z dosedanjimi trditvami dokazal, da katepsin H kot aminopeptidaza ne razgrajuje tega proteina, pač pa posredno vpliva na njegovo povečano izražanje. Ima pa katepsin H bistveno vlogo pri razgradnji citoskeletnega proteina talina, ki je znan po uravnavanju celične migracije. Na celicah raka prostate je dokazal, da razgradnja te molekulske tarče vpliva

na aktivnost  $\alpha V\beta 3$  integrinov in posledično na migracijo in invazijo tumorskih celic. Nadalje je doktorand dokazal, da je aktivacija katepsina H avto-katalitični, večstopenjski proces, ki poteka od neaktivne pro-oblike, preko vmesne (30 kDa) do zrele oblike, pri tej pretvorbi pa imata pomembno vlogo endopeptidazni cepitveni mesti Tyr87P in Gly90P. V nekaterih celicah je proces pretvorbe omejen, kar vodi do znižanja ravni zrele oblike in akumulacije vmesne oblike. Doktorand je razvil in okarakteriziral tudi različne oblike polimernih nanosistemov za ciljan vnos protitumorskih učinkovin, ki lahko izboljšajo dosedanje terapevtske pristope. Dr. Rojnik je rezultate doktorskega dela objavil v šestih člankih v uglednih revijah z dejavnikom vpliva in predstavil na mednarodnih konferencah.

**dr. MATJAŽ BRVAR, mag. farm.**

## STRUKTURNO PODPRTO NAČRTOVA- NJE INHIBITORJEV DNA GIRAZE B

**MENTOR:**

prof. dr. Tomaž Šolmajer, dipl. ing. fiz.

**SOMENTORICA:**

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

Dr. Matjaž Brvar je svoje delo zasnoval z metodo strukturno podprtega načrtovanja, ki obsega načrtovanje na osnovi poznavanja vezavnega mesta tarče, sintezo in/ali reševanje knjižnic spojin, biološko ovrednotenje in določitev strukture kompleksa ligand-receptor. Uvodoma je predstavil problem bakterijske rezistence na protibakterijske učinkovine in DNA girazo kot obetavno tarčo za razvoj novih protimikrobnih učinkovin. Zaradi pretirane in pogosto tudi napačne uporabe antibiotikov v preteklih letih se je število bakterijskih sevov, ki so odporni na večino obstoječih in v klinični praksi uporabljenih antibiotikov v zadnjih letih drastično povečalo. Napredek pri odkrivanju in razvoju novih protibakterijskih učinkovin je velikega pomena, pri čemer se raziskovalci opirajo na nove mehanizme inhibicije pri že uveljavljenih tarčah ali pa iščejo povsem nove tarče. Na osnovi mehanizma delovanja topoizomeraz IIA je utemeljil ATP vezavno me-



sto na podenoti GyrB kot možno tarčo za razvoj novih učinkovin. Pomanjkljivosti do sedaj poznanih inhibitorjev GyrB so predvsem njihova slaba topnost, toksičnost ter nezadostna in vivo učinkovitost. Na podlagi podatkov o vezavi ciklotialidinov, naravnih giraznih zaviralcev iz gliv iz družine Streptomyces, je pripravil farmakoforni model, ki ga je uporabil za virtualno rešetanje. Med dobljenimi zadetki je odkril serijo 2,4-dihidroksifeniltiazolov kot novih giraznih zaviralcev v nizkem mikromolarnem območju. S superpozicijo struktur teh spojin je z rešetanjem odkril še eno serijo giraznih zaviralcev z 5-(2'-hidroksibenziliden) rodaninskim skeletom, ki jo je tudi biofizikalno ovrednotil. V nadaljnji raziskavi pa je za izhodišče izbral kumarine, skupino naravnih zaviralcev giraze z delovanjem na ATP vezavno mesto. Na osnovi kristalne strukture kompleksa med proteinom G24 (24kDa dolg fragment GyrB) in klo-robiocinom je postavil farmakoforni model, po uspešni validaciji modela, s katero je potrdil ujemanje z eksperimentalno strukturo kompleksa, pa ga je uporabil za virtualno rešetanje knjižnice približno 5 milijonov komercialno dostopnih spojin. Po začetnih zadetkih je izbral knjižnico substituiranih 4,5'-bitiazolov, ki jo je sidral v aktivno mesto proteina. Na ta način je odkril 6 novih spojin s protigirazno aktivnostjo v nizkem mikromolarnem območju in tudi zanimivo in vivo protibakterijsko aktivnostjo. Njihovo vezavo je ovrednotil še z biofizikalnimi metodami kot so diferenčna dinamična fluorimetrija (DSF), površinska plazmonska resonanca (SPR) in mikrotermoforeza (MST) in uspešno določil tudi kristalno strukturo kompleksa med proteinom in eno od spojin. Ta struktura je razkrila interakcije, pomembne za vezavo v vezavno mesto. Dobro ujemanje med napovedano in eksperimentalno določeno vezavno konformacijo liganda je ponovno potrdilo ustreznost postavljenega modela za odkrivanje novih potencialnih zaviralcev bakterijske giraze B. Disertacija dr. Brvarja je samostojen in izviren prispevek k znanosti in pomembno izhodišče za nadaljnji razvoj novih inhibitorjev DNA giraze B z delovanjem na ATP vezavnem mestu.



# NAVODILA ZA AVTORJE

Spodnja poglavja podajajo pomembne informacije za avtorje. Priporočamo, da si avtorji vzamejo čas in preberejo navodila preden prispevek pošljejo v uredništvo Farmacevtskega vestnika.

STROKOVNE ČLANKE in DRUGE PRISPEVKE objavljamo v slovenskem, po dogovoru z uredništvom pa tudi v angleškem jeziku. Vsi poslani rokopisi morajo biti jezikovno in slogovno neoporečni. Uporabljena terminologija mora biti ustrezna, s poslušom za uveljavljanje ustreznih strokovnih izrazov v slovenskem jeziku. NAVAJANJE ZAŠČITENIH IMEN ZDRAVIL IN DRUGIH IZDELKOV ALI IMEN PROIZVAJALCEV JE NEDOPUSTNO. Dovoljeno je le v poglavju Materiali in metode, izjemoma pa še v primeru, če se objavi popoln seznam vseh na tržišču dostopnih izdelkov.

STROKOVNI ČLANKI SO RECENZIRANI. Uredništvo pošlje vsak strokovni članek najmanj dvema recenzentoma v strokovno oceno. Med postopkom ugotavljanja primernosti prispevka za objavo v Farmacevtskem vestniku je zagotovljena tajnost.

## SPREJEM PRISPEVKA V UREDNIŠTVO

Prispevek je sprejet v uredništvo, kadar v uredništvo poleg rokopisa, v elektronski obliki vloga vsebuje tudi:

### 1. Spremni dopis:

- naslov prispevka,
- imena in priimki avtorjev z vsemi nazivi,
- imena in naslovi ustanov, v katerih so zaposleni,
- telefonska števila in elektronski naslov kontaktne osebe.

### 2. Izjavo:

Lastnoročno podpisana izjava, da prispevek še ni bil objavljen ali poslan v objavo v drugo revijo, ter da se z vsebino strinjajo vsi soavtorji.

### 3. Dovoljena za objavo slik:

V primeru ponatisa ali minimalnih sprememb slik (npr. prevod) ali drugih elementov v prispevku mora avtor priložiti dovoljenje lastnika avtorskih pravic za objavo v FV.

## PRVA VERZIJA ROKOPISA

Prav verzija rokopisa je poslana v uredništvo v elektronski obliki v kateri

- avtorji niso imenovani,
- slike in preglednice so vključene v besedilo,
- obsega največ 20.000 znakov, vključno s presledki.

## 1. OBLIKA ROKOPISA

### NASLOVI ROKOPISA

- Times New Roman 12 pt, krepko, razmik vrstice 1,5; levo poravnano; enokolonsko.
- Vsak naslov je potrebno oštevilčiti z zaporedno številko ter naslovom, le-ta pa ne sme vsebovati števil, akronimov, okrajšav in ločil, prav tako naj ne preseže 90 znakov.

### PODNASLOVI ROKOPISA

- Times New Roman 12 pt, krepko, razmik vrstice 1,5; levo poravnano; enokolonsko.
- Vsak podnaslov je potrebno oštevilčiti z zaporedno številko ter naslovom, le-ta pa ne sme vsebovati števil, akronimov, okrajšav in ločil, prav tako naj ne preseže 90 znakov.

### BESEDILO ROKOPISA

Times New Roman 12 pt, navadno, razmik vrstice 1,5; levo poravnano; enokolonsko.

## 2. VSEBINA ROKOPISA

Rokopis naj bo sistematično strukturno urejen in razdeljen na poglavja.

### IZVIRNI ZNANSTVENI ČLANKI

naj imajo najmanj naslednja poglavja:

- Povzetek v slovenskem in angleškem jeziku (vsak po največ 150 besed),
- Ključne besede v slovenskem in angleškem jeziku (največ 5),
- Uvod,
- Materiali in metode,
- Rezultati in razprava,
- Sklep,
- Literatura.

### PREGLEDNI STROKOVNI ČLANKI pa:

- Povzetek v slovenskem in angleškem jeziku (vsak po največ 150 besed),
- Ključne besede v slovenskem in angleškem jeziku (največ 5),
- Poglavja in podpoglavja, ki si smiselno sledijo,

- Sklep,
- Literatura.

### VSAKO TRDITEV

je potrebno potrditi z literaturnim virom, zaporedno številko literaturnega vira pa navesti na koncu trditve, v oklepaju pred piko. Če je referenc več, so številke ločene z vejicami in presledki, npr. (1, 3, 8). Na koncu prispevka naj bo navedenih največ 30 literaturnih virov, po vrstnem redu, kot se pojavljajo v besedilu.

## 3. SLIKE, PREGLEDNICE IN GRAFIKONI

Slike preglednice in grafikoni morajo biti opremljene s pripadajočim besedilom v slovenskem in angleškem jeziku.

### 3.1 SLIKE

Slike naj merijo v širino in višino največ 18 cm. Dimenzijsko naj se slika čim bolj približa dejanski velikosti v tiskani verziji. Velikost besedila na sliki pa je lahko med 8 in 12 pt. (opomba: največkrat v tisku naletimo na velikost črk 10 pt).

Slike iz Excela naj bodo uvoženi v besedilo kot »enhance metafile« z velikostjo teksta med 8 in 12 pt. Velikost pa naj ne presega v širino in višino 18 cm.

Slike morajo biti shranjene in poslane tudi neodvisno od rokopisa v ustreznem slikovnem zapisu:

- bitni zapis – jpg, png, tiff z ločljivostjo 300 dpi ali več
- vektorski zapis – eps, emf, wmf

Označene pa naj bodo glede na vrstni red v rokopisu (slika\_1, slika\_2, itd).

Velikost se mora ujemati z prej omenjeno velikostjo zaradi ohranjanja kvalitete in razmerji ob pripravi na tisk!

Vsaka slika mora biti ustrezno označena z zaporedno številko slike in naslovom ter ustrezno referenco, po kateri je bila povzeta, razen v primeru kadar je avtor lastnik slike. Pripadajoče besedilo se mora navajati pod sliko.

Primer:



Slika 1: Logo Slovenskega Farmacevskega društva (1).  
Figure 1: Logo of Slovenian Pharmaceutical Society (1).

### 3.2 PREGLEDNICE

Vsaka preglednica mora biti ustrezno označena z zaporedno številko preglednice in naslovom ter ustrezno referenco, po kateri je bila povzeta, razen v primeru kadar je avtor preglednico pripravil sam. Pripadajoče besedilo se mora navajati nad preglednico.

Primer:

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

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

Tip objave	Število objav
Pregledni članek	x
Izvirni znanstveni članek	x

## 4. POIMENOVANJA IN OKRAJŠAVE

Poimenovanja in okrajšave je potrebno navajati skladno IUPAC, IUBMB in HUGO. Terminologijo izrazov pa tudi skladno s uveljavljenimi slovenskimi terminološkimi izrazi ter skladno s Formularium Slovenicum in SBD terminološkim slovarjem.

## 5. PRIMER NAVAJANJA LITERATURE

1. Obreza A. Vanadij v živem organizmu in farmaciji. *Farm Vestn* 2003; 54: 713–718.
2. Danesh A, Chen X, Davies MC et al. The discrimination of drug polymorphic forms from single crystals using atomic force microscopy. *Pharm Res* 2000; 17 (7): 887–890.
3. Doekler E. Cellulose derivatives. In: Peppas NA, Langer RS. *Advances in polymer science* 107; *Biopolymers I*. Springer-Verlag, 1993: 200–262.
4. Slovensko Farmacevsko Društvo. <http://www.sfd.si/>. Dostop: 10-12-2008. (avtor spletne strani. Naslov prispevka. Spletni naslov. Dostopano: datum dostopa.)

## KONČNA VERZIJA PRISPEVKA

Avtor strokovnega članka prejme po opravljenem recenzijem postopku obvestilo o sprejemu članka oz. navodila glede potrebnih popravkih. Uredništvo pričakuje, da bo avtor pripombe recenzentov in uredništva upošteval in najkasneje dva tedna po prejetju recenzij poslal popravljen prispevek v elektronski obliki na naslov glavne urednice.

Končna verzija rokopisa

### 1. Naslovna stran prispevka

(prva stran rokopisa) mora vsebovati:

- Naslov prispevka (v slovenskem in angleškem jeziku)
- Imena in priimke vseh avtorjev z nazivi, skupaj z imeni in naslovi ustanov, v katerih so zaposleni
- Korespondenčnega avtorja z njegovimi kontakti

### 2. Rokopis (druga stran rokopisa) naj v nadaljevanju vsebuje:

- Naslov prispevka (v slovenskem in angleškem jeziku)
- Imena in priimke vseh avtorjev brez z nazivov, imen in naslovi ustanov, v katerih so zaposleni, v pravilnem vrstnem redu
- Poglavlja rokopisa v vrstnem redu in obliki kot je navedeno zgoraj v katerih so razporejene slike, preglednice in grafikoni.

### 3. Spremljajoče slike

Slike morajo biti shranjene in poslane tudi neodvisno od rokopisa v ustreznem slikovnem zapisu:

- bitni zapis – jpg, png, tiff z ločljivostjo 300 dpi ali več
- vektorski zapis – eps, emf, wmf

Označene pa naj bodo glede na vrstni red v rokopisu (slika\_1, slika\_2, itd). Velikost se mora ujemati z prej omejeno velikostjo zaradi ohranjanja kvalitete in razmerji ob pripravi na tisk.

## OSTALI PRISPEVKI

Prispevki za rubriko zanimivosti iz stroke in iz društvenega življenja imajo praviloma lahko največ 6.000 znakov (vključno s presledki). Prispevki za rubriko osebne vesti ne smejo presegati 3.000 znakov (vključno s presledki). Prispevke o osebnih vesteh objavlja uredništvo ob jubilejih, smrti ali za posebne dosežke v aktualnem obdobju. Uredništvo si pridržuje pravico, da po strokovni presoji objavi tudi daljše prispevke.

## POŠILJANJE STROKOVNIH PRISPEVKOV

Prispevke v elektronski obliki korespondenčni avtorji pošljejo na naslov:

**Uredništvo Farmacevtskega vestnika**

Slovensko farmacevtsko društvo

Dunajska 184 A, 1000 Ljubljana

T.: 01 569 26 01, Fax: 01 569 26 02

e-pošta: urednica-fv@sfd.si

## KOREKTURE

Krtačne odtise prispevka je avtor dolžan natančno pregledati in označiti nujne popravke (tiskarske škrate), s katerimi ne sme posegati v vsebino prispevka. Korekture pošlje avtor v elektronski obliki v treh delovnih dneh na zgoraj navedi naslov.

Prvi avtor prejme tri izvode Farmacevtskega vestnika brezplačno. Članki so objavljeni tudi na spletnem mestu v pdf obliki.