

FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 1



OSREDNJA TEMA:
**ZDRAVILA
V NEVROLOGIJI**



Pot do zdravja

Naš cilj so zdravi in srečni ljudje. Smo veleprodajna družba za prodajo zdravil z najširšo ponudbo izdelkov za humano in veterinarsko medicino v Sloveniji. Odlikujejo nas hitrost, varnost in zanesljivost. Svoje delo opravljamo srčno in predano. Prav zaradi tega nam zaupajo številne lekarne in bolnišnice ter druge zdravstvene in veterinarske ustanove.

Zavedamo se, da nam prihodnost ponuja nešteto izzivov. Premagamo jih lahko z nenehnim izpopolnjevanjem. S kakovostnimi storitvami in s široko izbiro zdravil ter drugih izdelkov bomo zaupanje svojih kupcev opravičevali tudi v prihodnjem.

01 470 98 00 | www.kemofarmacija.si





STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE | PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA

FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 1 | februar 2015 | letnik 66

ODGOVORNI UREDNIK:
Borut Štrukelj

GOSTUJOČI UREDNIŠKI ODBOR:
Lea Knez
Aleš Mrhar
Janez Toni

GLAVNA UREDNICA:
Petra Slanc Može

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

IZDAJATELJSKI SVET:
Cvetka Bačar Bole
Polonca Fišala
Janez Ilas
Mitja Kos
Nina Pisk
Sonja Rupret
Franc Vrečer

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

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

Tiska: COLLEGIUM GRAPHICUM
Naklada: 3.500 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

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

UVODNIK

Letošnja prva številka Farmacevtskega vestnika prinaša strokovne prispevke na temo zdravila v nevrologiji. Prispevki kažejo na komplementarnost znanj in kliničnih izkušenj zdravnikov neurologov, ki delujejo na nevroloških kliničnih oddelkih, in kliničnih farmaceutov, ki delajo z nevrološkimi bolniki upoštevajoč principe klinične farmacije. Izbira zdravil pri tovrstnih bolnikih, še posebej če imajo pridružene druge kronične bolezni, je še posebej zahteven proces, predvsem v smislu izbora zdravil, določanja odmerkov ter spremeljanja neželenih učinkov bodisi zaradi posameznih zdravil ali zaradi interakcij med zdravili. Vključitev kliničnega farmacevta v zdravstveni tim za obravnavo nevrološkega bolnika je nujno potrebna, ker gre tudi v tem primeru za izredno občutljivo in heterogeno populacijo s Parkinsonovo boleznijo, demencami, epilepsijo, multiplo sklerozo in možgansko kapjo, pri katerih je še posebej pomemben način komunikacije članov zdravstvenega tima tako pri prepoznavanju teh bolezni kot tudi pri zdravljenju. Prispevki kažejo, da farmacevtska stroka že razpolaga z vsemi potrebnimi kadrovskimi, materialnimi in organizacijskimi viri za vključevanje kliničnih farmaceutov v zdravstveni tim, ki obravnavata nevrološke bolnike.

Večina prispevkov je preglednih, nekateri so pa tudi problemsko orientirani z nakazanimi rešitvami in bodo zato dragoceno berilo za vse farmacevte, verjamemo pa, da tudi za zdravnike, ki delajo v zdravstvenem sistemu z nevrološkimi bolniki.

V tej številki Farmacevtskega vestnika so objavljeni tudi prispevki kliničnih farmaceutov iz Hrvaške z namenom, da si izmenjamo izkušnje in skupaj nadgradimo znanja, nujno potrebna za optimalno obravnavo bolnikov v procesu zdravljenja z zdravili tako iz varnostnega kot tudi stroškovnega vidika. Številčnost, kot tudi kakovost objavljenih prispevkov nakazuje na veliko aktivnost kolegov in kolegic s področja klinične in bolnišnične farmacije. Vsem recenzentom, še posebej pa dr. Lea Knez, mag. farm., spec, se za izjemen doprinos najtopleje zahvaljujeva.

Član gostujočega uredniškega odbora: prof. dr. Aleš Mrhar

Odgovorni urednik: prof. dr. Borut Štrukelj



VSEBINA / CONTENT

PREGLEDNI ZNANSTVENI ČLANKI – REVIEW SCIENTIFIC ARTICLES

- 3 Gaja Klarendić, Gorazd B. Stokin
Smernice zdravljenja z zdravili za alzheimerjevo bolezen /
Guidelines for drug treatments of alzheimer's disease
- 9 Alenka Premuš Marušič, Kaja Deberšek
Antidementivi in podpora terapiji – kaj je dobro
vedeti? / *Antidementives and supportive therapy - what
is good to know?*
- 13 Barbara Tašker
Polifarmakoterapija pri dementnem bolniku - klinični primer /
Polypharmacy in a patient with dementia - clinical case
- 19 Dušan Flisar
Zdravljenje parkinsonove bolezni / *Treatment of
parkinson's disease*
- 23 Sašo Kovačič
Nevrološki bolniki in težave zaradi drobljenja tablet / *Neuro-
logical patients and difficulties because of crushing ta-
blets*
- 28 Matej Štuhec
Optimizacija zdravljenja z antiepileptičnimi zdravili glede
na neželene učinke zdravil: Kako pristopiti / *Optimization
of Antiepileptic Drug Pharmacotherapy Related
to Adverse Drug Effects: How to Approach*
- 35 Maja Petre, Anja Strah
Spremljanje plazemskih koncentracij antiepileptikov /
Therapeutic drug monitoring of anti-epileptic drugs
- 42 Valerija Zabavnik
Interakcije antiepileptičnih zdravil – klinični primer /
Anti-epileptic drugs interactions - clinical case
- 49 Gorazd Klanjšček
Obravnava bolnika z akutno možgansko kapjo /
Management of patient with acute stroke
- 56 Senta Frol
Novejša antikoagulantna zdravila in znotrajmožganske
krvavitve / *New oral anticoagulants and intracerebral
haemorrhage*
- 60 Jurij Hanžel, Žiga Piletič, Mišo Šabovič
Srčno-žilno tveganje pri bolniku po možganski kapi /
Cardiovascular risk in patients after stroke
- 65 Nina Pisk
Svetovanje lekarniškega farmacevta pri bolnikih po
možganski kapi in najpogostejših posledicah kapi /
*Patient counselling of community pharmacists to
patient with stroke and most common sequel in
the poststroke population*
- 73 Tanja Hojs Fabjan
Zdravljenje multiple skleroze / *Treatment of multiple
sclerosis*
- 80 Borut Štrukelj
Biološka zdravila pri multipli sklerozi / *Biological
medicinal products in the treatment of multiple sclerosis*
- 85 Maja Petre
Sindrom nemirnih nog - klinični primer iz prakse /
Restless legs syndrome- clinical case
- 91 Darja Potočnik Benčič
Migrena in pristop k svetovanju v zunanjji lekarni /

KRATKI ZNANSTVENI ČLANKI – SHORT SCIENTIFIC ARTICLES

- 95 Vesna Bačić Vrca
Clinical Pharmacy in Croatia
- 96 Jurij Fürst, Vita Samaluk
Poraba izbranih skupin zdravil v nevrologiji
- 99 Tomislav Laptoš
Prehod učinkov na mesto delovanja v osrednjem
živčnem sistemu
- 103 Matija Centrih
Parkinsonova bolezen - primer bolnika v zunanjji lekarni
- 106 POVZETKI RAZISKAV S PODROČJA KLINIČNE FARMACIJE

SMERNICE ZDRAVLJENJA Z ZDRAVILI ZA ALZHEIMERJEVO BOLEZEN

GUIDELINES FOR DRUG TREATMENTS OF ALZHEIMER'S DISEASE

AVTOR / AUTHOR:

Maja Klarendić¹, Gorazd B. Stokin^{2,3}

¹ Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani,
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

² Mednarodni klinični raziskovalni center,
Univerzitetna bolnišnica Sv. Ane, Pekarska 53,
65691 Brno

³ Klinični oddelki za vaskularno nevrologijo in
neurološko intenzivno terapijo, Nevrološka klinika,
1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: gbstokin@alumni.ucsd.edu;
gorazd.stokin@fnusa.cz.

Seznam kratic

AB: Alzheimerjeva bolezen

AhE: Acetilholin esteraza/ni

NMDA: N-metil-D-aspartat/ni

POVZETEK

AB zdravimo predvsem s kognitivnimi modulatorji: inhibitorji AhE in antagonistom NMDA receptorjev. Evropske smernice zdravljenja AB, podobno kot tudi druge, priporočajo, da z inhibitorji AhE zdravimo blago do zmerno obliko demence zaradi AB, z antagonisti NMDA receptorjev pa predvsem hudo demenco zaradi AB. Sočasno zdravljenje demence zaradi AB z obema kognitivnima modulatorjema se ni potrdilo kot bolj učinkovito. Čeprav nobeno od obstoječih zdravil za zdravljenje demence zaradi AB ne ozdravi ali prepreči napredovanje demence zaradi AB je vrsta razsikav dokazala ugoden učinek kognitivnih modulatorjev na upočasnitev napredovanja kognitivnega upada, izgube samostojnosti pri vsakodnevnih opravilih kot tudi pri lajšanju vedenjskih in psiholoških simptomov demence. V obdobju blagega kognitivnega upada zaradi AB kognitivni modulatorji niso indicirani kot tudi nobeno drugo zdravilo.

ABSTRACT

Alzheimer's disease is treated mainly with cognitive modulators, which fit in one of the two main types of medication - cholinesterase inhibitors and NMDA receptor antagonists - which work in different ways. European guidelines for drug treatments of Alzheimer's disease, like many others, suggest the use of cholinesterase inhibitors in mild to moderate dementia due to Alzheimer's disease, and NMDA receptor antagonists predominantly for severe dementia caused by Alzheimer's disease. Treatment using both cognitive modulators concurrently did not prove to be more efficient. Even though no existing drug for the treatment of dementia caused by Alzheimer's disease cures or stops the progress of the disease, a variety of studies has shown a beneficial effect of the cognitive modulators on the slowing of cognitive decline, loss of independence in everyday tasks, as well as amelioration of behavioural and psychological symptoms of dementia. During mild cognitive decline due to Alzheimer's, cognitive modulators are not indicated, nor are any other drugs.



1 UVOD

AB predstavlja vzrok demence v 60 % vseh primerov demence in je s tem njej najpogosteji vzrok(9). 6 % - 8 % ljudi starejših od 65 let in skoraj 30 % ljudi starejših od 80 let ima demenco zaradi AB (5,6). Pogostejši simptomi AB se odražajo v oškodovanosti spominskih in izvršilnih sposobnosti, ki s časom postanejo tako okrnjene, da povzročijo izgubo samostojnega opravljanja vsakodnevnih opravil. Tem kognitivnim simptomom se pogosto pridružijo vedenjski in psihološki simptomi demence, kot sta na primer nemir in razdražljivost.

AB povzroči upad številnih nevrotransmiterjev, kot so acetilholin, glutamat, serotonin, somatostatin in kortikotropini sproščajoči factor (7). Med naštetimi nevrotransmiterji igra pomembno vlogo pri upadu kognitivnih sposobnosti acetilholin oziroma njegovo pomanjkanje. Posledično sestavljajo ključno skupino kognitivnih modulatorjev inhibitorji AhE. Slednji povečujejo koncentracijo acetilholina v možganih. Podlaga za razvoj holinesteraznih inhibitorjev je bila "holinergična hipoteza", ki pravi, da napredajoča izguba živčnih celic, ki za signaliziranje uporabljajo acetilholin, in posledičen upad količine acetilholina korelirata s kognitivnim upadom pri AB.

V nasprotju s primankljajem zgoraj omenjenega prenašalca je za AB značilna tudi povišana koncentracija glutamata, ki s svojim delovanjem poškoduje okolne celice. Kontinuirana stimulacija NMDA receptorjev z glutatomom namreč povzroči kaskado biokemičnih reakcij, ki poškodujejo okolne živčne celice katere s časom odmrejo. Tako predstavljajo antagonisti NMDA receptorja drugo skupino kognitivnih modulatorjev, ki z inhibicijo glutamatne poti upočasnijo oziroma do neke mere zavrejo propadanje živčnih celic.

2 NAČIN DELOVANJA KOGNITIVNIH MODULATORJEV

2.1 INHIBITORJI AHE

Donepezil, galantamin in rivastigmin zavirajo encim AhE, ki v možganih razgraja nevrotransmiter acetilholin. Povečana

koncentracija acetilholina izboljša komunikacijo med živčnimi celicami, ki signalizirajo z acetilholinom, kar doprinese h izboljšanju oziroma ali stabilizaciji kognitivnih sposobnosti AB. Vsi trije inhibitorji AhE delujejo na podoben način, pri določenih ljudeh pa lahko posamezno zdravilo doseže boljši učinek kot druga dva; razlike pridejo morda bolj do izraza pri neželenih učinkih.

Večina raziskav kaže na to, da naj bi imelo korist od zdravljenja kognitivnega upada pri AB z inhibitorji AhE v smislu izboljšanja oziroma stabilizacije kognitivnih sposobnosti med 40 % do 70 % bolnikov (1, 4, 12). Ta učinek zdravljenja kognitivnega upada pri AB je lahko tudi začasen s povprečnim izboljšanjem simptomov v obdobju 6 do 12 mesecev. Raziskava Alzheimer's Society v Veliki Britaniji (2), ki je zajela 4000 bolnikov z AB, je ugotovila izboljšanje spominskih oziroma kognitivnih sposobnosti kot tudi občutka motivacije in samozavesti ter zmanjšan nivo anksioznosti v skupini zdravljeni z inhibitorjem AhE v primerjavi s skupino, ki inhibitorja ni prejemala. Inhibitorji AhE so registrirani za zdravljenje blage do zmerne demence zaradi AB, pri hudi demenci zaradi AB pa ne, čeprav vedno več raziskav podpira uporabo inhibitorjev AhE tudi pri tem najbolj napredovalem obdobju bolezni (1,10).

2.2 ANTAGONIST NMDA RECEPTORJEV

Delovanje antagonista NMDA receptorjev oziroma memantina je bolj zapleteno od delovanja inhibitorjev AhE. Memantin blokira nevrotransmiter glutamata. Pri AB se ob propadanju živčnih celic glutamat v velikih količinah izloča in s tem nadalje poškoduje živčne celice. Memantin zavira škodljivi učinek glutamata z zaviranjem njegova vstopa v živčne celice preko NMDA receptorjev in s tem na nek način zaščiti živčne celice. Raziskave so pokazale, da lahko memantin začasno upočasni napredovanje kognitivnega upada. Memantin je registriran za zmerno do hudo in hudo demenco zaradi AB. Lahko ga uporabljamo tudi pri bolj zgodnjem obdobju demence, če bolnik ne prenaša inhibitorje AhE. Raziskave nakazujejo tudi ugoden učinek memantina, kot tudi inhibitorjev AhE, pri zdravljenju vedenjskih in psiholoških simptomih demenc (12).

2.3 INHIBITOR AHE IN ANTAGONIST NMDA RECEPTORJA SOČASNO

Nekaj raziskav je prikazalo, nekaj raziskav pa zavrglo, ugoden učinek sočasnega zdravljenja zmerne do hude oblike demence zaradi AB z inhibitorjem AhE in antagonistom



NMDA receptorjev. Evropske smernice posledično ne priporočajo sočasnega zdravljenja AB z inhibitorjem AhE in antagonistom NMDA receptorja.

opazili ob začetku jemanja zdravil, sporočilo svojemu zdravniku. Nobeno od zdravil za zdravljenje AB tudi ne povzroča zasvojenosti.

3 NEŽELENI UČINKI

Načeloma bolniki dobro prenašajo tako inhibitorje AhE kot antagonist NMDA receptorjev, se pa neželeni učinki razlikujejo od posameznika do posameznika. Pomembno je, da bolnikom in njihovim svojcem razložimo možne neželene učinke in jih opozorimo, da naj spremembe, ki bi jih

Najpogostejsi neželeni učinki inhibitorjev AhE so izguba apetita, slabost, bruhanje in driska, manj pogosto pride do glavobolov, vrtoglavice, utrujenost, nespečnosti in krčev v trebuhu, najbolj nevaren neželeni učinek je zmanjšanje srčnega utripa. Neželeni učinki se redkeje pojavijo, če zdravilo prvi mesec uvajamo v najnižjem priporočenem odmerku. Neželeni učinki antagonista NMDA receptorjev so verjetno redkejši in bolj blagi kot pri inhibitorjih AhE. Najpogosteje pride do glavobolov, vrtoglavice, utrujenosti, zaprtja in povišanega krvnega tlaka.

Simptomi predoziranja z inhibitorji AhE, ki zahtevajo takojšnjo medicinsko pomoč (13)	<ul style="list-style-type: none">• Bolečina v prsih• Napredujoča mišična šibkost• Povečano potenje• Povečano slinjenje• Nepravilno, hitro ali plitvo dihanje• Vrtoglavica, omedlevica• Huda slabost• Blede ali modre ustnice, prstne jagodice ali koža• Počasno ali nepravilno bitje srca• Težave z dihanjem• Nenavadna utrujenost• Zelo hudo bruhanje• Konvulzije
Neželeni učinki inhibitorjev AhE, ki lahko sčasoma minejo, je pa potrebno zdravnika obvestiti o njih (13)	<ul style="list-style-type: none">• Bolečina v trebuhu ali abdomnu• Občutek polnosti• Izguba apetita• Blaga zmedenost• Vrtoglavica• Glavobol• Depresija• Halucinacije• Težave s spanjem• Tekoč izcedek iz nosu• Črno blato• Pogosto uriniranje
Neželeni učinki antagonista NMDA receptorjev praktično nikoli niso tako hudi, da bi zahtevali takojšnjo zdravniško pomoč.	<ul style="list-style-type: none">• Zatekanje ali rdečica obrazza, rok ali stopal• Meglen vid• Vrtoglavica• Živčnost• Hitro pridobivanje ali izgubljanje teže• Počasnejše ali hitrejše bitje srca• Zvonjenje v ušesih

4 NAČIN PREDPISOVANJA ZDRAVILA

Prvo predpisovanje zdravil proti AB mora opraviti zdravnik nevrolog ali psihijater h kateremu bolnika napotl najpogosteje njegov izbrani družinski zdravnik ali zdravnik druge specialnosti. Nevrolog ali psihijater postavi (ali ovrže) diagnozo AB in določi v kakšni meri so simptomi in znaki AB izraženi (blaga kognitivna motnja, blaga, zmerna ali huda demenca). Nevrolog ali psihijater tudi preveri primerost bolnika za zdravljenje s kognitivnimi modulatorji. 4e ni zadržkov in se bolnik oziroma svojci z zdravljenjem strinjajo, potem predpiše ustrezni kognitivni modulator. Vse nadaljnje recepte za podaljševanje terapije, lahko predpisuje izbrani družinski oziroma drugi zdravnik. Ob zdravljenju AB s kognitivnimi modulatorji je potrebno redno preverjanje kognitivnih sposobnosti vsakih 6–12 mesecev(11). Redno preverjanje kognitivnih sposobnosti je edini način ocenjevanja učinkovitosti kognitivnih modulatorjev.

5 NAČIN JEMANJA ZDRAVIL

Pred uvedbo kognitivnega modulatorja je pomembno pridobiti temeljito anamnezo in bolnika v celoti dobro pregledati. Ob uvedbi kognitivnega modulatorja je potrebno bolniku in svojcem obrazložiti neželene učinke zdravila in morebitni vznik slednjih tudi ustrezno spremisljati. Navadno pričnemo z nižjim odmerek, ki ga zgolj postopoma višamo. Zaradi neželenih učinkov nekateri bolniki ne morejo prejemati višjih odmerkov. Zato je pomembno, da bolnik in zdravnik dosežeta optimalni odmerek. Najbolj praktično je bolnika naročiti na pregled nekje znotraj 3 mesecev po uvedbi zdravila in ga tudi osebno povprašati po njegovem počutju in spremembah v času uvajanja in dvigovanja odmerka zdravila. Zelo pomembno je preveriti ali bolnik prejema predpisano zdravilo redno in v pravilnih odmerkih. Pregled kognitivnih sposobnosti opravljamo rutinsko vsakih 6 do 12 mesecev s ciljem ocene učinkovitosti samega zdravila. Preverjanje kognitivnih sposobnosti po uvedbi kognitivnega modulatorja opravi nevrolog, psihijater ali družinski zdravnik.

5.1 ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE ACETILHOLINESTERAZNIH INHIBITORJEV

5.1.1 Donepezil

Donepezil je najstarejši kognitivnih modulator, ima dolg čas delovaja in je visoko selektiven za AhE. Jemlje se enkrat na dan pred spanjem. Na voljo so 5 mg in 10 mg tablete, v tujini poznajo tudi kapsule s takojšnjim (5 in 10 mg) in upočasnjenim sproščanjem (23 mg). Zdravilo začnemu uvajati s 5 mg dnevnik odmerkom, ki ga po mesecu dni povišamo na 10 mg kar je tudi najvišji dovoljen dnevnik odmerek.

Najpogostejsa vzroka zaradi katerih zdravniki donazepil zamenjajo za drugi inhibitor AhE sta njegova neučinkovitost in pa gastrointestinalni neželeni učinki. V primeru neučinkovitosti donazepila je smiseln poskusiti drug inhibitor AhE. V primeru gastrointestinalnih neželenih učinkov je smotro razmislišti ali o menjavi donepezila za drugi peroralno prejeman inhibitor AhE ali pa za zamenjavo olbice zdravil in sicer tablete za transdermalni obliž. Dosedanje raziskave so pokazale, da je v primeru menjave tablet za transdermalni obliž menjava varna in brez poslabšanja simptomov v prehodnem obdobju (8). Čeprav naj bi več kot polovica bolnikov raje uporabljala zdravilo v obliku transdermalnega obliža kot pa v obliki tablete je doslednost prejemanja zdravila ali pa njegova opustitev enaka za obliž kot za tablete.

Primerjave donepezila z rivastigminom pri AB so nakazale morebitno večjo učinkovitost rivastagmina na kognitivne sposobnosti, samostojno opravljanje vsakodnevnih opravil kot tudi na vedenjske in psihološke simptome demence (12). Razsikav, ki primerjajo donepezil z galantaminom je manj in do sedaj niso prikazale večjih odstopanj v končnem rezultatu zdravljenja (12).

5.1.2 Galantamin

Priporočeni uvajalni odmerek galantamina je 2 x 4 mg dnevno prvi mesec, 2 x 8 mg naslednji mesec in nato v vzdrževalnem odmerku 2 x 12 mg dnevno. Če uvajamo kapsule s podaljšanim sproščanjem pričnemo z 8 mg prvi mesec, 16 mg nasednji mesec in nato s 24 mg dnevno dalje. Galantamin je v tujini dostopen tudi kot peroralna raztopina v odmerku 4mg / ml. Najvišja predpisana dnevna doza galantamina ne sme presegati 24 mg dnevno.

5.1.3 Rivastigmin

Rivastigmin je dostopen v obliku peroralne razstopine, kapsul in transdermalnega obliža. Način peroralnega prejemanja



6 UČINKOVITOST ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE AB PRI OSTALIH DEMENCAH

zdravila je 2 krat na dan, navadno zjutraj in zvečer. Bolniki naj prične prejemati zdravilo v odmerku 3 mg dnevno in sicer naj bo odmerek razdeljen v jutranji in večerni. Kasneje se odmerek navadno poveča na 6 do 12 mg na dan. Maksimalni dnevni odmerek rivastagmina je 12 mg na dan.

Rivastigmin je dostopen tudi v obliki transdermalnega obliža in sicer v treh oblikah: obliži, ki preko dneva sprostijo 4.6 mg, 9.5 mg in 13.3 mg zdravila. Transdermalni obliži naj bi imeli v primerjavi s kapsulami manj neželenih učinkov, bolniki pa jih raje uporabljajo, kot raztopino.

V raziskavah, ki so učinkovost rivastagmina primerjale z učinkovitostjo donezapila in galantamina, je imel rivastagimin v obeh primerih pomembno boljše rezultate tako na kognitivne, kot tudi na vedenjske funkcije (12).

5.2 ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE ANTAGONISTOV NMDA RECEPTORJEV

5.2.1 Memantin

Memantin je dostopen v obliki 10 mg peroralnih kapljic in v obliki 5 oziroma 10 mg tablet. 10 mg tablete se lahko prepolovijo. Priporočeni uvajalni dnevni odmerek memantina je 5 mg prvi teden, nato 2 x 5 mg drugi teden, 10 mg zjutraj in 5 mg zvečer tretji teden in nato v vzdrževalnem dnevнем odmerku 10 mg zjutraj in 10 mg zvečer.

Inhibitorji AhE so bili prvo zdravilo registrirano za zdravljenje AB, razviti posebaj za ta namen. Ni še povsem znano, ali so lahko koristni tudi pri bolnikih z drugimi oblikami demence, čeprav obstajajo dokazi o njihovi učinkovitosti pri demenci zaradi možgansko-žilne bolezni in pri demenci Lewijevih telesc oziroma pri demenci Parkinsonove bolezni. Raziskave so pokazale, da se pri demenci Lewijevih telesc izboljšajo kognitivne sposobnosti in zmanjšajo apatija in anksioznost kot tudi število prividov in blodenj pri bolnikih, ki so prejemali inhibitor AhE v primerjavi s kontrolno skupino (3).

7 POSKUSNA ZDRAVLJENJA AB IN ZDRAVLJENJE AB V PRIHODNOSTI

Od leta 2000 poteka oziroma je bilo zaključenih več razsikav zdravljenja AB s protitelesi, usmerjenimi proti dvem za AB značilnim patološkim strukturam: amiloidnim ali senilnim leham in tau nevofibrilarnim pentljam. Čeprav je bila

Zdravilo	Začetni dnevni odmerek	Maksimal. dnevni odmerek	Način jemanja
Donezapil - tablete (5 mg in 10 mg) - kapsule (5 mg in 10 mg) - kapsule s podaljšanim 77sproščanjem (23 mg)	5 mg	10 mg	Enkrat na dan, zvečer pred spanjem.
Rivastagmin - kapsule (1.5 mg, 3 mg, 6 mg, 12 mg) - peroralna raztopina (1.5 mg/ml, 3 mg/ml, 6 mg/ml, 12 mg/ml) - transdermalni obliži (4.6 mg, 9.5 mg, 13.3 mg)	3 mg v dveh odmerkih	12 mg na dan	Peroralno: dnevni odmerek razdeljen na dva dela, bolniki jemljejo zdravilo dvakrat na dan, zjutraj in zvečer. Transdermalni obliži: bolniki obliži zamenjajo enkrat na dan.
Galantamin - peroralna raztopina (4 mg/ml) - tablete (4 mg, 8 mg in 12 mg) - kapsule s podaljšanim sproščanjem (8 mg, 16 mg, 24 mg)	8 mg na dan, v dveh odmerkih (razen kapsule s podaljšenim sproščanjem v enem odmerku)	24 mg na dan	Vse razen kapsul s podaljšenim sproščanjem, ki jih bolniki jemljejo le enkrat na dan, se jemlje v dveh dnevnih odmerkih, zjutraj in zvečer.
Memantin - peroralne kapljice (10 mg/ml) - tablete (10 mg in 20 mg)	5 mg na dan	20 mg na dan	Enkrat na dan; tablete se lahko prepolovi za odmerjanje polovične doze.

večina do sedaj zaključenih raziskav s protitelesi proti amiloidu neuspešnih (predvdevajo da predvsem zato, ker so v razsikavah z zdravljenjem pričeli prepozno, ko je bolezen že povzročila nepovratno škodo možganovine) dajejo raziskave s protitelesi proti tau spodbudne začetne rezultate (15).

Ena izmed značilnosti AB je izguba razvejanosti dendritov, ki naj bi precej prispevala h postopnem zmanjševanju prostornine možganovine pri AB. Izguba razvejanosti, ki jo srečamo pri AB ni del fiziološkega staranja, celo nasprotno, saj je za nekatere dele možganov v starosti značilna povečaja razvejanost. S ciljem spodbuditi, obnoviti ali preprečiti izgubo razvejanosti dendritov potekajo raziskave zdravljenja AB z litijem (17).

V začetku leta 2013 so raziskovalci iz Kanade objavili odkritje kako spodbujati naravno odpornost možganov proti amiloidu, saj bi to lahko upočasnilo razvoj že nastale AB ali pa celo preprečilo njen nastanek pri še zdravih ljudeh. Mikroglia, ki predstavlja obrambni sistem centralnega živčevja, amiloid namreč ne zna izločati in ga posledično kopiči v obliki amiloidnih oziroma senilnih leh. Pri raziskavah na živalskih modelih AB so dokazali, da se količina senilnih leh po cepljenju z amiloidom zmanjša za 80 % v dveh tednih ob temu se pa tudi poveča njihova sposobnost učenja (14, 15, 16).

8 LITERATURA

- Feldman H, Gauthier S, Hecker J, et al. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* August 28, 2001 vol. 57 no. 4 613-620. Dostopno na: <http://www.neurology.org/content/57/4/613.short>. Citirano decembra 2014.
- Drugs for the treatment of Alzheimer's disease. A summary of the Alzheimer's Society's submission to the National Institute for Clinical Excellence (Nice) June 2004. URL: [file:///C:/Users/Jakob/Documents/NICE_-_drugs_summary_%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Jakob/Documents/NICE_-_drugs_summary_%20(1).pdf). Ciatirano: December 2014.
- McKeith I, Del Ser T, Emre M, Wesnes K. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *The Lancet* 16 December 2000; 356 (9247): 2031-2036. Dostopno na: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673600033997>.
- Sozio P, Ceresa SL, Marinelli L, Di Stefano A. Transdermal donepezil on the treatment of Alzheimer's disease. Dove press: Neuropsychiatric Disease and Treatment 17. 08. 2012. Dostopno na URL: [file:///C:/Users/Jakob/Downloads/NDT-16089-transdermal-donepezil-in-the-treatment-of-alzheimer-s-diseas_081712\[1\].pdf](file:///C:/Users/Jakob/Downloads/NDT-16089-transdermal-donepezil-in-the-treatment-of-alzheimer-s-diseas_081712[1].pdf).
- Small GW, Rabins PV, Barry PP, et al. Diagnosis and treatment of Alzheimer disease and related disorders. Consensus statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatrics Society. *JAMA* 1997; 278 (16): 1363-1371.
- Bryne GJ. Treatment of cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Australian Journal of Hospital Pharmacy* 1998; 28: 261-266.
- Chan AL, Chien YW, Jin Lin S. Transdermal delivery of treatment for Alzheimer's disease: development, clinical performance and future prospects. *Drugs Aging*. 2008; 25(9): 761-775.
- Sadowsky CH, Dengiz A, Meng X, Olin JT. Switching From Oral Donepezil to Rivastigmine Transdermal Patch in Alzheimer's Disease: 20-Week Extension Phase Results. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2010; 12(5). Dostopno na URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3025991/>.
- Bond M, Rogers G, Peters J, Anderson R, Hoyle R, Miners A, Moxham T, Davis S, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of Technology Appraisal No. 111): a systematic review and economic model. Dostopno na URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK97263/>.
- Howard R, McShane R, Psych FRC, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, et al. Donepezil and Memantine for Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 893-903. March 8, 2012. Dostopno na URL: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1106668>.
- Darovec J, Kogoj A, Kores-Plesničar B, et al. Smernice za obravnavo pacientov z demenco. 2013. Dostopno na URL: http://www.zpsih.si/viceversa/media/documents/Wdementia_r.pdf. (Poskus dostopa 10.10.2014).
- Bond M, Rogers G, Peters J, et al. The Effectiveness and Cost-Effectiveness of Donepezil, Galantamine, Rivastigmine and Memantine for the Treatment of Alzheimer's Disease (Review of Technology Appraisal No. 111): A Systematic Review and Economic Model. *Health Technology Assessment*, No. 16.21. Southampton (UK): NIHR Evaluation, Trials and Studies Coordinating Centre (UK); 2012 Apr. Dostopno tudi na URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK98892/>.
- DRUGS.COM. Dostopno na URL: <http://www.drugs.com/sfx/rivastigmine-side-effects.html>. Citirano decembra 2014.
- Michaud JP, Hallé M, Lampron A, Thériault P, Préfontaine P, et al. Toll-like receptor 4 stimulation with the detoxified ligand monophosphoryl lipid A improves Alzheimer's disease-related pathology. *PNAS*, January 15, 2013 DOI: 10.1073/pnas.1215165110
- Lambracht-Washington D, Rosenberg RN. Advances in the Development of Vaccines for Alzheimer's Disease. *Discov Med* May 2013; 15(84): 319-326.
- Schenk D, Barbour R, Dunn W, Gordon G, Grajeda H, Guido T, Hu K, Huang J, Johnson-Wood K, Khan K, Khodolenko D, Lee M, Liao Z, Lieberburg I, Motter R, Mutter L, Soriano F, Shopp G, Vasquez N, Vandenberg C, Walker S, Wogulis M, Yednock T, Games D, Seubert P: Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 1999; 400: 173-177.
- Nunes MA, Viel TA, Buck HS. Microdose lithium treatment stabilized cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2013 Jan; 10(1):104-7.

ANTIDEMENTIVI IN PODPORNA TERAPIJA – KAJ JE DOBRO VEDETI?

ANTIDEMENTIVES AND SUPPORTIVE THERAPY - WHAT IS GOOD TO KNOW?

AVTOR / AUTHOR:

Asist. Alenka Premuš Marušič, mag. farm., spec.
Kaja Deberšek, študentka farmacije

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: alenka.premus@gmail.com

1 UVOD

Demenca je nevrodegenerativna bolezen, ki prizadene spomin, razmišljanje, vedenje in sposobnost opravljanja vsakodnevnih aktivnosti. Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije s to boleznično živi več kot 35 milijonov ljudi, do leta 2030 naj bi se to število še podvojilo (1). Več kot 50 % vseh demenc predstavlja Alzheimerjeva bolezen

POVZETEK

Demenca je nevrodegenerativna bolezen, ki prizadene spomin, razmišljanje, vedenje in sposobnost opravljanja vsakodnevnih aktivnosti. Zdravljenje je simptomatsko, uporablajo se zaviralci acetilholinesteraze (donepezil, galantamin, rivastigmin) in antagonist glutamatnih NMDA receptorjev (memantin). Klinični učinek teh zdravil je majhen in ni viden pri vseh bolnikih. Zaradi pogostega sopojava vedenjskih in psihičnih simptomov, je večkrat potrebna podpora farmakoterapija, uporablajo se predvsem antipsihotiki, antidementivi in antidepresivi.

KLJUČNE BESEDE:

demenca, zaviralci acetilholinesteraze, memantin, antidementivi, antipsihotiki

ABSTRACT

Dementia is a neurodegenerative disease that affects memory, thinking, behavior and ability to perform activities of daily living. Treatment is symptomatic; we use acetylcholinesterase inhibitors (donepezil, galantamine, rivastigmine) and glutamate NMDA receptor antagonist (memantine). The clinical effect of these drugs is small and not visible in all patients. Due to frequent simultaneous occurrence of behavioral and psychological symptoms, support pharmacotherapy is frequently needed; we use mainly antipsychotics, antidepressants and antidementives.

KEY WORDS:

dementia, acetylcholinesterase inhibitors, memantine, antidementives, antipsychotics



(AB), ostali pomembni tipi so demenca zaradi možgansko-žilnih bolezni (25 %), demenca z Lewyjevimi telesci (15 %) in frontotemporalna demenca (2). Kljub velikemu številu bolnikov in napredkom v razumevanju patofiziologije demenc, je temeljno zdravljenje še vedno simptomatsko. Na voljo imamo zaviralce acetilholinesteraze (AChE) in antagoniste glutamatnih N-metil D-aspartat (NMDA) receptorjev, kot podporno terapijo za zdravljenje pridruženih simptomov pa uporabljamo predvsem antipsihotike, že prej omenjene antidementive in antidepresive.

Učinkovitost zdravil za zdravljenje demence je nizka, očenjuje pa se z lestvicami; za oceno kognitivnih funkcij je najbolj razširjena ADAS-cog (Alzheimer Disease Assessment scale – cognitive subscale), za oceno celostnega stanja pa CIBIC-plus (Clinician's Interview Based Impression of Change) (3).

2 ANTIDEMENTIVI

2.1 ZAVRALCI ACETILHOLINESTERAZE

AChE povečajo holinergično transmisijo z inhibicijo acetilholinesteraze v sinaptični špranji in tako nekoliko koristijo pri izboljševanju kognitivne funkcije, povečanju dnevne aktivnosti bolnikov in pri spremljajočih nevropsihiatričnih simptomih. V Sloveniji so trenutno na voljo trije AChEi za simptomatsko zdravljenje blagih do zmernih demenc: donepezil, galantamin in rivastigmin (4), med katerimi sta se donepezil in galantamin izkazala pri izboljševanju kognitivne funkcije tudi pri zmerni do hudi obliki AB (5, 6). Med njimi ni večjih razlik v učinkovitosti (7), najbolj opazni učinki pa so pri pacientih, ki te učinkovine začnejo uporabljati takoj, ko imajo potrjeno diagnozo demence (8, 9). Kljub temu kar pri 30-50% bolnikov ni opaznega nobenega izboljšanja (10, 11). Poleg AB dodatne raziskave potrjujejo določeno učinkovitost AChEi tudi pri demenci z Lewyjevimi telesci in demenci pri Parkinsonovi bolezni (rivastigmin) (12) ter pri demencah zaradi možanskožilnih bolezni (donepezil) (13, 14). Za doseganje največje terapevtske koristi moramo bolnike vzdrževati na največjem odmerku, ki ga še prenašajo.

Ker metabolismus donepezila in galantamina poteka preko CYP 450 izoencimov 2D6 in 3A4, je potrebna pazljivost pri sočasni uporabi učinkovin, ki vplivajo na encime citokroma P450 (15). Če se po dveh do treh mesecih zdravljenja z vzdrževalnim odmerkom slabšanje simptomov demence ne spremeni v bolnikovo korist, je treba zdravljenje ukiniti. O ukinitvi razmislimo tudi, kadar ni več prisotnih znakov terapevtskega učinka (15). Občasno se po prenehanju zdravljenja bolezen poslabša (16), v teh primerih se ponovno začne s terapijo.

2.2 ANTAGONISTI NMDA RECEPTORJEV

Memantin, edina registrirana učinkovina iz te skupine v Sloveniji, je nekompetitivni inhibitor NMDA receptorjev in tako

uravnava učinke patološko povečanih vrednosti glutamata, ob tem pa ohrani njegovo fiziološko funkcijo (17). Uporablja se lahko samostojno ali kot dodatek AChE inhibitorju, podobno kot AChEi pa je učinkovit tudi pri simptomatskem zdravljenju pridruženih vedenjskih motenj. Čeprav je registriran samo za zdravljenje zmerne do hude Alzheimerjeve bolezni (15), raziskave kažejo določeno učinkovitost tudi pri frontotemporalni demenci, demenci z Lewyjevimi telesci, demenci pri Parkinsonovi bolezni in demenci zaradi možanskožilnih bolezni (18). Kljub temu, da so neželeni učinki memantina redki in blagi (omotica, glavobol, zaprtje, zaspanost, hipertenzija), je v prvih treh tednih zdravljenja potrebno postopno povečevanje odmerka po 5 mg na teden, dokler ni dosežen priporočen vzdrževalni odmerek 20 mg na dan (15). Ker obstaja verjetnost, da memantin deluje bolezen modificirajoče, s terapijo nadaljujemo tudi, če ni znakov terapevtskega učinka.

2.3 OSTALA ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE DEMENCE

Čeprav obstaja še kar nekaj potencialno koristnih snovi za zdravljenje demence, so raziskave ovrgle koristnost večine od teh. Potencialno učinkovitost kažeta vitamin E, vendar ne v kombinaciji z memantinom (19) in selegilin (20). Ginkgo biloba, kljub dolgoletni uporabi za izboljševanje spomina in sposobnosti učenja, nima prepričljivih dokazov za uporabo pri zdravljenju demence (21).

3 OBRAVNAVA VEDENJSKIH IN PSIHIČNIH SIMPTOMOV

Pri večini bolnikov z demenco se hkrati pojavljajo vedenjski in psihični simptomi (22). Najpogosteje so vznemirjenost, agresivnost, blodnje, halucinacije, tavanje, tesnobnost, depresija, apatija, nespečnost, spolno dezinhibrano vedenje, zbiranje zalog, ponavljajoča se vprašanja, spremljanje svojcev. Nekateri izmed teh simptomov so posledica spremljajočih bolezni, bolečin ali neželenih učinkov zdravil, zato je najprej potrebno odkriti in poskušati odpraviti te težave. Kadar pa to ni možno, se uporabijo najprej nefarmakološki, po potrebi pa še farmakološki ukrepi. Med nefarmakološke pristope spadajo predvsem psihosocialni ukrepi kot so prilaganje okolice željam in potrebam bolnika, socialni stiki, primerena komunikacija, telesna dejavnost, kognitivna stimulacija in različne tehnike sproščanja. Med farmakološkimi pristopi se uporabljajo pred-



vsem antipsihotiki, antidementivi in antidepresivi. V kolikor nevropsihiatričnih simptomov ne zdravimo, lahko to vodi do hitrejšega napredovanja demence (23).

3.1 ANTIPSIHOTIKI

Antipsihotična zdravila so bila dolgo temelj psihofarmakološkega obravnavanja vedenjskih in psihičnih simptomov pri bolnikih z demenco, saj lahko poleg blodenj in halucinacij izboljšajo tudi nekatere druge simptome (24). Zaradi povečane verjetnosti možanske kapi (25), smrtnosti (26, 27) in ostalih neželenih učinkov ter hkratne nizke učinkovitosti (28-30), je njihova uporaba priporočljiva samo v nizkih odmerkih in samo za bolnike s psihozami, ki ogrožajo bolnika ali ljudi v njegovi bližini. Nekoliko bolj učinkoviti in z manj neželenimi učinki so atipični antipsihotiki (30). Edini registriran za zdravljenje psihoz pri bolnikih z demenco je risperidon, če je kontraindiciran ali pa ga bolnik ne prenaša dobro, določeno učinkovitost kažejo še nekatere druge učinkovine, predvsem kvetiapin (31), olanzapin (31) in aripiprazol (32). Če ne gre za urgentno stanje, je začetni odmerek kateregakoli antipsihotika pri bolnikih z demenco čim nižji, ki ga nato, če je potrebno, titriramo do najmanjšega učinkovitega odmerka.

Po uvedbi terapije je potrebno spremeljanje pacienta in, če ni vidnega izboljšanja, se antipsihotik ukine ali zamenja (32). V kolikor pacient nima več vedenjskih ali psihičnih simptomov, se zdravilo po 6-12 tednih postopno ukine (24, 33, 34). Odmerek najprej razpolovimo za dva tedna in, če ni ponovitve simptomov, se po dodatnih dveh tednih preneha z jemanjem. Če se simptomi ponovijo, lahko zdravilo z začetnim odmerkom ponovno uvedemo za daljši čas, vendar je potrebno spremeljanje na vsake 3 mesece (35). Previdnost pri ukinjanju je potrebna še posebej pri bolnikih s hujšimi oblikami nevropsihiatričnih simptomov in pri bolnikih, ki so se predhodno dobro odzvali na zdravljenje z antipsihotiki, saj pri njih obstaja večja verjetnost ponovitve bolezni po ukinitvi antipsihotične terapije (36).

3.2 ANTIDEPRESIVI

Depresija je pogosta pri bolnikih z demenco, pojavi se pri 40% (24). Prva izbira pri zdravljenju so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina, predvsem citalopram, ki bi naj bil poleg depresije koristen tudi pri nekaterih ostalih vedenjskih in psihičnih simptomih demence (37). Ker povzroča od odmerka odvisno podaljšanje intervala QT, se pri pacientih, starejših od 60 let, ne priporočajo odmerki večji od 20 mg na dan (38). Vedno več je dokazov, da so tudi

nekateri ostali antidepresivi lahko koristni pri spremljajočih simptomih demence, vendar so učinki majhni (39,40). Zaradi zakasnjenega učinka se včasih v prvih tednih kombinirajo z antipsihotiki. Triciklični antidepresivi niso priporočljivi zaradi antiholinergične aktivnosti, ki vodi do upada kognitivnih funkcij.

3.3 OSTALA ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE VEDENJSKIH IN PSIHIČNIH SIMPTOMOV DEMENCE

Zaradi zmožnosti stabilizacije razpoloženja so bile za zdravljenje nevropsihiatričnih simptomov pri demenci raziskane nekatere antiepileptične učinkovine (karbamazepin, valproat, gabapentin), vendar so dokazi o učinkovitosti pomajkljivi (29, 41). Za motnje spanja je nekaj dokazov o učinkovitosti trazodona (42). Uporablajo se še melatonin, katerega učinkovitost pri bolnikih z demenco ni dobro raziskana (42), in antihistaminiki, ki se odsvetujejo zaradi pogostih neželenih učinkov. Zaradi neželenih učinkov, ki vključujejo poslabšanje kognitivne funkcije, zmedenost, slabšo motorično koordinacijo in paradoksalno vzneimirjenost, prav tako niso priporočljivi benzodiazepini. Če gre za urgentni primer, se uporabijo takšni s kratko razpolovno dobo in brez aktivnih metabolitov.

4 ZAKLJUČEK

Farmakoterapija demenc se uporablja v povezavi z nefarmakološkimi ukrepi. Zdravljenje je predvsem simptomatsko, učinek je majhen in pri večini bolnikov se napredovanje bolezni ne zaustavi. Podpora farmakoterapija se uporabi samo, če simptomov ni mogoče drugače odpraviti. S pravčasnim prepoznavanjem bolezni in pravilnim ukrepanjem se lahko zelo izboljša kakovost življenja bolnikov in svojcev. Pri starejših bolnikih je zaradi prejemanja številnih zdravil potrebna dodatna previdnost pri terapiji.

5 LITERATURA

- WHO. *Dementia*. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en/>. Dostop: 16.12.2014.
- Burns A, Iliffe S. *Dementia*. BMJ 2009; 338: b75

3. Raina P, Santaguida P, Ismail A et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2008; 148 (5): 379-397.
4. Register zdravil RS. *Zdravila z delovanjem na živčevje*. http://www.ivz.si/register/RZ_ATCN.HTM. Dostop: 16.12.2014
5. Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(1): CD001190.
6. Burns A, Bernabei R, Bullock R, Cruz Jentoft AJ, Frolich L, Hock C, et al. Safety and efficacy of galantamine (Reminyl) in severe Alzheimer's disease (the SERAD study): a randomised, placebocontrolled, double-blind trial. *Lancet Neurol*. 2009; 8(1):39-47.
7. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(1): CD005593.
8. Winblad B, Wimo A, Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G, et al. 3-year study of donepezil therapy in Alzheimer's disease: effects of early and continuous therapy. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006; 21(5-6): 353-63.
9. Hake AM. The treatment of Alzheimer's disease: the approach from a clinical specialist in the trenches. *Semin Neurol*. 2002; 22(1): 71-4.
10. Cummings JL. Use of cholinesterase inhibitors in clinical practice: evidence-based recommendations. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003; 11: 131.
11. Clark CM, Karlawish JH. Alzheimer disease: current concepts and emerging diagnostic and therapeutic strategies. *Ann Intern Med* 2003; 138: 400.
12. Ballard C, Kahn Z, Corbett A. Treatment of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Drugs Aging*. 2011; 28(10): 769-77.
13. Passmore AP, Bayer AJ, Steinhagen-Thiessen. Cognitive, global and functional benefits of donepezil in Alzheimer's disease and vascular dementia: result from large-scale clinical trials. *J Neurol Sci* 2005; 229-230: 141-146.
14. Malouf R, Birks J. Donepezil for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(1): CD004395.
15. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. <http://www.cbz.si/> Dostop: 16.12.2014
16. Rainer M, Mucke HA, Krüger-Rainer C, et al. Cognitive relapse after discontinuation of drug therapy in Alzheimer's disease: cholinesterase inhibitors versus nootropics. *J Neural Transm* 2001; 108: 1327.
17. Sonkusare SK, Kaul CL, Ramarao P. Dementia of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders – memantine, a new hope. *Pharmacol Res*. 2005; 51(1): 1-17.
18. Peng D, Yuan X, Zhu R. Memantine hydrochloride in the treatment of dementia subtypes. *J Clin Neurosci*. 2013; 20(11): 1482-5.
19. Dysken MW, Sano M, Asthana S, et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial. *JAMA* 2014; 311: 33.
20. Birks J, Flicker L. Selegiline for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (2): CD000442.
21. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (2): CD003120.
22. Savva GM, Zaccai J, Matthews FE, et al. Prevalence, correlates and course of behavioural and psychological symptoms of dementia in the population. *Br J Psychiatry* 2009; 194: 212.
23. Rabins P et al. Risk factors for severe dementia from a population-based sample of incident Alzheimer's Disease: The Cache County Dementia Progression Study. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association* 2011; 4: 356.
24. Hersch CE, Falzgraf S. Management of the behavioral and psychological symptoms of dementia. *Clin Interv Aging*. 2007; 2(4): 611-621.
25. Sacchetti E et al. Risk of stroke with typical and atypical antipsychotics: a retrospective cohort study including unexposed subjects. *J Psychopharmacol*. 2008; 22(1): 39-46.
26. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA*. 2005; 294(15): 1934-43.
27. Ballard C et al. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2009; 8(2): 151-7.
28. Lonergan E, Luxenberg J, Colford J. Haloperidol for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (2): CD002852.
29. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological Treatment of Neuropsychiatric Symptoms of Dementia: A Review of the Evidence. *JAMA*. 2005; 293(5): 596-608.
30. Lee PE et al. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. *BMJ*. 2004; 329(7457): 75.
31. Alexopoulos GS et al. Using antipsychotic agents in older patients. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65 Suppl 2: 5-99.
32. Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006; 14(3): 191-210.
33. The Royal College of Psychiatrists Faculty for the Psychiatry of Old Age. Atypical antipsychotics and behavioural and psychiatric symptoms of dementia. <http://www.rcpsych.ac.uk/PDF/BPSD.pdf>. Dostop: 16.12.2014.
34. Declercq T et al. Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 3: CD007726.
35. Holmes C. Guidelines: Managing Behaviour Problems in Patients with Dementia. <http://www.southernhealth.nhs.uk/EasySiteWeb/getresource.axd?AssetID=28790&type=full&serviceType=Attachment>. Dostop: 16.12.2014.
36. Drug and Therapeutics Bulletin. How safe are antipsychotics in dementia? *DTB* 2007; 45: 11 81-85.
37. Pollock BG et al. Comparison of citalopram, perphenazine, and placebo for the acute treatment of psychosis and behavioral disturbances in hospitalized, demented patients. *Am J Psychiatry*. 2002; 159(3): 460-5.
38. FDA. FDA Drug Safety Communication: Revised recommendations for Celexa (citalopram hydrobromide) related to a potential risk of abnormal heart rhythms with high doses. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm297391.htm>. Dostop: 16.12.2014.
39. Henry G, Williamson D, Tampi RR. Efficacy and tolerability of antidepressants in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia, a literature review of evidence. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2011; 26(3): 169-83.
40. Seitz DP et al. Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (2): CD008191.
41. Herrmann N, Lanctöt K, Myszk M. Effectiveness of gabapentin for the treatment of behavioral disorders in dementia. *J Clin Psychopharmacol*. 2000; 20(1): 90-3.
42. McCleery J, Cohen DA, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 3: CD009178.

POLIFARMAKO- TERAPIJA PRI DEMENTNEM BOLNIKU – KLINIČNI PRIMER

POLYPHARMACY IN A PATIENT WITH DEMENTIA – CLINICAL CASE

AVTOR / AUTHOR:

Barbara TAŠKER, mag. farm., spec.

UKC Maribor, Centralna lekarna, Ljubljanska ulica 5,
2000 Maribor

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: barbara.tasker@ukc-mb.si

1 UVOD

Demenca, ki se kaže kot postopen upad kognitivne in spominske funkcije, se pojavlja v več oblikah - najpogosteje so Alzheimerjeva demenca (AD), demenca z Lewyjevimi telesci in vaskularna demenca (1, 2). AD ima postopen nastop in počasi napreduje, glavni začetni problem je pozabljalost, bolnik ima težave z aktivnostmi vsakdanjega življenja, z napredovanjem bolezni se lahko pridružijo še vedenjske in psihične težave, vse skupaj pa signifikantno poslabša kvaliteto življenja, tako bolnikov kot svojcev oz. skrbnikov. Demenca prizadene 1% starostnikov med 60 in

POVZETEK

Glede na izjemno podaljšano pričakovano življenjsko dobo se bo staranje populacije v prihodnjih letih nadaljevalo oz. celo pospešilo. Incidenca demence s staranjem eksponentno narašča, tako bo v prihodnosti predstavljala vedno obsežnejši problem. Polifarmakoterapija in sočasne bolezni so pri bolnikih z demenco še posebej pomembne. Anticholinergiki na primer lahko povzročijo ali poslabšajo simptome demence, tako je pomembno prepoznati takšne učinkovine in se njihovemu predpisovanju pri bolnikih z demenco in kognitivnim upadom izogniti. Pri bolnikih z demenco, ki so več kot 3 mesece zdravljeni z antipsihotikom in je njihova simptomatika stabilna, je potrebno oceniti potrebnost terapije in postopno znižati odmerke oz. ukiniti antipsihotik, saj lahko le-ta povečuje tveganje za padce, delirij, cerebrovaskularne dogodke in celokupno smrtnost. Pri vsem tem pa je ključnega pomena pregled bolnikove terapije s strani kliničnega farmacevta.

KLJUČNE BESEDE:

demenca, polifarmakoterapija, anticholinergiki, antipsihotiki, klinični primer

ABSTRACT

Due to the remarkable extensions in life expectancy, population aging will continue or even accelerate. As dementia incidence exponentially increases with age, it will be a growing problem in the future. Polypharmacy and comorbidities are of extreme importance in patients with dementia. Anticholinergics for instance can cause or exacerbate symptoms of dementia, so it is important to recognize these drugs and to avoid prescribing them in patients with dementia or cognitive decline. Also patients who have dementia and who have been on antipsychotics for more than 3 months and have stable symptoms should be reviewed with a view to reducing or stopping them, as antipsychotics can increased risk of falls, delirium, cerebrovascular events and all-cause mortality. Clinical pharmacists play a crucial role in minimizing medication related problems.

KEY WORDS:

dementia, polypharmacy, anticholinergics, antipsychotics, clinical case



65 letom, s staranjem incidenca še narašča, po nekaterih podatkih za posledicami demence trpi 70-80 % bolnikov v domovih starejših občanov (DSO) (1, 3, 4).

Ob pojavu začetnih simptomov je potrebno izključiti možne reverzibilne vzroke slabšanja spominske funkcije: hipotirodizem, depresivna psevdodemencia, epilepsija, hidrocefalus, pomanjkanje vitamina B12, delirij (2). Tudi veliko učinkovin (antiparkinsoniki, benzodiazepini (BZD), diuretiki, antidiabetiki, inhibitorji MAO, steroidi, triciklični antidepresivi, opioidi, barbiturati) in drugih stanj lahko povzroči zmenjenost pri starostnikih, kar lahko zmotno diagnosticiramo kot demenco (1, 3). Diagnozo postavimo s pomočjo ocenjevalnih metod oz. preizkusov za izmero kognitivnega upada (npr. Kratek Preizkus Spoznavnih Sposobnosti (KPSS)) in eventualno z MRI ali CT (degenerativne spremembe v možganih) (1, 5).

2 ZDRAVLJENJE DEMENCE

Predvsem v začetni faziji imajo lahko velik doprinos preventivni in nefarmakološki ukrepi (nadzor krvnega tlaka in glukoze v krvi, primerna fizična aktivnost, zdrava prehrana, vzdrževanje ustrezne telesne mase, opustitev kajenja, zmanjšan vnos alkohola, obvladovanje stresa, aktivno socialno življenje, vedenjska terapija, kognitivna in multisenzorna stimulacija, bolniku prilagojeno okolje ter pripomočki za orientacijo in izboljšanje kompliance) (2, 6). Cilj terapije je lajšanje simptomov in ustavitev napredovanja bolezni. Po podatkih iz študij 40 - 70 % bolnikov z AD kaže simptomatski odziv na terapijo, je pa učinek začasen (pri večini 6 - 12 mesecev) (2).

Za simptomatsko zdravljenje demence uporabljamo zaviralce acetilholinesteraze (AChE) in N-metil D-aspartat (NMDA) receptorski antagonist. Za zdravljenje pridruženih vedenjskih in psihičnih simptomov dodatno še različne psihofarmake (antidepresivi, anksiolitiki, antipsihotiki) (5).

2.1 INHIBITORJI ACETILHOLINESTERAZE

AChE delujejo z višanjem količine acetilholina, ki je na razpolago v sinaptični špranj. Za superiornost katerega izmed njih ni dokazov, je pa med njimi nekaj razlik: donepezil je

piperidinski inhibitor AChE, rivastigmin zraven AChE inhibira še buterilholinesterazo, galantamin dodatno deluje kot agonist na nikotinskih receptorjih. Klinična pomembnost razlik v receptorski aktivnosti ni povsem razjasnjena, je pa, glede na to, da vsak farmakološko nekoliko drugače deluje, če ni odziva na enega, smiselna zamenjava z drugim AChE. Za zmanjšanje neželenih učinkov (NU) AChE zaradi njihove holinergične aktivnosti (navzea, bruhanje, diareja, anoreksija, agitacija, zmedenost, nespečnost, nenavadne sanje, mišični krči, bradikardija, sinkopa, depresija, inkontinenca urina in utrujenost) se svetujeta postopno uvajanje in počasna titracija odmerkov (1-3). So pa NU običajno blagi in izvenijo v nekaj dneh po uvedbi terapije.

2.2 MEMANTIN

Memantin uporabljamo v terapiji zmerne do resne AD. Najpogostejsi NU so omotica, glavobol, zaprtje, utrujenost, zadihanost in hipertenzija. Odmerek memantina prilagodimo pri ledvični okvari, pri resni jetrni okvari pa je odsvetovan. Učinkovitost kognitivnih modulatorjev je potrebno ocenjevati v rednih časovnih intervalih. Ob neučinkovitosti ali v končnem stadiju demence postopno prekinemo zdravljenje in spremljamo morebitna poslabšanja kognitivnega stanja (2, 3, 5) .

3 KOGNITIVNI MODULATORJI IN SOČASNA TERAPIJA

Ker AChE povečujejo tveganje za gastrointestinalne (GIT) krvavitve, je potrebna previdnost pri sočasnici terapiji z SSRI, NSAR, acetilsalicilno kislino, varfarinom in glukokortikoidi. Pri kombinaciji AChE z digoksinom, amiodaronom, verapamilom, diltiazemom in beta blokatorji je lahko povečano tveganje za bradikardijo, sinkopo, aritmijo in srčni zastoj - tveganje je sicer ocenjeno kot nizko, je pa pred uvedbo AChE smiselno oceniti frekvenco srca in jo tekom terapije spremljati. Galantamin lahko podaljša QT interval, zato se, predvsem ob sočasni terapiji z drugimi učinkovinam, ki prav tako podaljšujejo QT, svetuje spremjanje EKG. Fluoksetin lahko inhibira metabolizem donepezila in tako poveča tveganje za NU slednjega.

Izogibamo se sočasnemu predpisovanju memantina in drugih NMDA antagonistov (npr. amantadin, ketamin). Ranitidin, kinidin in nikotin lahko povišajo koncentracije memantina. Ob sočasni terapiji z memantinom je objavljenih



nekaj primerov povišanja INR pri zdravljenju z varfarinom, okrepljen je lahko učinek L-dope, dopaminergičnih agonistov in antiholinergikov (AC), zmanjšan je lahko učinek barbituratov in nevroleptikov, lahko so potrebne prilagoditve odmerkov baklofena, antispažmodikov in dantrolena (2).

4 KOGNITIVNI MODULATORJI IN KOMORBIDNOST

Previdnost pri predpisovanju AChEI je potrebna pri bolničih: s sindromom bolnega karotidnega sinusa ali drugimi supraventrikularnimi motnjami prevodnosti, s peptičnim ulkusom ali tveganjem zanj in z ledvično/jetrno okvaro. AChEI lahko zmanjšajo učinkovitost ipratropija in tiotropija, tako se tem kombinacijam izogibamo. Če je bolnik za kontrolo astme ali KOPB odvisen od terapije z inhalacijskimi AC oz. ima slabo nadzorovano ali napredovalo KOPB, lahko AChEI poslabšajo stanje. Pri vsakem pacientu je potrebno individualno oceniti korist napram tveganju.

Pri uvajanju memantina smo previdni pri bolničih z: epilepsijo, predhodnim miokardnim infarktom, dekompenziranim srčnim popuščanjem ali neurejeno hipertenzijo (2).

5 VPLIV SOČASNE TERAPIJE NA DEMENCO

Bolniki z demenco pogosto slabše prenašajo zdravljenje z zdravili kot drugi starostniki. Razlogi za to so povečana senzitivnost na določene NU, težave s komplianco ter zmanjšana zmožnost prepoznavanja in poročanja o NU. So tudi bolj dozvetni za z zdravili povzročen upad kognitivne funkcije. Učinkovine z močnimi AC NU (npr. sedativni antihistamini) so možen vzrok za poslabšanje kognicije pri bolničih z demenco. K akutnim stanjem zmedenosti lahko doprinesajo tudi učinkovine, ki niso tipično povezane z AC NU (npr. opioidi, BZD). K temu ali bo pri bolniku ob izpostavljenosti AC nastopilo stanje zmedenosti prispeva več faktorjev: celokupno število AC učinkovin ter odmerki le-teh, začetna kognitivna funkcija, individualne farmakokinetične-farmakodinamične lastnosti bolnika (jetrna, ledvična funkcija). Ko izbiramo učinkovine za bolnike z demenco, se poskušamo izogniti uporabi AC ali vsaj izbiramo tiste z najmanj AC lastnostmi (7).

6 DEMENCI PRIDRUŽENI SIMPTOMI

Zaradi neravnovesja nevrotransmiterjev se pri 90 % bolnikov pojavijo vedenjski in psihični simptomi demence (ang. Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia – BPSD), ki predstavljajo glavni razlog za stisko družinskih članov oz. skrbnikov takega bolnika, saj so slednji lahko nevarni sebi in okolici (6, 8, 9). Ne gre samo za agitiranost, ampak tudi druge vedenjske (odklonilno in nasilno vedenje, kričanje, preklinjanje, jokanje, nemir, vznemirjenost, tavanje, socialno neustrezno ali spolno dezinhibirano vedenje, motnje hranjenja) in psihične simptome (tesnobnost, depresija, apatija, nespečnost, blodnje, napačno prepoznavanje in halucinacije) (5). Nenadni nastop BPSP ima pogosto fiziološki sprožilec (bolečina, dehidracija, infekcije, terapija z opioidi, BZD, AC, odtegnitveni simptomi), postopno pojavljanje pa je običajno povezano z depresijo. Večina BPSP tudi brez terapije po 4 tednih samodejno izzveni (7, 9). Pri demenci so pogoste motnje spanja - predvsem nespečnost, ki je posledica izgube nevronov v suprakiazmalnem jedru in spremenjene endogene sekrecije melatonina. Značilno je stopnjevanje nemira proti večeru in v nočnem času – t.i. večerni nemir (»sundowning« sindrom) (10). Pri motnjah spanja moramo kot vzrok izključiti srčno popuščanje in nočno apnejo. Možnosti zdravljenja so: higiena spanja in npr. trazodon ali zolpidem (terapijo skušamo omejiti na 3 - 4 tedne). V sklopu demenci pridružene depresije je simptomatika lahko različna: slabše razpoloženje, apatija, nemotiviranost. Pri zmerni do resni demenci uvedemo antidepresiv, ker je običajno sočasno prisotna anksioznost, so še posebej primerni antidepresivi z anksiolitičnimi lastnostmi. Običajno se priporočajo: SSRI, venlafaksin, mirtazapin, duloksetin, moklobemid in bupropion. Venlafaksin ima podobne NU kot SSRI, vendar nekoliko več GIT, lahko pa tudi povira krvni tlak; bupropion je še posebej primeren, če je potrebna aktivacija bolnika; mirtazapin pri anoreksiji, anksioznosti in nespečnosti; pri trazodonu je potrebno spremeljanje glede hipotenzije. Kronično anksioznost ali anksioznost pridruženo depresiji zdravimo z antidepresivom, sicer z anksiolitiki (kratkotrajno oz. po potrebi – pred spanjem ali situacijami, ki poslabšajo simptomatiko): lorazepam 0,5-2 mg/dan, oksazepam 5-30 mg/dan, klonazepam 0,125-2 mg/dan (pri slednjem previdnost, saj je dolgodelujoč) (9). Anksiolitiki lahko prispevajo k povečanju zmedenosti in tveganja za padce (1). AChEI so delno učinkoviti pri apatiji; za memantin je objavljenih nekaj primerov

učinkovitosti pri agitaciji, agresiji, razdražljivosti in psihozi; možna je še kratkotrajna uporaba antikonvulzivov (karbamazepin); propranolol lahko zmanjša agresivnost, a je učinkovitost kratkotrajna (9).

7 ANTIPSIHOTIKI PRI DEMENTNEM BOLNIKU

Pri psihozi in agitiranosti, če je le mogoče, uporabimo nefarmakološke ukrepe. Ocenjeno je, da je okrog 2/3 predpisov antipsihotikov nepotrebnih, po podatkih iz tujine je npr. okrog 1/4 bolnikov v DSO na terapiji z antipsihotikom. Pri vsaj 30% bolnikov bi lahko brez posledic znižali odmerek ali ukinili antipsihotik (8, 11). O terapiji z antipsihotiki razmislimo, če simptomatika nima fizičnega vzroka, če ni povezana z ostalo terapijo in če je bolnik neodziven na nefarmakološke ukrepe ali nevaren sebi in okolici. Pred uvedbo terapije z antipsihotikom ocenimo kardiovaskularno tveganje in določimo vodilni simptom (halucinacije, blodnje, sovražnost, agresija, agitiranost, nasilnost), na podlagi katerega potem spremljamo učinkovitost. Začnemo z nizkimi odmerki in počasi titriramo (risperidon 0,25 – 2 mg/dan, kvetiapin 12,5 - 200 mg/dan, olanzapin 1,25-10 mg/dan, haloperidol 0,25 - 2 mg/dan). Spremljamo NU (sedacija, hipotenzija, padci, ekstrapiramidna simptomatika, AC NU, povišanje telesne mase, povišanje serumske koncentracije glukoze) in redno ocenjujemo potrebost nadaljevanja terapije, saj antipsihotiki povečujejo tveganje za padce, delirij, cerebrovaskularne dogodke (možganska kap: olanzapin - OR 1,1 (95 % CI=0,5-2,3), risperidon - 1,4 (95 % CI=0,7-2,8) (12); celokupna smrtnost OR 1,54 (95 % CI=1,06-2,23)) (13) in infekcije (pljučnica) (6, 8, 9). Podatki iz študij kažejo, da so ob dolgotrajni terapiji koristi antipsihotikov omejene, tako razmislimo o nižanju odmerka in ukiniti, če je vedenjsko stanje 3 mesece stabilno (9, 11). Odmerke znižujemo podobno, kot jih uvajamo – počasi ob spremeljanju odziva - začnemo s 25 % nižanjem celokupnega dnevnega odmerka in spremljamo, če se pojavijo odtegnitveni simptomi (slabost, bruhanje, anoreksija, diareja, rino-reja, potenje, mialgija, parestezija, nespečnost, nemirnost, anksioznost in agitacija). Skupine bolnikov, pri katerih moramo še posebej pozorno oceniti koristi terapije z antipsihotikom so: bolnikih v DSO (pogosteje krhkejši kot ostala populacija), bolniki z vaskularno demenco (večje tveganje za cerebrovaskularne dogodke), bolniki s sočasnimi kardiovaskularnimi/cerebrovaskularnimi boleznimi in/ali de-

javniki tveganja za omenjene dogodke (11). Brez priporočila specialista antipsihotikov naj ne bi uporabljali pri demenci z Lewyjevimi telesci, saj imajo ti bolniki pogosto povečano občutljivost za nevroleptike (8, 9). Antipsihotikov ne ukinjamo pri sočasnih psihiatričnih obolenjih (shizofrenija, trajna blodnjava motnja, psihotična depresija, bipolarna afektivna motnja), pri katerih so antipsihotiki po smernicah terapija izbora (11).

8 KLINIČNI PRIMER

8.1 PREDSTAVITEV

85 letnemu bolniku, varovancu DSO, je že nekaj tednov slabo, ob tem bruha. Nekaj podatkov o bolniku: telesna višina - 159 cm, telesna masa - 70 kg, EKG - QT interval 420 ms, ocena glomerulne filtracije - 60 ml/min, HbA1c=7,0%, ostali laboratorijskih izvidi brez posebnosti. Gre za polimorbidnega bolnika z naslednjimi diagnozami: arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen tipa 2, demenca, inkontinenca, depresija, zaprtje, po miokardnem infarktu. Relevantni specialistični izvidi: KPSS pred 2 mesecema 14/30, kognitivno stanje se slabša, dodatno zraven galantamina uveden še rivastigmin (težave s slabostjo in bruhanjem se začnejo 2 tedna po uvedbi rivastigmina). Pred 1 mesecem pregledan v ambulanti internistične prve pomoči, ker že 5 dni ni odvajal blata. Pred 4 meseci zaradi slušnih halucinacij uveden risperidon, nedavno zaradi nemira še kvetiapin. Pred leti zaradi pogostih mikcij predpisani fesoterodin, ki mu le deloma odgovarja, tudi po uvedbi še vedno pogosto hodi na vodo.

8.2 TERAPIJA

- perindopril 4 mg, 1 tableta zjutraj
- bisoprolol 2,5 mg, 1 tableta zjutraj
- acetilsalicilna kislina 100 mg, 1 tableta opoldan
- simvastatin 20 mg, 1 tableta zvečer
- inzulin aspart s protaminom: 52 i.e. zjutraj, 16 i.e. opoldan, 8 i.e. zvečer
- inzulin aspart: 8 i.e. pri glukozni >15 mmol/l
- galantamin 24 mg, 1 tableta zjutraj
- rivastigmin 9,5 mg/24 h transdermalni obliž, 1x/dan
- sertralin 50 mg, 1 tableta zjutraj
- fesoterodin 4 mg, 1 tableta zjutraj
- trospip 5 mg, 1 tableta do 3x/dan po potrebi



- kvetiapin: 200 mg zjutraj, 25 mg opoldan, 200 mg zvečer + 25 mg po potrebi
- risperidon 1 mg, po potrebi
- tramadol 100 mg/ml peroralne kapljice, 20 gtt po potrebi (zadnje čase ni prejemal)

8.3 INTERAKCIJE

Interakcije so pregledane v bazi LexiComp:

- D – modulatorji serotonina: sertralín-tramadol
D – podaljšanje QT intervala: kvetiapin-galantamin, kvetiapin-risperidon, kvetiapin-sertralín

8.4 DISKUSIJA

Če sta slabost in bruhanje povzročena z zdravili, sta še najverjetnejše posledica terapije z AChEI (galantamin, rivastigmin), saj se je slabost pri bolniku pojavila 2 tedna po uvedbi rivastigmina. Sočasna terapija z več inhibitorji AChEI zaradi enakega mehanizma delovanja ne poveča učinkovitosti, je pa večja verjetnost za pojav NU. Da NU izzvenijo čimprej, ukinemo obo AChEI (lahko takoj, saj ne pride do povratnega učinka). Ob izboljšanju lahko nato, glede na učinkovitost in prenašanje, postopno uvedemo rivastigmin, ki je za bolnika boljša izbira, saj lahko galantamin (zraven kvetiápina, risperidona in sertralina) podaljšuje QT interval in ker transdermalni obliž kot farmacevtska oblika povzroča manj GIT NU. Glede na to, da se kognitivno stanje pri bolniku slabša, je morda smotrna uvedba memantina, ki se uporablja v terapiji hujše demence. Če bi prišlo do dodatnega slabšanja kognicije, pa je potrebno oceniti smiselnost nadaljevanja terapije s kognitivnimi modulatorji.

Fesoterodin lahko povzroča AC NU (pri bolniku že opisani: zaprtje, slabšanje kognitivne funkcije in halucinacije; lahko pa še: sedacija, zmedenost, suha usta,...). Glede na minimalno učinkovitost (bolnik tudi po uvedbi še vedno pogosto hodi na vodo) in možne NU je smiselna ukinitev fesoterodina in v primeru vztrajanja simptomatične urinske inkontinence nadaljevanje zdravljenja s trospijem, ki ne prehaja hematoencefalne bariere in ima teoretično tako manjši vpliv na kognitivno funkcijo.

Bolnik prejema dva antipsihotika: risperidon in kvetiapin, ki sta bila uvedena zaradi slušnih halucinacij in nemira v sklopu demence. Glede na receptorski profil delovanja kvetiápina in odvisnost le-tega od odmerka (v visokih odmerkih kvetiapin blokira zlasti D2 receptorje, kar lahko poslabša stanje AD), je potrebno postopno znižanje oz. ponovna titracija odmerka kvetiápina glede na simptomatiko (nizki

odmerki 25-50 mg, 2-3 x dnevno), ob tem pa ukinitev risperidona. Ob nespečnosti lahko dodatni odmerek kvetiápina pred spanjem (25 mg) ali prehodno lorazepam do 2 mg po potrebi. Ker antipsihotiki pri starejših bolnikih z demenco povečujejo smrtnost ter tveganje za cerebro- in kardiovaskularne dogodke, se, če ni resne simptomatične, z njimi svetuje kratkotrajna terapija. V primeru vsaj 3 mesečne stabilnosti simptomov (halucinacije, nemir) je indicirano postopno nižanje odmerka in ukinitev kvetiápina.

Ker bolnik tramadola že nekaj časa ni potreboval in ker leta vstopa v interakcijo s sertralinom ter poslabšuje zaprtje, je optimalnejša protibolečinska terapija za bolnika paracetamol (po potrebi, v odmerku 1000 mg, do 2 x/dan).

V primeru vztrajajočega zaprtja je smiselno uvesti odvajalo, saj lahko zaprtje prav tako poslabšuje slabost.

8.5 PREDLOG TERAPIJE

- svetujemo ukinitev:
 - tramadol (ob tem uvedba paracetamola)
 - fesoterodin (če je potrebno, nadaljevanje terapije s trospijem)
 - risperidon (ustrezna titracija odmerkov kvetiápina)
 - galantamin
- predlagane spremembe terapije:
 - rivastigmin: sprva ukinitev, da izzvenijo NU, ob izboljšanju postopna uvedba obliža in počasna titracija (eventualno zamenjava z memantinom)
 - kvetiapin: postopno nižanje odmerka oz. ponovna titracija – 25-50 mg, 2-3x/dan; redno spremljanje simptomatične (nemir, halucinacije) ter ob stabilnem stanju postopno nižanje odmerka in ukinitev
- svetujemo uvedbo:
 - ob bolečinah – paracetamol, po potrebi, 1000 mg, do 2x/dan
 - pri zaprtju – laktuloza 3,3 g/5 ml, po potrebi, 1-2 žlici
 - ob nespečnosti – kvetiapin 25 mg ali prehodno lorazepam do 2 mg/dan
- nespremenjeno nadaljevanje terapije z naslednjimi učinkovinami: perindopril, bisoprolol, acetilsalicilna kislina, simvastatin, inzulin aspart (s protaminom), sertralín in trospip

9 SKLEP

Optimizacija terapije je pomemben del obravnave demenčnih bolnikov s komorbidnostmi, še posebej, če so izraženi NU ali druge težave povezane z zdravljenjem z zdravili, saj lahko zaradi njih prihaja do predpisa dodatnih učinkovin, kar pa še povečuje možnost izražanja klinično pomembnih interakcij. Pri vsem tem igra klinični farmacevt pomembno vlogo.

10 LITERATURA

1. Bukhari N, Kearney D. *Therapeutics; Alzheimer's disease*. Pharmaceutical Press, London, 2009: 137-140.
2. Liddell K. *The Pharmaceutical Care of People with Dementia*. NHS Education for Scotland, 2013.
3. Walker RPD, Whittlesea C. *Clinical pharmacy and therapeutics 5th Ed; Geriatrics and Parkinson's Disease*. Churchill Livingstone, Elsevier, Edinburgh, 2012: 152-153, 516.
4. *Improving Pharmaceutical Care in Care Homes*. Royal Pharmaceutical Society Scotland, 2012.
5. Darovec J, Kogoj A, Kores Plesničar B, et al. Smernice za obravnavo bolnikov z demenco. *Zdrav Vestn* 2014; 83: 497-504.
6. Bazire S, Benefield WH. *Psychotropic drug directory: the mental health professionals' handbook*; *Dementia*. Lloyd-Reinhold Communications, 2012: 67-85.
7. *Drugs To Avoid in Patients with Dementia*. Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter, 2008; Vol 24, Number 240510.
8. Burns A, Ballard C. *Optimising treatment and care for people with behavioural and psychological symptoms of dementia*. Alzheimer's Society, London, 2011.
9. *Psychotropic Drugs in the Elderly - Treatment Considerations*. The RxFiles Academic Detailing Program; 2011.
10. Bunka D. *Chronic Insomnia in Older Adults*. RxFiles, Q&A Summary; 2013.
11. *Polypharmacy: Guidance for Prescribing in Frail Adults*. All Wales Medicines Strategy Group, 2014.
12. Herrmann N, Mamdani M, Lanctôt KL. Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents. *Am J Psychiatry* 2004; 161 (6): 1113-1115.
13. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA* 2005; 294 (15): 1934-1943.



ZDRAVLJENJE PARKINSONOVE BOLEZNI

TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE

AVTOR / AUTHOR:

Dušan Flisar, dr. med. spec. nevrolog.

Nevrološki oddelek, Univerzitetni klinični center Maribor

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: dusan.flisar@gmail.com

1 ETIOPATOGENEZA PARKINSONOVE BOLEZNI

Osnovni vzrok za nastanek Parkinsonove bolezni (PB) je propad dopaminergičnih nevronov v substanci nigri. Te živčne celice enakomerno sproščajo nevrottransmitter dopamin v bazalne ganglike. Zaradi pomanjkanja dopamina v področju bazalnih ganglijev pride do patološke reorganizacije delovanja bazalnih ganglijev in njihovih povezav z možgansko skorjo. Posledica so motorični simptomi PB.

2 KLINIČNA SLIKA PB

Bolezen začne praviloma na eni strani telesa in se kasneje razširi še na drugo stran, vendar asimetrična prizadetost vedno ostane. Bolnik sprva opazi okornost in nespretnost v eni, najpogosteje zgornji, okončini. Gibi postanejo počasni (bradicineza) in jih izvaja v manjšem obsegu (hipokinesia).

POVZETEK

Parkinsonova bolezen je progresiva nevrodegenerativna bolezen, za katero je značilen propad dopaminergičnih nevronov. Posledica je pomanjkanje dopamina v možganih, ki je potreben za normalno delovanje bazalnih ganglijev. Pulzna terapija z levodopą in napredovanje bolezni vodi do nastanka motoričnih komplikacij v napredovali fazi bolezni. Zaviranje nastanka in lajšanje motoričnih komplikacij Parkinsonove bolezni zahteva poznavanje patogeneze motoričnih komplikacij in kompleksno obravnavo že od začetka zdravljenja bolezni. Prispevek prikazuje osnovne principe zdravljenja Parkinsonove bolezni.

KLJUČNE BESEDE:

levodopa, dopaminski agonisti, inhibitorji COMT, inhibitorji MAO-B, motorične komplikacije

ABSTRACT

Parkinson's disease is a progressive neurodegenerative disorder, which is characterized by the progressive loss of dopaminergic neurons. The result is a lack of dopamine in the brain, which is necessary for the normal functioning of the basal ganglia. Pulsatile therapy with levodopa and progression of the disease leads to the formation of motor complications in the advanced stages of the disease. Slowing down the formation and mitigation of motor complications requires knowledge of the pathogenesis of motor complications and complex treatment approach since the beginning of the disease. This article presents the basic principles of the treatment of Parkinson's disease.

KEY WORDS:

levodopa, dopamine agonists, COMT inhibitors, MAO-B inhibitors, motor complications

neza). Bolnik opazi, da se mu je pisava pomanjšala in postala okorna. Pri veliki večini bolnikov se pojavi tremor v mirovanju. Med aktivnostjo se tremor praviloma umiri zato ni moteč pri hranjenju in dnevnih opravilih. Tudi pri hoji se roka velikokrat trese. Če poskusimo prizadeto okončino pasivno pokrčiti in iztegniti v komolcu ali v zapestju, začutimo upor (rigor). Če pri tem začutimo še preskakovanje, govorimo o fenomenu zobatega kolesa. Govor bolnika postane tišji in

slabše razumljiv, obrazna mimika pa toga in brezizrazna kakor pri maski. Koža obraza je običajno zamaščena. Sčasoma se razvijeta še sklučena ali nagnjena drža telesa in hoja z drobnimi koraki. Ko bolezen napreduje, ima bolnik občutek, da ga pri hoji vleče naprej (propulzija). Med hojo se lahko pojavijo motorične blokade, ko bolnik obstoji na mestu in ne more nadaljevati s hojo brez zunanje vzpodbude.

Razen motoričnih simptomov, se pri PB pojavlijo tudi nemotorični simptomi. Velikokrat bolniki slabše vohajo, muči jih zaprtje, pojavi se lahko depresivnost. Ponoči se v fazi REM spanja (Rapid Eye Movements), bolniki pogosto odzovejo na vsebino sanj z motorično aktivnostjo, pri tem pa lahko poškodujejo sebe ali druge. K Parkinsonovi bolezni sodijo še avtonomne motnje, kot je ortostatska hipotenzija, ki se kaže s padcem pritiska stoje, zaradi česar lahko bolniki kolabirajo. Pogoste so bolečine v prizadetih okončinah, z napredovanjem bolezni pa se pri polovici bolnikov razvije parkinsonska demenca.

3 LEVODOPA JE OSNOVNO ZDRAVILO ZA ZDRAVLJENJE PB

Osnovni vzrok PB je pomanjkanje dopamina v možganih, ki ga je potrebno nadomestiti. Ker dopamin ne prehaja skozi hemato-encefalno bariero (HEB), v zdravljenju uporabljamo njegov prekurzor levodopa. Levodopa je najučinkovitejše zdravilo za PB in zlati standard terapije (1). Levodopa prehaja v možgane, kjer se s pomočjo encima dopa-dekarboksilaze pretvori v dopamin. Istočasna uporaba perifernih inhibitorjev dopa-dekarboksilaze (karbidopa ali benserazid), ki ne prehajajo HEB in so standardna kombinacija v tabletah z levodopo, zmanjša v krvi pretvorbo levodope v dopamin. S tem je omogočena zadostna in učinkovita dostava levodope v možgane, ki se nato pretvori v dopamin. Dopamin se uskladišči v preostalih živčnih celicah substance nigre, obenem pa direktno vpliva na dopaminske receptorje v bazalnih ganglijih. Na ta način dosežemo na začetku zdravljenja skoraj popolno izboljšanje motoričnih simptomov. Takšno izboljšanje lahko traja nekaj let. Bolniki levodopo praviloma odlično prenašajo. Možni neželeni učinki so slabost, bruhanje, ortostatska hipotenzija, zaspanost, zmedenost in halucinacije. Zaradi napredovanja bolezni in pulzne stimulacije dopaminskih receptorjev pride sčasoma, pri 50 % bolnikov že po petih letih zdravljenja, do razvoja motoričnih komplikacij (2).

4 RAZVOJ MOTORIČNIH KOMPLIKACIJ OB ZDRAVLJENJU Z LEVODOPO

Ker ima vnešena levodopa zelo kratek razpolovni čas, jo je treba jemati večkrat na dan. To se odraža v pulznem narraščanju in padanju koncentracije levodope v krvi in posledično dopamina v možganih. Pulzno delovanje na dopaminske receptorje pa ni fiziološko. Zaradi nadaljnje propadanja dopaminskih nevronov v substanci nigri in pulznega učinkovanja dopamina na dopaminske receptorje v možganih, se čez nekaj let razvijejo motorične komplikacije. Kažejo se v skrajšanem delovanju levodope med posameznimi odmerki zaužitega zdravila. Zato prihaja po zaužitju tablete levodope sprva do dobrega učinka na gibljivost, ki nato pojenja še pred naslednjim zaužitjem odmerka zdravila. Ko je bolnik v fazi dobre gibljivosti, govorimo o fazi 'vklopa', ko učinek levodope popusti, pa o fazi 'izklopa'. Taka nihanja imenujemo motorične fluktuacije. Do izklopov prihaja zaradi izrazitega propada dopaminergičnih nevronov. Ti niso več sposobni uskladiščiti vnesenega dopamina in ga nato še naprej enakomerno sproščati v bazalne ganglike, ko koncentracija levodope v krvi in posledično dopamina v možganih pada. Motorična komplikacija je tudi pojav nehotenih, prekomernih gibov ali diskinezij. Zaradi pulznega učinkovanja dopamina v možganih pride z leti do povečane občutljivosti bazalnih ganglijev na dopamin. Kaže se z nekoordiniranimi in prevlivajočimi oziroma horeatičnimi gibi telesa in okončin, ki kasneje zajamejo celotno fazo vklopa. Faza diskinezij oziroma horeatičnih zgibkov, kjer gre za prekomerno in nehoteno gibanje, predstavlja dejansko popolno nasprotje upočasnjenosti in okornosti, ki jo sprva opažamo pri nezdravljeni Parkinsonovi bolezni. Bolnik je nazadnje samo še prekomerno gibljiv in poplesavojoč, ko je dopamina v možganih dovolj, ali okoren in tresoč, ko je dopamina v možganih premalo. Normalne gibljivosti ni več.

5 ODLAŠANJE NASTANKA IN BLAŽENJE MOTORIČNIH KOMPLIKACIJ

Dopaminski agonisti

Da bi se izognili kratkotrajnemu in pulzirajočemu delovanju levodope, uporabljamo zdravila, ki imajo daljši razpolovni čas kot levodopa. To so dopaminski agonisti (npr. pramipexol, ropinirol, rotigotin), s katerimi lahko začnemo zdraviti



začetno PB (3,4) ali jih kasneje dodajamo levodopi (5,6,7,8). Če začnemo zdravljenje z dopaminskimi agonisti, lahko preložimo zdravljenje z levodopo in na ta način odložimo razvoj motoričnih komplikacij povezanih z levodopo. Žal dopaminski agonisti dolgoročno niso dovolj učinkoviti. Po petih letih zdravljenja je le še petina bolnikov na monoterapiji z dopaminskimi agonisti (9,10,11). Tudi neželeni učiniki so pogosteješi kot pri levodopi, zato jih praviloma uporabljamo kot začetno zdravilo pri mlajših bolnikih. Razen edemov, slabosti, nespečnosti, halucinacij, motenj spanja, blodnjavosti, se lahko pojavijo še motnje kontrole impulzov. Kažejo se z nagnjenostjo k prenajedanju, hazardiranju ali hiperseksualnosti.

V primeru, da smo začeli zdraviti PB z levodopo, lahko kasneje še vedno dodamo dopaminske agoniste. To omogoči uporabo nižjih odmerkov levodope, kar ponovno zmanjša pulzno stimulacijo dopaminskih receptorjev in upočasni razvoj motoričnih komplikacij. Ko pride pri zdravljenju z levodopo do motoričnih fluktuacij, dodamo dopaminske agoniste za vzdrževanje stimulacije dopaminskih receptorjev v času, ko koncentracija levodope v krvi in posledično dopamina v možganih pade. Na ta način preprečimo ali ublažimo faze 'izklopa'.

Inhibitorji COMT (catehol-O-metil-transferaze)

Da bi ob nastanku motoričnih fluktuacij podaljšali razpolovni čas levodope, in s tem fazo 'vklopa', uporabljamo še druge zaviralce encimov, ki v krvi razgrajujejo levodope. Ob že omenjenih inhibitorjih dopaminske dekarboksilaze, uporabljamo pri zdravljenju z levodopo še inhibitorje encima catehol-O-metil-transferaze (entakapon in tolkapon) (12). Ta encim prav tako razgraje levodope v krvi. Ker tolkapon nosi nevarnost jeterne okvare, se danes uporablja redko. Potrebne so redne kontrole jeternih encimov. Entakapon, ki obstaja samostojno ali združen v eni tabletti v kombinaciji s karbodopo in levodopo, povzroča pri približno 5% bolnikov gastrointestinalne motnje v obliki diarej.

Inhibitorji MAO-B (mono-amino-oksidaze-B)

Inhibitorji razgradnje dopamina v samih možganih, so inhibitorji encima mono-amino-oksidaze-B (rasagilin in selegilin). V zelo zgodnjih fazah bolezni lahko uporabimo rasagilin tudi v obliki monoterapije (13,14). Na ta način omogočimo boljšo izrabo preostalega dopamina, ki se še tvori v možganih. V napredovali fazah bolezni, ko se pojavijo motorične fluktuacije, pa z rasagilinom in selegilinom preprečujemo razgradnjo dopamina, ki se pretvarja iz levodope v možganih in tako podaljšujemo njegov učinek na dopaminske receptorje (15,16).

6 DRUGA POMOŽNA ZDRAVILA

Obstajajo še nekatera druga pomožna zdravila, ki delujejo na druge nevrotransmitterske sisteme, pomembne za kontrolo gibanja, to so npr. amantadin (deluje na glutamatne receptorje in zmanjša diskinezije) (17,18) in antiholinergična zdravila, npr. biperiden (deluje na nikotinske receptorje in vpliva na zmanjšanje tremorja) (19,20), vendar se zaradi neugodnih učinkov na kognitivne sposobnosti redkeje uporabljajo.

7 NAPREDNO ZDRAVLJENJE MOTORIČNIH KOMPLIKACIJ PB

Ko terapija s tabletami več ne pomaga, imamo dodatno možnost zdravljenja s črpalkami ali z globoko električno stimulacijo bazalnih ganglijev (21). Oba načina zdravljenja sta dostopna slovenskim bolnikom.

S pomočjo črpalk enakomerno dovajamo zdravila, ki delujejo na dopaminske receptorje. Na ta način preprečimo pulzno stimulacijo receptorjev, kar ima za posledico zmanjšanje diskinezij in motoričnih fluktuacij. Uporabljamo črpalke z apomorfinom, ki ga dovajamo podkožno. Apomorfina sodi v skupino dopaminskih agonistov. Takšno zdravljenje ni brez komplikacij, saj se na mestu vbodov velikokrat razvijejo podkožne zatrline. Ob tem je potrebno velikokrat nadaljevati sočasno zdravljenje z levodopo, zato motorične komplikacije le deloma omilimo. Drug način zdravljenja s črpalko predstavlja kontinuirano dovajanje levodope po cevki skozi trebušno steno v zgornji del tankega čревa, kjer se levodopa absorbera ((Duodopa)). Tako vzdržujemo enakomeren nivo levodope v krvi in posledično dopamina v možganih. Z optimalno nastavitevjo pretoka dosežemo, da dopamina ni preveč, s čemer zmanjšamo diskinezije, in ne premalo, s čemer preprečujemo motorične izklope. Tudi tukaj ne gre brez komplikacij, ki so praviloma posledica mehanične narave zaradi okvare delovanja črpalke ali zapletov s cevko po kateri dovajamo levodopo.

Predvsem pri mlajših bolnikih z napredovalo Parkinsonovo boleznijo se lahko odločimo za zdravljenje z globoko možgansko stimulacijo. Z nevrokirurškim stereotaktičnim posegom uvedemo elektrode v področje bazalnih ganglijev in jih priključimo na električni stimulator, ki ga vsadimo pod-

8 ZDRAVLJENJE NE-MOTORIČNIH SIMPTOMOV PB

Ne-motorične simptome Parkinsonove bolezni zdravimo simptomatsko (22). Depresijo z antidepresivi, čeprav imajo tudi levodopa in dopamniski agonisti antidepresivni učinek. Demenco in vidne halucinacije omilimo z antidementivimi, predvsem z inhibitorji acetil-holin esteraze (rivastigmin). Na motnje spanja v REM fazì deluje ugodno klonazepam. Veliokrat je problematično zaprtje, zato predpisujemo odvajala in svetujemo balastno hrano. Pomembno je, da levodope ne jemljemo sočasno z beljakovinsko hrano, ker pride do kompeticije med aminokislinami in levodopo pri prehodu iz črevesa v krvni obtok. To postane problematično predvsem pri napredovali bolezni. Če diskinezije niso prehude, je najbolje jemati tablete z levodopo na tešče, predvsem prvi jutranji odmerek.

9 LITERATURA

- Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. *Mov Disord* 2002; 17: S1–166.
- Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinésias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord* 2001; 16: 448–58.
- Shannon KM, Bennett JP, Friedman JH. Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. The Pramipexole Study Group. *Neurology* 1997; 49: 724-8.
- Adler CH, Sethi KD, Hauser RA et al for the Ropinirole Study Group. Ropinirole for the treatment of early Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 49: 393–9.
- Pinter MM, Pogarell O, Oertel WH. Efficacy, safety, and tolerance of the non-ergoline dopamine agonist pramipexole in the treatment of advanced Parkinson's disease: a double-blind, placebo controlled, randomized, multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 436-41.
- Pogarell O, Gasser T, van Hiltten JJ, et al. Pramipexole in patients with Parkinson's disease and marked drug resistant tremor: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicentre trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 713–20.
- Moller JC, Oertel WH, Koster J, Pezzoli G, Provinciali L. Long-term efficacy and safety of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results from a European multicenter trial. *Mov Disord* 2005; 20: 602-10.
- Mizuno Y, Abe T, Hasegawa K, et al. Ropinirole is effective on motor function when used as an adjunct to levodopa in Parkinson's disease: STRONG study. *Mov Disord* 2007; 22: 1860-5.
- Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 1931-8.
- Parkinson's Disease Study Group. Long-term effect of initiating pramipexole vs levodopa in early Parkinson disease. *Arch Neurol* 2009; 66: 563-70.
- Hauser RA, Rascol O, Korczyn AD, et al. Ten-year follow -up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Mov Disord* 2007; 22: 2409-17.
- Schrag A. Entacapone in the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2005; 4: 366-70.
- Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease. The TEMPO study. *Arch Neurol* 2002; 59: 1937–43.
- Olanow CW, Rascol O, Hauser R, et al., Adagio Study Investigators. A double-blind, delayed start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 1268-78.
- Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations. *Arch Neurol* 2005; 62: 241–248.
- Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily study): A randomised, double-blind, parallelgroup trial. *Lancet* 2005; 365: 947–954.
- Savery F. Amantadine and a fixed combination of levodopa and carbidopa in the treatment of Parkinson's disease. *Dis Nerv Syst* 1971; 38: 605–8.
- Fehling C. The effect of adding amantadine to optimum levodopa dosage in Parkinson's syndrome. *Acta Neurol Scand* 1973; 49: 245-51.
- Schrag A, Schelosky L, Scholz U, Poewe W. Reduction of parkinsonian signs in patients with Parkinson's disease by dopaminergic versus anticholinergic single-dose challenges. *Mov Disord* 1999; 14: 252–5.
- Katzschlager R, Sampaio C, Costa J, Lees A. Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 3: CD003735
- Volkmann J, Albanese A, Antonini A, et al. Selecting deep brain stimulation or infusion therapies in advanced Parkinson's disease: an evidence-based review. *J Neurol*. 2013; 260: 2701-14.
- Seppi K, Weintraub D, Coelho M et al. The Movement Disorder Society Evidence- Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; Suppl 3: S42-80.

NEVROLOŠKI BOLNIKI IN TEŽAVE ZARADI DROBLJENJA TABLET

NEUROLOGICAL PATIENTS AND DIFFICULTIES BECAUSE OF CRUSHING TABLETS

AVTOR / AUTHOR:

Sašo Kovačič, mag. farm.

Univerzitetni klinični center Maribor,
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: saso.kovacic.14@gmail.com

1 UVOD

Posledic spremenjanja farmacevtske oblike (FO) se je potrebno zavedati. Spremembe FO lahko privedejo do sprememb v biološki uporabnosti ali stabilnosti učinkovine,

POVZETEK

Težave pri požiranju so pogost problem pri starejših in nevroloških bolnikih, zato se pri slednjih terapija bolj pogosto drobi kot pri drugi populaciji. Spremembe farmacevtske oblike lahko privedejo do sprememb v biološki uporabnosti ali stabilnosti učinkovine, lahko se pojavijo iritacije na mestu kontakta s kožo ali sluznico. Ustrezno ukrepanje farmačeta lahko zmanjša tveganje za pojav neželenih učinkov oziroma izostanek kliničnega učinka.

KLJUČNE BESEDE:

neurološki bolnik, disfagija, drobljenje terapije, neželeni učinki zdravil

ABSTRACT

Swallowing difficulties are a common problem in the elderly and neurologic patients. Thus, in this population, medications often need to be crushed to overcome dysphagia. Changes in the pharmaceutical formulation can lead to changes in drug bioavailability or stability. Irritation at the site of contact can also occur. Pharmacists intervention can reduce the risk of side effects or lack of clinical effect in this setting.

KEY WORDS:

neurologic patient, dysphagia, crushing therapy, adverse drug reactions



lahko se pojavijo iritacije na mestu kontakta s kožo ali sluznico, prav tako pa bolnike lahko zmoti neprijeten okus spremenjenega zdravila. Največkrat je razlog za spremembo FO ta, da primerenega odmerka ali oblike ni na tržišču. S temi težavami se pogosto srečujejo otroci in bolniki z nezmožnostjo požiranja oziroma bolniki z nazogastročno sondijo (NGS), pri katerih je potrebno zdravilo, katerega FO se ne sme spremenjati, nadomestiti z zdravilom v drugi FO ali ga zamenjati s terapevtsko alternativo. Redno prejemanje terapije v ustreznih odmerkih in v ustrezni obliki je še posebej pomembno pri nevroloških bolnikih, kjer vsaka sprememba v absorpciji lahko pomeni izgubo nadzora nad simptomatiko ali predoziranje bolnika.

2 POŽIRANJE

Požiranje vključuje hotene in refleksne dejavnosti, ki vključujejo 26 parov mišic in 5 možganskih živcev, zato sodi med zapletene fiziološke procese. Pri procesu je potrebno usklajeno delovanje ust, žrela, grla in požiralnika (1,2). V prvi fazi požiranja se hrana oblikuje v bolus. Prežvečena hrana se prenese iz ustne votline v orofarinks, kjer hrano jezik potisne naprej do žrela. Do te stopnje je požiranje hoteno, saj je premikanje ustnic in jezika pod zavestno kontrolo. Sledi ezofagealna faza, ki je povsem refleksna, pri čemer se zapredihalna pot in zatesni nosna votlina, hrana potuje s peristaltičnim valom po požiralniku do želodca (3,4).

Pri motnjah v požiranju govorimo o disfagiji. Posamezna faza požiranja je lahko v celoti ali samo delno motena. Vzroki za nastanek teh motenj so lahko:

- nevrološki
- strukturni
- psihološki
- iatrogeni

Kadar imajo bolniki težave v procesu kontrole požiranja, govorimo o nevrološki disfagiji. Motena je mišična kontrola, predvsem hitrost in koordinacija gibov. Omenjene težave so pogoste pri bolnikih po preživelem cerebrovaskularnem insultu (CVI), pri Parkinsonovi bolezni, multipli sklerozi, demenci itd. Zaradi težav pri žvečenju in pri začetku požiranja pri hranjenju s trdno hrano, lahko v skrajnem primeru to privede do aspiracije. Druge težave, ki jih bolniki z disfagijo še pogosto doživljajo, so (4):

- težave ali boleče žvečenje ali požiranje
- suha usta
- kašljanje ali dušenje ob požiranju
- občutek tujka v žrelu
- ponavljajoče se okužbe pljuč in prsnega koša
- regurgitacija
- slinjenje

3 DROBLJENJE ZDRAVIL

Ne samo nevrološki bolniki, tudi drugi bolniki se v sklopu zdravljenja srečajo s situacijo, ko je potrebno deljenje/dro-

bljenje tablet, odpiranje kapsul, peroralna aplikacija zdravila, ki je namenjeno i.v. aplikaciji, ipd. Pri veliko zdravilih to ne predstavlja težave, v nekaterih primerih pa pri nepravilnem rokovaju z zdravili lahko ogrozimo bolnikovo zdravje, kot tudi zdravje osebe, ki skrbi za pripravo in/ali aplikacijo zdravila. Študija iz leta 2006, ki so jo delali v Nemčiji na primarni zdravstveni ravni in je vključevala 59 splošnih zdravnikov, je pokazala, da se 24,1% vseh predpisanih tablet deli, od tega jih je bilo 8,7 % brez razdelilne zareze, 3,8 % pa se jih glede na Povzetek glavnih značilnostih zdravil (SmPC) sploh ne bi smelo deliti (5).

Glavni razlogi zakaj je tablete potrebno deliti so:

- Večja fleksibilnost odmerjanja, ki je koristna pri individualnih razlikah bolnikov. Sem sodi predvsem pediatrična in geriatrična populacija (6).
- Uporaba zdravil za neregistrirane indikacije (angl. off label use) (6).
- Deljenje velikih tablet za lažje požiranje (7).
- Cenejša terapija zaradi velike razlike v cenah glede na odmerek (8).

Razlog za drobljenje ali odpiranje kapsul pa je predvsem nezmožnost požiranja pri bolnikih z disfagijo ali vstavljeni NGS.

4 FARMACEVTSKE OBLIKE

4.1 FARMACEVTSKE OBLIKE S PODALJŠANIM SPROŠČANJEM

Tablete in kapsule so najbolj pogoste farmacevtske oblike na tržišču in posledično so najpogostejše FO, katere se drobjajo ali razaplajo v vsakodnevni praksi. Neobložene FO ali oblike s takojšnjim sproščanjem običajno ne predstavljajo povečanega tveganja za bolnika, izjema je seveda, v kolikor učinkovina ni stabilna na svetlobi ali predstavlja tveganje ali toksični učinek na okolje ali tistega, ki rukuje z zdravilom. FO, pri katerih je potrebna večja pozornost, so FO s podaljšanim ali zakasnjenim sproščanjem. FO s podaljšanim sproščanjem učinkovino sproščajo čez daljše časovno obdobje, običajno 12 ali 24 ur. Za doseganje podaljšanega sproščanja se uporablajo različne tehnologije, s katerimi se doseže enakomerna plazemska koncentracija učinkovine. Za lažje razlikovanje med oblikami s takojšnjim sproščanjem in oblikami s podaljšanim sproščanjem, slednje običajno v lastniškem imenu vsebujejo oznake kot so: XL, XR, CR, SR,



ER, OROS itd. Drobiljenje take FO predstavlja glavno tveganje, da bolnik prejme bolus odmerek učinkovine, namesto da bi se slednja sproščala čez daljše časovno obdobje. To lahko vodi v toksičnost ali pojav neželenih učinkov. Ker je celotna učinkovina iz FO sproščena takoj in je takoj podvržena predsistemskemu metabolizmu, je pred novim odmerkom zdravila bolnik lahko predoziran. Predvideva se, da so neželeni stranski učinki ena izmed petih najpogostejših nevarnosti za starejše bolnike (poleg srčnega popuščanja, pnevmonije, hipertenzije in raka doj). 95 % neželenih stranskih učinkov je v tem primeru predvidljivih in zato v veliki meri tudi prepričljivih (9).

4.2 FARMACEVTSKE OBLIKE Z ZAKASNJENIM SPROŠČANJEM

Farmacevtske oblike z zakasnjenim sproščanjem oz. gastrorazistentne FO so obstojne pri nizkem pH v želodcu, tako se učinkovina prične sproščati pri bolj bazičnih pogojih v tankem črevesju. Razlogi za uporabo gastrorezistentne FO so predvsem:

- Neobstojnost učinkovine pri nizkih pH-jih (npr.: eritromicin, omeprazol)
- preprečitev iritacije ali poškodbe želodčne stene (acetilsalicilna kislina, diklofenak, glukokortikoidi)
- tarčno mesto učinkovine v spodnjem delu gastrointestinalnega trakta (sulfasalazin pri Chronovi bolezni)

V primeru drobljenja ali deljenja takih tablet ali kapsul, posledično ne pride do učinka ali pride do draženja in poškodb želodčne stene.

4.3 OSTALE FARMACEVTSKE OBLIKE

FO, pri katerih se drobljenje prav tako odsvetuje, so sublingvalne in bukalne oblike. Pri omenjenih oblikah je absorpcija hitra in obsežna, učinkovina pa ni podvržena predsistemskemu metabolizmu. Zato drobljenje omenjene FO privede do spremembe v farmakokinetiki in biološki uporabnosti, spremeniti se običajni klinični učinek. Potrebno pa je poudariti, da se v praksi drobljenje sublingualnih ali bukalnih oblik dogaja zelo redko.

5 DROBLJENJE FARMACEVTSKIH OBLIK PRI NEVROLOŠKIH BOLNIKIH

Nekompliantnost bolnika pri zdravljenju z zdravili je ena izmed glavnih težav pri psihiatričnih in nevroloških bolnikih.

Ocenjuje se, da je nekompliantnost pri omenjenih bolnikih med 20 – 50 %, pri bolnikih s shizofrenijo pa celo 70-80 % (10). Za izboljšanje compliance pri bolnikih z resnimi psihološkimi obolenji medicinsko osebje ali družinski člani posegajo po metodi skrivanja zdravil v hrano ali pijačo ali pa je aplikacijo potrebno izvesti po nazogastrični sondi. Zato je potrebno drobljenje zdravil, odpiranje kapsul oziroma uporaba zdravil v tekoči obliki (11). Študija, ki so jo izvedli v južni Avstraliji in je zajela več domov za starejše občane, je pokazala, da je pri 92 % bolnikov, katerim se terapija drobi, prisotno vsaj eno zdravilo, katerega se ne bi smelo drobiti. Med njimi je največ zdravil, ki vsebujejo levodopo, acetilsalicilno kislino, karbamazepin, fenitoin ipd. Pogosto so drobili več zdravil skupaj v eni terilnici, v 59 % pa pripomočkov za drobljenje (terilnica, pestilo, ipd.) niso očistili med posamezno uporabo. Manjšemu odstotku bolnikov s težavami pri požiranju so uprašena zdravila vmešali v hrano, običajno v pasirano sadje. Le 16 % bolnikov s težavami pri požiranju je zraven svoje terapije prejelo tudi tekočino, medtem ko so bolniki, ki svoja zdravila prejemajo nezdrobljena, zraven v 99% pili tudi tekočino (12). V študiji v Nemčiji, ki je bila izvedena na primarni zdravstveni ravni, je skoraj vsak drugi ambulantni bolnik v terapiji prejemal eno zdravilo, ki se ga deli. Od tega je bilo 1% zdravil takih, ki se ne smejo deliti ali drobiti. Posledično je 3% takih bolnikov, pri katerih lahko pride do zmanjšanega učinka terapije, oziroma slednji lahko celo izostane (13). Samo deljenje tablet velja kot manj problematično, vendar tudi tukaj obstajajo tveganja. Pri deljenju na četrtine, se lahko izgubi do 24 % učinkovine, kar predstavlja že nezanemarljiv del, ki zmanjša bioekvalenco pod dovoljenih 20 % (14). Pogosto se nepravilno deljene tablete tudi zavrijejo, v študiji v ZDA se je zavrglo 9% zdravil, ki so se delila na roko (15).

6 PREDSTAVITEV IZBRANIH SKUPIN ZDRAVIL

6.1 LEVODOPA

Levodopa ima relativno majhno biološko uporabnost, ki je med 15-33%. Do dodatnega poslabšanja absorpcije lahko pride ob jemanju zdravila ob obrokih, ki vsebujejo veliko neutralnih aminokislin (16). Slednja interakcija je večkrat opisana tudi v literaturi. Poznan je primer 77 letnega moškega, ki je bil hospitaliziran zaradi hemoragične možganske kapi. V intenzivni enoti je preko peroralne gastrične sonde prejemal enteralno prehrano v odmerku 1,4 g/kg

proteinov na dan. Zaradi Parkinsonove bolezni je imel v terapiji tablete s takojšnjim sproščanjem levodopa/karbidopa 100/25 mg, in sicer 1,5 tablete 4 krat na dan, entakapon 200 mg 4 krat na dan in pramipeksol 1,5 mg 3 krat na dan. Terapija se je tekom hospitalizacije nadaljevala, razlika je bila le ta, da se je terapija drobila in aplicirala preko sonde. Bolnik je hitro razvil resno rigidnost. Šele po zmanjšanju odmerka enteralne prehrane na 0,9 g/kg na dan so spremenili tudi aplikacijo enteralne prehrane v bolus, pri čemer je levodopo dobil med bolusi. Po prilagoditvi je pri bolniku hitro prišlo do izboljšanja simptomatike (17).

Drugi primer je opis komorbidnega 63 letnega moškega, ki je bil hospitaliziran v intezivni enoti zaradi politravme in je razvil nevroleptičnemu malignemu sindromu podobne simptome. Bolnik je v terapiji prejemal levodopo/karbidopo 100/25 mg 1,5 tablete 4 krat na dan, pramipeksol in entakapon. Po vstaviti NGS se mu je terapija drobila. Postoperativno so pri bolniku uvedli enteralno prehrano preko NGS v odmerku 0,88 g/kg na dan na bazi proteinov, zaradi boljše glikemične kontrole so odmerek proteinov povišali na 1,8 g/kg na dan. To je privelo do zmanjšanja absorpcije levodope in posledično do izrazitega poslabšanja mentalnega stanja bolnika, ponovne potrebe po intubaciji in do nevroleptičnemu malignemu sindromu podobnih simptomov: razvil je povišano temperaturo ($40,5^{\circ}\text{C}$), levkocitozo, povišano serumsko kreatinin kinazo (CK) in akutno ledvično odpoved. Odmerek enteralne prehrane so znižali na 1g/kg na dan in v terapijo dodali bromokriptin 5 mg 3 krat na dan. V naslednjih 24 urah se je mentalno stanje bolnika izboljšalo, temperatura in CK se je znižala (18).

6.2 ACETILSALICILNA KISLINA

Veliko nevroloških bolnikov prejema preventivno terapijo z acetilsalicilno kislino v odmerku 100 – 300 mg v gastrorezistentni obliki. Poleg sistemskoga delovanja na sintezo prostaglandinov acetilsalicilna kislina sluznico draži tudi lokalno, FO v taki obliki pa ščiti pred iritacijo in manjšimi poškodbami GIT, zato se drobljenje odsvetuje (20). Kljub temu smernice Clinical Guidelines for Acute Myocardial Infarction narekujejo, da se mora po AMI tableta acetilsalicilne kisline zgristi za hitrejo absorpcijo, tudi aplikacija po NGS se pri bolnikih po koronarni arterijski graft operaciji priporoča (21).

6.3 ZAVIRALCI PROTONSKE ČRPALKE (ZPČ)

Ob drobljenju in aplikaciji po NGS se gastrorezistentna obloga ZPČ poškoduje, zaradi česar se njihova biološka

uporabnost zmanjša, glede na študijo s pantoprazolom za 25 % (22). Težavam se izognemo z uporabo ZPČ, ki so na voljo v oblikih kapsul z gastrorezistentnimi peletami ali granulami (npr. esomeprazol), ki jih lahko suspendiramo v vodi in apliciramo po NGS v obdobju 30 minut (23). Obstajajo dokazi, da je gastrorezistentne granule ZPČ mogoče suspendirati tudi v jabolčnem soku in se pri tem biološka uporabnost učinkovine obdrži (24). Prav tako so na razpolago galenski pripravki iz ranitidina v obliku peroralne raztopine, ki jo je mogoče aplicirati pri bolnikih z disfagijo ali NGS (23).

6.4 DULOKSETIN V OBLIKI GASTROREZISTENZNIH KAPSUL

Duloksetin je nestabilen pri nizkih pH-jih, zato so na tržišču le gastrorezistentne oblike zdravila. Gastrorezistentna oblika onemogoča sproščanje učinkovine pri pH-jih nižjih od 5,5, se pa zato učinkovina v velikem obsegu sprosti in absorbira v tankem črevesju. Biološka uporabnost učinkovine je glede na študije v povprečju med 30-43% (25, 26). Zaradi FO se kapsule ne bi smele odpirati, enako se odsvetuje mešanje s hrano in s tekočino. Kljub temu je raziskava pokazala, da se gastrorezistentne pelete, pod pogojem, da se ne poškodujejo, lahko zmešajo z jabolčnim sokom in se biološka uporabnost zdravila ohrani (27).

7 ZAKLJUČEK

Tako iz varnostnih, kakor tudi iz praktičnih razlogov, se je drobljenju terapije priporočljivo izogibati. V kolikor se drobljenju ni mogoče izogniti je nujno, da je pri dajanju ali predpisovanju terapije vključen tudi farmacevt. Zaradi poznavanja farmakodinamike in farmakokinetike zdravilne učinkovine in različnih FO lahko farmacevt pomembno prispeva k zmanjševanju pojava neželenih učinkov, izostanka kliničnega učinka in zmanjša tveganje za kontaminacijo osebja, ki zdravilo aplicira. Zaradi polifarmakoterapije in pogostejših težav s požiranjem so bolj ogroženi predvsem starostniki, sploh pa oskrbovanci domov starejših občanov.

8 LITERATURA

1. Matsuo K, Palmer JB. Anatomy and Physiology of Feeding and Swallowing – Normal and Abnormal. Pridobljeno 24.1.2014 s spletnne strani: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2597750/>
2. Perlman AL, Schulze-Delrieu K. Deglutition and its disorders. ZDA; Singular Publishing Group.
3. Hočvar Boltežar, I. Fiziologija in patologija glasu ter izbrana poglavja iz patologije govora. Pedagoška fakulteta Anatomy and Physiology of Feeding and Swallowing – Normal and Abnormal, Ljubljana, 2008: 11-37.
4. Palmer JB, Drennan JC, Baba M. Evaluation and Treatment of Swallowing Impairments. Am Fam Physician. 2000; 61: 2453-2462.
5. Quinzler R, Gasse C, Schneider A, et al. The frequency of inappropriate tablet splitting in primary care. Eur J Clin Pharmacol. 2006; 62: 1065-1073.
6. Van Santen E, Barends DM, Frijlink HW (2002) Breaking of scored tablets: a review. Eur J Pharm Biopharm 53:139–145.
7. Cohen JS (1999) Ways to minimize adverse drug reactions. Individualized doses and common sense are key. Postgrad Med 106:163–172
8. Stafford RS, Radley DC (2003) The potential of pill splitting to achieve cost savings. Am J Manag Care 8:706–712
9. Jacox A, Carr DB, Payne R, et al. Management of Cancer Pain. Clinical Practice Guideline No.9. AHCPR Publication No. 94-0592.
10. Gray R, Leese M, Bindman J, et al. Adherence therapy for people with schizophrenia. The British Journal of Psychiatry. 2006: 189;508-514
11. Griffith R. Managing medication compliance. British Journal of Healthcare Management. 2010;16: 402-408.
12. Paradiso LP, Roughhead EE, Gilbert AL, et al. Crushing or altering medications: what's happen residential aged - care facilities? Australasian Journal on Ageing. 2002; 3: 123-127.
13. Quinzler R, Gasse C, Schneider A, et al. The frequency of inappropriate tablet splitting in primary care. Eur J Clin Pharmacol. 200: 62;1065-1073.
14. Biron C, Licznar S, Hansel S, Schved JF. Oral anticoagulant drugs: do not cut tablets in quarters. 1999; Thromb Haemost 82:1201.
15. Fawell NG, Cookson TL, Scranton SS. Relationship between tablet splitting and compliance, drug acquisition cost and patient acceptance. Am J Health-Syst Pharm. 1999; 56:2542-2545
16. Baza podatkov o zdravilih pridobljena 23.12.2014 s spletnne strani: www.cbz.si
17. Cooper MK. Interaction between levodopa and enteral nutrition. Annals of Pharmacotherapy. 2008; 42: 439-442
18. Bonnici A, Ruiner CE, St-Laurent L, et al. An Interaction between Levodopa and Enteral Nutrition Resulting in Neuroleptic Malignant-Like Syndrome and Prolonged ICU Stay. Ann Pharmacother. 2010; 44: 1504-1507.
19. Ferron GM, Ku S, Abell M, et al. Oral bioavailability of pantoprazole suspended in sodium bicarbonate solution. American Journal of Health-System Pharmacy, 2003;13: 1324-1329.
20. Sai Y, Kusaka A, Imanishi K et al. A randomized, quadruple crossover single-blind study on immediate action of chewed and unchewed low-dose acetylsalicylic acid tablets in healthy volunteers. J Pharm Sci, 2011;100:3884-3891.
21. Zafar MU, Farkouh ME, Fuster V, Chesebro JH. Crushed clopidogrel administered via nasogastric tube has faster and greater absorption than oral whole tablets. J Interv Cardiol, 2009;22:385-389.
22. Ferron GM, Ku S, Abell M et al. Oral bioavailability of pantoprazole suspended in sodium bicarbonate solution. Am J Health Syst Pharm. 2003 Jul 1;60(13):1324-9
23. Zhu LL, Zhou Q. Therapeutic concerns when oral medications are administered nasogastrically. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2013; 38: 272–276.
24. Messaoui D, Sautou-Miranda V, Bagel-Boithias S, et al. Comparative study and optimisation of the administration mode of three proton pump inhibitors by nasogastric tube. Int J Pharm. 2005 Aug 11;299(1-2):65-72.
25. Bymaster FP, Lee TC, Knadler MP, et al. The dual transporter inhibitor duloxetine: a review of its preclinical pharmacology, pharmacokinetic profile and clinical results in depression. Curr Pharm Des 2005; 11: 1475-93.
26. Lobo ED, Bergstrom RF, Reddy S, et al. In vitro and in vivo evaluations of cytochrome P450 1A2 interactions with duloxetine. Clin Pharmacokinet. 2008; 47: 191-202.
27. Wells KA, Losin WG. In vitro stability, potency, and dissolution of duloxetine enteric-coated pellets after exposure to applesauce, apple juice, and chocolate pudding. Clin Ther, 2008;30:1300–1308.



OPTIMIZACIJA ZDRAVLJENJA Z ANTIPILEPTIČNI MI ZDRAVILI GLEDE NA NEŽELENE UČINKE ZDRAVIL: KAKO PRISTOPITI

OPTIMIZATION OF ANTIPILEPTIC DRUG PHARMACOTHERAPY RELATED TO ADVERSE DRUG EFFECTS: HOW TO APPROACH

AVTOR / AUTHOR:

Asist. Matej Štuhec, mag. farm., spec.

Oddelek za klinično farmacijo, Psihatrična bolnišnica
Ormož, Ptujska cesta 33, 2270 Ormož

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: matejstuhec@gmail.si

POVZETEK

Pri bolnikih z epilepsijo sta odsotnost epileptičnih napadov in neželenih učinkov zdravil glavna cilja zdravljenja z zdravili. Najbolj varni antiepileptiki so novejši antiepileptiki, a jih je zaradi številnih verjetnih resnih neželenih učinkov potrebno uporabljati zelo predvidno. Ob pojavi hudega neželenega učinka zdravil pri bolniku je potrebno nenadoma ukiniti antiepileptik, ki je najverjetneje povzročil neželeni učinek, in izvesti ustrezno zamenjavo zdravil. Prepoznavanje neželenih učinkov je pogosto negotovo, zato morata zdravnik in klinični farmacevt v zdravljenju bolnika z epilepsijo pretehtati tveganje med resnostjo neželenega učinka in možnostjo ponovitve epileptičnih napadov ob ukinitvi zdravila. V zdravljenju epilepsije se je potrebno izogniti uporabi antiepileptične polifarmakoterapije, saj nimamo jasnih dokazov o superiornosti polifarmakoterapije v primerjavi z monoterapijo. Racionalna farmakoterapija za potrebe posameznega bolnika je ključnega pomena za uspešno in varno zdravljenje epilepsije.

KLJUČNE BESEDE:

antiepileptična zdravila, neželeni učinki zdravil,
klinična farmacija

ABSTRACT

The main goal of pharmacotherapy in patients with seizures is to achieve a seizure-free status without any adverse effects. The safest antiepileptic drugs in patients with epilepsy are the newest antiepileptic drugs, although they have many possible serious adverse effects and therefore should be used in patients with great caution. When a severe adverse effect develops, the suspected causal antiepileptic drug should be immediately withdrawn and an alternative antiepileptic should be prescribed. Since the diagnosis of adverse effects is often tentative, the physician and clinical pharmacist treating a patient with epilepsy, must weigh the risk of developing these potential problems against the possibility of relapse of the epileptic seizures, should the medication be discontinued. In the treatment of epilepsy, it is necessary to avoid antiepileptic polypharmacy, because clinical proof, that antiepileptic polypharmacy is superior to monotherapy, is not yet



available. Rational pharmacotherapy to the needs of the individual patient is essential for the successful and safety management of epilepsy.

KEY WORDS:

Antiepileptic Drugs, Adverse Drug Effects, Clinical Pharmacy

1 UVOD

Epilepsija je pogosta nevrološka motnja, ki prizadene 1 % celotne svetovne populacije. Trenutno ima aktivno obliko epilepsije približno od 5 do 10 oseb na tisoč oseb, aktivna epilepsija je definirana kot epilepsija, pri kateri se je v zadnjih petih letih pojavi vsaj en epileptični napad (1). Epilepsija je kronična motnja, pri kateri se zaradi nenadne nepravilne dejavnosti možganskih neuronov spontano in brez neposrednega vzroka pojavljajo epileptični napadi. Diagnoza epilepsije temelji na pogostosti in vzroku napadov. Definirana je kot dvoje ali več epileptičnih napadov, med katerima poteče več kot en dan, brez jasnega vzroka, pri čemer je epileptični napad definiran s pomočjo začasnih znakov in simptomov. Posledično samo en epileptični napad ne pomeni epilepsije, saj je za motnjo značilno, da se epileptični napadi ponavljajo. Posamični epileptični napad je manifestacija epileptične aktivnosti nevronov v možganih, ki pogosto preneha sama od sebe (2). Epileptične napade razdelimo v osnovi na generalizirane, žariščne in neodređljene napade. Najbolj pogosto se srečamo z generaliziranimi napadi (3).

2 ZDRAVLJENJE EPILEPSIJE

Zdravljenje epilepsije vključuje antiepileptike, nevrološke operacije, nevrostimulacijo in nekatere ostale metode, a je v članku opisano samo zdravljenje z zdravili (4). Epilepsijo se zdravi z antiepileptiki, ki vključujejo široko paleto zdravil in imajo različna mesta delovanja. Poglavitni mehanizmi delovanja antiepileptičnih zdravil so: povečano delovanje gama-aminomaslene kisline (skrajšano GABA), inhibicija natrijevih kanalov, inhibicija T-tipa kalcijevih kanalov, inhibi-

cija delovanja glutamata in povečano delovanje kalijevih kanalov. Zaradi kompleksnih mehanizmov in števila antiepileptičnih zdravil, delovanje posameznih antiepileptikov ni tematika članka in je opisana drugje (5). Zdravljenje z antiepileptiki se običajno začne z zdravili ob pojavu drugega napada ali v nekaterih primerih ob prvem napadu (6). Glavni cilji zdravljenja epilepsije so: učinkovit nadzor napadov, optimalna varnost farmakoterapije in sočasno uspešno zdravljenje ostalih prisotnih motenj in/ali bolezni. Zdravljenje z antiepileptiki je učinkovito v smislu učinkovitega nadzora napadov pri približno 70 % primerov (7). Ob neučinkovitosti prvega antiepileptika je drugi antiepileptik učinkovit le v 13 % primerov in ob neuspešnosti drugega antiepileptika je tretji ali kombinacija večih antiepileptikov učinkovita le v 4 % primerov (8).

Pri bolnikih z generaliziranimi napadi je zdravljenje z zdravili uspešno pri 80 % bolnikov, pri bolnikih z žariščnimi napadi pa le 50 % (9). Eden izmed ključnih dejavnikov neuspešnega zdravljenja so ponovni epileptični napadi v prvih šestih mesecih zdravljenja (4). Ob neuspešni monoterapiji se pogosto uporablja antiepileptična polifarmakoterapija (kombinacija dveh ali več antiepileptikov hkrati). Kljub temu da je monoterapija zlati standard zdravljenja, je približno 50 % vseh bolnikov z epilepsijo zdravljenih z antiepileptično polifarmakoterapijo. O varnosti in učinkovitosti antiepileptične polifarmakoterapije je na voljo malo podatkov, a se v praksi pogosto uporablja kombinacija antiepileptikov, ki je sestavljena iz antiepileptikov različnega delovanja (t. i. racionalna polifarmakoterapija) (10). V primerih stabilne epilepsije, uporabe antiepileptikov po poškodbah in ob prisotnosti nekaterih psihiatričnih bolezni in/ali motenj je antiepileptična polifarmakoterapija v večini primerov predpisana neustrezno in lahko vodi v dodatne neželenе učinke, bolj pogoste interakcije med zdravili in večjo neposredno škodo za bolnika ter povečanje stroškov za zdravstveni sistem. Uporaba antiepileptične polifarmakoterapije je pogosta tudi v primerih nepoznavanja interakcij med zdravili in nedoseganja ustreznih terapevtskih koncentracij v plazmi. Posledično je pri dolgotrajnem uspešnem zdravljenju s polifarmakoterapijo vredno razmisliiti o ukinivti določenega antiepileptika in nadaljevati zdravljenje z monoterapijo (11).

Glede na izsledke raziskav je poglavitni vzrok prekinitev antiepileptične terapije pojav neželenih učinkov antiepileptikov in ne uspešna terapija. Posledično je veliko pozornosti potrebno nameniti neželenim učinkom antiepileptikov, kar lahko vodi v izboljšanje zdravljenja (8). K neželenim učin-

kom antiepileptikov prispevajo dodatno neustrezne ali/in ustrezne kombinacije antiepileptikov, ki v večini primerov prinesejo majhen doprinos k učinkovitosti antiepileptične terapije, bistveno pa prispevajo k prekiniti zdravljenja z zdravili (8).

Pri epilepsiji so pogoste sočasno prisotne motnje in/ali bolezni, npr. depresija, anksiozna motnja, nespečnost, demena ... Posledično je v zdravljenju epilepsije potrebno upoštevati morebitne neželene učinke antiepileptikov na stanje drugih motenj in bolezni, kar pogosto predstavlja večjo oviro v zdravljenju epilepsije kot nadzor samih epileptičnih napadov. Primer je sočasno prisotna depresija, katere uspešno zdravljenje več prispeva h kvaliteti življenja bolnikov kot sam nadzor epileptičnih napadov (4, 12).

3 NEŽELENI UČINKI ANTIEPILEPTIKOV

Obstajajo jasni dokazi, da neželeni učinki antiepileptikov pomembno negativno vplivajo na kvaliteto življenja, uspešnost zdravljenja in neredno jemanje zdravil. Večino neželenih učinkov antiepileptikov je reverzibilnih in odvisnih od odmerka. Neželeni učinki antiepileptikov so vzrok neuspešnega zdravljenja v približno 40 % neuspešne terapije in predstavljajo veliko breme za bolnike in zdravstveni sistem. Glede na podobno primerjalno učinkovitost antiepileptikov predstavljata poznavanje potencialnih neželenih učinkov in interakcij med zdravili ključno orodje v zdravljenju z antiepileptiki (13). Iz široke palete neželenih učinkov je posebej težavno kognitivno poslabšanje, predvsem pri zaposlenih bolnikih. Idiosinkratične reakcije (npr. pri lamotriginu ali kar-

Preglednica 1: Neželeni učinki večine antiepileptičnih zdravil in predlagana alternativna terapija (5, 15).

Table 1: Major antiepileptic drugs: Adverse effects and alternative pharmacotherapy (5, 15).

	Antiepileptik	Življenje ogrožajoči neželeni učinek	Ostali pomembni neželeni učinki	Pogoste alternative
1	Etosuksimid	Hepatotoksičnost, lupus, supresija kostnega mozga, psihoza, Stevens-Johnson sindrom	Glavobol, slabost, izpuščaji, želodčne težave	Lamotrigin, valproat
2	Fenitoin	Aplastična anemija, hepatotoksičnost, Stevens-Johnson sindrom, lupus	Ataksija, anoreksija, izpuščaji, slabost, nevropatična dlakavost	Karbamazepin, valproat, okskarbazepin, lamotrigin
3	Fenobarbital	Hepatotoksičnost, Stevens-Johnson sindrom, supresija kostnega mozga	Ataksija, depresija, slabost, hiperaktivnost, sedacija	Karbamazepin, valproat, topiramat, okskarbazepin
4	Gabapentin	Ni znano	Zaspanost, slabost, ataksija, povečanje telesne teže, omotica	Lamotrigin, levetiracetam ali topiramat
5	Karbamazepin	Aplastična anemija, hepatotoksičnost, Stevens-Johnson sindrom, lupus	Slabost, levkopenija, trombocitopenija, hiponatriemija, tiki, izpuščaji, ataksija	Okskarbazepin, valproat, lamotrigin, fenobarbital
6	Lamotrigin	Akutna jetrna odpoved, kožna nekroliza, Stevens-Johnson sindrom (sploh v kombinaciji z valproatom)	Zaspanost, ataksija, slabost, izpuščaji, motnje vida	Valproat, levetiracetam, topiramat
7	Levetiracetam	Ni znano	Zaspanost, vedenjski odkloni, slabost, omotica, glavobol	Lamotrigin, topiramat
8	Okskarbazepin	Stevens-Johnson sindrom	Slabost, glavobol, hiponatriemija, omotica	Valproat, lamotrigin
9	Tiagabin	Zmedenost v govoru	Slabost, glavobol, omotica, utrujenost	Lamotrigin, levetiracetam
10	Topiramat	Zmanjšanje potenja, jetrne okvare	Slabost, glavobol, glavkom, vpliv na kognicijo, zmanjšanje telesne teže	Lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin
11	Valproat	Hepatotoksičnost, trombocitopenija, levkopenija, pankreatitis, hiperamonemija	Slabost, bruhanje, izpadanje las, amenoreja, zaprtje, povečanje telesne teže	Karbamazepin, lamotrigin, levetiracetam



bamazepinu), kot so kožni izpuščaji, in kronični učinki, kot je povečanje telesne teže (npr. pri valproatu), lahko privedejo do obsežnih prekinitev v zdravljenju z antiepileptičnimi zdravili.

Antiepileptiki imajo širok spekter neželenih učinkov, pri čemer bolniki najtežje prenašajo psihiatrične neželene učinke, sledijo kognitivni in somatski neželeni učinki, najlažje pa prenašajo povečanje telesne teže in utrujenost (14). Iz tega sledi, da je potrebno za izboljšanje zdravljenja spremljati neželene učinke antiepileptikov, sploh tiste, ki pomenijo največjo težavo za bolnike. Posledično so v Preglednici 1 navedeni življenje ogrožajoči in ostali pomembni neželeni učinki antiepileptikov, pri čemer so v članku dodatno bolj podrobno opisani psihiatrični (najbolj resni po ocenah bolnikov) in dermatološki (najbolj pogosti) neželeni učinki (5).

4 PSIHIATRIČNI NEŽELENI UČINKI

Številni antiepileptiki lahko izzovejo številne psihiatrične neželene učinke. Glede na pogosto sočasno prisotnost motenj razpoloženja in epilepsije je potrebno pri izbiri antiepileptika upoštevati tudi uspešnost zdravljenja psihiatričnih motenj, saj se nekateri antiepileptiki uporabljajo tudi za zdravljenje bipolarne motnje, rezistentne depresije in shizofrenije. V teh primerih je mogoče s poznanjem antiepileptičnih zdravil in njihovih potencialnih neželenih učinkov izbrati racionalno, učinkovito in varno zdravljenje z zdravili in s tem zmanjšati tveganje za ponovitev akutne epizode psihiatrične motnje (5).

Za sprožitev psihotičnih napadov izstopajo zlasti topiramat, vigabatrin, zonisamid in tiagabin (okoli 2 %). Manjša verjetnost je pri levetiracetamu, gabapentinu in lamotriginu in ostalimi antiepileptiki. Topiramat, barbiturati in vigabatrin izzovejo depresijo v 10 % primerih bolnikov, ki se zdravijo s temi antiepileptiki. Levetiracetam in tiagabin izzoveta depresijo v 4 % primerov, za fenitoin, karbamazepin, pregabalin, gabapentin, okskarbazepin, valproat in lamotrigin je ta verjetnost manj kot 1 % (16). Iz tega sledi, da so barbiturati, topiramat, levetiracetam in vigabatrin manj primerna zdravila pri depresivnih bolnikih, v nasprotju je npr. lamotrigin bolj primerno zdravilo. Posledično je pri sočasnem zdravljenju psihiatričnih motenj in epilepsije potrebno upo-

števati celokupno učinkovitost in potencialne interakcije med zdravili, ki lahko vodijo do resnih neželenih učinkov in/ali poslabšanja osnovne bolezni.

5 DERMATOLOŠKI NEŽELENI UČINKI

Med neželenimi učinki zdravil so najbolj pogosti kožni neželeni učinki (KNUZ), ki se pojavijo pri 2–3 % vseh hospitaliziranih bolnikih. V turški retrospektivni študiji, ki je potekala od 2005 do 2010, so pregledali 2801 podatkov bolnikov. Od 2801 bolnikov je bilo 94 bolnikov (3,3 %) diagnostiranih s KNUZ. Najbolj pogosto se KNUZ pojavljale pri antibiotikih (24,5 %), nesteroidnih antirevmatikih (22,4 %), antiepileptikih (13,8 %), antihipertenzivih (8,50 %), bioloških zdravilih (2,1 %) (17). Večino KNUZ je benignih in enostavnih za zdravljenje.

V kitajski retrospektivni študiji, ki je vključevala 3793 bolnikov z epilepsijo, so avtorji Wang in ostali ugotavljali razširjenost KNUZ za posamezna zdravila. 137/3793 (3,61 %) bolnikov je imelo KNUZ razdeljenih v enajst različnih KNUZ. Največji odstotek KNUZ so avtorji ugotovili pri lamotriginu (11,11 %), okskarbazepinu (8,92 %) in karbamazepinu (3,80 %). Večjo verjetnost za pojav KNUZ so avtorji ugotovili pri ženskah kot pri moških ($OR=1,84$, $p<0,001$). Valproat, levetiracetam in topiramat so bili redko povezani s KNUZ (18). V letu 2008 so avtorji Hirsch in ostali raziskovali navzkrižno občutljivost kožnih izpuščajev med bolniki z antiepileptiki. Največ KNUZ so ugotovili pri karbamazepinu in fenitoinu. Pri 14,8 % bolnikov se je pojavila KNUZ, 2,8 % bolnikov je imelo KNUZ na dva ali več antiepileptikov. Najmanjša navzkrižna občutljivost je bila opažena pri lamotriginu (19). V dolожenih primerih je verjetnost KNUZ odvisna od hitrosti titracije odmerka, npr. pri lamotriginu, zato je potrebno odmerek lamotrigina titrirati v skladu z navodili (5).

Pogostost za resni KNUZ v obliki sindroma Stevens-Johnson pri posameznih antiepileptikih je: lamotrigin ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), levetiracetam ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), valproat ($< 1/10.000$), topiramat ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), tiagabin (nepoznano), okskarbamazepin ($< 1/10.000$), karbamazepin ($< 1/10.000$), gabapentin ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), etosuksimid ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) in fenobarbital ter fenitoin (opredelitev kot mogoče) (15).

Zamenjave zdravil, ki so vsebovale prekinitev zdravljenja s karbamazepinom ali fenitoinom in zamenjavo za drugi antiepileptik, so se izkazale za bolj varne in predstavljajo terapevtske alternative pri bolnikih s KNUZ. V teh primerih so smiselne zamenjave npr. karbamazepina za okskarbazepin, še bolj pa za levetiracetam, topiramat in lamotrigin, če to omogoča tip epileptičnih napadov.

6 ZAMENJAVA ANTIPILEPTIČNIH ZDRAVIL

Zamenjava antiepileptičnih zdravil poteka v primerih neučinkovitosti in/ali neželenih učinkov zdravil. Alternative v primerih neželenih učinkov antiepileptikov so navedene v Preglednici 1. Pri zamenjavi zdravil je potrebno upoštevati tip epileptičnih napadov, hitrost nastopa delovanja, potencialne interakcije zdravil in neželene učinke ter druge prisotne motnje in bolezni. Ob tem je potrebno upoštevati še ostala bolnikova zdravila, ki pogosto zmanjšajo prag za epileptične napade, vstopajo v interakcije z antiepileptiki in so lahko vzrok poslabšanja epilepsije. Na tem mestu so pomembna zdravila predvsem triciklični antidepresivi in antiptihotiki, klozapin, tramadol in nekateri antibiotiki (npr. nitrofurantoin in karbapenemi) (20, 21, 22). Bolniku z epilepsijo ni smiselna takojšnja ukinitve antiepileptičnih zdravil, saj lahko zaradi kratkih razpolovnih časov večine antiepileptikov (npr. karbamazepina) takšna ukinitve pripelje do tega, da bolnik ostane brez antiepileptične zaščite, zato je najustreznejša zamenjava s prekrivanjem (uvedba novega zdravila in postopno ukinjanje vzročnega zdravila), ki je sicer bolj tvegana zaradi številnih mogočih interakcij med zdravili. Antiepileptik se ukine nenadoma zaradi ogrožajočega neželenega učinka zdravil, pri čemer je potrebno bolnika redno spremljati, saj je verjetnost epileptičnih napadov, zaradi manjše koncentracije antiepileptikov v plazmi, ob menjavi zdravil povečana (23). Glede na navedeno je zamenjava z zdravilom, ki se ga priporoča, počasna titracija in počasen nastop delovanja (npr. lamotrigin), precej tvegana, saj bolnik ostane brez antiepileptične zaščite. V teh primerih je bolj smiselna zamenjava za zdravila, katerih titracija je lahko hitra (npr. valproat, pregabalin in okskarbazepin), saj bo bolnik prej pod ustrezno antiepileptično zaščito. Na farmakokinetičnem področju je potrebno izpostaviti še farmakokinetične interakcije med antiepileptiki in drugimi zdravili, ki pogosto vodijo do pojava epileptičnih napadov in pojava neželenih učinkov zdravil. Zaradi velike

razsežnosti interakcij med antiepileptiki so-le te vsebine obravnavane drugje (5, 15).

Ob farmakokinetičnih parametrih je potrebno upoštevati še farmakokinamično delovanje antiepileptikov, ki je odvisno tudi od adaptacije receptorjev za antiepileptike (t. i. regulacija navzgor in navzdol) in interakcij na nivoju receptorjev (farmakokinamične interakcije). Nekateri antiepileptiki povzročajo npr. sedacijo, ki je za bolnike lahko ugodna, in izostenek tega učinka povzroči nespečnost pri bolnikih (npr. ukinitve valproata, pregabalina in topiramata). V teh primerih je potrebno za kratek čas predpisati uspavalo (npr. zolpidem 5 mg). Težavo pri zamenjavi lahko povzroči tudi karbamazepin s svojimi antiholinergičnimi lastnostmi, kjer se ob nenadni ukinitvi pojavljajo nasprotni učinki, npr. potenje in driska (15).

Ob zamenjavi zdravil je potrebno razmisliti še o sočasnih diagnozah pri bolniku, saj imajo nekateri antiepileptiki številne druge indikacije za zdravljenje, npr. lamotrigin, karbamazepin in valproat za bipolarno motnjo ter gabapentin za nevropsatsko bolečino ter karbamazepin za zdravljenje nevralgije trigeminusa (24, 25). V teh primerih je smiselno uporabiti antiepileptik, ki bo omogočil uspešno zdravljenje več motenj ali/in bolezni hkrati. Dodatno je potrebno izpostaviti široko uporabnost antiepileptikov v nekaterih kombinacijah. Nekateri antiepileptiki ojačajo delovanje nekaterih drugih zdravil, npr. sočasna aplikacija lamotrigina in klozapina pri bolnikih z rezistentno shizofrenijo, kadar je uporaba klozapina nujno potrebna (26). Valproat se pogosto uporablja kot dodatek zdravljenju pri rezistentni shizofreniji, predvsem pri agresivnih bolnikih, čeprav nimamo veliko dokazov o uspešni uporabi valproata v teh primerih (27). Lamotrigin je zdravilo izbire pri bipolarni depresiji, v nasprotju se valproat uporablja predvsem za manično epizodo bipolarne motnje (28). Posledično je smiselna uporaba lamotrigina kot antiepileptika predvsem pri bolnikih z depresijo in epileptičnimi napadi in karbamazepina pri bolnikih za nevralgijo trigeminusa in sočasno prisotne epileptične napade.

Glede na zahtevnost zdravljenja z antiepileptiki to področje predstavlja številne izzive za zdravnike in klinične farmacevte. Čeprav področje klinične farmacije ni izrazito dejavno na področju nevrologije v Sloveniji, je na voljo nekaj pozitivnih dokazov medsebojnega sodelovanja kliničnega farmacevta in zdravnika nevrologa pri načrtovanju zdravljenja z antiepileptiki ob pojavu neželenega učinka v obliki kliničnega primera izpuščaja pri okskarbazepinu in uspešno



zamenjavo za topiramat in levetiracetam (29, 30). Primer prikazuje potrebo po poznavanju farmakokinetike za doseganje optimalnih kliničnih izidov. Bolnik je bil sprejet v bolnišnico zaradi hepatotoksičnosti karbamazepina, ki je bil zamenjan za okskarbazepin in po neželenem učinku v obliki kožne erupcije za topiramat in levetiracetam, ki sta za jetra bolj varni zdravili in nimata obsežnega jetrnega metabolizma ter se v večini izločata skozi ledvice (5, 15). Primer hkrati prikazuje pomembnost načrtovanja zdravljenja z zdravili pri bolnikih z epilepsijo glede na stanje ledvic in jeter in možne alternative v teh primerih, ki so bile dosežene s kombinacijo topiramata in levetiracetama. Omenjena praksa kaže na potrebo po medsebojnem sodelovanjem na tem področju, saj so antiepileptiki pogosto uporabljena zdravila, a na drugi strani imajo široko paleto neželenih učinkov, interakcij in posledično zdravljenje epilepsije zahteva dobro poznavanje farmakokinetike in farmakodinamike antiepileptičnih zdravil in ostalih zdravil, ki lahko vplivajo na poslabšanje epilepsije.

Klub splošnemu opisu neželenih učinkov v tem članku, ki se v glavnem nanašajo na odraslo populacijo bolnikov z epilepsijo, je pri načrtovanju zdravljenja z zdravili pri posebnih skupinah bolnikov, npr. otrocih in mladostnikih, nosečnicah in doječih materah ter starejših bolnikih, potrebno upoštevati specifična stanja bolnika, spremembe farmakokinetike in farmakodinamike, interakcije ter odobrene indikacije za te skupine bolnikov. Zaradi obsežnosti področja zdravljenja epilepsije pri teh skupinah bolnikov, te vsebine v članku niso opisane.

7 SKLEP

Antiepileptiki spadajo med pogosto predpisana zdravila. Bolniki z epilepsijo pogosto prejemajo obsežno polifarmakoterapijo, kar lahko vodi v resne neželene učinke. Za doseganje želenih kliničnih izidov in načrtovanje zdravljenja z zdravili na področju zdravljenja bolnikov z epilepsijo je potrebno sodelovanje širokega kroga strokovnjakov. Pri tej nalogi je vključevanje kliničnega farmacevta lahko pomembno. V Sloveniji je takšno povezovanje zaradi pomanjkanja kliničnih farmacevtov ali slabe prepoznavne njihovega potenciala za enkrat vzpostavljeno le na nekaterih posamičnih primerih.

8 VIRI

1. Neligan A, Hauser WA, Sander JW. The epidemiology of the epilepsies. *Handb Clin Neurol* 2012; 107: 113–133.
2. Thurman DJ, Beghi E, Begley CE et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52: 22–26.
3. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981; 22 (4): 489–501.
4. Gilliam F. Optimizing health outcomes in active epilepsy. *Neurology* 2002; 58(8 Suppl 5): S9–20.
5. Stephen M, Stahl. *Essential Psychopharmacology. The prescriber's Guide*. Cambridge UK, 2005: 1–571.
6. National Institute for Health and Clinical Excellence. »Chapter 4: Guidance«. *The Epilepsies: The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care*. National Clinical Guideline Centre 2012; 57–83.
7. Eadie MJ. Shortcomings in the current treatment of epilepsy. *Expert Rev Neurother* 2012; 12 (12): 1419–1427.
8. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342(5): 314–319.
9. Bergey GK. Neurostimulation in the treatment of epilepsy. *Exp Neurol* 2013; 244: 87–95.
10. Fröscher W, Rösche J. [Combination therapy for epilepsy]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2013; 81 (1): 9–20.
11. Perucca E, Kwan P. Overtreatment in epilepsy: how it occurs and how it can be avoided. *CNS Drugs* 2005; 19 (11): 897–908.
12. Gilliam FG, Fessler AJ, Baker G et al. Systematic screening allows reduction of adverse antiepileptic drug effects: a randomized trial. *Neurology* 2004; 62 (1): 23–27.
13. Perucca E, Meador KJ. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand* 2005; 181: 30–35.
14. Witt JA, Elger CE, Helmstaedter C. Which drug-induced side effects would be tolerated in the prospect of seizure control? *Epilepsy Behav* 2013; 29 (1): 141–143.
15. Povzetek o glavnih značilnosti zdravila. <http://www.zdravila.net>. Dostop: 5-12-2014.
16. Mula M, Sander JW. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Saf* 2007; 30 (7): 555–567.
17. Turk BG, Gunaydin A, Ertam I et al. Adverse cutaneous drug reactions among hospitalized patients: five year surveillance. *Cutan Ocul Toxicol* 2013; 32: 41–45.
18. Wang XQ, Lang SY, Shi XB et al. Antiepileptic drug-induced skin reactions: a retrospective study and analysis in 3793 Chinese patients with epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg* 2012; 114: 862–865.
19. Hirsch LJ, Arif H, Nahm EA et al. Cross-sensitivity of skin rashes with antiepileptic drug use. *Neurology* 2008; 71: 1527–1534.
20. Stuhec M, Svab V. Nitrofurantoin-induced life-threatening seizures. *Wien Klin Wochenschr* 2012; 124 (17–18): 653–654.
21. Suntimaleeworakul W, Patharachayakul S, Chusri S. Drug interaction between valproic acid and meropenem: a case report. *J Med Assoc Thai* 2012; 95: 293–95.
22. Bekjarovski N, Chaparoska D, Radulovikj-Bekjarovska S. Seizures after use and abuse of tramadol. *Prilozi* 2012; 33 (1): 313–318.

23. Meierkord H, Boon P, Engelsen B et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol* 2010; 17: 348–355.
24. Piano V, Verhagen S, Schalkwijk A et al. Treatment for neuropathic pain in patients with cancer: comparative analysis of recommendations in national clinical practice guidelines from European countries. *Pain Pract* 2014; 14 (1): 1–7.
25. Cipriani A, Barbui C, Salanti G et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2011; 378 (9799): 1306–1315.
26. Veerma SR, Schulte PF, Begemann MJ et al. Clozapine augmented with glutamate modulators in refractory schizophrenia: a review and metaanalysis. *Pharmacopsychiatry* 2014; 47 (6): 185–194.
27. Schwarz C, Volz A, Li C, Leucht S. Valproate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 3: CD004028.
28. Smith LA, Cornelius VR, Azorin JM et al. Valproate for the treatment of acute bipolar depression: systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2010; 122 (1-2): 1–9.
29. Štuhec M. Oxcarbamazepine associated with serious skin reaction: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2014; 34 (3): e2–3.
30. Štuhec M. Identifikacija in ozadje neželenih učinkov zdravil pri psihiatričnih bolnikih = An identification of the adverse drug reactions and its background in psychiatric patients. *Farmacevtski vestnik* 2014; 65(1): 11–17.

SPREMLJANJE PLAZEMSKIH KONCENTRACIJ ANTIEPILEPTIKOV

THERAPEUTIC DRUG MONITORING OF ANTI-EPILEPTIC DRUGS

AVTOR / AUTHOR:

Maja Petre, mag. farm., spec.
Anja Strah

Univerzitetni klinični center Maribor,
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: maja.petre@ukc-mb.si,
anjastrah1@gmail.com

1 UVOD

Ob začetku razvoja tehnologij za določanje koncentracije zdravilnih učinkovin v bioloških tekočinah so začeli opažati, da je bil želeni učinek antiepileptikov velikokrat dosežen pri določenem intervalu plazemskih koncentracij (C_p) učinkovine. Pri nižjih C_p so pogosto opažali neučinkovitost, pri višjih pa pogostejši pojav neželenih učinkov zdravljenja (NUZ). Kasneje je bilo za veliko število antiepileptikov uve-

POVZETEK

Spremljanje plazemskih koncentracij zdravil (TDM) se uporablja kot orodje za optimizacijo terapije že približno 50 let. Antiepileptiki so bili ena izmed prvih skupin zdravil, pri katerih se je TDM začel uveljavljati. Članek povzema indikacije za izvajanje TDM, način in čas vzorčenja ter specifične informacije za izvajanje TDM pri posameznih antiepileptikih.

KLJUČNE BESEDE:

*TDM, antiepileptiki, referenčno območje,
individualno terapevtsko območje*

ABSTRACT

Therapeutic drug monitoring or TDM has been used as a tool for optimizing therapy for approximately 50 years. Anti-epileptic drugs were among the first drugs that were used in TDM. This article examines the indications for TDM in anti-seizure therapy, gives details on how and when to collect samples and provides specific information about TDM of selected antiepileptic drugs.

KEY WORDS:

*TDM, anti-epileptic drugs, reference range,
individual therapeutic concentration*



2 ANTIEPILEPTIKI IN TDM

Indikacije za uporabo TDM so pri vseh antiepileptikih zelo podobne, vendar pa se njihova uporabnost glede na farmakološke lastnosti teh učinkovin med seboj razlikuje. Uporabnost TDM se je pokazala pri tistih učinkovinah, ki izražajo močnejšo intra- in interindividualno variabilnost v farmakokinetiki. TDM se je prav tako pokazal kot uporaben pri preverjanju, ali bolnik zdravilo redno uporablja, pri pojavu NUZ, pri predoziranjih ali pri interakcijah med zdravili [1].

Za individualnega bolnika z epilepsijo je le na podlagi kliničnih izidov velikokrat težko določiti optimalen odmerek antiepileptika. Razlogi za to so naslednji:

- Zdravljenje z antiepileptiki je profilaktično, epileptični napadi se lahko pojavljajo v neznanih intervalih, zato je pogosto težko napovedati, ali bo predpisani odmerek zagotavljal dolgoročno kontrolo nad epileptičnimi napadi.
- Kliničnih simptomov in znakov toksičnosti antiepileptikov ni vedno enostavno prepoznavati.
- Korelacija med serumskimi koncentracijami ter kliničnim učinkom je veliko boljša kot med odmerkom ter učinkom.
- Direktne laboratorijske markerje za klinično učinkovitost in toksičnost še vedno ne obstajajo [2].

Le dve randomizirani, kontrolirani raziskavi sta proučevali korist izvajanja TDM pri antiepileptikih. Nobena raziskava ni pokazala, da bi izvajanje TDM imelo klinični dobrobit. Raziskavi pa sta pokazali, da so se pridobljene informacije v povezavi s TDM velikokrat uporabljale nepravilno, kar je lahko zmanjšalo dejanski klinični učinek TDM [3-5].

3 REFERENČNO OBMOČJE IN INDIVIDUALNA TERAPEVTSKA KONCENTRACIJA

Številni izrazi, kot so »terapevtsko območje«, »tarčne koncentracije«, »terapevtske koncentracije« in »referenčno območje« se uporabljajo v literaturi, ki obravnava TDM, bodisi v smislu medsebojne zamenljivosti, bodisi v smislu različnega pomena. Pri uporabi TDM antiepileptikov je izjemno pomembno razlikovati med naslednjima izrazoma:

Individualno terapevtsko koncentracijo definiramo kot tisto Cp, ki pri posamezniku povzroči najboljši klinični odziv (torej odsotnost epileptičnih napadov brez pojava NUZ). Ta vrednost se med posamezniki razlikuje in ni nujno v območju referenčnih vrednosti [1].

Referenčno območje predstavlja interval, ki ga definira laboratorij in določa spodnjo mejo Cp, pod katero je verjetnost pojava terapevtskega učinka majhna, ter zgornjo mejo Cp, nad katero obstaja večja možnost pojava NUZ. Te vrednosti služijo zgolj kot vodilo pri uravnavanju odmerjanja antiepileptikov [1].

Zavedati se moramo, da imajo lahko bolniki zaradi interindividualnih razlik v farmakokinetiki zdravila (npr. razlik v hitrosti metabolizma zdravila, variabilnosti absorpcije ali

spremenjenega porazdelitvenega volumna) ustrezni nadzor nad epilepsijo tudi pri Cp, ki so zunaj mej navedenega referenčnega območja. Če so referenčna območja produkt zanesljivih in obsežnih raziskav, bo pri veliko bolnikih terapevtska koncentracija znotraj ali pa vsaj blizu intervala referenčnih območja. Kljub temu se lahko pri nekaterih bolnikih NUZ ali toksični učinki pojavijo znotraj referenčnega območja, pri drugih pa lahko optimalen učinek terapije dosežemo s Cp izven tega območja[1]. Prav zaradi tega odmerjanja antiepileptikov ne smemo prilagajati samo na podlagi izmerjene Cp učinkovine, ampak moramo upoštevati klinično sliko in stanje bolnika.Odmerjanja ni potrebno prilagajati bolnikom, ki nimajo epileptičnih napadov pri Cp, ki so pod spodnjo mejo referenčnega območja[6], niti ga ni potrebno prilagajati tistim, ki so dosegli odsotnost epileptičnih napadov komaj s Cp nad zgornjo mejo in ne doživljajo NUZ [7]. Pregled referenčnih območij za posamezne antiepileptike podaja preglednica 1.

4 IZBIRA VZORCA IN ČAS VZORČENJA

4.1 PLAZMA ALI SERUM

Pri TDM največkrat merimo koncentracijo učinkovine v plazmi ali serumu. Večinoma zadostuje merjenje celokupne koncentracije, torej tudi deleža učinkovine, vezanega na plazemske proteine, ki je manj pomemben za končni farmakološki učinek kot delež nevezane učinkovine v krvi. Samo nevezana oblika učinkovine lahko prehaja krvno-možgansko bariero in deluje na nevrone centralnega živčevja [8].

V največjem deležu se na albumin vežejo valprokska kislina (90–95 %), fenitoin (90 %) in karbamazepin (80 %).

Spremenjen delež vezave na plazemske proteine se lahko pojavi pri:

- hipoalbuminemiji (zaradi nosečnosti, ob jetrni ali ledvični bolezni, pri travmi, pri bolnikih v intenzivni negi, pri večjih opeklkah, pri AIDS-u, pri slabo prehranjenih bolnikih, pri starejših od 75 let ter ob hipertiroidizmu).
- ob uremiji, ko se akumulirajo endogene snovi (npr. sečnina), ki izpodpirajo proteine.
- ob prisotnosti snovi, ki z antiepileptiki tekmujejo za vezavna mesta na proteinih (zdravilne učinkovine, ki imajo veliko afiniteto vezave na plazemske proteine) [2].



Preglednica 1: Pregled farmakokinetičnih parametrov in referenčnega območja antiepileptikov v serumu[1-3]

Table 1: Pharmacokinetic parameters and serum reference ranges of various antiepileptic drugs[1-3]

UČINKOVINA	REFERENČNO OBMOČJE (mg/L)	BIOLOŠKA RAZPOLOVNA DOBA ob odsotnosti interagirajočih zdravil (ure)	STACIONARNO STANJE (dnevi)
etosuksimid	40-100	40-60	7-10
fenitoin	10-20	30-100	5-17
fenobarbital	10-40	70-140	12-24
gabapentin	2-20	5-9	1-2
karbamazepin	4-12	8-20***	2-4 ***
klonazepam	0,02-0,07	17-56	3-10
lamotrigin	2,5-15	15-35	3-6
levetiracetam	12-46	6-8	1-2
metilfenobarbital	10-40 (fenobarbital)	75-100	13-20
okskarbazepin	3-35 (MHD)	8-15 (MHD)	2-3 (MHD)
pregabalin	*	5-7	1-2
primidon	5-10 **	7-22	2-4
rufinamid	*	6-10	1-2
stiripentol	*	4,5-13	1-3
tiagabine	0,02-0,2	5-9	1-2
topiramat	5-20	20-30	4-5
valprojska kislina	50-100	11-20	2-4
vigabatrin	0,8-36	5-8	1-2
zonisamid	10-40	50-70	9-12

Legenda:

*ni podatka, **pomembno je spremljati tudi Cp fenobarbitala, ***velja za kronično terapijo, ko je avtoindukcija zaključena- po enkratnem odmerku so vrednosti višje, MHD- monohidroksi derivat, ki je aktivni metabolit okskarbazepina.

Ob spremenjeni vezavi celokupna koncentracija več ne odraža pravilne koncentracije farmakološko aktivne proste učinkovine v krvi; to lahko povzroči napačno interpretacijo rezultata meritve in posledično napačno odločitev glede sprememb odmerjanja. V takšnih primerih je smiselno določiti delež proste učinkovine v plazmi, še posebej, če so ob normalni serumski koncentraciji celokupne valprojske kislino prisotni tudi neželeni učinki. Tako lahko na primer v primeru hipoalbuminemije pride do povišanih koncentracij proste učinkovine v plazmi, ob tem pa bo celokupna koncentracija lahko ostala normalna [8-10].

4.2 UPORABA SLINE

V zadnjih letih se je povečalo zanimanje za uporabo sline kot alternativnega vzorca za TDM antiepileptikov. Prednosti uporabe sline so nezahteven in neinvaziven odvzem vzorca, nепroblematičnost večkratnega vzorčenja ter mnogokrat dobra korelacija med koncentracijo učinkovine v slini ter koncentracijo nevezane oblike v plazmi ali serumu.

Dobro korelacijsko raziskave kažejo za karbamazepin, klobazam, etosuksimid, gabapentin, lazaramid, lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin, primidon, topiramat in zonisamid [1, 2].

Slabost predstavlja možnost napačnih rezultatov zaradi ostankov zdravilne učinkovine v ustih po aplikaciji ali uhajanja učinkovine iz krvi nazaj v slino, kar se lahko pojavi predvsem pri bolnikih z gingivitisom. Vzorčenje sline je najbolje opraviti tik pred naslednjim odmerkom ali po nekaj jurnem presledku po aplikaciji zdravila, da se izognemo vplivu ostankov učinkovine v ustih po zaužitju zdravila. Uporaba sline za TDM ni primerna za valprojsko kislino, saj so njene koncentracije v slini zelo spremenljive zaradi podobnosti pKa fiziološkemu pH-ju. Tako ni zadostnega pH gradiента, ki bi omogočal prehod valprojske kislino med serumom in slino [1, 2, 11].

4.3 ČAS ODVZEMA VZORCA

Čas odvzema vzorca pri TDM je bistvenega pomena. Vzorec moramo odvzeti po vzpostavitvi stacionarnega stanja, kar pomeni, da lahko vzorce jemljemo šele po preteklu 4 do 5 razpolovnih dob po pričetku terapije ali sprememb odmerjanja. To ne velja za antiepileptike z dolgo razpolovno dobo, kot so fenobarbital, zonisamid in etosuksimid, saj tam ni večjih nihanj serumske koncentracije. Za vse ostale pa velja, da je vzorec najbolje odvzeti tik pred naslednjim odmerkom zdravila, ko je Cp najmanjša. Ob sumu na zastrupitev ta trditev ne velja; vzorec je treba odvzeti takoj, ko je mogoče [1]. Pregled razpolovnih dob posameznih antiepileptikov ter časov za dosego stacionarnega stanja podaja preglednica 1.

5 INDIKACIJE ZA IZVAJANJE TDM

TDM je lahko uporaben v naslednjih situacijah:

5.1 TITRACIJA ANTIPILEPTIKA

Ob uvedbi antiepileptika ali ob prilagoditvi odmerka lahko z uporabo TDM ugotovimo, ali smo v referenčnem območju, ki velja za posamezen antiepileptik.

Ocena vpliva povečanja odmerka je smiselna pri učinkovinah, ki kažejo od odmerka odvisno farmakokinetiko. To velja za fenitoin, karbamazepin, valproat in gabapentin [2].

5.2 UGOTAVLJANJE INDIVIDUALNE TERAPEVTSKE KONCENTRACIJE ANTIEPILEPTIKOV

Ko je pacient dosegel cilj terapije z antiepileptiki (torej odsotnost epileptičnih napadov brez pojava NÜZ), mu lahko izmerimo Cp vseh antiepileptikov, ki jih prejema. Tako dobimo za individualnega pacienta podatke o terapevtskih koncentracijah [12]. Če se pri pacientu kasneje pojavijo epileptični napadi ali NÜZ, nam lahko prej določena terapevtska koncentracija pomaga pri ugotavljanju vzroka pojava [13].

5.3 OCENA POTENCIJALNIH VZROKOV ZA ZMANJŠANJE UČINKOVITosti ANTIEPILEPTIKOV

TDM nam pomaga prepoznati hitre presnavljalce. Pri teh osebah zaradi genetskega polimorfizma encimi, odgovorni

za metabolizem zdravilnih učinkovin, učinkovino presnavljajo hitreje. Posledično imajo ob enakih odmerkih nižje plazemske koncentracije učinkovin kot ljudje, pri katerih se zdravilne učinkovine presnavljajo z normalno hitrostjo. Pri teh opazimo epileptične napade tudi ob ustreznih komplianci in prejemanju predvideno učinkovitih odmerkov antiepileptikov, Cp pa je nižja od pričakovane. S pomočjo TDM lahko zagotovimo prilagojeno odmerjanje glede na njihove metabolične potrebe.

Nizke koncentracije antiepileptikov v krvi lahko kažejo tudi na nekomplianco. Nepravilno jemanje zdravil se pri kronični terapiji pojavi pogosto in je eden najpogostejših vzrokov za neučinkovitost terapije z antiepileptiki. Med hitrimi presnavljalci in nekompliantnimi bolnikti ločimo tako, da se ob nadzorovanem uživanju zdravil pri nekompliantnih bolnikih koncentracije učinkovine zvišajo, pri hitrih presnavljalcih pa ostanejo nizke kljub rednemu jemanju. Učinkovitost lahko zmanjšajo tudi nekatera pridružena bolezenska ali fiziološka stanja, kjer se spremeni obseg absorpcije, volumen distribucije ali eliminacija učinkovine (npr. nosečnost), do zmanjšane učinkovitosti terapije pa lahko pride tudi ob sočasni uporabi interagirajočih učinkovin, ki znižujejo Cp antiepileptikov [12]. TDM nam lahko pomaga ugotoviti, ali je do pogostejših epileptičnih napadov prišlo zaradi premajhnih odmerkov zdravila ali pa so se morda pojavili zaradi prevelikega odmerka antiepileptika, ki lahko paradoksno povzroči epileptični napad [14].

5.4 OCENA POTENCIJALNIH VZROKOV ZA TOKSIČNE UČINKE ANTIEPILEPTIKOV

To toksičnih učinkov antiepileptikov lahko pride zaradi fizioloških sprememb v telesu (npr. pri otrocih ob odrasčanju, pri starostnikih zaradi upada fizioloških funkcij in vezave učinkovine na plazemske proteine), povišane Cp pri počasnih presnavljalcih, pridruženih bolezenskih procesov (npr. uremija, ledvična odpoved, jetrne bolezni) ali terapije z interagirajočimi učinkovinami, ki povečujejo Cp antiepileptikov [12]. Včasih zastrupitve ne moremo popolnoma izključiti, četudi je izmerjena Cp znotraj referenčnih vrednosti. To velja zlasti pri bolnikih, ki prejemajo kompleksno polifarmakoterapijo [15]. TDM je še posebej uporaben za oceno toksičnosti terapije pri bolnikih, katerih klinični status težko ocenimo (npr. majhni otroci ali ljudje z duševnimi motnjami) [1].

6 POMEN TDM PRI POSAMEZNIH ANTIEPILEPTIKIH

6.1 TDM PRI PRVI GENERACIJI ANTIEPILEPTIKOV

6.1.1 Etosuksimid

Pri večini pacientov, ki prejemajo etosuksimid, se terapevtski učinki pojavijo pri Cp 40-100 mg/L, bolniki z rezistentno epilepsijo pa lahko potrebujejo Cp do 150 mg/L. V raziskavi, v katero je bilo vključenih 37 prej nezdravljenih pacientov z absencami, je 7 bolnikov doseglo popolno odsotnost napadov, 18 jih je doseglo 90-100 % nadzor in 35 50 - 100% nadzor nad epilepsijo pri Cp 16,6-104 mg/L [16]. TDM je lahko uporaben za individualizacijo terapije z etosuksimidom, čeprav največkrat zadostujeta opazovanje kliničnega odziva in EEG [1].

6.1.2 Fenobarbital, metilfenobarbital in primidon

Cp fenobarbitala narašča linearno z večanjem odmerka. Ponavadi citirane referenčne vrednosti znašajo med 10-40 mg/L. NUZ (zlasti sedacija) postanejo bolj pogosti pri Cp med 30-50 mg/L [17]. Farmakokinetika fenobarbitala je variabilna, zato lahko z merjenjem Cp individualiziramo terapijo. Pacienti čez čas razvijejo toleranco na sedativne učinke fenobarbitala, zato sčasoma prenašajo večje Cp učinkovine kot ob uvedbi terapije. Ker ima fenobarbital dolgo razpolovno dobo (75-126 ur pri odraslih), prihaja le do majhnih sprememb v Cp tekom odmernega intervala po vzpostavitvi stacionarnega stanja. Vzorec za TDM lahko zato odvzamemo kadarkoli tekom dneva [1].

Metilfenobarbital je metilirana oblika fenobarbitala z manjšim hipnotičnim, a podobnim antiepileptičnim učinkom kot fenobarbital. V jetrih se metabolizira z demetilacijo do fenobarbitala, razpolovna doba je približno 75 ur. Ob jemanju metilfenobarbitala vedno spremljamo le plazemske koncentracije fenobarbitala [18].

Primidon ima linearne farmakokinetike, delno se izloča v obliki fenobarbitala (1-8 %). Razpolovni čas primidona je s 3-20 urami močno variabilen zaradi možne indukcije jetrnih encimov s fenobarbitalom. Zaradi dolgega razpolovnega časa fenobarbitala je koncentracija tega pri kronični terapiji s primidonom bistveno večja in bolj pomembna kot koncentracija samega primidona. Za TDM vedno spremljamo tako koncentracijo primidona kot tudi fenobarbitala [1, 19].

6.1.3 Fenitoin

Fenitoin je prvi antiepileptik, za katerega je bil uveden TDM [12]. Fenitoin ima variabilno farmakokinetiko zaradi spremenljive absorpcije (odvisna je od farmacevtske oblike), veleikega odstotka vezave na plazemske proteine, nasiljivega metabolizma ter interakcij z drugimi učinkovinami. Izloča se z Michaelis-Mentenovo kinetiko, kar pomeni, da se metabolizem ob povečevanju odmerka zmanjšuje. Povečevanje odmerka lahko privede do disproportionalno velikih zvišanj serumskih koncentracij [20]. Nepredvidljivo razmerje med odmerkom in Cp, nizko terapevtsko okno in veliko število klinično pomembnih interakcij podpirajo redno uporabo TDM za optimizacijo terapije s fenitoinem. Zaradi relativno dolgega razpolovnega časa pri odraslih (30-100 ur) se lahko vzorec za TDM pri uporabi oblik s podaljšanim sproščanjem odvzame kadarkoli tekom dozirnega intervala po doseženem stacionarnem stanju. Standardizacija časa odvzema vzorca se priporoča pri pacientih s pričakovano krašjo razpolovno dobo feitoina (npr otrocih, kjer je razpolovna doba lahko manj kot 10 ur) in pri pacientih s Cp na spodnji meji referenčnega intervala. Referenčni interval je 10 - 20 mg/L. Tudi pri fenitoinu se lahko pojavi avtoindukcija, a so podatki glede obsega in pogostosti skopi [1].

6.1.4 Klonazepam

Mnogi bolniki razvijejo toleranco med zdravljenjem s klonazepamom, zato je težko najti korelacijo med Cp ter učinkovitostjo ali toksičnostjo [1]. Poročali so o Cp med 13-72 µg/L pri otrocih, ki so prejemali terapevtski odmerek [21], druga raziskava pa navaja vrednosti med 15–50 µg/L. TDM klonazepama je morda uporaben pri znakih zastrupitve, pri hkratni uporabi zdravilnih učinkovin, ki inducirajo CYP sistem, ter pri sumu na slabo komplianco bolnika [22].

6.1.5 Karbamazepin

Karbamazepin je podvržen avtoindukciji, zato se lahko njegov očistek spremeni tudi do trikratne prvotne vrednosti v prvih tednih po uvedbi terapije. Njegov razpolovni čas eliminacije variira v odvisnosti od časa, obsega avtoindukcije in starosti bolnika [23]. Terapevtski učinek se pojavi pri Cp med 4–12 mg/L, NUZ v centralnem živčevju se začnejo pojavljati pri Cp nad 9 mg/L. Uporaba TDM je priporočljiva zaradi nepredvidljivega razmerja med odmerkom in koncentracijo, možnosti klinično pomembnih interakcij ter ozkega terapevtskega okna. Priporočljivo je, da vzorec za TDM odvzamemo pred jutranjim odmerkom zdravila [1].



6.1.6 Valprojska kislina

Približno 90 % valprojske kisline v krvi je vezanih na plazemske proteine. Ta delež se niža, ko se Cp celokupne učinkovine veča. Zaradi tega efekta farmakokinetika valprojske kisline ni popolnoma linearna [24]. Referenčne vrednosti so med 50–100 mg/L, TDM pa je pomemben za individualizacijo terapije zaradi nepredvidljivega razmerja med odmerkom in Cp ter klinično pomembnih interakcij. Vzorce je najbolje odvzeti pred jutranjim odmerkom [25].

6.2 TDM PRI DRUGI GENERACIJI ANTIPILEPTIKOV

Učinkovine, uvrščene v drugo generacijo antiepileptikov so bile razvita tako, da povzročajo manj NUZ ter interakcij z ostalimi antiepileptiki. Podatki o odnosu med Cp in učinkom ter o referenčnih vrednostih Cp za ta zdravila so skopi. Rutinski TDM se pri teh učinkovinah odsvetuje, v poštev pride le v določenih razmerah [26].

TDM pri levetiracetamu, pregabalinu, rufinamidu, stiripentolu in tiagabinu še ni uveljavljen.

6.2.1 Gabapentin

Gabapentin je strukturni analog GABA, ki ima nasitljivo absorpcijo preko aminokislinskih prenašalcev. Biološka uporabnost se zato niža z višanjem odmerka. Učinkovina se ne veže na plazemske proteine ali metabolizira; izloča se nespremenjena preko ledvic. Cp gabapentina v kliničnih študijah so bile običajno med 2–20 mg/L. TDM te učinkovine je redko uporaben, morda le v primeru ledvične insuficience [27].

6.2.2 Lamotrigin

Cp lamotrigina se zaradi avtoindukcije znižajo za približno 17 % v 2 tednih po pričetku terapije. Razpolovni čas je 15 - 35 ur; pri bolnikih, ki hkrati prejemajo encime inducirajoče antiepileptike, je bistveno krajši, pri sočasnici terapiji z valprojsko kislinou pa se podaljša na povprečno 60 ur [1]. Med nosečnostjo se njegova Cp zniža, po porodu pa se močno zviša. Referenčni interval je med 2.5–15 mg/L [28]. TDM je lahko uporaben pri nosečnicah ter ob hkratni uporabi interagirajočih zdravil [1].

6.2.3 Okskarbazepin

TDM samega okskarbazepina ni uporaben, saj se učinkovina preko redukcije 10-keto skupine metabolizira do aktivnega monohidroksi derivata (MHD). TDM tega derivata je lahko uporaben pri pacientih, ki prejemajo velike odmerke

okskarbazepina. Referenčne Cp MHD so med 3–35 mg/L, pri Cp nad 30 mg/L obstaja večja verjetnost NUZ [1].

6.2.4 Topiramat

Pri topiramatu obstaja linearna povezava med odmerkom in Cp. Antiepileptiki, ki inducira jetrne encime, lahko njeovo Cp znižajo. Validiranih referenčnih vrednosti Cp ni, raziskave pa navajajo vrednosti 5–20 mg/L. Večina pacientov ima terapevtske vrednosti bližje spodnji meji tega intervala [29].

6.2.5 Vigabatrin

Zaradi vigabatrinovega mehanizma delovanja (ireverzibilne inhibicije GABA transaminaze, ki metabolizira GABA-o) povezave med Cp in trajanjem učinka ni. Trajanje učinka je odvisno od časa regeneracije encima. Zaradi vigabatrinovega mehanizma delovanja se TDM odsvetuje [1].

6.2.6 Zonisamid

Pri zonisamidu se interval Cp, ki povzročijo odsotnost epiletičnih napadov, močno prekriva z intervalom Cp, izmerjenih pri neodzivnih pacientih ali tistih z NUZ. Predlagani referenčni interval je med 10–40 mg/L [1].

7 SKLEP

TDM je vedno bolj uporabno »orodje« pri optimizaciji terapije z antiepileptiki, vendar ga moramo uporabljati razumno in upoštevati znanje, ki smo ga pridobili o farmakokinetiki antiepileptikov. Racionalna uporaba TDM, pravočasni odvzem vzorca ter dobro poznavanje zgodovine odmerjanja antiepileptikov, pridruženih zdravil in bolezenskih stanj so bistvenega pomena za kvalitetno storitev TDM. Zavedati se moramo, da so podane referenčne vrednosti Cp antiepileptikov le okvirne in da pacientova terapevtska koncentracija ne leži nujno znotraj tega intervala. Pomembno je, da poleg izmerjene Cp upoštevamo še pacientov klinični status.

8 LITERATURA

1. Patsalos PN et al. Antiepileptic drugs - best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the



- subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2008; 49(7):1239-76.
2. Patsalos PN, Berry DJ. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs by use of saliva. *Ther Drug Monit* 2013; 35(1):4-29.
 3. Krasowski MD. Therapeutic Drug Monitoring of the Newer Anti-Epilepsy Medications. *Pharmaceuticals* 2010; 3(6):1909-1935.
 4. Jannuzzi G et al. A multicenter randomized controlled trial on the clinical impact of therapeutic drug monitoring in patients with newly diagnosed epilepsy. The Italian TDM Study Group in Epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41(2):222-30.
 5. Tomson T, Dahl ML, Kimland E, Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(1): CD002216.
 6. Woo E et al. If a well-stabilized epileptic patient has a subtherapeutic antiepileptic drug level, should the dose be increased? A randomized prospective study. *Epilepsia* 1988; 29(2):129-39.
 7. Gannaway DJ, Mawer GE. Serum phenytoin concentration and clinical response in patients with epilepsy. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 12(6):833-9.
 8. Perucca E. Free level monitoring of antiepileptic drugs. Clinical usefulness and case studies. *Clin Pharmacokinet* 1984; Suppl 1:71-8.
 9. Dasgupta A. Handbook of Drug Monitoring Methods 2007, Springer Science & Business Media: 41-67.
 10. Kalu A. Measuring plasma valproate: a guide to patient management. *The Biomedical Scientist*. April 2010: 253-255.
 11. Liu H, Delgado MR. Therapeutic drug concentration monitoring using saliva samples. Focus on anticonvulsants. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36(6):453-70.
 12. Glaser TA, Pippenger CE. Controversies in blood-level monitoring: reexamining its role in the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 2000; Suppl 8: S6-15.
 13. Specht U et al. Postictal serum levels of antiepileptic drugs for detection of noncompliance. *Epilepsy Behav* 2003; 4(5):487-95.
 14. Perucca E et al. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia* 1998; 39(1):5-17.
 15. Perucca E. Overtreatment in epilepsy: adverse consequences and mechanisms. *Epilepsy Res* 2002; 52(1):25-33.
 16. Browne TR et al. Ethosuximide in the treatment of absence (*petit mal*) seizures. *Neurology* 1975; 25(6): 515-24.
 17. Wilensky AJ et al. Kinetics of phenobarbital in normal subjects and epileptic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 23(1): 87-92.
 18. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila, Hemiton 200 mg tablete, Pliva 2011.
 19. Eadie MJ. Therapeutic drug monitoring—antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46(3):185-93.
 20. Richens A. Clinical pharmacokinetics of phenytoin. *Clin Pharmacokinet* 1979; 4(3):153-69.
 21. Dreifuss FE et al. Serum clonazepam concentrations in children with absence seizures. *Neurology* 1975; 25(3):255-8.
 22. Debruyne D et al. Therapeutic drug monitoring of clonazepam. *Therapie* 2010; 65(3): 219-24.
 23. Kudriakova TB et al. Autoinduction and steady-state pharmacokinetics of carbamazepine and its major metabolites. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 33(6): 611-5.
 24. Ghodke-Puranik Yet al. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics* 2013; 23(4):236-41.
 25. Kaneria RM, Patel NC, Keck PE. Bipolar disorder: New strategy for checking serum valproate. *Current Psychiatry* 2005; 12(4):31-44.
 26. Tomson T, Johannessen SI. Therapeutic monitoring of the new antiepileptic drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 55(10):697-705.
 27. Tribut O et al. Therapeutic drug monitoring of gabapentin. *Therapie* 2010; 65(1):57-60.
 28. Bentué-Ferrer D et al. Therapeutic drug monitoring of lamotrigine. *Therapie* 2010; 65(1):39-46.
 29. Bentué-Ferrer D. et al. Therapeutic drug monitoring of topiramate. *Therapie* 2010; 65(1):17-22.

INTERAKCIJE ANTIEPILEPTIČNIH ZDRAVIL – KLINIČNI PRIMER

ANTI-EPILEPTIC DRUGS INTERACTIONS - CLINICAL CASE

AVTOR / AUTHOR:

Valerija Zabavnik, mag. farm., spec.

Splošna bolnišnica Murska Sobota

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

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

1 UVOD

Epilepsija je pogosta kronična motnja možganske funkcije, ki jo opredeljujejo ponavljajoči epileptični napadi (1). Približno 50 milijonov ljudi po celiem svetu ima epilepsijo (2). Prizadene ljudi vseh starosti, vendar bolj pogosto nastopi v otroštvu ali v zrelih letih. Študije v razvitejših državah kažejo, da je pojavnost epilepsije na letni ravni od 40 do 70 na 100 000 ljudi (2).

Epileptični napadi nastanejo zaradi epizodičnih proženj višoko frekvenčnih impulzov določenih nevronov v možganih (1). Glede na mesto proženja in obseg širjenja impulzov, ločimo parcialne in generalizirane epileptične napade ter glede na prisotno izgubo zavesti enostavne ali kompleksne oblike.

POVZETEK

Zdravljenje epilepsije je dolgoročno in zahteva kombinirano zdravljenje z različnimi antiepileptičnimi zdravili. Antiepileptična zdravila (AEZ) so skupina zdravil, ki imajo največji potencial za vstop v klinično pomembne interakcije med zdravili. Poleg obsežnega metabolizma AEZ v jetrih, starejši predstavniki AEZ bodisi inducirajo ali inhibirajo številne citokromske izoencime, s katerimi se metabolizira večina učinkovin. Največ interakcij med ali z AEZ je na nivoju metabolizma in so kompleksne narave.

KLJUČNE BESEDE:

antiepileptična zdravila, interakcije med zdravili, indukcija/inhibicija encimov

POVZETEK

Epilepsy often requires a lifetime treatment and combination therapy with various antiepileptic drugs. Anti-epileptic drugs (AED) have the greatest potential for clinically relevant drug interactions. In addition to the extensive metabolism of AEDs in the liver, the representatives of the older AEDs are enzyme inducer or inhibitor of cytochrome isoenzymes, which metabolize the majority of drugs. Most interactions between or with AEDs involve drug metabolism and are complex.

KLJUČNE BESEDE:

antiepileptic drugs, drug interactions, encyme induction/inhibition

Epilepsija se pretežno zdravi z **antiepileptičnimi zdravili** (AEZ). Njihovo delovanje je zelo kompleksno in zajema zmanjšanje električne ekscitabilnosti celic preko natrijevih kanalčkov, povečanje sinaptične inhibicije posredovane z neurotransmitorjem GABA (gama-aminobutirna kislina) in inhibiranje T-tip kalcijskih kanalčkov. Zdravljenje epilepsije je dolgoročno in AEZ v obliki monoterapije so učinkovita pri 70 % epileptikov (2). Pri polovici bolnikov, ki epileptične napade ne morejo kontrolirati z enim AEZ, je učinkovita zamenjava zdravila in v približno petini primerov se doda še en antiepileтик (3).

2 INTERAKCIJE MED ANTIEPILEPTIČNIMI ZDRAVILI

Interakcije med zdravili nastopajo ob sočasnem jemanju dveh ali več zdravil in se kažejo s spremenjenim učinkom zdravila (1). AEZ so skupina zdravil, ki imajo največji potencial za vstop v klinično pomembne interakcije. Starejši AEZ so induktorji ali inhibitorji encimov, s katerimi se presnavlja velika večina učinkovin. Vsi novejši antiepileptiki so vsaj na začetku registrirani kot dopolnilna terapija z drugimi antiepileptiki in zato ima njihov potencial za vstopanje v interakcije velik pomen.

AEZ se uporabljajo za dalše obdobje ali celo vse življenje. Kljub zeleni monoterapiji je iz populacijskih študij razvidno, da se pri 20 – 24 % bolnikih z epilepsijo uporablja dve ali več AEZ (4). Anketa s 1855 pacientkami, starosti med 26 in 45 let, je pokazala, da uporablja 22 % anketirank peroralno kontracepcijo (4). Pri starejših bolnikih z epilepsijo se v visokem odstotku pojavljajo psihiatrične in vedenjske motnje, kar dodatno prispeva k možnosti interakcij med psihoaktivnimi učinkovinami in AEZ. Starostniki imajo zmanjšano kapaciteto presnavljanja učinkovin, manjša je vezava učinkovin na proteine in zmanjšan je obseg eliminacije učinkovin skozi ledvica. Istočasno so starostniki bolj občutljivi za AEZ in ostala zdravila, ki delujejo na CŽS (5). Na seznamu za starostnike manj primernih zdravil je le fenobarbital, in sicer zaradi povzročanja sedacije ter paradosikalne ekscitacije (6).

Vse več antiepileptičnih zdravil se uporablja pri zdravljenju kronične bolečine in v psihiatrične namene, npr. lamotrigin, valproat, karbamazepin, pregabalin, gabapentin in topiramat se uporabljajo v psihiatriji, za nevropsatsko bolečino in pri migreni.

Ne nazadnje ima večina AEZ ozko terapevtsko okno in le majhna sprememba v njihovi farmakokinetiki lahko povzroči izgubo antiepileptičnega delovanja ali privede do toksičnih učinkov (7).

Farmakokinetične interakcije:

Farmakokinetične interakcije se kažejo v spremenjeni plazemski koncentraciji enega zdravila in so posledica delovanja na absorpcijo, distribucijo, metabolizem ali eliminacijo zdravila. Farmakokinetične interakcije AEZ, ki potekajo centralno v možganskih predelih se težko merijo in se lahko zamenjajo s farmakodinamskimi interakcijami.

Interakcije na nivoju vezave na plazemske proteine so pomembne za tista AEZ, ki se v več kot 90 % vežejo, to so fenitoin, diazepam, valproat in tiagabin (3, 8, 9).

Največ klinično pomembnih interakcij AEZ poteka na nivoju metabolizma. Za presnovo AEZ je najbolj pomemben citrokromski P450 sistem (CYP), manj beta-oksidacija in konjugacija z glukoronil transferazo. Širje izoencimi metabolizirajo 95 % vseh zdravil in to so CYP3A4 (50 %), CYP2D6 (25 %), CYP2C9 (15%) in CYP1A2 (5 %) (3). Za metabolizem antiepileptičnih zdravil je udeleženih osem izoencimov, med katerimi izstopajo CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4.

Karbamazepin, fenitoin, fenobarbital in primidon so močni induktorji encimske aktivnosti citokroma in inducirajo tudi glukoronil transferazo ter epoksid hidrolazo. V manjši meri so induktorji določenih izoencimov tudi novejša AEZ kot so okskarbamazepin, lamotrigin, felbamat in topiramat pri višjih odmerkih. Indukcija encimov je počasen proces in traja nekaj dni ali tednov preden se lahko klinično izrazi (8). AEZ, ki vplivajo na indukcijo encimov vplivajo tudi na endogene biokemične procese, kot so metabolizem spolnih hormonov, vitamina D, sintezo kosti in holesterola.

Valproat in stiripentol sta močna inhibitorja encimov, medtem ko je okskarbazepin šibak inhibitor CYP2C19 izoencima. Inhibicija encimov nastane zaradi kompeticije na določenem aktivnem mestu. Spremembe v plazemski koncentraciji substrata se pojavi po nastanku novega stacionarnega stanja torej štiri do šest razpolovnih dob inhibiranega zdravila (2).

Proces indukcije oz. inhibicije izoencimov je revezibilen in zaradi tega je potrebna previdnost po ukinitvi modulatorja izoencimov (8).

Novejša AEZ se manj vpletajo v farmakokinetične interakcije saj se npr. lamotrigin presnavlja samo preko glukoronizacije, medtem ko se levetiracetam, gabapentin in vigabatrin sploh ne metabolizirajo v jetrih (3).

Iz farmakokinetičnega stališča in stališča interakcij je med AEZ najbolj zanimiv fenitoin. Zanima je interakcija na nivoju distribucije med vigabatrinom in fenitoinom. Približno po enem mesecu sočasnega dajanja vigabatrina in fenitoina, se plazemska koncentracija fenitoina zmanjša za približno 30 % (3). Fenitoin spada med induktorje encimov. Na encime in proteine se veže le šibko in se zato hitro zamenja



z drugo učinkovino. V 80 % se metabolizira preko CYP2C9 in kaže lastnosti nasičenega metabolizma (3, 9).

Farmakodinamične interakcije:

Farmakodinamične interakcije se kažejo v spremenjenem farmakološkem učinku zdravila brez vpliva na plazemske koncentracije učinkovin (1).

Sicer nezanesljivi dokazi in klinične izkušnje so pokazale, da so nekatere kombinacije AEZ bolj učinkovite kot posamezno zdravilo v monoterapiji. Interakcije, ki imajo želen dodaten klinični učinek so: valproat plus etosuksimid, klonazepam plus valproat, karbamazepina plus valproat, tiagabine plus vigabatrin, vigabatrin plus lamotrigin, lamotrigin plus topiramrat in valproat plus lamotrigin (10).

2.1 NEKATERE KLINIČNO POMEMBNE INTERAKCIJE MED AEZ:

- AEZ, ki so močni induktorji encimov** (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, primidon) - **AEZ, ki se metabolizirajo v jetrih z dotočnimi izoenicmi** (npr. valproat, klobazam, klonazepam, diazepam, etosuksimid, felmabat, okskarbamazepin, tiagabin, topiramat): metabolizem v jetrih je povečan in skrajšana je razpolovna doba dodanega AEZ. Optimalna kontrola epileptičnih napadov ne bo dosežena s standardnim odmerkom, zato je potreben višji odmerek dodanega AEZ. V primeru odstranitve induktorja encima je potrebno odmerek dodanega AEZ spet znižati (3).

Med **karbamazepinom in lamotriginom** pride tudi do farmakodinamične interakcije. Zaradi možnosti nevrotoksičnih simptomov, je pri navedeni kombinaciji potrebno znižati odmerek karbamazepina (3).

AEZ, ki se metabolizirajo preko CYP450 encimov – inhibitor CYP450 encimov (valproat): Najbolj pogosto se v literaturi omenjajo kombinacije valproata z lamotriginom, fenitoinom, karbamazepinom in fenobarbitonom (3). V terapijo dodan valproat inhibira metabolizem naštetih AEZ. Podaljša se njihov razpolovni čas in poviola se njihova plazemska koncentracija, zato v praksi njihov odmerek zmanjšamo.

Zaradi farmakokinetične interakcije in preprečevanja kožnih alergij povzročenih od lamotrigina, se priporoča nižji začetni odmerek lamotrigina. Farmakodinamična interakcija med lamotriginom in valproatom se kaže kot povečana učinkovitost kombinacije in zaradi preprečevanja toksičnosti je potrebno znižati odmerke obeh AEZ (3).

Kombinacija fenitoina in valproata predstavlja primer kompleksne interakcije - valproat poleg inhibicije metabolizma še izpodrini fenitoin iz proteinov (največkrat se celotna plazemska koncentracija fenitoina zniža, prosta koncentracija pa ostane nespremenjena). Priporoča se merjenje proste koncentracije fenitoina (3).

Valproat inhibira metabolizem aktivnega metabolita **karbamazepin-epoksida**, kar lahko privede do toksičnih koncentracij omenjenega substrata. Pri otrocih je potrebeno zmanjšati odmerek karbamazepina (toksične koncentracije karbamazepin-epoksida se lahko kažejo kot bruhanje in utrujenost) (3).

- Fenitoin – inhibitor izoenzyma CYP2C19** (okskarbazein, topiramat): oba lahko zmanjšata očistek fenitoina, kar privede do višjih plazemskih koncentracij fenitoina in v tem primeru je potrebno znižati odmerek fenitoina (3).

- Fenobarbiton – fenitoin:** oba antiepileptika se metabolizirata preko istega encimskega sistema in zato poteka inhibicija metabolizma v obe smeri. Rezultat interakcije so nepredvidljive plazemske koncentracije obeh učinkovin. Nižje koncentracije fenobarbitona inducirajo metabolizem fenitoina, medtem ko višje koncentracije njegov metabolizem inhibirajo. Priporočljivo je spremeljanje plazemskih koncentracij in prilaganje odmerkov obeh učinkovin (3).

- Valproat in levetiracetam:** pride do farmakodinamične interakcije in to se lahko kaže kot encefalopatija (5).

Interakcijam med AEZ pripisujemo različni klinični pomen, ki temelji na kliničnih opazovanjih, da se izguba učinkovitosti zaradi znižane serumske koncentracije pokrije s kompenzacijskim učinkom antiepiletičnega zdravila, ki ga dodamo (8, 10). Iz tega razloga je potrebna ustrezna interpretacija takšnih kombinacij ter seveda ustrezno spremeljanje plazemskih koncentracij AEZ.

Starejšimi in novejšimi AEZ se razlikujejo glede na mehanizem delovanja in glede na sposobnost vstopanja v interakcije, kar je tudi razvidno iz preglednice 1.

Preglednica 1: interakcije med AEZ; prikaz sprememb v plazemski koncentraciji učinkovin, kadar dodamo AEZ k že obstoječi terapiji z AEZ (povzeto po 4, 9, 10)
 Table 1: Interactions between antiepileptic drugs (AED); expected changes in plasma concentrations when ana AED is added to pre-existing AED regimen.

OBSTOJEČA TERAPIJA Z AEZ																				
	ESM	FB	FNT	KBZ	KZP	PRM	ESL	GBP	LKM	LTG	LEV	OKS	PGB	STP	TGB	TPM	VPK	VGB	ZNS	
ESM	-	↔	↔	↔	NP	PRM↑	NP	NP	↔	↔	NO	NP	NP	NP	NP	NP	VPK↓	NP	NP	
FB	ESM↓↑	AI	FNT↑↑	KBZ↓↓	KZP↓↓	/	?	↔	LKM↓	LTG↓↓	LEV↓	•OKS↓	↔	STP↓↓	TGB↓↓	TPM↓↓	VPK↓↓	↔	ZNS↓↓	
FNT	ESM↓↑	FB↑	AI	KBZ↓↓	KZP↓↓	PRM↓	ESL↓	FB↑	LKM↓	LTG↓↓	LEV↓	•OKS↓	PGB↓	STP↓↓	TGB↓↓	TPM↓↓	VPK↓↓	↔	ZNS↓↓	
KBZ	ESM↓↑	↔	FNT↑↑	AI	KZP↓↓	PRM↓	FB↑	ESL↓	↔	↔	LTG↓↓	LEV↓	•OKS↓	↔	STP↓↓	TGB↓↓	TPM↓↓	VPK↓↓	↔	ZNS↓↓
KZP	NP	↔	FNT↑↓	↔	-	↔	NP	NP	↔	↔	NP	NP	NP	NP	NP	NP	?	NP	↔	
PRM	ESM	/	↔	KBZ↓↓	KZP↓↓	-	?	NP	NP	LTG↓↓	↔	?	NP	STP↓↓	TGB↓↓	TPM↓↓	VPK↓↓	↔	ZNS↓↓	
ESL	NP	↔	FNT↑↑	↔	NP	-	↔	NP	LTG↓	↔	/	NP	NP	NP	NP	TPM↓	VPK↓	NP	?	
GBP	NP	↔	↔	↔	NP	NP	↔	-	NP	↔	↔	NP	PGB↓	NP	NP	↔	↔	NP	NP	
LKM	NP	↔	↔	↔	↔	NP	↔	-	↔	↔	•OKS↓	NP	NP	NP	NP	↔	↔	NP	↔	
LTG	↔	↔	↔	KZP↓↓	↔	↔	NP	↔	-	LEV↓	↔	NP	NP	NP	NP	NP	↔	VPK↓	↔	
LEV	↔	↔	↔	↔	↔	?	↔	↔	↔	-	NP	↔	NP	NP	NP	↔	↔	NP	NP	
OKS	?	FB↑	FNT↑↑	KBZ↓↓	?	/	/	NP	NP	LTG↓	LEV↓	↔	NP	?	TPM↓	↔	↔	NP	↔	
PGB	NP	↔	↔	NP	NP	NP	↔	?	↔	NP	-	NP	NP	NP	NP	NP	↔	NP	NP	
STP	ESM↑	FB↑↑	FNT↑↑	KBZ↑↑	?	PRM↑↑	?	NP	NP	?	NP	?	NP	-	?	VPK↑↑	NP	?	?	
TGB	NP	↔	↔	NP	NP	NP	NP	NP	↔	↔	NP	NP	NP	-	NP	VPK↓	NP	NP	NP	
TPM	NP	↔	FNT↑	↔	?	↔	ESL↓	NP	↔	↔	↔	NP	?	-	VPK↓	NP	NP	NP	NP	
VPK	ESM↑↑	FB↑↑	FNT↑*	KZP↑↑	?	FB↑	↔	↔	LTG↑↑	↔	↔	↔	↔	↔	TPM↓	-	↔	↔	?	
VGB	NP	↔	FNT↑	KBZ↑↑	NP	↔	NP	NP	↔	NP	-	NP	NP							
ZNS	?	↔	↔	KZP↑↑	?	↔	NP	NP	↔	NP	?	NP	?	NP	NP	NP	NP	-	NP	

Staranje AEZ:

ESM = etosuksimid; FB = fenobarbitat; FNT = fenitoin; KBZ = karbamazepin; KZP = karbamazepin epoksid; VPK = valprojska kislina
 Novejša AEZ:
 ESL = esilkarbazepin; GBP = gabapentin; LKM = lakosamid; LEV = levetiracetam; LTG = lamotrigin; OKS = lamotrigin; PGB = pregabalin; PRM = primidon; STP = stiripentol; TGB = tagabin; TPM = topiramat; VGB = bigabatin; ZNS = zonisamid; AI – avtoindukcija; NP – ni pričakovati; / – se ne kombinira; ? – neznano; - brez sprememb v plazemski koncentraciji; / - majhna sprememba v plazemski koncentraciji; * - klinično pomembna sprememba v plazemski koncentraciji; * - prosta (aktivna) oblikva se lahko spremeni; • - aktivni metabolit



2.2 KLINIČNO POMEMBNE INTERAKCIJE MED ANTIEPILEPTIČNIMI ZDRAVILI IN OSTALI UČINKOVINAMI

Veliko bolnikov z epilepsijo prejema starejše AEZ, ki inducirajo ali inhibirajo encime metabolizma. Iz tega razloga srečamo kar nekaj klinično pomembnih interakcij med AEZ in ostalimi zdravili, ki se metabolizirajo z dotičnimi encimi (8). Na klinično izražanje pomembno vpliva terapevtsko okno zdravil, ki se vpletajo v interakcije. Primeri zdravil z ozkim terapevtskim oknom so digoksin, peroralni antikoagulant, imunosupresivi in kemoterapevtske učinkovine. Novejše generacije AEZ imajo nižji potencial za interakcije in s stališča interakcij predstavljajo boljšo izbiro za zdravljenje epilepsije. V nadaljevanju so navedeni le nekateri primeri interakcij med AEZ in ostalimi zdravili.

Na nivoju absorpcije je potrebno omeniti interakcijo med antacidi in AEZ kot so fenobarbital, fenitoin, karbamazepin ter gabapentin. Pri interakciji pride do slabše absorpcije omenjenih AEZ iz prebavil (3).

Največ interakcij je na nivoju metabolizma. Spodaj so naštete nekatere klinično bolj pomembne interakcije (3, 4, 7, 8, 9).

1. Zdravila, ki vplivajo na serumsko koncentracijo AEZ:

- Peroralni kontraceptivi - lamotrigin: serumski koncentracija lamotrigina se zniža za približno 50 %, ker peroralni kontraceptivi stimulirajo glukoronil transferazo,
- Omeprazol, amiodaron – fenitoin: inhibicija metabolizma fenitoina preko inhibicije izoencima CYP2C19, kar lahko vodi v povišane plazemske koncentracije fenitoina,
- Fluoksetin – karbamazepin, fenitoin: fluoksetin preko inhibicije izoencimov CYP3A4, CYP2D6 in CYP2C19 poveča plazemsko koncentracijo karbamazepina in fenitoina. Potrebno je začeti z nižjo koncentracijo ali jo znižati pri sočasni uporabi omenjenih učinkovin ter spremljati zanke toksičnosti karbamazepina oz. fenitoina,
- Sertralin – lamotrigin, valprokska kislina: sertralin inhibira metabolizem (glukuronidacijo) lamotrigina oz. valprokske kisline, kar vodi v povišane plazemske koncentracije AEZ za približno 100 % oz. 40 %. Potrebno je spremljati zanke toksičnosti AEZ in znižati njihov odmerek.
- Eritromicin, klaritromicin, flukonazol, metronidazol – karbamazepin: antibiotiki inhibirajo metabolizem karbamazepina (preko inhibicije CYP3A4) in tako zvečajo

plazemsko koncentracijo karbamazepina. Priporoča se spremljanje znakov karbamazepinske toksičnosti in zmanjšanje odmerka karbamazepina.

- TCA in AEZ, ki inducirajo encime (v literaturi se omenjajo predvsem fenitoin, fenobarbital in karbamazepin): interakcija poteka v obe smeri in sicer se zmanjša koncentracija TCA in poveča koncentracija AEZ, saj TCA inhibirajo metabolizem omenjenih antiepileptikov.
 - Šentjanževka in induktorji encimov: šentjanževa inducira CYP3A4 in CYP2C9 izoencim in s tem zveča metabolizem karbamazepina in fenitoina ter tako zmanjša njihovo učinkovitost. Glede na dejstvo, da kar 7 % epileptikov uporablja pripravke iz šentjanževke za boljše razpoloženje je interakcija pomembna.
2. Interakcije zdravil z AEZ, ki inducirajo encime, kar ima za posledico večji metabolizem substratov. Večji pomen imajo starejše AEZ, ki inducirajo več izoencimov CYP450, npr. karbamazepin, fenobarbiton, fenitoin in primidon.
- Peroralni kontraceptivi in induktorji encimov: poveča se metabolizem vsaj ene komponente kontraceptivov in s tem se zmanjša hormonski nivo. Priporoča se dodatna zaščita pred neželeno nosečnostjo. Med novejšimi AEZ, ki zmanjšajo koncentracijo hormonov v oralnih kontraceptivih so felbamat, lamotrigin, okskarbamazepin in v višjih odmerkih topiramat (8).
 - Acenokumarol/varfarin in induktorji encimov: zaradi povečanega metabolizma se zmanjša antikoagulacijska aktivnost, ki lahko vodi v terapevtsko neučinkovitost antikoagulantov. Interakcija med fenitoinem in varfarnom je bolj kompleksna in lahko privede tako do višjih kot do nižjih koncentracij varfarina (3,8).
 - Kortikosteroidi – induktorji encimov: poveča se metabolizem kortikostroidov, kar vodi v zmanjšan terapevtski učinek in potreben je dvig odmerkov kortikosteroidov (8).
 - Benzodiazepini – induktorji encimov: povečan metabolizem in znižana plazemska koncentracija benzodiazepinov (8).
 - Anipsihotiki, ki se metabolizirajo preko induciranih izoencimov (v literaturi se pogosteje omenja haloperidol, olanzapin, kvetiapin, risperidon, klozapin) – induktorji encimov: povečan metabolizem, ki vodi v znižano plazemsko koncentracijo in posledično manjše delovanje omenjenih antipsihotikov.
 - Protivirusne učinkovine, ki se metabolizirajo preko CYP3A4 – AEZ, ki inducirajo CYP3A4 izoencim: povečan je metabolizem protivirusnih učinkovin in zmanjšano njihovo delovanje.



3 KLINIČNI PRIMER

- Ciklosporin ter zdravila proti raku, ki so substrati izoenzymov in AEZ, ki inducirajo izoencime – zaradi povečanega metabolizma ciklosporina in zdravil proti raku, je lahko zmanjšano delovanje omenjenih zdravil in s tem slabši izid zdravljenja.
- Lipofilni beta antagonisti, blokatorji kalcijevih kanalčkov – induktorji encimov: našteti antihipertenzivi se v večji meri metabolizirajo preko izoencimov, ki jih določeni AEZ inducirajo. Rezultat so nižje plazemske koncentracije antihipertenzivov.
- Statini kot so lovastatin, simvastatin, atorvastatin in fluvastatin – induktorji encimov: interakcija se kaže kot pomembno znižanje plazemske koncentracije naštetih statinov.

3. Vpliv AEZ na distribucijo in eliminacijo:

- Digoksin – fenitoin, topamirat: zaradi vpliva na distribucijo in eliminacijo digoskina se zmanjša plazemska koncentracija digoskina in zaradi ozkega terapevtskega okna digoskina je potrebno spremeljanje plazemskih koncentracij digoskina.

Poleg interakcij med ali z AEZ, na optimalno terapijo z AEZ vplivajo tudi zdravila, ki lahko znižajo prag za krče. Spodaj je naštetih nekaj primerov, ki jih srečamo v praksi.

- Antidepresiv - bupropion: vpliv na zniževanje praga za krče je odvisen od odmerka in s primerno počasno titracijo odmerka se vpliv na proženje krčev zmanjša (11).
- Triciklični antidepresivi lahko sprožijo krče pri subterapevtskih odmerkih, saj med drugim zavirajo GABA receptorje. TCA se pri epileptikih uporablajo z veliko previdnostjo (8).
- Antidepresivi iz skupine SSRI redko povzročijo krče in se tudi pri bolnikih z epilepsijo ne ukinjajo (8, 11).
- Vsi antipsihotiki lahko znižajo prag za krče, vendar izstopa klozapin, katerega učinek na krče je odvisen od odmerka in je dobro dokumentiran (11).
- Številne učinkovine so pokazale, da lahko znižajo prag za krče. Med bolj pomembnimi so: sedirajoči antihistaminiki, aminofillin, propofol, petidin, tramadol in beta laktamski antibiotiki pri intravenskem dajanju ter baklofen (pri hitrem ukinjanju) (11).

Podatki o bolniku:

Moški, star 54 let z indeksom telesne mase 34. Bolnik se zdravi zaradi arterijske hipertenzije in hiperholesterolemije. Pred 10 leti je prebolel hudo možgansko krvavitev, zaradi katere je prisotna desnostranska hemipareza in motnje govora. Leta 2012 se pojavijo tonično-klonični epileptični napadi, generaliziranega tipa in bolnik je od takrat naprej na terapiji z AEZ.

Bolnik je kadilec, alkohola ne pije, v dieti ni posebnosti, krvni tlak je uravnan 130/80 mmHg, trigliceridi, LDL in celokupni holesterol so v referenčnih mejah, sicer v zgornjem območju. V zadnjih laboratorijskih izvidih ni drugih posebnosti. Zaradi dalj časa trajajočega depresivnega razpoloženja bolnik dobi predpisani antidepresiv escitalopram.

Bolnik prejema naslednja zdravila:

enalapril 10 mg, 2 x 1,
metoprolol 100 mg, 2 x 1/2,
atorvastatin 10 mg, 1 x 1,
karbamazepin 200 mg, 2 x 1,
baklofen 10 mg, 3 x 1,
escitalopram 10 mg, 1 x 1
paracetamol 500 mg, 1-2 x 1, p.p.

Klinično pomembne potencialne interakcije v farmakoterapiji: Interakcije tipa D (potrebna je sprememba terapije):

- atorvastatin in karbamazepin: atorvastatin je substrat izoencima CYP3A4, ki ga karbamazepin močno inducira. Pričakujemo lahko povečano razgradnjo atorvastatina in s tem nižje serumske koncentracije atorvastatina (12).
- escitalopram in karbamazepin: karbamazepin zveča metabolizem SSRI, določeni SSRI pa lahko zmanjšajo razgradnjo karbamazepina (12).

Pomembna vprašanja & možne rešitve:

1. Ali je interakcija med atorvastatinom in karbamazepinom klinično pomembna?

Koncentracije statinov, ki se obširneje metabolizirajo z induciranim encimom, se bistveno zmanjša. Razlogi za zamenjavo atorvastatina s statinom, ki v omenjeno interakcijo s karbamazepinom ne vstopa: pogosto laboratorijsko spremeljanje vrednosti holesterola, terapevtski neuspeh terapije ali neželeni učinki statina pri spremenjanju.

nju zdravil v farmakoterapiji, še posebej pri spremnjanju odmerka karbamazepina.

2. Vpliv escitaloprama na epilepsijo?

V SmPC-ju escitalopram tablet je navedeno sledeče: Escitalopram je potrebno ukiniti, če se pri bolniku prvič pojavijo napadi s krči ali če se pogostnost takih napadov poveča (pri bolnikih s predhodno diagnozo epilepsije). Zdravilom iz skupine SSRI se je potrebno izogibati pri bolnikih z nestabilno epilepsijo, bolnike z nadzorovano epilepsijo pa je potrebno natančno spremljati (13).

3. Depresija je najbolj pogosta komorbidnost pri bolnikih z epilepsijo (14). V kolikor je bolnik depresiven, potrebuje antidepresiv in SSRI so dobra izbira tudi pri bolnikih z epilepsijo (verjetnost epileptičnega napada je za escitalopram je 0,1 %) (8, 14).

4. Baklofen in epileptični napadi?

Iz SmPC-ja razberemo, da baklofen tablete lahko poslabšajo epileptične manifestacije (15). Dokumentirani so primeri pojava epileptičnih napadov pri hitrem ukinjanju baklofena (11). V primeru ukinjanja baklofen tablet, se svetuje postopno in počasno ukinjanje.

5. Metoprolol in karbamazepin?

Metoprolol je lipofilni beta blokator, ki se pretežno metabolizira v jetrih (7). Zaradi indukcije encimov, se poveča razgradnja metoprolola v jetrih in posledično je njegova plazemska koncentracija znižana. Zmanjšano delovanje metoprolola lahko spremljamo z merjenjem krvnega tlaka in srčne frekvence ter po potrebi odmerek metoprolola prilagodimo. Druga možnost je zamenjava metoprolola z manj lipofilnim beta blokatorjem.

4 SKLEP

Klinično pomembne interakcije AEZ so zelo pogoste in predstavljajo pomemben dejavnik pri polifarmakoterapiji. Zaradi večje incidence epilepsije v starosti, je polifarmakoterapija neizogibna in poznavanje mehanizmov interakcij je osnova za celostno obravnavo takšnih bolnikov. V kolikor

je možno izberemo učinkovino, ki interakciji nima. Novejše generacije AEZ imajo nižji potencial za interakcije in s stališča interakcij predstavljajo boljšo izbiro za zdravljenje epilepsije. Kadar je potrebna kombinacija zdravil, ki vstopa v interakcije, je potreben individualen pristop pri optimiziranju polifarmakoterapije z AEZ.

5 LITERATURA

1. Rang HP, Dale MM e tal. *Pharmacology. Fifth Edition*, Elsevier 2003; 39: 550-561.
2. Media center. *Epilepsy*. 2012. www.who.int. Dostopano: 07-12.2014.
3. Patsalos PN. *Pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs*. <http://www.epilepsysociety.org.uk/>. Dostopano: 06-12-2014.
4. Johannessen Landmark C, Patsalon PN, Drug interactions involving the new second- and third-generation antiepileptic drugs. *Expert Rev. Neurother* 2010; 10(1): 119-140.
5. Anderson J, Moor C-C. *Anti-epileptic drugs: a guide for the non-neurologist*. *Clinical Medicine* 2010; 10 (1); 54-58.
6. Holt S et al. Potentially inappropriate Medications in the elderly: The PRISCUS List. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107 (32-32): 545-551.
7. Mifsud J. The clinical relevance of pharmacokinetics and drug interactions with anti epileptic drugs. *Journal of the Malta College of Pharmacy Practice* 2009; 15: 23-28.
8. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2005; 61(3): 246-255.
9. Patsalos PN e tal. The Importance of Drug Interactions in Epilepsy Therapy. *Epilepsia*. 2002; 43(4): 365-386.
10. Johannessen S I, Landmark J C, Antiepileptic Drug Interactions – Principles and Clinical Implications. Current Neuropharmacology 2010; 8: 254-267.
11. Coleb Y. Lowering the Seizure Threshold Associated with Antidepressants, Stimulants, Antipsychotics, and Others. [www.cpnp.org](http://cpnp.org). Dostop: 20.12.2014.
12. LexiComp. *Drug interaction*. www.uptodate.com. Dostop: 12.20.2014.
13. Cipralex tablete. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. www.cbz.si. Dostop: 18.12.2014.
14. Mebanga O, Shrai NA. Treatment of depression in patients with epilepsy. *US Pharm*. 2002; 37(11): 29-32
15. Lioresal Tablets. *SPC*. www.medicines.org.uk. Dostop: 20.12.2014.

OBRAVNAVA BOLNIKA Z AKUTNO MOŽGANSKO KAPJO

MANAGEMENT OF PATIENT WITH ACUTE STROKE

AVTOR / AUTHOR:

Gorazd Klanjšček, dr.med., spec. nevrologije

Splošna bolnišnica »dr. Franc Derganc« Šempeter

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: gorazd.klanjscek@gmail.com

Možganska kap je po definiciji Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) nenadno nastali nabor žariščnih in globalnih nevroloških znakov in ali simptomov, ki traja več kot 24 ur in je posledica motnje možganskega pretoka. V kolikor je trajanje simptomatike krajše od 24 ur, govorimo o prehodni ishemični motnji. Ločnica 24 ur je sicer arbitarna, saj pri kar 25 % bolnikov z MR slikanjem možgan potrdimo permanentno okvaro možganskega tkiva (1), zato novejše definicije bazirajo na izvidih slikovnih preiskav in ne več na časovnih okvirjih (2).

POVZETEK

Možganska kap je pomemben zdravstveni, pa tudi socialni in družbeno-ekonomski problem, zato je potrebno, da vsaka družba razvija čim bolj uspešne strategije za preventivo in zdravljenje možgansko žilnih bolezni. Čeprav je boljše prepoznavanje in učinkovitejše zdravljenje dejavnikov tveganja za možgansko kap omogočilo, da sta pojavnost in mortaliteta zaradi možganske kapi v zadnjih desetletjih v razvitih državah upadali, je opazen trend naraščanja števila bolnikov v državah v razvoju, v Aziji in Rusiji. Zdravljenje obolelih z intravenozno trombolitično terapijo in obravnavo bolnikov v posebnih enotah za zdravljenje možganske kapi sta pomembno izboljšali prognozo bolezni, kljub temu pa je možganska kap še vedno pogosto neprepoznana, predvsem pa ne obravnavana kot urgentno stanje, zato oskrba bolnikov žal še ni optimalna. V prispevku je podan pregled diagnostične obravnavne bolnika in možnosti zdravljenja akutne možganske kapi.

KLJUČNE BESEDE:

akutna možganska kap, epidemiologija, obravnavo bolnika, sodobno zdravljenje

ABSTRACT

Stroke represents an important medical, but also social and economic problem, therefore every society should develop successful strategies for the prevention and management of cerebrovascular diseases. Because of better recognition and more successful treatment of risk factors for stroke, incidence and mortality of stroke in the industrialized countries in the last decades have decreased, but the number of patients is increasing in developing countries, in Asia and in Russia. Treatment of patients with intravenous thrombolytic therapy and organisation of special stroke units have importantly ameliorated the prognosis of disease, but unfortunately the cerebrovascular disease often remains undiagnosed, suboptimally treated and unrecognised as a medical emergency. The article gives a general overview of diagnostic workout and possibilities of treatment of patients with acute stroke.

KEY WORDS:

Key words: acute stroke, epidemiology, patient management, contemporary treatment.



1 EPIDEMIOLOGIJA MOŽGANSKE KAPI

Možganska kap je za kardiovaskularnimi obolenji v svetovnem merilu drugi, v razvitih državah pa tretji najpogosteji vzrok smrtnosti prebivalstva (3, 4). Po podatkih WHO vsako leto utripi možgansko kap 15 milijonov ljudi, od tega zaradi posledic možganske kapi umre 5,7 milijonov ljudi, kar predstavlja 9 % vseh smrtni, tretjina bolnikov pa ima zdravstvene posledice teže stopnje (3,4).

V Evropi je pojavnost kapi izrazito variabilna med posameznimi državami, od 101,1 do 239,3 primerov/100.000 prebivalcev pri moških in od 63,0 do 158,7/100.000 pri ženskah (5,6). Medtem ko se je obolevnost zaradi možganske kapi v razvitih državah v zadnjih desetletjih zmanjšala tudi do 40 %, pa je v nekaterih državah Azije in vzhodne Evrope ter v Rusiji še vedno v porastu oziroma se je celo podvojila (7,8, 9).

Možganska kap prav tako predstavlja pomemben socialni in zdravstveno ekonomski problem, saj je eden glavnih vzrokov za invalidnost in izgubo delovne zmožnosti. V svetu je 2-4 % denarja namenjenega zdravstvu porabljenega za zdravljenje bolnikov z možgansko kapjo(10,11). Ocenjeni direktni in indirektni stroški družbe zaradi zdravljenja in posledic možganske kapi so po podatkih za leto 2010 v Združenih državah Amerike znašali 73.7 milijarde dolarjev, v Evropi pa 64.1 milijarde evrov (12,13).

V Sloveniji se še vzpostavlja Register obolelih za možgansko-žilnimi boleznimi. Po podatkih Inštituta za varovanje zdravja in podatkih raziskave Z zdravjem povezan življenski slog ocenujemo, da se v Sloveniji zaradi možganske kapi letno zdravi 4400 ljudi (14,15). Pojavnost bolezni in mortaliteta je višja pri moških (14). Ekonomsko breme za družbo letu 2008 je ocenjeno na 112.1 milijona evrov, od tega je bilo 87.4 milijona neposrednih, 24.7 milijona pa posrednih stroškov (16).

2 ETIOLOGIJA IN KLASIFIKACIJA

Možganska kap je kompleksen sindrom, ki ga lahko povzročajo različni patofiziološki procesi. Ustrezna diagnostika

in prepoznavanje vzrokov za možgansko kap sta pomembna za uspešno in ciljano zdravljenje akutnega dogodka ter za sekundarno preventivo bolezni.

V osnovi ločimo ishemično možgansko kap (v cca 80 % primerov), in hemoragično možgansko kap (20 %, od tega 15 % znotrajmožganska krvavitev in 5 % subarahnoidna krvavitev) (17). Poleg tega lahko možganske kapi klasificiramo glede na lokacijo, področje žile, ki je prizadeto, mehanizem nastanka, časovni potek in druge parametre.

Klasifikacija možganske kapi po kriterijih TOAST* (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) temelji na predvidenih patofizioloških mehanizmih in upošteva klinične znake in izvide diagnostike (18).

Ateroskleroza velikih arterij (embolija ali tromboza)*

Kardioembolična možganska kap*

Okluzija malih žil (lakunarna kap)*

Možganska kap zaradi drugih določljivih vzrokov*

Možganska kap nedefiniranega vzroka

Dva ali več možnih vzrokov

Negativna diagnostika

Nepopolna diagnostika

*Možni ali verjetni vzrok glede na rezultate preiskav.

3 KLINIČNA SLIKA

Klinična slika možganske kapi je odvisna od lokalizacije in obsežnosti okvare možganskega tkiva. Natačno opisovanje različnih simptomov presega okvire tega članka. Pozorni moramo biti predvsem na naslednje znake in simptome: motnje vida, izpadci v vidnem polju, dvojni vid, težave pri artikulaciji ali govoru, asimetrična obrazna mimika, motnje motorike ali motnje senzibilitete roke, noge ali ene strani telesa, motnje koordinacije gibov, nestabilnost pri hoji, akutna zmedenost, ...

Na podlagi klinične slike je zelo težko zanesljivo ločiti ishemično in hemoragično možgansko kap, zato si pri tem pomagamo s slikovno diagnostiko možgan, največkrat s CT slikanjem možgan brez kontrasta. Simptomatika, ki govori v prid možnosti intracerebralne krvavitve je sledeča: zgodnje motnje zavesti, hud glavobol, slabost in bruhanje, ne-



vrološki izpadi, ki presegajo področje ene same možganske arterije in prisotnost meningealnih znakov.

Nespecifični simptomi, ki največkrat ne predstavljajo možganske kapi, predvsem če so izolirana najdba, so nedna prehodna motnja zavesti, glavobol in vrtoglavica. Žal je prepoznavnost znakov možganske kapi še vedno pomanjkljiva, zato so aktivnosti v javnosti za promocijo seznanitve s problematiko tako laične, kot tudi strokovne publike še kako pomembne. Izraz GROM (**g**ovor – ali bolnik lahko govori ?, **r**oka – ali lahko premika roki ?, **o**braz – je obrazna mimika simetrična ?, **m**inuta – hitro ukrepanje je pomembno) naj bi laikom olajšal prepoznavanje znakov možganske kapi.

4 OBRAVNAVA BOLNIKA NA TERENU

Prepoznavanje znakov in simptomov možganske kapi na terenu ter urgentna obravnavo obolelih je ključ do uspešnega zdravljenja. Vsakršno odlašanje zdravstvene oskrbe in prevoza v ustrezno ustanovo pomembno zmanjša možnosti preživetja in okrevanja bolnika.

Ko pri bolniku posumimo na možnost možganske kapi, je potrebno najprej preveriti vitalne funkcije (dihalna pot, respiracija, cirkulacija) in po potrebi ustrezno ukrepati. Nemudoma organiziramo urgentni prevoz in v bolnišnico najavimo prihod bolnika. Poiskušamo ugotoviti natančen čas nastopa dogodkov, oceniti nevrološki in kardiovaskularni status in izmeriti ter zabeležiti vitalne znaake. Od bolnika ali svojcev je po možnosti potrebno izvedeti za predhodne oziroma sočasne bolezni in poškodbe ter za vsa zdravila, ki jih bolnik prejema. Navedemo tudi kontaktne podatke svojcev.

Po možnosti uvedemo intravenozni kanal, po katerem aplikiramo fiziološko raztopino, predvsem če je bolnik hipoton. Med transportom spremljamo krvni tlak in srčno frekvenco, saturacijo kisika v serumu in nivo glukoze ter opravimo EKG. V kolikor se saturacija kisika zniža pod 94 %, bolniku dodajamo kisik. Eventuelno hipoglikemijo je potrebno nemudoma korigirati.

Ključno pri obravnavi bolnika je, da poteka evaluacija, stabilizacija ter prevoz v ustrezno ustanovo po principu ur-

gence, kar odraža koncept »time is brain« oziroma »čas so možgani«, saj prekinitev možganske cirkulacije povzroča irreverzibilno propadanje možganskih celic.

5 BOLNIŠNIČNO ZDRAVLJENJE

Ob prihodu bolnika v bolnišnico ponovno ocenimo vitalne znaake, odvzamemo kri za osnovne laboratorijske preiskave (hemogram, trombociti, dušični retenti, elektroliti, glukoza, srčni markerji in testi koagulacije) in v izbranih primerih razširimo laboratorijsko diagnostiko (toksikološke preiskave, lumbalna punkcija, ...) Opravimo nevrološki pregled in stopnjo prizadetosti bolnika ocenimo po lestvici NIHSS (tabela 1). Opravimo urgentno slikovno diagnostiko. Največkrat se odločimo za nativni CT možgan, lahko tudi za CT možgan s perfuzijo ali CT angiografijo možganskega žilja ali aortocervikalnega loka. Eventuelno lahko opravimo tudi MR možgan, MR angiografijo možgan ali digitalno subtraktijsko angiografijo (DSA). Izključimo bolezni, ki lahko posnemajo simptomatiko možganske kapi, predvsem hipoglikemijo, Toddovo parezo po epileptičnem napadu ali konverzivno motnjo.

Če ocenimo, da bolnik izpolnjuje kriterije za za trombolitično zdravljenje, s terapijo pričnemo čim prej. V kolikor bolnik ne prejema antikoagulantne terapije in ne sumimo na trombocitopenijo ali motnje koagulacije, ni nujno čakati na izvode laboratorijskih preiskav pred izvedbo trombolize. Retrospektivne študije so dokazale, da je odstotek kandidatov pri katerih bi bila trombolitična terapija kontraindicirana zaradi koagulopatij ali trombocitopenije, zelo majhen (19,20). Dodatna kardiološka in vaskularna diagnostika je lahko odložena na kasnejši potek hospitalizacije.

Poudariti je potrebno, da mora biti čas od prihoda bolnika v ustanovo do pričetka aplikacije terapije (t.i. »door to needle time«) čim kraši. Proses obravnave bolnika lahko pomembno optimizira implementacija ustreznih kliničnih poti. Rezultati dveh študij, opravljenih v ZDA, so tudi dokazali, da je mortaliteta bolnikov v 90 dneh nižja, čas bolnišničnega zdravljenja kraši in funkcionalno stanje bolnika ob odpustu boljše, če je v obravnavo bolnika vključen nevrolog s poznavanjem možganskožilnih bolezni (21,22).

Tabela 1: Lestvica NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale)

Stanje zavesti 0 Normalno odziven 1 Somnolenten 2 Soporozen 3 Komatozen	Motorika desne zg. okončine 0 Normalna 1 Poveša v prvih 10 sekundah 2 Spusti na posteljo / se upira težnosti 3 Se ne upira težnosti 4 Gibi niso možni	Ataksija okončin 0 Ni prisotna 1 Ataksija ene okončine 2 Ataksija obeh okončin
Stanje zavesti / vprašanja 0 Dva pravilna odgovora 1 En pravilen odgovor 2 Ni pravilnega odgovora	Motorika leve zg. okončine 0 Normalna 1 Poveša v prvih 10 sekundah 2 Spusti na posteljo / se upira težnosti 3 Se ne upira težnosti 4 Gibi niso možni	Senzibiliteta 0 Ni prizadeta 1 Blaga do zmerna izguba občutka 2 Težja oz. popolna izguba občutka
Stanje zavesti / ukazi 0 Pravilno izvede dve nalogi 1 Pravilno izvede eno naločo 2 Ne izvede pravilno nobene naloge	Motorika desne sp. okončine 0 Normalna 1 Poveša v prvih 10 sekundah 2 Spusti na posteljo / se upira težnosti 3 Se ne upira težnosti 4 Gibi niso možni	Ekstinkcija / Motnje pozornosti 0 Ni prisotna 1 Delna – za eno modaliteto dražljajev (vidni, tipni, slušni) 2 Popolna, za več modalitet
Pogled / gibljivost zrkela 0 Ni pareze pogleda 1 Delna pareza pogleda 2 Popolna pareza ali forsirana deviacija pogleda	Motorika leve sp. okončine 0 Normalna 1 Poveša v prvih 10 sekundah 2 Spusti na posteljo / se upira težnosti 3 Se ne upira težnosti 4 Gibi niso možni	Motnje izgovorjave 0 Normalna artikulacija 1 Nekatere besede nerazumljive 2 Govor skoraj povsem nerazumljiv
Vidno polje 0 Ni izpadov vidnega polja 1 Delna hemianopsija 2 Popolna hemianopsija 3 Bilateralna hemianopsija / slepotu	Pareza obraznega mišičja 0 Ni prisotna 1 Blaga asimetrija obraza 2 Delna ohromelost sp. polovice obraznega mišičja 3 Popolna ohromelost	Afazija 0 Ni prisotna 1 Blaga do zmerna afazija 2 Huda afazija 3 Nezmožnost govora

6 TROMBOLITIČNA TERAPIJA

Trombolitična terapija ishemične možganske kapi z rekombinantnim tkivni aktivatorjem plazminogena (rtPA) je bila v zdravljenje uvedena leta 1996, po objavi izsledkov dveh velikih študij NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) in ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study) (23,24). V študijo NINDS je bilo vključenih 624 bolnikov z ishemično možgansko kapjo, ki so v prvih treh urah od pričetka simptomatike prejeli placebo ali rekombinantni tkivni aktivator plazminogena 0.9 mg/kg IV, do maksimalnega odmerka 90 mg (23). Aktivno zdravljeni bol-

niki so dosegli signifikantno boljše rezultate glede stopnje invalidnosti (40 % vs 28 %), ocene po funkcijskih lestvicah (43 % vs 32 %), samostojnosti v osnovnih dnevnih aktivnostih (53 % vs 38 %), in oceni nevroloških deficitov (34 % vs 20 %). Rezultati štirih kasnejših študij, ECASS I in ECASS II ter ATLANTIS A in ATLANTIS B so bili primerljivi (25). Od leta 2002 vodimo register SITS-ISTR (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke—International Stroke Thrombolysis Register), ki vključuje register SITS-MOST (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke—Monitoring Study) (26). Vodenje registra omogoča evalvacijo uspešnosti in hitrosti obravnave bolnikov v primerjavi z drugimi evropskimi centri. Do leta 2013 je bilo v ta register zajetih že 11865 bolnikov v 478 centrih v 31 državah.



Za trombolitično terapijo so primerni bolniki s simptomatiko akutne možganske kapi pri katerih lahko z zdravljenjem pričnemo najkasneje v prvih treh urah od nastopa težav. Kontraindikacije za terapijo so prisotnost možganske kravitve, neurejen krvni tlak, hipoglikemija ($< 3 \text{ mmol/l}$) ali hiperglykemija ($> 22 \text{ mmol/l}$), ki ju ni možno korigirati, trombocitopenija (< 100.000), motnje koagulacije ($\text{INR} \geq 1.7$), predhodna možganska kap ali poškodba v zadnjih treh mesecih, stanje po intracerebralni krvavitvi kadarkoli v preteklosti, operativni poseg ali punkcija veče žile v zadnjih dveh tednih ter krvavitev iz prebavil ali sečil v zadnjih treh tednih. Bolniki, ki prejemajo novejšo peroralno antikoagulantno terapijo (dabigatran, rivaroksaban, apiksaban) načeloma niso kandidati za trombolitično terapijo, lahko pa se zanje odločimo, če klinični podatki in rezultati laboratorijskih preiskav z veliko zanesljivostjo izključujejo motnje koagulacije ali če so od zadnjega odmerka zdravila minile vsaj štiri razpolovne dobe zdravila (27).

Glede na rezultate študije ECASS III in metaanalize predhodnih študij trombolitične terapije lahko bolnike, ki so mlajši od 80 let, ki imajo oceno po NIHSS < 25 točk, ne prejemajo antikoagulantne terapije, nimajo sladkorne bolezni in niso utrpeli predhodne možganske kapi ter pri katerih slikovna diagnostika možgan ne prikaže ishemične okvare možgan veče od ene tretjine povirja srednje možganske arterije zdravimo s trombolitično terapijo v časovnem oknu 4,5 ure (28,29).

Izbranim bolnikom z akutno možgansko kapjo v povirju srednje možganske arterije, ki niso kandidati za intravensko trombolizo in pri katerih traja simptomatika manj kot 6 ur, lahko koristi intraarterijska tromboliza (29).

7 ENDOVASKULARNA TERAPIJA

Čeprav je trombolitična terapija z rtPA dokazano najuspešnejše zdravljenje možganske kapi, pa je njena učinkovitost odvisna od različnih parametrov, predvsem časa izvedbe, pa tudi lokacije arterijske zapore in dolžine tromba. Pri zapori bazilarne arterije ali proksimalnega dela srednje možganske arterije lahko dosežemo rekanalizacijo le v 30 %, pri zapori notranje karotidne arterije pa v 6 – 8 % (30). V primeru, da po trombolizi ne pride do rekanalizacije prizadete žile, ali v kolikor je trombolitična terapija kontraindici-

rana, je možno zdravljenje bolnika nadaljevati s poskusom endovaskularne mehanske odstranitve tromba. Poseg izvaja interventni nevroradiolog z aspiracijskimi mikrokatetri (sistem Penumbra), retrieverji z navoji (Merci) ali retrieverji z opornico.

8 KAROTIDNA ENDARTREKTOMIJA IN KAROTIDNA ANGIOPLASTIKA

Bolniki, ki so utrpeli prehodno ishemično motnjo ali možgansko kap v preteklih šestih mesecih in imajo ugovljeno hemodinamsko pomembno (70 - 99 %) stenozo karotidnih arterij, so zaradi visokega tveganja za ponovni dogodek kandidati za invazivno rekanalizacijsko zdravljenje – karotidno endartrektomijo ali karotidno angioplastiko z vstavljivo žilno opornice (31). V kolikor ni kontraindikacij, je poseg priporočljivo izvesti v prvih dveh tednih po dogodku, saj je tveganje za ponovitev možganske kapi največje v prvih treh mesecih (približno 17 %) (32). Izbor optimalnega zdravljenja za konkretnega bolnika je odvisen od več dejavnikov – kliničnega stanja bolnika, pridruženih bolezni, anatomskega poteka žilja, starosti, dostopnosti zdravljenja v določenem centru in bolnikovega izbora (31).

Podatki iz študije CREST in nekaterih drugih študij kažejo na to, da je kirurška terapija učinkovitejša pri bolnikih starejših od 70 let, pri mlajših bolnikih pa je pogostnost peri-proceduralnih zapletov, možganske kapi ali smrti, primerljiva pri obeh vrstah posegov (33,34).

Smernice ASA (American Stroke Association) in AHA (American Heart Association) priporočajo invazivno rekanalizacijo simptomatskih stenoz karotidnih arterij v centrih z nizko stopnjo periproceduralnih zapletov ($< 6\%$), pri stenozah $< 50\%$ pa je indicirano samo optimalno medikamentozno zdravljenje (35).

Pri asimptomatičnih bolnikih z hemodinamsko pomembnimi stenozami karotid je odločitev o ustrezнем zdravljenju načeloma individualna in jo poda konzilij na Kliničnem oddelku za vaskularno nevrologijo UKC Ljubljana (36,37).

9 TELEKAP

Organizacija javne zdravstvene mreže v Sloveniji ne omogoča 24 urne dostopnosti nevrologa v vseh regionalnih bolnišnicah, zato je bila ustreznost in kvaliteta obravnave bolnikov z možgansko kapjo variabilna. V različnih študijah se je v teh primerih izkazala za zelo uspešno organizacija telemedicinske konzultacije oziroma t.i. »telekap« (38,39). Predvsem se je s tem povečal delež bolnikov, ki je prejel trombolitično terapijo, skrajšal čas do pričetka trombolize in posledično izboljšala prognoza bolezni.

V letu 2014 je tudi v Sloveniji zaživel projekt Telekap. Iz katerekoli bolnišnice je možno 24 ur na dan telefonsko konzultirati specialista nevrologije z izkušnjami v obravnavi bolnikov z možgansko kapjo, ki hkrati tudi pregleda CT slike, EKG in laboratorijske izvide bolnika ter po potrebi vodi pregled preko videokamere, poda oceno po lestivici NIHSS ter izda priporočilo glede zdravljenja bolnika.

10 ENOTE ZA MOŽGANSKO KAP (»STROKE UNITS«)

Zgodnja obravnava in zdravljenje bolnikov v posebnih enotah za možgansko kap (t.i. »stroke unit«) lahko za 20 % zmanjša smrtnost in v podobnem procentu tudi izboljša okrevanje bolnikov z možgansko kapjo. (40) Obravnava bolnikov v enotah za možgansko kap je celo bolj učinkovita od drugih vrst zdravljenja in lahko prepreči do 50 smrti ali težje invalidnosti na vsakih 1000 zdravljenih bolnikov, zdravljenje s trombolitično terapijo pri 6 bolnikih, prejemanje acetilsalicilne kisline pa pri 4 bolnikih (41).

V Sloveniji so enote za zdravljenje možganske kapi zaenkrat formirane samo na Nevrološki kliniki, v UKC Maribor in Splošni bolnišnici Celje, vendar je v načrtu, da bi v prihodnji letih podobne enote organizirali v sklopu nevroloških oddelkov v vseh regionalnih bolnišnicah.

11 SKLEP

Možgansko-žilne bolezni so pomemben vzrok morbiditete in mortalitete. Boljše obvladovanje dejavnikov tveganja ter nove diagnostične in terapevtske možnosti so omogočile pomembno izboljšanje prognoze bolezni, zato terapevtski nihilizem, ki je žal še vedno prisoten tako v laičnih kot tudi v strokovnih krogih, ni upravičen. Pomembno je, da možgansko kap dojemamo kot urgentno stanje in da tako tudi ukrepamo.

Z organizacijo enot za možgansko kap v vseh slovenskih bolnišnicah, vzpostavitev delovanja mreže Telekap in implementacijo protokolov za možgansko-žilne bolezni v vsakdanji praksi se bo lahko raven in kvaliteta obravnave bolnikov dodatno izboljšala.

12 REFERENCE

1. Kidwell C, Alger JR, Di Salle F, et al. Diffusion MRI in patients with transient ischemic attacks. *Stroke* 1999; 30: 1174–80.
2. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, et al. Transient ischemic attack – proposal for a new definition. *N Engl J Med* 2002; 347: 1713–6.
3. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1269–76.
4. *The Atlas of heart disease and stroke*, WHO 2004. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_15_burden_stroke.pdf (Mackay J, Mensah G: *The Atlas of Heart Disease and Stroke*. Geneva, Switzerland, WHO 2004)
5. Truelsen T, Piechowski-Jozwiak B, Bonita R, et al. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol* 2006; 13: 581–98.
6. Brainin M, Bornstein N, Boysen G, Demarin V. Acute neurological stroke care in Europe: results of the European Stroke Care Inventory. *Eur J Neurol* 2000; 7: 5–10.
7. Kunst AE, Amiri M, Janssen F. The decline in stroke mortality: exploration of future trends in 7 Western European countries. *Stroke* 2011; 42: 2026–2130.
8. (Ep-8) Stroke incidence and mortality trends in US communities, 1987 to 2011. Koton S, Schneider AL, Rosamond WD, Shahar E, Sang Y, Gottesman RF, Coresh J. *JAMA* 2014 Jul; 312(3): 259–68.
9. Ferri CP, Schoenborn C, Kaira L, et al. Prevalence of stroke and related burden among older people living in Latin America, India and China. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 1074–1082.
10. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, et al.



- Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. *Lancet* 2014; 383(9913): 245.
11. Di Carlo A. Human and economic burden of stroke. *Age Ageing* 2009; 38: 4-5.
 12. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. AHA Heart Disease and Stroke Statistics—2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121: e46-e215.
 13. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21: 718-779.
 14. Šelb Šemerl J. Možganska kap: V. Maučec Zakotnik J, Tomšič S, Kofol Bric T, Korošec A, Zaletel Kragelj L, ur. *Zdravje in vedenjski slog prebivalcev Slovenije – Trendi v raziskavah CINDI 2001 – 2004 – 2008*. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja 2012: 229-238.
 15. Šelb Šemerl J, Nadrag P. Epidemiologija možganskožilnih bolezni. V: Žvan B, Zaletel M. Akutna možganska kap V; učbenik za zdravnike in zdravstvene delavce. Ljubljana, Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, Sekcija za možgansko žilne bolezni pri Slovenskem zdravniškem društvu 2010: 24-30.
 16. Šelb Šemerl J, Nadrag P. Epidemiologija možganske kapi v Sloveniji. 5. Simpozij o možganski kapi, Ljubljana, 2012. Dostopno na http://www.ivz-rs.si/kronicne_bolezni?pi=&_Filename=1997.pdf&_Mediald=1997&_AutoReise=false&pl=39-5.3
 17. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. *Lancet* 2008; 371: 1612-23.
 18. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24: 35-41.
 19. Rost NS, Masrur S, Pervez MA, Viswanathan A, Schwamm LH. Unsuspected coagulopathy rarely prevents IV thrombolysis in acute ischemic stroke. *Neurology* 2009; 73: 1957-1962.
 20. Cucchiara BL, Jackson B, Weiner M, Messe SR. Usefulness of checking platelet count before thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke* 2007; 38: 1639-1640.
 21. Mitchell JB, Ballard DJ, Whisnant JP, Ammerling CJ, Samsa GP, Matchar DB. What role do neurologists play in determining the costs and outcomes of stroke patients? *Stroke* 1996; 27: 1937-43.
 22. Goldstein LB, Matchar DB, Hoff - Lindquist J, Samsa GP, Horner RD. VA Stroke Study: neurologist care is associated with increased testing but improved outcome. *Neurology* 2003; 6: 792 - 6.
 23. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995; 333: 1581-1587.
 24. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne M-H, Hennerici M. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274: 1017-1025.
 25. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC Jr, Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G, Bluhmki E, Wilhelm M, Hamilton S; ATLANTIS Trials Investigators; ECASS Trials Investigators; NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363: 768-774.
 26. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soinne L, Toni D, Vanhooren G. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS MOST): An observational study. *Lancet* 2007; 369: 275-282.
 27. Alberts MJ, Eikelboom JW, Hankey GJ. Antithrombotic therapy for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation. *Lancet Neurol* 2012; 11: 1066-81.
 28. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317-1329.
 29. Bajrović FF. Nova spoznjava o optimalnem zdravljenju možganske kapi. V: Žvan B, Zaletel M. Akutna možganska kap IX; učbenik za zdravnike in zdravstvene delavce. Ljubljana, Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, Sekcija za možgansko žilne bolezni pri Slovenskem zdravniškem društvu 2014: 49-60.
 30. Mazighi M, Serfaty JM, Labreuche J, Laissy JP, Meseguer E, Lavallee P, et al. Comparison of intravenous alteplase with a combined intravenous-endovascular approach in patients with stroke and confirmed arterial occlusion (RECANALISE study): a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2009; 8(9): 802-9.
 31. Pretnar Oblak J. Smernice zdravljenja simptomatične karotidne bolezni. V: Žvan B, Zaletel M. Akutna možganska kap IX; učbenik za zdravnike in zdravstvene delavce. Ljubljana, Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, Sekcija za možgansko žilne bolezni pri Slovenskem zdravniškem društvu 2014: 121-32.
 32. Giles MF, Rothwell PM. Risk of stroke early after transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2007; 6: 1063-72.
 33. Brott TG, Hobson RW II, Howard G, et al. CREST Investigators. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 11-23.
 34. Bonati LH, Dobson J, Algra A, et al. Short-term outcome after stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2010; 376: 1062-73.
 35. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 227-76.
 36. Žvan B. Smernice zdravljenja nesimptomatične karotidne bolezni. V: Žvan B, Zaletel M. Akutna možganska kap IX; učbenik za zdravnike in zdravstvene delavce. Ljubljana, Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, Sekcija za možgansko žilne bolezni pri Slovenskem zdravniškem društvu 2014: 107-20.
 37. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 517-84.
 38. Indredavik B. Stroke Unit Care Is Beneficial Both for the Patient and for the Health Service and Should Be Widely Implemented. *Stroke* 2008; 40(1): 1-2.
 39. Demaerschalk BM. Telemedicine or telephone consultation in patients with acute stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011; 11: 42-51.
 40. Langhorne P, Williams BO, Gilchrist W, Howie K. Do stroke units save lives? *Lancet* 1993; 342: 395-98.
 41. Gilligan AK, Thrift AG, Sturm JW, Dewey HM, Macdonell RA, Donnan GA. Stroke units, tissue plasminogen activator, aspirin and neuroprotection: which stroke intervention could provide the greatest community benefit? *Cerebrovasc Dis* 2005; 20: 239-44.

NOVEJŠA ANTIKOAGU- LANTNA ZDRAVILA IN ZNOTRAJ MOŽGANSKE KRVAVITVE

NEW ORAL ANTICOAGULANTS AND INTRACEREBRAL HAEMORRHAGE

AVTOR / AUTHOR:

Asist. Senta Frol, dr. med.

Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo, Nevrološka klinika, UKC Ljubljana, Zaolška 2, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: sentafrol@gmail.com

1 ANTIKOAGULANTA ZDRAVILA

Največ let predpisovano zdravilo v preprečevanju možganske kapi pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo (AF) je bil varfarin (1). Varfarin je zaviralec vitamina K. Kljub dobrui

POVZETEK

Bolniki, zdravljeni s peroralnimi antikoagulantnimi zdravili, imajo 7- do 10-krat višje tveganje razvoja znotrajmožganske krvavitve (ZMK) v primerjavi z bolniki brez antikoagulantne terapije. Incidenca ZMK zaradi jemanja peroralnih antikoagulantnih zdravil znaša 2–9/100 000 prebivalcev letno. S študijami je bilo dokazano, da je incidenca ZMK na novejših peroralnih antikoagulantnih zdravilih nižja v primerjavi z varfarinom.

KLJUČNE BESEDE:

*novejša peroralna antikoagulantna zdravila,
znotrajmožganska krvavitev*

ABSTRACT

Patients treated with oral anticoagulant therapy carry a 7- to 10-fold higher risk of intracerebral haemorrhage (ICH) than patients without anticoagulant therapy. The incidence of ICH related to oral anticoagulant therapy ranges between 2 and 9 per 100 000 population/year. The randomised studies showed, that incidence of ICH due to novel oral anticoagulants is lower compared to warfarin.

KEY WORDS:

novel oral anticoagulants, intracranial hemorrhage

učinkovitosti imajo zaviralci vitamina K pomanjkljivosti, kot so dolga razpolovna doba, ozko terapevtsko okno in interakcije z zdravili in hrano (2). Zaradi ozkega terapevtskega okna so potrebne zelo pogoste laboratorijske kontrole krvi, in sicer vsakih 4 do 6 tednov. Po zadnjih podatkih redno jemlje kumarine le 50 do 70 odstotkov bolnikov, pri katerih je indicirano zdravljenje (2).

V zadnjih letih se je veliko randomiziranih študij ukvarjalo z novimi peroralnimi antikoagulantnimi zdravili (NOAK). Nova zdravila delujejo kot zaviralci trombina in aktiviranega faktorja X (3). Raziskava RE-LY (the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy) je potrdila, da je dabigatran za bolnike z AF učinkovito zdravilo in primerna zamenjava za varfarin (4). Raziskava ROCKET-AF (the Rivaroxabane Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) je potrdila učinkovitost rivaroksabana (5). Učinkovitost apiksabana pa



je bila potrjena v raziskavah AVERROES (the Apixabane Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Strokes) in ARISTOTLE (the Apixabane for Reduction in Stroke and Other Thrombembolic Events in Atrial Fibrillation) (6).

Za vsa tri nova peroralna antikoagulantna zdravila je bilo dokazano, da zmanjšujejo tveganje za razvoj obsežne ishemične možganske kapi (IMK) ali prehodnega možgansko-žilnega dogodka (TIA) (4, 5, 6). Z zmanjšanjem tveganja razvoja IMK se hkrati zmanjša posledična doživljenjska oviranost ali celo smrt v primerjavi z varfarinom (3). Hkrati pa je bilo s študijami tudi dokazano, da je ob jemanju nove peroralne antikoagulantne terapije manj znotrajmožganskih krvavitv (ZMK) kot pri jemanju varfarina (4, 5, 6). Izrednega pomena pri novejših peroralnih antikoagulantnih zdravilih je njihova kratka razpolovna doba in zelo malo interakcij z drugimi zdravili in hrano. Pri novejših peroralnih antikoagulantnih zdravilih so potrebne redkejše kontrole krvi kot pri jemanju varfarina.

Pred predpisovanjem novih peroralnih antikoagulantnih zdravil pa moramo biti pozorni na določene skupine bolnikov. In sicer se NOAK ne predpisujejo bolnikom, ki imajo zelo veliko tveganje za krvavitve, aktivno ali nedavno krvavitve, hudo anemijo, trombocitopenijo, neurejeno arterijsko hipertenzijo, hudo jetrno okvaro, hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina pod 30 ml/min), ter če bolniki jemljejo močne induktorje ali zaviralce glikoproteina P ali citokroma P450, ali nova antiagregacijska zdravila, kot sta prasugrel in tikagrelor. Bolnikom, ki jemljejo varfarin zaradi umetnih zaklopk, se varfarin ne sme zamenjati z NOAK. Teh zdravil se ne sme predpisovati nosečnicam in doječim materam. Pričetek uvajanja NOAK ob utrpeli ishemični možganski kapi je časovno varno glede na obsežnost možganske kapi. Dobra navodila so s strani vodilnih nevrologov iz področja vaskularne nevrologije, t.i.m. Dienerjevo pravilo, z navodili **1, 3, 6, 12**. Pri bolnikih, ki so utrpeli prehoden možgansko-žilni dogodek (TIA), se lahko prične z uvajanjem NOAK **1** dan po dogodku. Pri bolniku, ki je utrpel lakunarno IMK, svetujejo varno obdobje uvajanja **3** dni po dogodku, pri manjši IMK **6** dni, pri večjih ishemičnih kapeh pa **12** dni.

2 NOVA PERORALNA ANTIKOAGULANTNA ZDRAVILA IN MOŽNE NEŽELENI UČINKI OB ZDRAVLJENJU Z NJIMI

Bolnikom, katerim uvedemo NOAK je potrebno zelo natančno razložiti možnost razvoja neželenih učinkov. Med najhujše zaplete zdravljenja sodijo krvavitve. Bolnike je potrebno natančno poučiti, kako ravnati ob nastopu krvavitve.

Največji zaplet zdravljenja so sigurno velike krvavitve, kamor sodijo tudi krvavitve v centralni živčni sistem. Bolniki, zdravljeni s peroralnimi antikoagulantnimi zdravili, imajo 7 do 10 krat višje tveganje za razvoj znotrajmožganske krvavitve (ZMK) kot bolniki brez antikoagulantne terapije. Incidensa ZMK pri bolnikih, zdravljenimi s peroralnimi antikoagulantnimi zdravili je 2-9/100000 prebivalcev (7). Umrljivost na NOAK ob razvoju ZMK je do 67 % (7). Tveganje za razvoj ZMK pri bolnikih, zdravljenih z NOAK je glede na klinične študije večje pri bolnikih s prebolelo ishemično možgansko kapjo ali TIA, pri starejših bolnikih ter pri bolnikih, ki sočasno jemljejo anitagregacijska zdravila (8, 9).

Glede na to, da bo v prihodnosti vedno večje število bolnikov prejemo NOAK, bo incidenta ZMK na NOAK višja. Vzrok je sigurno v staranju populacije in vedno večjem številu bolnikov, ki ob atrijski fibrilaciji potrebujejo zdravljenje s peroralno antikoagulantno terapijo.

3 KAKO UKREPATI OB RAZVOJU ZNOTRAJMOŽGANSKE KRVAVITVE OB JEMANJU NOVIH PERORALNIH ANTIKOAGULANTNIH ZDRAVIL?

Ob razvoju ZMK je potrebno ravnati kot pri velikih krvavitvah. Zdravniki s Kliničnega oddelka za žilne bolezni, UKC Ljubljana, so objavili smernice obravnave krvavitv pri bolnikih na NOAK, katerih se držimo tudi vaskularni nevrologi na KOVNINT (10).

Za začetek je potrebno pridobiti podatek o natančnem času zaužitja zadnjega odmerka zdravila. Nato bolniku

odvzamemo laboratorijske preiskave, in sicer: hemogram, kreatinin, očistek kreatinina, jetrne teste. Ob zdravljenju z dabigatranom odvzamemo aktiviran parcialni tromboplastinski čas (APTČ) in trombinski čas (TČ) ter, če je možno, TČ s Hemoclotom. Ob zdravljenju z rivaroksabanom in apiksabanom odvzamemo protrombinski čas (PČ) ter, če je možno, anti-Xa.

Pri velikih krvavitvah so nujno potrebni prekinitve zdravljenja z NOAK, hemodinamska stabilizacija, transfuzija krvnih pravkov (če je potrebno), aktivno oglje (do dve uri po zaužitju dabigatrana in do osem ur po zaužitju rivaroksabana) ter hemodializa (če je bolnik na dabigatranu, za odstranjevanje rivaroksabana in apiksabana hemodializa ni učinkovita).

Ob življenjsko ogrožajočih krvavitvah, kamor sodi tudi ZMK, so ukrepi isti, kot so predhodno navedeni ter nadomeščanje koagulacijskih faktorjev (koncentrat protrombinskega kompleksa ali rekombinantni faktor VII) (10).

4 KAJ PA ANTIDOT ZA NOVA ANTIKOAGULANTNA ZDRAVILA?

Izrednega pomena bo dostopnost antidota za posamezni NOAK, vendar le-teh še ni.

Prvi naj bi bil na tržišču antidot za dabigatran, ki je že v tretji fazi kliničnega preizkušanja. Antidot za dabigatran je monoklonarno protitelo idarucizumab, ki se specifično, visoko potentno veže na dabigatran in je brez protrombotičnih ali antitrombotičnih učinkov. Le-ta ima kratko razpolovno dobo in se bo uporabljal v intravenski aplikaciji.

5 PRIMERLJIVOST ZNOTRAJMOŽGANSKIH KRVAVITEV OB JEMANJU VARFARINA ALI NOAK

Randomizirane študije so potrdile, da je manjše tveganje za pojav ZMK pri bolnikih, ki so na terapiji z NOAK v primerjavi z bolniki, ki jemljejo varfarin (4, 5, 6).

6 IZKUŠNJE KLINIČNEGA ODDELKA ZA VASKULARNO NEVROLOGIJO (KOVNINT), UKC LJUBLJANA

Do dneva pisanja tega prispevka smo na KOVNINT sprejeli dvanajst bolnikov, ki so jemali NOAK in ob tem utrpel ZMK. Enajst bolnikov je jemalo rivaroksaban, en bolnik dabigatran. Pri enajstih bolnikih (vseh enajst bolnikov je bilo zdravljenih z rivaroksabanom) je bila NOAK uvedena v primarni preventivi ishemične možganske kapi, pri enem bolniku v sekundarni preventivi možganske kapi (bolnik je bil zdravljen z dabigatranom). Od dvanajstih bolnikov je pet bolnikov umrlo (štirje bolniki, ki so bili zdravljeni z rivaroksabanom in en bolnik, ki je bil zdravljen z dabigatranom). Umrljivost zaradi znotrajmožganskih krvavitev na NOAK v literaturi opisujejo do 67 odstotkov (7). Pri naših bolnikih, sprejetih na KOVNINT, je bila umrljivost 41 odstotkov.

7 SKLEP

Novejša peroralna antikoagulantna zdravila so po smernicah sekundarne preventive možganske kapi pri bolnikih z AF indicirana kot zdravila prvega izbora. S študijami je bilo dokazano, da signifikantno zmanjšujejo verjetnost razvoja IMK in hkrati nastanka ZMK v primerjavi z varfarinom. Incidenca znotrajmožganskih krvavitev zaradi peroralnih antikoagulantnih zdravil znaša 2–9/100 000 prebivalcev letno in bo v prihodnosti višja, glede na to, da se število bolnikov, zdravljenih s peroralnimi antikoagulanimi zdravili viša ob staranju prebivalstva. Specifični antidoti, ki nevtralizirajo učinek novejšega antikoagulantnega zdravila, so v razvoju in bodo kmalu dostopni v klinični praksi.

8 LITERATURA

- Stewart S, Murphy NF, Walker NF, Walker A, in sod. *Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK*. Heart, 2004; 90(3).
- Vene N, Vižintin Cuderman T. Protitrombotično zdravljenje bolnikov z atrijsko fibrilacijo v Sloveniji. V: Žvan B, ur. Akutna možganska kap VI: učbenik za zdravnike in zdravstvene delavce.



- Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 2011: 49-55.
3. Bauer KA. Recent progress in anticoagulant therapy: oral directinhibitors or thrombin and factor Xa. *J Thromb Haemost*, 2011; 9 Suppl 1: 12-9.
 4. Gage BF. Can we rely on RE-LY? *N Engl J Med*, 2009; 361: 1200-1202.
 5. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J in sod. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 365: 883-91.
 6. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ in sod. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 365: 981-92.
 7. Veltkamp R, Rizos T, Horstmann S. Intracerebral bleeding in patients on antithrombotic agents. *Seminars on thrombosis and hemostasis*. 2013; 39:963-971. Ž
 8. Bajrović F. Učna delavnica sekundarna preventiva ishemične možganske kapi pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, 2014; 47-54.
 9. Hankey GJ. Intracranial hemorrhage and novel anticoagulants for atrial fibrillation: what have we learned? *Curr Cardiol Rep*. 2014;16 (5): 480
 10. Sekcija za antikoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje trombembolične bolezni pri Združenju za žilne bolezni. *Priročnik za uporabo peroralnih antikoagulacijskih zdravil v klinični praksi*. 2012.

Lenis

Lenis farmacevtika d.o.o.

VAŠ ZANESLJIVI VIR ZA NEREGISTRIRANA ZDRAVILA

Lenis je pravi naslov, če potrebujete:

- novejša zdravila, ki še niso registrirana v Sloveniji
- učinkovita starejša zdravila, ki niso več registrirana v Sloveniji
- alternativni vir pri motnjah v preskrbi z registriranimi zdravili
- primerjalna zdravila za klinične študije
- vzorce zdravil za razvojne in raziskovalne projekte

Zagotavljamo vam:

- razvejano mrežo dobaviteljev iz Evrope, Amerike in Azije
- kratke odzivne čase
- konkurenčne cene

Kontaktne informacije:
Lenis farmacevtika d.o.o.
Preloge 53, 1211 Ljubljana – Šmartno
E-mail: info@lenis.si
Tel: 01 588 6880

SRČNO-ŽILNO TVEGANJE PRI BOLNIKU PO MOŽGANSKI KAPI

CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS AFTER STROKE

AVTOR / AUTHOR:

Jurij Hanžel, štud. med.^{1*}

Žiga Piletič, dr. med.^{1*}

prof. dr. Mišo Šabovič, dr. med.¹

¹ Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta
7, 1525 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: miso.sabovic@kolj.si

*Avtorja si delita mesto prvega avtorja.

1 UVOD

Ateroskleroza s svojimi zapleti je vodilni vzrok smrti v razvitem svetu (1). Je sistemská bolezen velikih in srednje velikih arterij. Dejavniki tveganja za njen razvoj in napredovanje so dobro znani, vendar je njihov vpliv na po-

POVZETEK

Ateroskleroza je s svojimi zapleti vodilni vzrok smrti v razvitem svetu. Za srčno-žilne dogodke so najbolj ogroženi bolniki s prizadetostjo več arterijskih povirij in tisti, ki so srčno-žilni dogodek že doživelji. Za preprečevanje ponovnih dogodkov je ključnega pomena učinkovita sekundarna preventiva. Ta pri bolnikih po možganski kapi vključuje zdravljenje hipertenzije, hyperlipidemije in antiagregacijsko zdravljenje. Najpomembnejši dejavnik tveganja je hipertenzija. Ni pomembno, katero zdravilo uporabimo za doseganje ciljne vrednosti krvnega tlaka 140/90 mmHg. Za zdravljenje dislipidemije so priporočeni statini, ciljna vrednost lipoproteina majhne gostote (LDL) je manj kot 1,8 mmol/l. Izmed antiagregacijskih zdravil je najučinkovitejša kombinacija aspirina in dipiridamola. Za uspeh sekundarne preventive je nujno njen do sledno izvajanje, kar zahteva dobro sodelovanje med bolnikom, farmacevtom in zdravnikom.

KLJUČNE BESEDE:

možganska kap, srčno-žilne bolezni, sekundarna preventiva, zdravila, dejavniki tveganja

ABSTRACT

Atherosclerosis with its complications is the leading cause of death in the developed world. At the highest risk for a cardiovascular event are those patients with more than one arterial bed affected and those after a cardiovascular event. To prevent recurrences of cardiovascular events, secondary prevention is of great importance. In patients after stroke it includes treatment of hypertension, hyperlipidemia and antiplatelet treatment. The most important risk factor is hypertension. The type of antihypertensive drug we use to achieve target values of blood pressure 140/90 is not important. Statins are the drugs of choice in treatment of dyslipidemia. Target values of low-density lipoprotein (LDL) are below 1,8 mmol/l. Among antiplatelet agents the combination of aspirin and dipiridamole was proven to be the most effective. For successful secondary prevention it is of great importance for it to be well managed which demands good cooperation between the patient, pharmacist and physician.

KEY WORDS:

stroke, cardiovascular disease, secondary prevention, drugs, risk factors



samezna arterijska povirja različen (2). Po podatkih mednarodnega populacijskega registra REACH (REduction of Atherothrombosis for Continued Health) je pri skoraj četrtini vseh bolnikov s simptomatsko srčno-žilno bolezni prizadeto več kot eno arterijsko povirje, najpogosteje koronarne in možanske arterije (3). Tveganje za smrt zaradi srčno-žilnih vzrokov narašča s številom prizadetih arterijskih povirij. Ob tem, da so bili bolniki ustrezno zdravljeni, se je v prvih dveh letih opazovanja pri 5,9 % ponovila možganska kap, do miokardnega infarkta je prišlo v 2,2 %, 4,5 % bolnikov pa je umrlo zaradi srčno-žilnih vzrokov (4). Sklepamo, da bi bile te številke pomembno večje, če bolniki ne bi bili ustrezno zdravljeni. Tudi v tej raziskavi se je izkazalo, da so se navedeni srčno-žilni dogodki pogosteje pojavljali v skupini bolnikov, ki so imeli prisotno manifestno aterosklerozu v več arterijskih povirjih. Tako je bila srčno-žilna smrtnost v skupini s prizadetostjo več povirij kar približno dvakrat večja (8,4 %). V registru ugotavljajo, da ti bolniki pogosto niso ustrezno zdravljeni in ne dosegajo ciljnih vrednosti za obvladovanje posameznih dejavnikov tveganja (3). Predvidevamo lahko tudi, da bi s še boljšim zdravljenjem in nadzorom nad dejavniki tveganja navedene zaplete še dodatno zmanjšali pri vseh bolnikih, ne glede na število prizadetih povirij. Kljub skupnim dejavnikom tveganja se priporočila za sekundarno preventivo možanske kapi ter drugih srčno-žilnih bolezni med seboj nekoliko razlikujejo (2). V prispevku predstavljamo trenutno veljavna priporočila za sekundarno preventivo po možganski kapi s farmakološkimi sredstvi in izpostavljamo razlike v primerjavi s preventivo drugih srčno-žilnih bolezni. Opirali smo se na zadnje evropske smernice za preprečevanje srčno-žilnih dogodkov (5), ameriške smernice za preprečevanje možanske kapi (6) ter zadnje evropske smernice za zdravljenje arterijske hipertenzije (7). Osnova priporočil so multicentrične velike randomizirane raziskave, kjer so dokazi prepričljivi, v nekaterih primerih, kjer tako kakovostnih raziskav ni, pa velja konsenzualno mnenje strokovnjakov. Smernice so za lečeče zdravnike pomembno vodilo pri klinični praksi, potrebno pa se je zavedati, da vsakega bolnika obravnavamo individualno.

2 ZDRAVLJENJE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

Arterijska hipertenzija je najpomembnejši dejavnik tveganja za pojav možanske kapi (8,9). Zdravljenje hipertenzije po-

membno zmanjša verjetnost za ponovno možgansko kap (10). Enako kot pri večini bolnikov je tudi po možganski kapi ciljna vrednost krvnega tlaka pod 140/90 mmHg (7). Po možganski kapi je potrebno zdraviti bolnike s tlakom, višjim od ciljne vrednosti, trenutno pa ni dokazov, da bi bilo potrebno zdraviti tudi tiste s sistolnim tlakom med 130 in 139 mmHg ter diastolnim med 85 in 89 mmHg. Pri bolnikih z obojestransko zožitvijo karotidnih arterij je krvni tlak potrebno znižati počasneje in pazljivo. Ta priporočila ne temeljijo na dokazih iz raziskav, temveč na kliničnih izkušnjah.

Zdravila prvega izbora za zdravljenje hipertenzije so: inhibitorji angiotenzin-konvertaze (ACE) in antagonisti angiotenzinskih receptorjev, kalcijevi antagonisti, diuretiki in beta blokatorji (7). Pomembno je poudariti, da je za uspeano preventivo nadaljnjih možganskih kapi pomembno znižanje krvnega tlaka samo po sebi, neodvisno od izbranega zdravila (11). Dosedaj niso ugotovili, da obstaja morebitna razlika med različnimi antihipertenzivi v preprečevanju posameznih srčno-žilnih zapletov (7). Torej se načeloma lahko odločimo za kateri koli antihipertenziv, vendar se v klinični praksi zdravniki v veliki večini odločijo za zdravljenje z ACE-inhibitorji in nato s kalcijevimi antagonistimi. Odločanje je praviloma individualizirano. Pri večini bolnikov je za doseganje ciljnih vrednosti treba uporabiti dve ali včasih celo več zdravil. V klinični praksi to pomeni, da je tretji antihipertenziv, ki ga damo bolniku s še vedno slabo nadzorovanu hipertenzijo, praviloma diuretik (5).

3 ZDRAVLJENJE HIPERLIPIDEMIJE

Povišana vrednost holesterola v krvi, natančneje lipoproteina majhne gostote (LDL), je pomemben dejavnik tveganja tako za nastanek aterosklerotičnih srčno-žilnih zapletov kot tudi ishemične možganske kapi (5,12). Zdravljenje hiperlipidemije je izjemno pomembno za znižanje tveganja za ponovno ishemično možgansko kap in druge aterosklerotične srčno-žilne dogodke ter zato ključen del sekundarne preventive možanske kapi (5,6,13).

Danes so pri zdravljenju hiperholesterolemij najpogosteje uporabljena in najučinkovitejša skupina zdravil statini, ki preko učinkovitega znižanja vrednosti LDL pomembno znižajo tveganje za nastanek srčno-žilnih zapletov in ponovne možanske kapi (5,13).

Tako najnovejše evropske smernice kot najnovejše ameriške smernice priporočajo uvedbo statina za preprečevanje srčno-žilnih dogodkov in novih ishemičnih možganskih kapi (5,13). Za preprečevanje srčno-žilnih dogodkov so ciljne vrednosti lipidov v krvi jasno določene. Posamezni po možganski kapi uvrščamo v skupino z zelo visokim tveganjem, zato so ciljne vrednosti LDL < 1,8 mmol/l oz. znižanje izhodiščnih vrednosti za > 50 % (5). Možno je, da je za učinkovito preprečevanje ponovitev možganske kapi potrebno doseči še niže vrednosti LDL. Ena izmed pomembnih raziskav, ki proučuje to vprašanje, je francoska raziskava Treat Stroke To Target, ki trenutno še poteka (13,14). Posebno področje v zdravljenju s statini je zdravljenje takoj po možganski kapi. V tem obdobju lahko imajo pomembno vlogo tudi t. i. pleiotropni, od znižanja LDL neodvisni, učinki (11).

Raziskava SPARCL je proučevala vpliv statinov, predpisanih v visokih odmerkah (80 mg atorvastatina), ne glede na izhodiščno vrednost LDL pri bolnikih, ki so doživeli možgansko kap in niso imeli koronarne bolezni. V primerjavi s placeboom se je tveganje v skupini, zdravljeni s statinom, pomembno zmanjšalo (15). Glede na trenutno znanje, se priporoča individualno odmerjanje statina do ciljne vrednosti LDL 1,8 mmol/l. Ob kasnejši analizi raziskave so opazili, da je bila v skupini, zdravljeni s statini, pojavnost hemoragične možganske kapi večja kot pri tistih, ki so jemali placebo. Razlika je bila statistično značilna in neodvisna od starosti, spola, urejenosti krvnega tlaka ali razreda velikosti padca koncentracije LDL. Ob dodatnih analizah so ugotovili, da so bili bolj ogroženi tisti preiskovanci, ki so pred vključitvijo v raziskavo utрпeli bodisi ishemično bodisi hemoragično možgansko kap zaradi bolezni malega možganskega žilja. Kljub dejству, da se nekoliko poveča verjetnost za hemoragično možgansko kap, pa je to tveganje mnogo manjše kot korist zdravljenja s statini. Pri posameznikih po hemoragični možganski kapi ali po intrakranialni krvavitvi tako evropske kot ameriške smernice svetujejo previdnost (6,12,13).

Poleg statinov na raven LDL holesterola v krvi vplivajo tudi druge skupine zdravil, vendar je bilo z njimi opravljenih manj raziskav, zato še nimamo jasnih dokazov o njihovi učinkovitosti in smernic za uporabo v sekundarni preventivi možganske kapi in srčno-žilnih bolezni (5).

Iz epidemioloških podatkov vemo, da so znižane koncentracije lipoproteina velike gostote (HDL) in povišane koncentracije trigliceridov v krvi povezane z večjim tveganjem

za nastanek srčno-žilnih dogodkov in tudi možganske kapi. Nimamo pa še jasnih dokazov, ali vplivanje na raven HDL in trigliceridov v sklopu primarne ali sekundarne preventive zmanjša tveganje za srčno-žilne dogodke. Doslej še nobena raziskava ni pokazala, da bi bilo farmakološko zviševanje HDL učinkovito. Tudi trenutne ciljne vrednosti HDL in trigliceridov so le priporočila in ne jasne smernice za zdravljenje (5,16). Meta-regresijska analiza 64 randomiziranih s placeboom kontroliranih raziskav, kjer so proučevali vpliv zdravil za zniževanje lipidov na raven trigliceridov ter posledično na tveganje za možgansko kap, ni pokazala jasnega znižanja tveganja ob znižanju ravni trigliceridov v krvi. So pa ob dodatni analizi tistih raziskav, kjer so za nižanje trigliceridov uporabili fibrate ali niacin, opazili nakazano znižanje tveganja za možgansko kap (17). Seveda so na tem področju potrebne dodatne raziskave, ki bodo razjasnile odprta vprašanja.

4 ANTIAGREGACIJSKA ZDRAVILA

Antiagregacijska zdravila so že nekaj let del tako evropskih kot ameriških smernic za sekundarno preventivo srčno-žilnih in možgansko-žilnih bolezni. Veljavne smernice priporočajo dolgotrajno jemanje teh zdravil, ki jih lahko uvedemo že kmalu po možganski kapi, saj dokazano znižujejo tveganje za ponovno ishemično možgansko kap ter so pri tem učinkovitejši od antikoagulantrih zdravil. Kljub temu, da so v raziskavah opazili nekoliko povečano tveganje za nemožganske krvavitve, predvsem iz prebavil, so prednosti teh zdravil izrazito večje od slabosti (5,6,18).

Zadnje evropske smernice za preventivo žilnih dogodkov pri bolnikih po možganski kapi iz te skupine zdravil priporočajo uporabo aspirina, kombinacije aspirina in dipiridamola ali klopidogrel, zadnje ameriške pa omenjajo še tiklopidin, s katerim je bilo do danes opravljenih le malo raziskav, opažali pa so tudi veliko stranskih učinkov, zato je le redko predpisovan (5,6).

Aspirin je največkrat proučevano in najbolj uveljavljeno zdravilo v sekundarni preventivi po ishemični možganski kapi, z njim v raziskavah primerjajo vsa ostala antiagregacijska zdravila in njihove kombinacije. Meta-regresijska analiza raziskav, kjer so primerjali učinkovitost aspirina in placebo v sekundarni preventivi po možganski kapi, je po-



kazala, da jemanje aspirina zniža relativno tveganje za novo možgansko kap za 15 %. Učinek je bil podoben, ne glede na odmerek v razponu od 50 mg do 1500 mg dnevno, več krvavitev pa so ugotovili ob višjih dozah. Ob uporabi aspirina so sicer opazili zvišano tveganje za hemoragično možgansko kap v primerjavi s placeboom, vendar je to tveganje mnogo niže, kot je tveganje za pojav ishemične možganske kapi ob ne-jemanju aspirina, zato je, gledano v celoti, zdravilo še vedno priporočljivo in učinkovito (6,19).

Glede na metaanalizo randomiziranih kontroliranih raziskav, kjer so primerjali učinkovitost monoterapije z aspirinom in kombinacije aspirina in dipiridamola, je slednja nekoliko učinkovitejša od aspirina v zniževanju splošne umrljivosti in umrljivosti zaradi srčno-žilnih dogodkov v sekundarni preventivi po možganski kapi. V primerjavi z aspirinom samim so pri kombinirani terapiji opazili za 18 % manj žilnih dogodkov in 22 % manj ponovnih možganskih kapi. Ob tem tveganje za krvavitve ni bilo pomembno večje v primerjavi z aspirinom, so pa pri kombinirani terapiji opazili več stranskih učinkov na prebavila in predvsem glavobolov, zaradi katerih so bolniki terapijo opuščali (6,20). V Sloveniji je kombinacija aspirina in dipiridamola uvrščena na vmesno listo z omejitvijo predpisovanja. Predpisovanje je dovoljeno le bolnikom po prebolelem ishemičnem možgansko-žilnem dogodku, vendar v trajanju največ dve leti po zadnjem dogodku.

Klopидogrel je novejše zdravilo od aspirina in tudi njegove kombinacije z dipiridamolom. Doslej so opravili dve randomizirani raziskavi, v katerih so primerjali klopidiogrel bodisi z aspirinom bodisi s kombinacijo aspirina in dipiridamola. Glede na rezultate je učinkovitost klopidiogrela primerljiva s kombinacijo aspirina in dipiridamola in boljša od aspirina. Pacienti so ga lažje prenašali kot kombinacijo aspirina in dipiridamola, ravno tako so ob klopidiogrelu opažali nekaj manjše tveganje za krvavitve kot ob kombinaciji aspirina in dipiridamola. Pogostnost ostalih srčno-žilnih dogodkov je bila podobna ne glede na uporabljeno terapijo (6,13). Tudi klopidiogrel je v Sloveniji na vmesni listi z omejitvijo predpisovanja. Bolnikom po ishemičnih žilnih dogodkih je lahko predpisan le v primeru kontraindikacij za zdravljenje z acetilsalicilno kislino.

Opravljene so bile tudi raziskave, kjer so antitrombotična zdravila primerjali z antikoagulantnimi. Ugotovili so, da antikoagulantna zdravila niso učinkovitejša, poleg tega pa je ob njihovi uporabi večje tveganje za pomembne krvavitve.

Antikoagulantna zdravila tako niso del priporočil za sekundarno preventivo ishemične možganske kapi, imajo pa vlogo pri preventivi kardioembolične možganske kapi (6).

Glede na navodila iz trenutno veljavnih smernic je kot načinkovitejša terapija priporočena kombinacija aspirina in dipiridamola ali klopidiogrel, medtem ko je sam aspirin nekoliko manj učinkovit. O predpisu antiagregacijske terapije se je zato potrebno odločati individualno, glede na to, kako dobro bolnik predpisano zdravilo prenaša, kakšna je lahko komplianca, ne smemo pa pozabiti na možnost prisotnosti aspirinske intolerance.

5 NEJASNOSTI V SMERNICAH

Klub njihovi izčrpanosti smernice ne podajajo jasnih navodil za nekatera področja, predvsem zato, ker ustrezne raziskave še niso bile opravljene. V teh primerih se moramo opreti na konsenzualna mnenja strokovnjakov, ki upoštevajo številne nerandomizirane raziskave, kohortne raziskave, epidemiološke podatke in predvsem racionalno klinično razmišljanje. Poleg že predstavljenih razhajan glede ciljnih vrednosti za obvladovanje posameznih dejavnikov tveganja je potrebno poudariti, da se priporočila našajo na možgansko kap, nastalo zaradi ateroskleroze zunajlobanjskih arterij. Raziskav, ki bi preučevale možgansko kap zaradi ateroskleroze večjih znotrajlobanjskih arterij, je razmeroma malo, zato priporočila, predvsem za antiagregacijsko zdravljenje, niso tako jasno podprtia z dokazi. Načeloma pa velja, da so navodila pri teh bolnikih podobna navodilom za možgansko kap, ki je posledica sprememb zunajmožganskih arterij.

6 SKLEP

Število bolnikov, ki utripijo možgansko kap, je v Sloveniji in razvitem svetu razmeroma visoko. Invalidnost, ki je posledica možganske kapi, predstavlja hudo breme tako za bolnika, njegovo družino in zdravstveni sistem. Znano je, da imajo bolniki, ki utripijo možgansko kap močno povečano tveganje za njeno ponovitev. S sekundarno preventivo

lahko to verjetnost pomembno zmanjšamo, potrebno pa je dosledno in natančno upoštevanje trenutno veljavnih smernic. Osnova sekundarne preventive je zdravljenje arterijske hipertenzije, hiperlipidemije in antiagregacijsko zdravljenje. Prav nobenega dvoma ni, da bomo z ustreznou sekundarnou preventivou zmanjšali število ponovitev možganske kapi, zato moramo biti pri njem izvajanju tako zdravniki kot farmacevti dosledni. K doslednosti spada tudi natančno informiranje bolnika o pomenu sekundarne preventive, zato je izjemno pomembno svetovanje bolnikom s strani farmacevta.

7 LITERATURA

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2014 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2013; 129 (3): e28–e292.
2. Jashari F, Ibrahimi P, Nicoll R, et al. Coronary and Carotid Atherosclerosis: Similarities and differences. *Atherosclerosis* 2013; 227 (2): 193–200.
3. Suarez C, Zeymer U, Limbourg T, et al. Influence of polyvascular disease on cardiovascular event rates. *Insights from the REACH Registry*. *Vasc Med* 2010; 15 (4): 259–65.
4. Venketasubramanian N, Röther J, Bhatt DL, et al. Two-year vascular event rates in patients with symptomatic cerebrovascular disease: the REACH registry. *Cerebrovas Dis* 2011; 32: 254–60.
5. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2012; 33 (13): 1635–701.
6. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 2160–236.
7. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013; 34 (28): 2159–219.
8. Rodgers A, MacMahon S, Gamble G, et al Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease. *The United Kingdom Transient Ischaemic Attack Collaborative Group*. *BMJ* 1996; 313 (7050): 147.
9. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360 (9349): 1903–13.
10. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood Pressure Reduction and Secondary Prevention of Stroke and Other Vascular Events: A Systematic Review. *Stroke* 2003; 34 (11): 2741–8.
11. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.
12. Sett AK, Robinson TG, Mistri AK. Current status of statin therapy for stroke prevention. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011; 9 (10): 1305–14.
13. Rothwell PM, Algra A, Amarenco P. Medical treatment in acute and long-term secondary prevention after transient ischaemic attack and ischaemic stroke. *Lancet* 2011; 377 (9778): 1681–92.
14. Lackland DT, Elkind MSV, D'Agostino R, et al. Inclusion of Stroke in Cardiovascular Risk Prediction Instruments: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012; 43 (7): 1998–2027.
15. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355 (6): 549–59.
16. Deplanque D, Amarenco P. Blood Lipids and Stroke: What More Can We Do Besides Reducing Low-Density Lipoprotein Cholesterol? *Curr Atheroscler Rep* 2011; 13 (4): 306–13.
17. Labreuche J, Deplanque D, Touboul P-J, et al. Association between change in plasma triglyceride levels and risk of stroke and carotid atherosclerosis: Systematic review and meta-regression analysis. *Atherosclerosis* 2010; 212 (1): 9–15.
18. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324 (7329): 71–86.
19. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373 (9678): 1849–60.
20. Halkes PHA, Gray LJ, Bath PMW, et al. Dipyridamole plus aspirin versus aspirin alone in secondary prevention after TIA or stroke: a meta-analysis by risk. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79 (11): 1218–23.



SVETOVANJE LEKARNIŠKEGA FARMACEVTA PRI BOLNIKIH PO MOŽGANSKI KAPI IN NAJPOGOSTEJŠIH POSLEDICAH KAPI

PATIENT COUNSELLING OF COMMUNITY PHARMACISTS TO PATIENT WITH STROKE AND MOST COMMON SEQUEL IN THE POSTSTROKE POPULATION

AVTOR / AUTHOR:

mag. Nina Pisk, mag. farm.

Gorenjske lekarne

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: nina.pisk@gorenjske-lekarne.si

POVZETEK

Smernice za zmanjšanje tveganja za vnovično možgansko kap, ki zajema tako ishemično možgansko kap kot prehodni ishemični napad, poudarjajo pomembnost sekundarne preventive. Ta vključuje spremembo življenjskega sloga in zdravljenje z zdravili, prilagojeno posameznemu bolniku. Namen prispevka je osvetliti zdravljenje možganske kapi in najpogostejših posledic pri bolnikih po možganski kapi z zdravili in svetovanje farmacevta pri izboljšanju izidov zdravljenja in bolnikove kakovosti življenga.

KLJUČNE BESEDE:

možganska kap, posledice, zdravljenje z zdravili, farmaceut

ABSTRACT

Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack recommended life-style modification and individualized pharmacological therapy in secondary prevention. The aim of this article is to highlight treatment of stroke and most common sequel in the poststroke population with medication and pharmacist's counselling to keep and improve patients outcomes and patient's quality of life.

KEY WORDS:

stroke, poststroke sequel, medication therapy, pharmacist

1 UVOD

Največ zdravil, predpisanih na recept, se tako v svetu kot pri nas izda osebam, starejšim od 65 let (1, 2). Med temi zdravili so vse pogosteje tudi zdravila za zdravljenje nevroloških obolenj, zlasti možganske kapi, demence, epilepsije, Parkinsonove bolezni in drugih obolenj. Pogosto so ta obolenja tudi medsebojno vzročno povezana in pridružena še drugim, za starostnike značilnim obolenjem. Večja pogostost predpisovanja in izdajanja zdravil starejšim podaljšuje življenje in izboljša njegovo kvaliteto, hkrati pa predstavlja tudi določena tveganja, pogosteje vodi tudi v sočasno upo-

rabo več zdravil in povečevanje stroškov zdravljenja z zdravili (1, 2).

Možganska kap je v svetu eden izmed vodilnih razlogov za smrt in najpomembnejši dejavnik trajne telesne in kognitivne oviranosti, je drugi najpogosteji vzrok demence, najpogosteji vzrok epilepsije pri starejših in pogosti vzrok depresije (3). Vse to vodi v sočasno uporabo številnih zdravil. V prispevku je predstavljeno svetovanje lekarniškega farmacevta glede sekundarne preventive pri bolniku z možgansko kapjo in pridruženimi posledicami ter možnosti in tveganja v primeru, da se bolnik odloča za uporabo zdravil in pripravkov v okviru samozdravljenja.

2 SODELOVANJE BOLNIKOV V PROCESU ZDRAVLJENJA Z ZDRAVILI

2.1 OVIRE IN PROBLEMI V PROCESU ZDRAVLJENJA Z ZDRAVILI PRI STAROSTNIKIH

Nevrološka obolenja, zlasti možganska kap, demenza in Parkinsonova bolezen so večinoma bolezni starejših, kjer predstavlja varna, učinkovita in ustrezna farmakoterapija eden od največjih izzivov pri zdravljenju z zdravili. Na to pomembno vpliva tudi s starostjo spremenjeno sodelovanje v procesu zdravljenja z zdravili, kjer se kot največje ovire pokažejo (4):

- pomanjkljivo razumevanje starostnika ali njegova napaka razлага navodil,
- starostno poslabšanje kognitivnih sposobnosti, pešanje vida, sluha, ročnih spretnosti,
- prezahteven način uporabe zdravila,
- jemanje zdravil moti dnevne aktivnosti,
- pomanjkljivo razumevanje pomena zdravljenja z zdravili in izidov zdravljenja tako pri starostnikih kot pri njihovih svojih oziroma skrbnikih
- včasih tudi nezaupanje, dvom v zdravilo in njegovo delovanje ter dvom o tem, ali je zdravilo sploh potrebno,
- sočasna uporaba več zdravil, tudi zdravil brez recepta in drugih izdelkov,
- nastop neželenih učinkov zdravil,
- dolgotrajno zdravljenje,
- nezadovoljstvo in nezaupanje z zdravnikom ali farmacevtom,
- neustrezno signiranje zdravil.

Nepravilna in nevarna uporaba se lahko pokaže s številnimi drugimi z uporabo zdravil povezanimi problemi, ki preprečujejo optimalni terapevtski učinek: prevelik ali premajhen terapevtski odmerek, nezdravljena indikacija in/ali uporaba zdravila z neutemeljeno indikacijo, nepravilna izbira zdravila, neuporaba predpisanih zdravil, interakcije (med zdravili, med zdravilom in bolezni), med zdravilom in hrano ter drugimi izdelki za ohranjanje zdravja), neželeni učinek zdravila (5).

Raziskava o navadah slovenskih starostnikov pri uporabi zdravil (6), izvedena v javnih lekarnah, je pokazala, da starostniki pri svojih zdravilih relativno dobro poznajo namen uporabe, odmerek zdravila, način uporabe ter čas zdravljenja. Manj poznajo neželene učinke zdravil in medsebojna delovanja, o čemer pa si želijo več svetovanja v lekarni. Ugotovitve se ujemajo z rezultati raziskave o zadovoljstvu pacientov z lekarniškimi storitvami, saj so med relativno slabše postavke sodile tiste, ki naslavljajo svetovanja farmacevta o neželenih učinkih, interakcijah in kontraindikacijah (7). Raziskava je tudi pokazala, da imajo slovenski starostniki navado, da poleg zdravil, izdanih na recept, pogosto (67,8 %) uporabljajo še druge izdelke za ohranjanje in varovanje zdravja (6).

2.2 ZAVZETOST ZA ZDRAVLJENJE PRI BOLNIKIH PO MOŽGANSKI KAPI

Bolnik po možganski kapi prejema zdravila iz treh skupin: antihipertenzive, antitrombotična oziroma antikoagulacijska zdravila ter zdravila za zdravljenje displipsoidemij. Poleg tega imajo v terapiji pogosto še druga zdravila za nevropsihiatrične posledice možganske kapi in ostale bolezni, značilne za starostnike.

Glavno bariero pri optimalni sekundarni preventivi po možganski kapi predstavlja prenehanje jemanja zdravil (8). Raziskava na Švedskem je ugotovila, da je delež pacientov po možganski kapi, ki po dveh letih še uporablja v bolnišnici predpisana zdravila 74,2 % pri antihipertenzivih, 56,1 % pri statinih, 63,7 % pri antiagregacijskih zdravilih in 45,0 % pri varfarinu (8). Kljub prepoznamenim koristim za pacienta, podatki za Avstralijo kažejo, da 21 % pacientov po kapi ne jemlje antitrombotikov (8).

Zavzetost za zdravljenje z zdravili lahko spodbujamo z različnimi intervencijami, kot so opomniki, sodelovanje družinskih članov, telefonsko spremmljanje, vnaprejšnja priprava v dnevne ali tedenske odmernike za zdravila ter z informacijami in izobraževanjem v bolnišnici, lekarni in lokalnem



okolju, zlasti z vključevanjem bolnikov in svojcev v društva bolnikov (8).

3 PRIKAZ PRIMERA

Svojci bolnice, rojene 1936, so v lekarni izrazil skrb zaradi velikega števila zdravil, ki jih jemlje njihova mama. Po možganski kapi ima vse več zdravil. Menijo, da nima posebnih težav, povezanih z zdravili, skrbi jih le veliko število zdravil. Zanimalo jih je, ali predlagamo kakšne spremembe v terapiji, predvsem bi želeli zmanjšati število zdravil.

Terapija:

dipiridamol 200 mg / acetilsalicilna kislina (ASK) 25 mg; 1 tableto zjutraj in 1 tableto zvečer
atorvastatin 10 mg; 1 tableto zvečer
lacidipin 4 mg; 1 tableto zjutraj
sulpirid 50 mg; 1 tableto zvečer
zolpidem 10 mg; 1 tableto zvečer po potrebi
trazodon 150 mg; 1/3 tablete zjutraj
rivastigmin 9,5 mg /24 h; 1 obliž na dan
ibandronska kislina 150 mg; 1 tableto mesečno
holekalciferol 4000 ie/ml; 35 kapljic enkrat tedensko
paracetamol 500 mg; trikrat na dan 1-2 tableti po potrebi
pantoprazol 40 mg; 1 tableto zjutraj

4 SVETOVANJE BOLNIKU IN NJIHOVIM SVOJCEM

Pri svetovanju je potrebno poudariti, da je osnovni namen zdravljenja po možganski kapi nadzor in zdravljenje dejavnikov tveganja žilnega izvora ter s tem preprečitev ponovitve možganske kapi in zmanjšanje umrljivosti, zdravljenje zapletov in tudi izboljšanje funkcionalnega stanja. Zdravljenje vključuje spremembo življenjskega sloga in redno jemanje zdravil (3, 8).

4.1 ZDRAVLJENJE DEJAVNIKOV TVEGANJA

4.1.1 Visok krvni tlak

Bolnika in svojce je potrebno opomniti, da je urejenost krvnega tlaka posledica zdravljenja z zdravili, zato antihi-

pertenzivnega zdravljenja z zdravili bolnik ne sme opustiti. Raziskave kažejo, da se pojavnost vnovične možganske kapi zmanjša ob znižanju krvnega tlaka. Arterijska hipertenzija je glavni dejavnik tveganja za pojav možganskega infarkta in znotraj možganske krvavitev. Po drugi strani ustrezni nadzor hipertenzije dokazano zmanjša pojavnost možganske kapi. Arterijska hipertenzija je verjetno najmočnejši dejavnik za nastanek vaskularne demence. Dokazali so, da antihipertenzivno zdravljenje zmanjšuje pojavnost vaskularne demence (3, 8, 9).

Priporočajo se redne kontrole krvnega tlaka in zniževanje krvnega tlaka po akutnem obdobju možganske kapi, vključno pri bolnikih z normalno vrednostjo krvnega tlaka (razen pri simptomatski hipotenziji). Po akutnem obdobju možganske kapi z zdravili počasi znižujemo krvni tlak do ciljnih vrednosti, prilagojenih bolniku. Ugotovili so, da se pojavnost vnovičnega možgansko žilnega ishemičnega dogodka zmanjša, kadar krvni tlak zmanjšamo za 10/5 mmHg, pri čemer so normalni krvni tlak definirali kot 120/80 mmHg. Ob upoštevanju ugotovitev raziskav bi v sekundarni preventivi verjetno morali dati prednost zavralcem angiotenzinske konvertaze, samostojno ali v kombinaciji z diuretiki (3, 8, 9).

Bolnik naj bo seznanjen z glavnimi neželenimi učinki posameznih antihipertenzivov.

K znižanju krvnega tlaka prispeva tudi spremembu življenjskega sloga, ki vključuje dieto in fizično aktivnost, samostojno ali v kombinaciji z zdravili, zato bolnika spodbujamo k tej spremembi.

4.1.2 Antitrombotično in antikoagulacijsko zdravljenje

Raziskave na bolnikih, ki so že utрпeli ishemično možgansko kap, kažejo, da antitrombotično zdravljenje signifikantno zniža tveganje za vnovični možgansko-žilni dogodek (3, 8, 10).

Bolnik naj bo seznanjen, da so glavni neželeni učinki antitrombotičnih zdravil gladobol (zlasti na začetku), omotica, želodčne težave, kot so bolečina v žlički, siljenje na bruhanje, bolečina v trebuhu, krvavitve iz nosu ali v prebavilih in preobčutljivostne reakcije. Najnevarnejši neželeni učinki so povezani s povečanim tveganjem za krvavitve, toda koristi prevladajo nad tem tveganjem. Bolnik naj bo bolj pozoren na znake podkožnih krvavitev, kot so na primer podplutbe. Če opazi temno blato ali kri v blatu, lahko gre za razjede v

prebavilih oziroma krvavitve v prebavilih zaradi uživanja teh zdravil, zato naj o tem takoj obvesti svojega zdravnika. Možne so tudi očesne in druge krvavitve.

Za zmanjšanje nevarnosti neželenih učinkov na prebavila naj bolnik za lajšanje bolečine ali revmatičnega vnetja ne uživa nesteroidnih antirevmatikov, tudi tistih dosegljivih brez recepta. Sočasno bolnik ne sme vzeti analgetičnih odmerkov acetilsalicilne kisline. Za zmanjšanje nevarnosti neželenih učinkov na prebavila naj sočasno ne uživa večjih količin alkohola (11).

V začetku zdravljenje s kombinacijo ASK/dipiridamol se lahko pojavi nevzdržni glavoboli. V tem primeru se lahko zdravljenje spremeni tako, da se jemlje eno trdo kapsulo s prirejenim sproščanjem pred spanjem in majhen odmerek acetilsalicilne kisline naslednje jutro. Ko med nadaljevanjem zdravljenja glavoboli postanejo manj pogostni, ponavadi po enem tednu, se ponovno preide na običajno jemanje zdravila, to je dvakrat na dan 1 kapsulo zdravila s kombinacijo ASK/dipiridamol (11).

4.1.3 Obravnava dislipidemije

Bolniki so poleg možnosti ponovnega možgansko-žilnega dogodka ogroženi tudi zaradi drugih srčno-žilnih dogodkov, vključno s srčnim infarktom. Dislipidemija ima glede na vzrok v ozadju lahko v patogenezi možganske kapi različne vloge. Zdravljenje s statini naj se uporablja pri vseh bolnikih z IMK ali TIA, ne glede na raven serumskega holesterolja (3, 8). Slovenske smernice za obravnavo dislipidemije priporočajo zdravljenje s statini pri osebah z veliko celokupno absolutno ogroženostjo, pri bolnikih z drugimi izraženimi oblikami bolezni srca in ozilja ter bolnikih z anamnezo nekardioembolične ishemične možganske kapi ali TIA (12).

Statin naj bolnik vzame vedno ob istem času, katerikoli del dneva ali zvečer, odvisno od farmakokinetičnih lastnosti učinkovin. Glede na kratko razpolovno dobo se svetuje jemanje lovastatina, simvastatina, fluvastatina zvečer; pri tem je za posamezno zdravilo potrebno upoštevati tudi vpliv farmacevtske oblike zdravila. Bolnik naj bo seznanjen, da se lahko pojavijo slabost s siljenjem na bruhanje, zaprtje, vetrovi, prebavne težave, driska ter bolečine v sklepih, mišicah in v hrbtni - če ob tem nastopi splošno slabo počutje ali povišana telesna temperatura, naj se obrne na zdravnika (11). Opustitev zdravljenja s statini po akutni fazи IMK je lahko povezana s povečanim tveganjem za smrt (3, 8).

4.2 NADZOR GLIKEMIJE

Priporočljivo je redno spremljanje glukoze v krvi ter sprememb življenjskega sloga in zdravljenje sladkorne bolezni z zdravili, ki jih izberemo individualno glede na smernice za zdravljenje sladkorne bolezni (8).

4.3 ZDRAVLJENJE NEVROPSIHIATRIČNIH POSLEDIC MOŽGANSKE KAPI

4.3.1 Depresija

Bolniki in svojci morajo biti pozorni na znake depresije po možganski kapi. Čimprejšnja prepoznavna depresije pri bolnikih po možganski kapi, zdravljenje in spremljanje le-te izboljša razpoloženje ter pripomore k boljšemu funkciskemu izidu in uspehu rehabilitacije. Glavne značilnosti so: stalna žalost, občutek brezvoljnosti, ničvrednosti, neboglenosti, občutek krivde, izguba motivacije, zanimanje za prejšnje aktivnosti, nagnjenost k samomorilnosti. Depresija po možganski kapi je pogostejša pri tistih, ki so motorično prizadeti. Bolniki z motnjami govora težje opišejo svoje razpoloženje. Ker starejši tudi sicer težje pokažejo žalost, je več možnosti, da se očitna depresija spregleda. Rezultati populacijskih študij kažejo, da je depresija po možganski kapi zelo pogosta neprepoznanata. Pogoste so tudi težave pri diagnosticiranju (3, 8, 13).

Depresijo po možganski kapi je potrebno zdraviti z zdravili in sicer z antidepresivi. Bolniku naj se svetuje redno jemanje in upoštevanje priporočenega časa zdravljenja, ki pa naj ne bo krajiš od 2 let. Pri izbiri antidepresiva se upošteva lastnosti posameznika, kakršne so druge spremljajoče bolezni, uporaba ostalih zdravil in značilnosti depresije. Ugotovili so, da ni dokazov, da bi bil kateri od antidepresivov bolj učinkovit kot drugi. Najpogosteje se uporabljajo antidepresivi, ki zavirajo ponovni prevzem serotoninina (SSRI-).

ALI STE VEDEL?

- Koncept »Čas so možgani« možgansko kap uvršča med medicinska urgentna stanja.
- Razlika med prehodnim ishemičnim napadom (TIA) in ishemično možgansko kapjo (IMK) zadnja leta ni več tako pomembna, ker so mnogi preventivni ukrepi namenjeni obema.
- Pravilna in pravočasna diagnoza ter sekundarna preventiva pomembno zmanjšata umrljivost ter telesno in kognitivno oviranost zaradi vnovičnega ishemičnega možganskega dogodka.



selective serotonin reuptake inhibitors) in triciklični antidepresivi (TCA), vendar upoštevajoč manjše neželene učinke priporočajo SSRI antidepresive. Dokazano izboljšajo zmanjšane kognitivne in funkcionalne sposobnosti pri bolnikih z depresijo po možganski kapi. Rutinska preventivna terapija z antidepresivi pri bolnikih z depresijo po možganski kapi se ne priporoča. Uporabljajo se lahko tudi podporne terapije (3, 8, 13).

Pri sočasni uporabi SSRI in drugih zdravil, ki lahko povečajo tveganje za krvavitve (peroralni antitrombotiki, acetilsalicilna kislina, nesteroidna protivnetra zdravila), kot tudi pri bolnikih, ki imajo v anamnezi motnje hemostaze ali bolezni, ki so lahko predispozicija za krvavitve, je potrebna večjo previdnost. Pri SSRI so poročali o kožnih krvavitvah, kot so ekhimoze (kravitev v koži ali sluznicah) in purpura (rdečkasto obarvane drobne lise in pike na koži, ki nastanejo zaradi majhnih krvavitev v koži ali podkožju in prosevajo skozi podkožnico). Pri starejših je tveganje lahko večje (11, 13). Antitrombotični učinek je posledica znižanega nivoja serotonina v trombocitih, saj ga trombociti sami ne morejo sintetizirati (14). Raziskave sicer potrjujejo tudi antitrombotični učinek in zaščitno endotelijsko funkcijo SSRI (13).

4.3.1.2 Samozdravljenje depresije

V primeru nastopa znakov in simptomov depresije po možganski kapi, je smiselno bolnika napotiti k zdravniku, da oceni resnost bolezni.

Pripravki iz šentjanževke so primerni za samozdravljenje blažjih oblik. Zaradi svoje učinkovitosti so pomembna in tudi v laični javnosti poznana zdravila za zdravljenje depresij. Ker bolnik po možganski kapi jemlje večje število zdravil, je svetovanje šentjanževke manj primerno tudi zaradi možnih interakcij (15, 16). Z vidika varnosti uporabe izvlečka šentjanževke je zaradi indukcije nastajanje encimov iz skupine citokromov P450 ter transmembranskega prenosalca glikoproteina P potrebno upoštevati možne interakcije z zdravili, ki se presnavljajo s citokromi P450 (zlasti z izoformo CYP3A4, manj z izoformo CYP2E1, ne pa z izoformo CYP1A2 in CYP2D6) ali prenšajo z glikoproteinom P. Za indukcijo je odgovoren hiperforin. Aktivnost encimov se povrne na normalno raven v 1 tednu po prenehanju jemanja šentjanževke (15).

Za učinek je zelo pomemben zadosten odmerek suhega izvlečka, ki mora znašati vsaj 300 mg metanolnega ali etanolnega izvlečka dnevno. Učinek nastopi v približno 14

dneh rednega jemanja (16). Pri večjih odmerkih, katerih učinkovitost za zdravljenje blagih do zmernih depresivnih epizod je dokazana z množico kliničnih študij, se zdravil s šentjanževko ne sme uporabljati hkrati z imunosupresivi, terapijo HIV, irinotekanom in varfarinom. Pri nižjih odmerkih zdravil, ki se uporabljajo za lajšanje blažjih simptomov, nevarnosti interakcije niso klinično pomembne. Možnost interakcij obstaja tudi z nekaterimi statini (simvastatin, lovastatin, cerivastatin in atorvastatin), ki se presnavljajo s citokromom P450 3A4, ne pa s pravastatinom, ki se ne presnavlja z encimi, ki jih šentjanževka inducira. Če pravke iz šentjanževke dajemo skupaj s SSRI (sertralin, paroksetin) ali zaviralci privzema serotonina in noradrenalina - SNRI (nefazodon), lahko pride do serotoninskega sindroma (15, 16).

4.3.2 Demenca

Možganske kapi so drugi ali tretji najpogosteji vzrok demenc (3, 8, 17). V nasprotju z Alzheimerjevo boleznijo nastane nenadoma, praviloma je potek odvisen od ponovnih možganskih kapi (17).

Kakovost obravnave in skrbi za bolnika je optimalna, kadar se diagnoza postavi v obdobju blagega kognitivnega upada, kjer zdravljenje poteka simptomatsko in preventivno. Pri demencah zaradi možgansko žilnih bolezni je ključnega pomena preventivno zdravljenje (17). Za simptomatsko zdravljenje kognitivnega upada sta na voljo dve skupini zdravil: zaviralci encima acetilholinesteraze (zaviralci AChE) in antagonisti glutamatnih N-metil D-aspartat (NMDA) receptorjev. Zdravljenje z zaviralci AChE se prične takoj ob potrditvi diagnoze demence. Vsi zaviralci AChE so se izkazali za pogosto učinkovite v različnih obdobjih Alzheimerjeve bolezni. Dodatno raziskave potrjujejo učinkovitost donepezila pri demecah zaradi možgansko-žilnih bolezni. Antagoniste NMDA se uvede v srednjem ali pozrem obdobju bolezni, lahko tudi kot dodatek inhibitorju AChE. Podobno kot zaviralci AChE so učinkoviti pri simptomatskem zdravljenju vedenjskih motenj (17).

4.3.2.1 Samozdravljenje motenj spomina

V primeru nastopa znakov demence je smiselno bolnika napotiti k zdravniku, da oceni resnost bolezni.

Zdravilo z izvlečkom ginka je namenjen samozdravljenju blage do zmerne demence vseh vrst (pri primarni degenerativni demenci, žilni demenci ali mešani obliki) in dopolnilnemu zdravljenju pojemanju spomina in intelektualnih sposobnosti, ne-razpoloženja in občutka strahu, vrtogla-

vice, šumenja v ušesih, glavobol, motenj spanja ter pri začetnih motnjah prekrvavitve okončin (11, 16). Priporočen dnevni odmerek standardiziranega suhega izvlečka listov ginka za samozdravljenje kognitivnih motenj je 120 do 240 mg, razdeljeno na dva ali tri odmerke. Učinki so vidni šele po daljem, vsaj dvomesečnem jemanju. Pri blagi demenci naj bi ga bolniki jemali vsaj 8 tednov. Če po treh mesecih ni izboljšanja, daljše jemanje ni smiselno. V raziskavah so ugotovili, da so se bolniki z Alzheimerjevo boleznijo bolje odzvali na zdravljenje z ginkom kot tisti z vaskularno demenco.

Z vidika varnosti je potrebno upoštevati, da učinkovine v ginku zmanjšajo strjevanje krvi, zato ga ni priporočljivo uživati skupaj z antiagregacijskimi zdravili in antikoagulantimi (11, 16). Rezultati raziskav o tem vplivu niso enotni, zato moramo na možnost krvavitve bolnike opozoriti zgolj zaradi previdnosti (16).

4.3.3 Anksioznost, nespečnost in psihoze

Depresijo pogosto spremljajo še ostali psihiatrični simptomi, kot je na primer tesnoba (anksioznost), ki je pogosta spremiščevalka pri bolnikih po možganski kapi. Pogosto je spregledana. Zanje so značilni občutki strahu, skrbi skupaj s telesnimi simptomi, kar povzroči bolnikovo slabše sodelovanje v terapiji in rehabilitaciji. V prvem tednu po kapi so simptomi anksioznih motenj celo pogostejši od depresivnih simptomov (3, 8).

Anksiolitiki lahko uspešno blažijo simptome, vendar se po daljši uporabi razvije toleranca, kar pomeni, da niso več učinkoviti. Poleg tega se lahko razvije odvisnost. Prednost pri zdravljenju imajo antidepresivi iz skupine SSRI in SNRI. Priporoča se uporaba benzodiazepinov s kratko razpolovno dobo in brez aktivnih metabolitov. Uporaba benzodiazepinov naj se omejuje na kratko obdobje (17).

Za odpravljanje nespečnosti je pomembno, da se dementni bolniki držijo strogih navodil higiene spanja: imajo reden urnik spanja in budnosti, se izogibajo hrupu zvečer, ne pijejo alkohola, kave in poživljajočih pijač že v popoldanskem času (18).

Antipsihotike uporabljamo le pri jasno opredeljenih psihiatričnih stanjih (halucinacije, blodnje). Lahko jih uporabljamo tudi pri izrazitem agresivnem vedenju in kot druga izbira pri vznemirjenosti in ankisoznosti, vendar le potem, ko smo izkoristili tudi vse nemedikamentne možnosti. Po uvedbi antipsihotika večkrat preverjamo, kdaj je mogoče antipsihotik opustiti ali odmerek zmanjšati. Antipsihotiki so povezani z večjo smrtnostjo pri bolnikih z demenco (17).

Bolnica ima tudi težave z nespečnostjo – v ta namen ima predpisani zolpidem. Vzame naj ga tik pred spanjem, pri čemer mora imeti zagotovljenih vsaj 7 do 8 ur časa za spanje. Zlasti pri starejših bolnikih je večje tveganje, da ponochi pri vstajanju pada in si posledično zlomijo kolko (11). Upošteva naj navodila o higieni spanja.

4.4 POVEČANO TVEGANJE ZA ZLOM ALI PONOVEN ZLOM KOSTI

Bolniku in svojcem je potrebno obrazložiti namen zdravljenja z bisfosfonati in vitaminom D v primeru povečanega tveganja za zlom ali preprečevanja ponovnega zloma kosti. Padci so pogosti (do 25%) po možganski kapi v akutni fazi, v času rehabilitacije in nadaljnega življenja. Dodatni dejavniki tveganja za padce so kognitivne spremembe, depresija, polifarmakoterapija in zmanjšana čutna zaznava. Multidisciplinarni pristop k preventivi padca se je izkazal kot učinkovit v fazi rehabilitacije. Znani so podatki o 5 % incidenci padcev z zlomom kosti, ki so povezani s slabim izidom zdravljenja. Telovadba, kalcijevi nadomestki in bisfosfonati krepijo kosti ter zmanjšujejo verjetnost zlomov pri bolnikih po možganski kapi. Dodatek kalcija in vitamina D je priporočen v primeru povečanega tveganja za zlom. Bisfosfonati (alendronat, etidronat in risedronat) so priporočeni pri bolnicah, ki so že utrpele zlom (3).

4.5 DOPOLNJEVANJE PREHRANE Z VITAMINI IN MINERALI

Smernice uživanje prehranskih dopolnil priporočajo le pri bolnikih po možganski kapi, ki nimajo težav s požiranjem in so neustrezeno prehranjeni. V splošnem pa odsvetujejo uživanje prehranskih dopolnil z vitaminimi in minerali (3).

Ugotovljeno je, da beta karoten poveča tveganje za kardiovaskulano smrt v primarni in sekundarni preventivi. Prehranska dopolnila z vitaminom E ne preprečijo žilnega dogodka. V maščobi topni vitamin i lahko povečajo smrtnost. Vitamin i (folna kislina, B12, B6), ki znižajo homocistein, ne zmanjšajo tveganja za ponovno kap in lahko povečajo tveganje za žilne dogodke (3).

5 MNENJE O TERAPIJI ZA OSEBNEGA ZDRAVNIKA

Terapijo smo pregledali s pomočjo povzetkov temeljnih značilnosti zdravil (11) in podatkovne baze Lexi-comp (19).



Pri tem so izstopale tri potencialno nevarne interakcije: sulpirid – ibandronat, sulpirid – zolpidem in sulpirid – trazodon, jemanje zolpidema v odmerku 10 mg pri starejši bolnici ter odmerek inhibitorja protonsko črpalk.

Predlagani ukrepi:

- jemanje trazodona zvečer, zvišanje odmerka trazodona na 100 mg na dan in jemanje le zvečer ali kot dvakrat na dan 50 mg

Bolnica prejema trazodon v nizkem odmerku. Glede na sedativno delovanje bi bilo bolj smiselno, da bolnica to zdravilo vzame zvečer in po potrebi povečanje odmerka trazodona (na primer 100 mg zvečer ali dvakrat na dan 50 mg). S tem mogoče bolnici ne bi bilo potrebno vzeti zolpidema ali pa vsaj v nižjih odmerkih.

- preveriti nujnost nadaljevanja zdravljenja s sulpiridom in preveriti možnost ukinitve sulpirida ob titraciji odmerka trazodona in jemanju trazodona zvečer

Bolnica zvečer uporablja nizek odmerek sulpirida (50 mg). Ob tem odmerku (od 50 do 150 mg na dan) je izraženo zlasti antidepresivno in anksiolitično delovanje, zato naj se preveri nujnost nadaljevanja zdravljenja s sulpiridom in preveri možnost ukinitve ob titraciji odmerka trazodona in jemanju trazodona zvečer. Z ukinitvijo sulpirida se izognemo tudi tveganju za nastop podaljšanega intervala QTc, zaradi sočasnega jemanja sulpirida, trazodona in ibandronata. Sicer gre za nizke odmerke sulpirida, vendar bi bilo vseeno smiselno oceniti to tveganje z meritvijo EKG. Sulpirid je smiselno ukiniti tudi zaradi sočasne demence, saj atipični in drugi antipsihotiki povečajo tveganje za možgansko-žilne dogodke.

- ukinitve zolpidema ali vsaj znižanje na 5 mg na dan Starejši ali slabotnejši bolniki ter bolniki z okvarjenim delovanjem jeter so za delovanje zolpidema še posebej občutljivi, zato se priporoča 5 mg odmerek zdravila. Ta odmerek se lahko zveča na 10 mg le, če učinek ni zadovoljiv in če je bolnik razvil toleranco za zdravilo (20). Pri starejših bolnikih je večje tveganje, da ponoči pri vstajanju padejo ter si posledično zlomijo kolk. Benzodiazepinska uspavala pri dementnih bolnikih niso primerna, saj poslabšajo kognitivni upad in motnje dihanja med spanjem ter posledično vodijo v prekomerno dnevno zaspanost (18).

- ocena odmerka inhibitorja protonsko črpalk

Bolnica ima v terapiji tudi inhibitor protonsko črpalk. Glede na indikacijo za inhibitor protonsko črpalk, trajanje zdravljenja z njim, znake in simptome težav ter povečano tveganje za zlom, zlati če jih uporabljamo v velikih odmerkih in dolgo časa (več kot eno leto), predvsem pri starejših ali če obstajajo drugi znani dejavniki tveganja, svetujemo

oceno potrebnega odmerka zdravljenja z inhibitorjem protonsko črpalk (11).

6 ZAKLJUČEK

Dobro sodelovanje med bolnikom in njegovimi svojci, osebnim zdravnikom, specialisti posameznih strok ter farmacevtom lahko pomembno prispeva k zmanjševanju bremena možganske kapi tako za pacienta kot za svojce in zdravstveni sistem. Klinične smernice za rehabilitacijo bolnikov po preboleli možganski kapi, (21) priporočajo, naj bi bili rehabilitacijski postopki, nujni za celovito rehabilitacijsko obravnavo po možganski kapi zagotovljeni v akutni bolnišnici, na oddelkih za podaljšano bolnišnično zdravljenje, na rehabilitacijskih oddelkih, v ambulantnih rehabilitacijskih službah, patronažni službi in povsod drugod, kjer obravnavajo bolnike po možganski kapi. Priporoča se, naj bi rehabilitacijo izvajal specializirani multidisciplinarni tim zdravstvenih strokovnjakov, sestavljen iz zdravnika, medicinske sestre, fizioterapevta, delovnega terapevta, logopeda, kliničnega psihologa in socialnega delavca, ki so posebej usposobljeni za delo z bolniki po možganski kapi. Ker rehabilitacija vključuje tudi zdravljenje z zdravili v domačem okolju, bi bilo potrebno v tim zdravstvenih strokovnjakov vključiti tudi farmacevta iz zunanje lekarne. V domačem okolju lahko nastopijo težave zaradi uporabe zdravil, dvomi v nujnost zdravljenja s številnimi zdravili, lahko so vključena nova zdravila ali se bolnik odloči za uporabo zdravil, primerih za samozdravljenje. Pri tem imajo pomembno vlogo tudi svojci oziroma skrbniki bolnika.

7 LITERATURA

1. PGEU policy statement: Targeting adherence, PGEU, May 2008: 1-36.
2. Hribovšek T. et al. Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2012, IVZ, 2013; 14: 35-44.
3. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. Pridobljeno iz spletnje strani: http://www.congrex-switzerland.com/fileadmin/files/2013/eso-stroke/pdf/ESO08_Guidelines_Original_english.pdf. Dostopano: 20.1.2014.

4. Merck manual of geriatrics, Chapter 10, Pharmacy. www.merck.com. Dostopano: 20.12.2014.
5. Premuš Marušič A. Polipragmazija in predpisovanje zdravil starostnikom. Recept 2010; 8(1): 87-89.
6. Pisk N. Navade slovenskih starostnikov pri uporabi zdravil. Farm vestn 2010; 61: 213 – 219.
7. Horvat N., Kos M. Zadovoljstvo pacientov z lekarniškimi storitvami. Farm Vestn 2009; 60:135-140.
8. Clinical Guidelines for stroke management 2010. Pridobljeno iz spletne strani: <http://strokefoundation.com.au>. Dostopano: 20.12.2014
9. Žvan B., Dobovišek J. Nadzor krvnega tlaka pri možganskožilnih posledicah hipertenzije. Arterijska hipertenzija (Elektronski vir)/urednik Rok Accetto – 7. razširjena in dopolnjena izd. – El. Knjiga – Ljubljana. Lek 2014. Pridobljeno iz spletne strani: <http://vademekum.lek.si/e-hipertenzija/>. Dostopano: 20.12.2014.
10. Summary of evidence-based guideline update: Prevention of strok in nonvalvular atrial fibrillation: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Pridobljeno iz spletne strani: <http://www.neurology.org/content/82/8/716.full.html>. Dostopano: 20.12.2014.
11. Povzetki glavnih značilnosti zdravil. Centralna baza zdravil. Pridobljeno iz spletne strani: www.cbz.si. EMA. Pridobljeno iz spletne strani <http://www.ema.europa.eu>. Dostopano: 20.12.2014.
12. Smernice za obravnavo displipidemij – slovenski prevod in prilagoditev smernic Evropskega združenja za kardiologijo in Evropskega združenja proti aterosklerozi. Slovenska kardiologija. November 2012, Letnik IX, številka 2. 18-32, 45-46.
13. Vogrin Hudopisk K. Depresija pri bolnikih po možganski kapi: Ocenjevalne lestvice in vpliv na izid rehabilitacije. Rehabilitacija – letn. IX, št. 2 (2010): 53 – 59.
14. M. Šagud. Trombocitni serotonin, trombocitna monoaminooksidaza i serumski lipidi u dijagnostici i liječenju poremećaja raspoloženja. Doktorska disertacija.2007. Pridobljeno iz spletne strani <http://medlib.meb.hr/345/1/sagud.pdf>. Dostopano 9.8.2014.
15. Kreft S. Varni in učinkoviti: nova spoznaja o izvlečkih šentjanževke (Hypericum perforatum. Farm Vestn 2014; 65: 349-353.
16. Kreft S. et al. Sodobna fitoterapija: z dokazi podprtta uporaba zdravilnih rastlin. Ljubljana Slovensko farmacevtsko društvo, 2013: 50 – 64.
17. Darovec J. et al. Smernice za obravnavo bolnikov z demenco. Zdrav vestn 2014; 83:497-504.
18. Dolenc Grošelj L. Motnje spomina in motnje spanja pri starostnikih. Farm vestn 2008; 59: 64 – 66.
19. Podatkovna baza Lexi-comp Online. <https://online.lexi.com/>. Dostopano 17.10.2014.
20. JAZMP - sporočilo za javnost: Nova priporočila pri uporabi zdravil, ki vsebujejo zolpidem. Pridobljeno iz spletne strani http://www.jazmp.si/fileadmin/datoteke/dokumenti/SRZH/Sporocila_za_javnost/Objava20140319_Zolpidem.pdf. Dostopano: 17.10.2014.
21. Goljar N. Klinične smernice za rehabilitacijo bolnikov po preboleli možganski kapi. Rehabilitacija – letn. XIII, suppl. 1 (2014): 12 – 18.



ZDRAVLJENJE MULTIPLE SKLEROZE

TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS

AVTOR / AUTHOR:

Prof. dr. Tanja Hojs Fabjan, dr. med.

*Oddelok za nevrološke bolezni, UKC Maribor,
Ljubljanska 5, 2000 Maribor*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: tanja.hojs@ukc-mb.si; tanja.hojs@gmail.com

1 UVOD

Multipla skleroza (MS) je kronična, avtoimunska, vnetna, demielinizacijska ter degenerativna bolezen osrednjega živčevja (OŽ) (1). Zanje je značilna prostorska in časovna razpršenost sprememb v belini OŽ. Klinično se bolezen odraži različno, gre lahko za okvaro enega ali več sistemov v OŽ. Pri bolniku lahko ugotovimo motnjo občutenja, šibkost, prizadetost malih možganov, vnetje vidnega živca, prizadetost možganskega debla in hrbtenjače.

Diagnoza MS je klinična. Uporaba magnetnoresonančnega slikanja (MR) in parakliničnih preiskav pa pomembno poveča zanesljivost diagnoze. Ob značilnih simptomih in znakih ter ostalih demografskih pogojih (spol, starost, pridružene bolezni,...) je diagnozo možno postaviti dovolj zgodaj in zanesljivo. Za prvo epizodo bolezni, ki jo je možno objektivizirati z ustrezimi nevrološkimi znaki, se je uveljavil izraz klinično izoliran sindrom (angl. Clinically Isolated Syn-

POVZETEK

Multipla skleroza je kronična neozdravljiva bolezen. Z zdravljenjem lajšamo simptome, ki pestijo bolnike, zagoni pa zdravimo s kortikosteroidi. Zadnji dve desetletji imamo zdravila s katerimi vplivamo na potek recidivno remitentne multiple skleroze, sekundarno napredajoče multiple skleroze s prisotnimi zagoni ter klinično izoliranega sindroma. Imunomodulatorna zdravila prvega izbora so sorazmerno varna, vendar še vedno le delno učinkovita, za uporabo določena dokaj neprijetna, saj si jih morajo bolniki samoinjicirati v podkožje ali mišico. Prijaznejša so zdravila v obliki tablet. Imunomodulatorna zdravila drugega izbora so učinkovita za zdravljenje zelo aktivne recidivno remitentne multiple skleroze pri odraslih bolnikih, kjer je kljub zdravljenju z imunomodulatorimi zdravili prvega izbora potek bolezni zelo aktiv, ali za bolnike s hitro napredajočo in zelo aktivno boleznijo. Zdravila drugega izbora so učinkovitejša od zdravil prvega izbora, imajo pa večinoma tudi več neželenih učinkov. Več novih zdravil omogoča individualen pristop k zdravljenju ter dober nadzor aktivnosti bolezni z najmanj neželenih učinkov.

KLJUČNE BESEDE:

multipla skleroza, imunomodulatorna zdravila prvega izbora, imunomodulatorna zdravila drugega izbora

ABSTRACT

Multiple sclerosis is still partially treatable disease. Symptoms are alleviated with medication and relapses are treated with steroids. The last two decades we had immunomodulatory therapy for relapsing remitting multiple sclerosis, secondary progressive multiple sclerosis with relapses and clinical isolated syndrome. The currently approved first line immunomodulatory therapy is proportionally safe, moderately effective and some medications are injectable, and inconvenient and painful for the patients. New oral drugs are much more convenient and patient friendly. Immunomodulatory second line therapy is effective for highly active relapsing remitting multiple sclerosis for the adult patients despite treatment with first line immunomodulatory therapy or for treatment naive patients

with rapidly evolving severe disease. Immunomodulatory second line therapy is more effective than first line but it has more side effects. More new therapies will enable individualized treatment and good control of disease activity with the less side effects.

KLJUČNE BESEDE:

multiple sclerosis, first line immunomodulatory therapy, second line immunomodulatory therapy

drome, CIS). Po sodobnih McDonaldovih merilih diagnozo MS postavimo, če je bolnik utpel dva zagona bolezni, ob pregledu pa najdemo znake prizadetosti, ki jih ne znamo razložiti z eno okvaro živčevja (2). Pomemben pogoj je, da za tovrstne simptome in znake ni drugega možnega vzroka. MR je najzanesljivejša preiskava za dokaz vnetnih sprememb v prostoru in času znotraj OŽ (3). Večina žarišč, ki jih ugotovimo z MR je klinično nemih. Le približno 10 % sprememb v OŽ je povezanih s simptomimi. Pri postavitvi diagnoze nam je v veliko pomoč tudi pregled cerebrospinalne tekočine ter izvabljeni odzivi.

Potek MS je pri bolnikih lahko različen in vsaj na začetku je pri približno 85 % bolnikov recidivno remitenten (4). Pri tej obliki bolezen poteka z zagoni. Zagon je opredeljen kot pojav novih simptomov ali ponovitev prejšnjih, ki trajajo več kot 24 ur in za katerega niso krivi drugi vzroki, vključno povišana telesna temperatura. O ponovnem zagonu govorimo, če se novi simptomi pojavijo mesec dni po prejšnjem. Zagoni si lahko sledijo v nepravilnih presledkih. Na podlagi rezultatov različnih raziskav so ugotovili, da imajo bolniki v povprečju 0,4 - 0,6 zagona letno. Nevrološki znaki so pri nezdravljenem zagonu prisotni od nekaj tednov do mesecev, pri 41 % bolnikov z MS vsaj 3 mesece (5) in pri nekaterih bolnikih z MS stalno (6). Napredovanje prizadetosti pri bolnikih z recidivno remitentno MS (RRMS) je posledica vnetnih sprememb v OŽ. Pri sekundarno napredujuči obliki MS se invalidnost nalaga progresivno z ali brez zagonov. Pri tej obliki je manj vnetnih sprememb in prevladovati prične degenerativna faza, ki je tudi odgovorna za napredovanje invalidnosti. V raziskavah, kjer so spremljali naravni potek bolezni, je okoli 90 % bolnikov z RRMS prešlo v sekundarno napredujučo MS (4). Pri primarno napredujuči obliki MS se znaki postopoma, vendar nepretrgano slabšajo, brez vmesnih izboljšanj. Nevrološki deficit in invalidnost se večata brez zagonov oziroma izboljšanj, takih bolnikov je 10 do 15 %. Bolniki s primarno napredujučo

obliko MS so v povprečju na začetku bolezni nekoliko starejši, stari so okrog 40 let in pogosteje so prizadeti moški. Vnetje ima osrednjo vlogo pri razvoju bolezni in vsa združenja odobrena s strani agencije za zdravila s katerimi vplivamo na potek bolezni delujejo na zmanjšanje vnetja preko različnih mehanizmov (7).

2 ZDRAVLJENJE MS

MS je še vedno neozdravljava bolezen. Ne poznamo zdravila, ki bi bolezen ustavilo ali pozdravilo, lahko pa z zdravili deloma vplivamo na potek bolezni, bolezen nekoliko upočasnimo in bolnikom z lajšanjem simptomov izboljšamo kvaliteto življenja. Zdravljenje MS razdelimo v simptomatsko zdravljenje, zdravljenje zagonov bolezni in zdravljenje, s katerim vplivamo na potek bolezni. Poleg zdravljenja z zdravili je pomembna tudi fizikalna rehabilitacija.

2.1 ZDRAVLJENJE AKUTNEGA ZAGONA

Akutne zgone zdravimo s kortikosteroidi, ki izboljšajo klinično sliko. Milligan s sod. je ugotovil, da je pulzno zdravljenje z visokimi odmerki metilprednisolona učinkovito pri bolnikih z akutnim zagonom (8). Pri večini odzivnih bolnikov je opazil klinično izboljšanje že po tretji aplikaciji, stanje pa se je izboljševalo še prve štiri tedne. Ugotovil je tudi, da je vloga metilprednisolona pri bolnikih s primarno napredajočo obliko MS manj zanesljiva, učinek naj bi imel le na zmanjšanje spastičnosti (8). Uspešnost zdravljenja lahko spremlijamo z MR preiskavo. Ugotovili so, da je zmanjšanje števila s kontrastom obarvanih žarišč odvisno od odmerka zdravila (9). Kortikosteroidi vplivajo na hitrost izboljšanja simptomov oziroma skrajšajo trajanje simptomov v času zagona, nimajo pa vpliva na dolgoročni potek bolezni. Tudi pri nas bolnike z MS z zagonom zdravimo 3 - 5 dni pulzno z 1 g metilprednisolona dnevno. Ne zdravimo vseh zagonov. Zdravimo vnetje vidnega živca ter težje zgone. Drevnenje oziroma lažje zgone zdravimo z intramuskularimi injekcijami skupine B vitaminov in priporočamo počitek. Pri bolnikih, ki so neodzivni na zdravljenje s kortikosteroidi, lahko zgone zdravimo s plazmaferezo. Weinschenker s sodelavci je ugotovil značilno izboljšanje funkcionalnega stanja pri 42 % bolnikov z akutnim zagonom zdravljenih s plazmaferezo, ki se niso odzvali na zdravljenje s kortikosteroidi (10).



2.2 ZDRAVILA, KI VPLIVAJO NA POTEK BOLEZNI

2.2.1 Imunomodulatorna zdravila prvega izbora

Dobi dve desetletji imamo na razpolago zdravila s katerimi lahko vplivamo na naravni potek MS. Cilj zdravljenja je zmanjšati klinično in radiološko aktivnost bolezni, posledično upočasnit napredovanje invalidnosti ter tako bolnikom omogociti kakovostno življenje (11-14). Imunomodulatorna zdravila prvega izbora kot so interferoni beta 1-b, interferoni beta 1-a in glatiramer acetat so dokaj varna zdravila, vendar so le delno učinkovita pri bolnikih s klinično izoliranim sindromom, recidivno remitentno MS (RRMS) ter sekundarno napredajočo MS z zagoni. Imunomodulatorna zdravila kot so interferon beta in glatiramer acetat zmanjšajo število zagonov bolezni za približno 30 %, zmanjšajo intenzivnost zagonov, podaljšajo čas do ponovnega zagona, zmanjšajo število sprememb vidnih na MR za polovico in upočasnijo napredovanje invalidnosti. Pri bolnikih s CIS omenjena zdravila podaljšajo čas do drugega zagona za približno leto dni. Bolniki si ta zdravila samoinjicirajo v mišico ali v podkožje. V letošnjem letu sta bili med imunomodulatornimi zdravili prvega izbora za zdravljenje RRMS odobreni dve novi učinkovini v obliki tablet, to je teriflunomid ter difumarat.

Pogost neželeni učinek zdravljenja z glatiramer acetatom so kožne reakcije v obliki podkožnih vozliščkov (58 %), v redkih primerih pa lahko pride tudi do sistemski reakcije v obliki stiskajoče bolečine v prsih (17 %). Interferon beta lahko povzroča neželene učinke v obliki gripoznih simptomov (38 %), kožnih reakcij (48 %), motenj menstrualnega cikla (9 - 17 %) in sprememb laboratorijskih kazalcev (povišanje jetrnih transaminaz (14-19 %), levkopenija (11-16 %) in trombocitopenija). Zdravljenje z interferonom beta lahko vpliva na delovanje ščitnice. Pri 5 – 40 % bolnikov se po približno enem letu zdravljenja pojavi nevtralizacijska protitelesa (angl. Neutralizing Antibodies, NAb) proti interferonom beta. Pojav NAb zmanjša biološko razpoložljivost interferonov beta in vpliva na klinično učinkovitost zdravila. Zaradi negativnega vpliva NAb na potek MS se priporoča določanje Nab pri vseh bolnikih po 12 in 24 mesecih zdravljenja z interferonom. Bolniki, ki tudi po 24 mesecih zdravljenja ne razvijejo protiteles, imajo minimalno tveganje za pojav NAb (15).

2.2.2 Nova imunomodulatorna peroralna zdravila prvega izbora za zdravljenje RRMS

Teriflunomid

Teriflunomid je učinkovina, ki v mitohondrijih z blokado encima dihidroorotatne dehidrogenaze inhibira sintezo pirimidina, ki je ključen za proliferacijo in diferenciacijo aktiviranih limfocitov (16). V klinični raziskavi faze III Teriflunomide Multiple Sclerosis Oral (TEMSO) je teriflunomid v dnevnom odmerku 7 mg in 14 mg zmanjšal relativno tveganje zagonov za 31,5 % in napredovanje prizadetosti za 24 % (7 mg) in 30 % (14 mg) v primerjavi s placeboom (17). Statistično značilno se je zmanjšalo tudi število aktivnih lezij (za 80 %) ter vseh lezij na T2 oteženih sekvenkah na MR (za 76,7 %) (17). Najpogostejši neželeni učinki zdravljenja so bili driska (17,9 %), slabost (14,2 %), limfopenija, porast encima alanin aminotranseferaze (14,2 %), opisali so povečano izpadanje in stanjšanje las (13 %) (17). Med zdravljenjem je potrebno upoštevati priporočila v primeru željene nosečnosti zaradi daljše razpolovne dobe zdravila (18). Zaradi enterohepatične cirkulacije je za popolno eliminacijo zdravila potrebno tudi več mesecev ali celo do 2 let (18). V primeru željene nosečnosti je potrebno izpeljati postopek pospešenega izločanja zdravila s pomočjo holestiramina ali zaužitjem 50 g aktiviranega oglja. Zato se zdravljenje s teriflunomidom ne priporoča mladim bolnicam z željo po zanositvi. Sicer ima zdravilo dober varnostni profil.

Dimetilfumarat

Dimetilfumarat je zdravilo, ki se uporablja v dveh dnevnih odmerkih. Mehanizem delovanja zdravila pri multipli sklerozni ni čisto jasen. Predklinične študije kažejo, da dimetilfumarat aktivira transkripcijske poti nuklearnega faktorja Nrf2, ki zmanjša ekspresijo proinflamatornih citokinov (TNF α , IL-1 β , IL-6) (19,20). Dimetilfumarat deluje nevroprotективno tako, da zmanjša oksidativni stres in zaščiti aksone pred vnetnimi mediatorji. V kliničnih raziskavah faze III The Determination of the Efficacy and Safety of Oral Fumarate in Relapsing– Remitting MS (DEFINE) je bil difumarat v odmerkih 240 mg dvakrat ter trikrat dnevno v primerjavi s placeboom učinkovitejši. V odmerku 240 mg dvakrat dnevno je relativno zmanjšal število letnih zagonov za 53 % in napredovanje prizadetosti za 38 % (21). Statistično značilno se je zmanjšalo število aktivnih lezij (za 90 %) ter vseh lezij na T2 sekvenkah na MR (za 85 %) (21). V raziskavi faze III COmparator and aN oral Fumarate In Relapsing remitting MS (CONFIRM), kjer so primerjali oba odmerka fumarata z glatiramer acetatom in s placeboom,

je bil difumarat učinkovitejši v primerjavi z glatiramer acetatom in placeboom glede zmanjšanja letnega števila zagonov ter radiološke aktivnosti, ni pa bilo razlike glede napredovanja prizadetosti (22). Varnostni profil difumarata je dober. Med najpogostejsimi neželenimi učinki so bile težave s prebavnim traktom (driska 19 %, slabost 13 %, bolečina v trebuhu 9 %), rdečica (32 %) in limfopenija.

2.2.3 Imunomodulatorna zdravila drugega izbora

Kadar pri bolnikih z RRMS kljub zdravljenju z imunomodulatornimi zdravili prvega izbora ugotavljamo klinično in radiološko aktivnost ali v primeru hitro napredajoče in zelo aktivne bolezni, lahko posežemo po imunomodulatornih zdravilih drugega izbora (23). V to skupino zdravil uvrščamo natalizumab ter fingolimod ter novejšo odobreno učinkovino alemtuzumab. Imunosupresivno zdravilo mitoksantron je prav tako zdravilo drugega izbora, vendar ga za zdravljenje RRMS opuščamo, saj imamo večjo izbiro novejših učinkovitih zdravil z ugodnejšim varnostnim profilom.

Fingolimod

Fingolimod je modulator receptorja za sfingozin 1-fosfat (S1P), ki se veže z različno afiniteto na štiri od petih znanih receptorjev (S1P₁, S1P₃₋₅). S1P receptorji imajo pomembno vlogo v imunskem sistemu, v osrednjem živčevju in srčno žilnemu sistemu. Fingolimod deluje kot funkcionalni antagonist receptorjev S1P₁ na limfocitih in tako zavira sposobnost limfocitov, da izstopijo iz limfatičnih tkiv v periferno cirkulacijo in OŽ, kar povzroči prerazporeditev limfocitov in ne znižanja njihovega števila (24). Fingolimod torej vpliva na vnetno komponento boleznskega procesa, verjetno pa ima tudi direktni protektivni učinek v OŽ (25).

Učinkovitost monoterapije s fingolimodom so ocenjevali v naključni, dvojno slepi, dve leti trajajoči raziskavi FTY720 Research Evaluating Effects of Daily Oral therapy in Multiple Sclerosis (FREEDOMS) v katero so bili vključeni bolniki z RRMS, ki so imeli 1 leto pred vključitvijo vsaj en klinični zagon (26). Primarni cilj raziskave je bil dosežen, saj se je letno število zagonov pri bolnikih, ki so prejemali fingolimod v odmerku 0,5 mg v primerjavi s placeboom relativno zmanjšalo za 54 %. Prav tako se je relativno zmanjšalo tveganje napredovanja stopnje prizadetosti ocenjeno po razširjeni lestvici stopnje prizadetosti (angl. Expanded Disability Status Scale, EDSS) po 3 mesecih za 30 % in po 6 mesecih za 37 %, na MR se je zmanjšalo povprečno število novih T2 lezij za 74 % ter število lezij obarvanih s kontrastom za 82 % v obeh letih (26).

Najpogostejsi neželeni učinki zdravljenja so bili prehodni srčni dogodki (bradiarkardija) brez simptomov ob prvem odmerku (2,1 %), blag dvig krvnega tlaka (6,1 %), edem makule (1,6 %) ter dvig vrednosti jetrnih encimov (0,5 %) (27). Večinoma so neželeni učinki odraz vezave fingolimoda na S1P receptorje.

Na podlagi rezultatov raziskav glede učinkovitosti ter varnostnega profila je Evropska Agencija za zdravila (angl. European Medicines Agency, EMA) leta 2011 v Evropi odobrila zdravljenje s fingolimodom kot zdravilom drugega izbora pri bolnikih z zelo aktivno RRMS z določenimi previdnostnimi ukrepi (28). EMA zahteva redno merjenje krvnega utripa ter krvnega tlaka vsako uro prvih šest ur po zaužitju zdravila ter priporoča kontinuirano snemanje elektrokardiograma (EKG).

Zaradi boljšega spremljanja bolnikov zdravljenih s fingolimodom, možnimi neželenimi učinki zdravljenja (prehodna bradiarkardija, makularni edem, dvig jetrnih encimov, porasta krvnega pritiska) je bil v Sloveniji oblikovan register teh bolnikov. Podatki o naših bolnikih so primerljivi z rezultati tujih observacijskih raziskav.

Monoklonska protitelesa

Poglobljeno razumevanje imunopatogeneze MS je doprinесlo k razvoju novega zdravljenja, ki je usmerjeno na določeno mesto v imunskem procesu. V zadnjih letih se je znanost osredotočila na specifične adhezijske molekule, ki sodelujejo pri aktivaciji in delovanju limfocitov, zlasti pri migraciji teh celic na mesto vnetja v OŽ. Med nove oblike zdravljenja vsekakor sodijo monoklonska protitelesa. Poznanih je več učinkovin, ki se razlikujejo glede tarčnega mesta delovanja. V Sloveniji je odobreno zdravljenje z natalizumabom ter alemtuzumabom.

Natalizumab

Natalizumab je selektivni inhibitor adhezijske molekule α4β1 integrina (VLA4), ki se nahaja na površini levkocitov (z izjemo nevtrofilcev) in prepreči vezavo limfocitov z adhezijsko molekulo na površini žilnega endotelija (VCAM-1). Vezava natalizumaba na integrin inhibira aktivacijo in migracijo aktiviranih T limfocitov preko krvno možganske pregrade (KMP) in prepreči nastanek novih lezij v OŽ (29). V naključni, dvojno slepi dve leti trajajoči raziskavi Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis study (AFFIRM) je bila ugotovljena učinkovitost monoterapije pri bolnikih z RRMS (30). Oba primarna cilja sta bila dosežena, saj je v zdravljeni skupini bolnikov prišlo



do 68 % relativnega upada zagonov v obdobju dveh let, za 42 - 54 % se je zmanjšalo tveganje napredovanja stopnje prizadetosti ocenjeno po EDSS v primerjavi s placeboom (30). Med podaljšano fazo raziskave je prišlo do razvoja redke oportunistične okužbe, progresivne multifokalne leukoencefalopatijske (PML), kar je povečalo zaskrbljenost. Do septembra 2014 je pogostnost PML pri bolnikih, ki so prejemali natalizumab, znašala 3,72 na 1000 zdravljenih bolnikov (postmarketinški podatki o zdravljenih bolnikih). Neželeni učinki zdravila so v glavnem blagi. V raziskavah je 43,5 % bolnikov zdravljenih z natalizumabom poročalo o neželenih učinkih, 5,8 % bolnikov zdravljenih z natalizumabom pa je zdravljenje zaradi neželenih učinkov prekinilo (31). Od neželenih učinkov so najpogosteje poročali o glavobolu (38 %), utrujenosti (27 %), vnetju sečil (20 %) in artralgijah (19 %). Zaradi možnih resnih oportunističnih okužb ter zaradi boljšega sledenja zdravljenja, v Sloveniji vodimo register bolnikov zdravljenih z natalizumabom. Podatki o naših bolnikih so primerljivi z rezultati observacijske mednarodne raziskave. Razlikujejo se le po pojavnosti oportunističnih okužb, saj v naši skupini zdravljenih bolnikov nismo beležili PML.

Alemtuzumab

Alemtuzumab je humanizirano monoklonsko protitelo proti CD52, ki se nahaja na membrani T in B limfocitov in monocitov. Aktivira komplement in posreduje od protitelesa odvisno celično citotoksičnost. Zdravljenje povzroči limfopenijo.

Učinkovitost zdravljenja je bila ugotovljena v različnih raziskavah pri bolnikih z RRMS (1), pomembnejši sta dve raziskavi faze III Comparison of Alemtuzumab and Rebif Efficacy in Multiple Sclerosis (CARE-MS I in CARE-MS II). V prvi so primerjali alemtuzumab (12 mg dnevno v intravenski infuziji 5 dni v prvem mesecu in nato 3 dni po 12 mesecih) z interferonom beta 1-a pri bolnikih z zgodnjim RRMS, ki niso bili predhodno zdravljeni, v drugi pa obe učinkovini (alemtuzumab v odmerkah 12 in 24 mg ter interferon beta 1-a) pri zdravljenih bolnikih z aktivno boleznjijo. V raziskavi CARE-MS I so ugotovili statistično značilno znižanje števila zagonov pri bolnikih zdravljenih z alemtuzumabom (za 55 %), niso pa ugotovili značilnega znižanja napredovanja stopnje prizadetosti (32). Statistično značilno se je zmanjšalo število aktivnih ter vseh lezij na T2 oteženih slikah na MR (32). V raziskavi CARE MS II pa so ugotovili statistično značilno znižanje števila zagonov, napredovanja prizadetosti ter radiološke aktivnosti (33). Med neželenimi učinki zdravljenja je bil poleg okužb pojav drugih imunske

pogojenih bolezni kot je bolezen ščitnice (18 %), idiopastka trombocitopenična purpura (0,8 %) in redko akutna ledvična odpoved v sklopu Goodpasture sindroma (34). Ta sekundarna avtoimunost je najverjetneje povezana z interleukinom 21 (35). Pogoste so tudi reakcije povezane z infuzijo.

2.3 SIMPTOMATSKO ZDRAVLJENJE

Bolnike z MS pestijo različni simptomi, ki lahko ovirajo njihovo kvaliteto življenja. Bolniki z MS pogosto tožijo zaradi *utrudljivosti*, ki jo lahko zmanjšamo s pomočjo amantadina in modafinila, ki pa imata omejeni terapevtski učinek. Najboljši način premagovanja utrujenosti ostaja skrbno načrtovanje počitka, dobra higiena spanja in predvidevanje sprožilnih dejavnikov, ki je v veliki meri odvisno od bolnika samega (36,37).

Spastičnost lahko zdravimo z različnimi zdravili, kar je odvisno od stopnje prizadetosti ter prenosljivosti zdravila. Sem sodijo: baklofen, tizanidine, diazepam, gabapentin, za fokalno spastičnost botulinus toksin, pri hudih oblikah spastičnosti pride v poštev baklofenska črpalka. Neželenim in odtegnitvenim učinkom se izognemo s skrbnim in počasnim odmerjanjem (36,37).

Med motnjami mokrenja bolniki z MS pogosteje opažajo pogostejše mokrenje, nujo za mokrenje in uhajanje seča ob nuji. Prekomerno aktiven mehur zdravimo z antiholinergiki, dezmopresinom in aplikacijo botulinus toksina. Pri motnjah praznjenja mehurja in pri izmerjenem zastanku seča preko 100 ml je potrebno bolnika priučiti samokaterizacije. Ženske si pri težavah s spolnostjo pomagajo z uporabo lubrikantov ter z zdravili za zmanjševanje spastičnosti in bolečine. Za erektilno disfunkcijo se uporabljajo oralni inhibitorji fosfodiesteraze 5 in sildenafil (36,37).

Zdravljenje tremorja in ataksije je lahko medikamentozno z blokatorji adrenergičnih receptorjev beta ali nevrokirurško z globoko možgansko stimulacijo (37).

Oblike bolečin pri bolnikih z MS so lahko različne, od paroksizmalnih bolečin v smislu trigeminalne nevralgije, do kroničnih, žgočih bolečin, neredko povezanih s spastičnostjo. Vendar pa niso vse bolečine nevropatske, temveč so lahko posledica nepokretnosti in izvirajo iz sklepov in tetiv. Za zdravljenje nevropatske bolečine se uporabljajo antičipileptiki (karbamazepin, gabapentin, topiramat), antidepresivi (vključno z amitriptilinom), opiati in kanabinoidi (37).

3 ZAKLJUČEK

Pri 80 % bolnikov z MS so prisotne težave pri hoji po 15 letih bolezni. Dalfampridin ima dokazan učinek na izboljšanje hitrosti hoje pri bolnikih z MS (38).

MS je kronična neozdravljiva bolezen in je drugi najpogosteji vzrok invalidnosti pri mladih. Pomembno je zgodnje prepoznavanje za demielinizacijo značilnih simptomov. Potek MS je pri bolnikih lahko različen in od poteka bolezni je odvisna izbira zdravljenja. Pomembno je zgodnje odkrivanje bolezni, saj je v zgodnji fazi MS dokazana boljša učinkovitost zdravljenja z imunomodulatorimi zdravili prvega izbora. Pri bolnikih z RRMS, kjer je bolezen aktivna kljub zdravljenju z imunomodulatorimi zdravili prvega izbora, ali bolezen hitro napreduje, pričnemo zdravljenje z imunomodulatorimi zdravili drugega izbora. Imunomodulatorna zdravila drugega izbora značilno zmanjšajo klinično in radiološko aktivnost bolezni ter tako izboljšajo kvaliteto življenja bolnikov. Pred odločitvijo za zdravljenje je potrebno pretehtati učinkovitost in varnost zdravljenja. Zaradi znanih neželenih učinkov zdravljenja je potrebna dobra selekcija bolnikov ter skrbno spremljanje njihovega zdravljenja. Z individualnim pristopom zdravljenja za vsakega posameznega bolnika želimo doseči optimalno zdravljenje v želji po najboljšem nadzoru aktivnosti bolezni ter najmanj neželenih učinkov.

4 LITERATURA

- Compston A, Confavreux C, Lassmann H, McDonald I, Miller D, Noseworthy J, et al. *McAlpine's Multiple sclerosis*. 4th ed. Churchill Livingstone Elsevier; 2006.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69: 292-302.
- Wolinsky JS. Magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. American Academy of Neurology. *CONTINUUM*. *Multiple sclerosis* 2004; 10:74-101.
- Weinshenker BG, Bass B, Rice GP et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 112(Pt 1), 133–146 (1989).
- Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology* 61(11), 1528–1532 (2003).
- Bejaoui K, Rolak LA. What is the risk of permanent disability from a multiple sclerosis relapse? *Neurology* 74(11), 900–902 (2010).
- Jeffery DJ, Markowitz CE, Reder AT, Weinstock-Guttman B, Tobias K. Fingolimod for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Expert Rev. Neurother* 2011; 11:1473
- Milligan NM, Newcombe R, Compston DAS. A double blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis I. Clinical effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:511-6.
- Barkhof F, Tas MW, Frenken ST, Scheltens P, Hommes OR, Nauta JJ, et al. Limited duration of the effect of methylprednisolone on changes on MRI in multiple sclerosis. *Neuroradiology* 1994;36:382-7.
- Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999;46:878-86.
- The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I: Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43:655–61.
- PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised doubleblind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352:1498–504.
- The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39:285–94.
- Brown MG, Kirby S, Skedgel C, et al. How effective are disease-modifying drugs in delaying progression in relapsing-onset MS? *Neurology* 2007; 69:1498–507.
- Polman CH, Bertolotto A, Deisenhammer F, et al. Recommendations for clinical use of data on neutralizing antibodies to interferon-beta therapy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2010; 9 (7): 740–50.
- Claussen MC, Korn T. Immune mechanisms of new therapeutic strategies in MS: Teriflunomide. *Clin Immunol* 2012; 142: 49–56.
- O'Connor P, Wolinsky J, Confavreux C, et al. Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2011;365:1293-303.
- Wiese MD, Rowland A, Polasek TM, et al. Pharmacokinetic evaluation of teriflunomide for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2013;9(8):1025-35.
- Linker RA, Lee DH, Ryan S, et al. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain*. 2011;134(Pt 3): 678-92.
- Albrecht P, Bouchachia I, Goebels N, et al. Effects of dimethyl fumarate on neuroprotection and immunomodulation. *J Neuroinflammation*. 2012;9:163.
- Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012;367(12): 1098-107.
- Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367:1087-97.
- Fingolimod Approval Letter, European Medicines Agency, 2011. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002202/WC500101043.pdf (Accessed 12 Nov 2013).
- Chun J and Hartung HP. Mechanism of Action of Oral Fingolimod (FTY720) in Multiple Sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 2010 ; 33: 91–101.



25. Fazekas F, Bajenaru O, Berger T, et al. How Does Fingolimod (Gilenya®) Fit in the Treatment Algorithm for Highly Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis? *Frontiers in Neurology* 2013;4: 1-14.
26. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387-401.
27. Kappos L, Cohen J, Collins W, et al. Fingolimod in relapsing multiple sclerosis: An integrated analysis of safety findings. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2014.03.002>
28. 15. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP summary of positive opinion for Gilenya. Date: January 2011. [cited 2011: January 21]
29. Kumpfel T, Heydari N, Hohfield R. Antegren (natalizumab). A promising new approach to therapy of multiple sclerosis. *Nervenarzt* 2002;73:552-5.
30. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354:899-910.
31. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354:899-910.
32. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al; CARE-MS I investigators. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380: 1819-28.
33. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al; CARE-MS II Investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380:1829-39.
34. Cossburn M, Pace AA, Jones J, et al. Autoimmune disease after alemtuzumab treatment for multiple sclerosis in a multicenter cohort. *Neurology*. 2011;77(6):573-9.
35. Jones JL, Phuah CL, Cox AL, et al. IL-21 drives secondary autoimmunity in patients with multiple sclerosis, following therapeutic lymphocyte depletion with alemtuzumab (Campath-1H). *J Clin Invest*. 2009;119(7):2052-61.
36. Correia de Sa JA, Alras L, Bartholome E, et al. Symptomatic therapy in multiple sclerosis: a review for a multimodal approach in clinical practice. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011 May; 4(3):139-68.
37. Zajicek J. *Handbook of Clinical Neurology*, 3rd ed. Elsevier B. V.; 2013: 461-70.
38. Hersh C, Rae-Grant A. Extended-release dalfampridine in the management of multiple-sclerosis-related walking impairment. *Ther Adv Neurol Disord* 2012; 5(4):199-204.

BIOLOŠKA ZDRAVILA PRI MULTIPLI SKLEROZI

BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS IN THE TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS

AVTOR / AUTHOR:

Prof. dr. Borut Štrukelj, mag. farm.

Fakulteta za farmacijo UL, Aškerčeva 7, 1000
Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: borut.strukelj@ffa.uni-lj.si

1 UVOD

Multipla skleroza (MS) je avtoimunska bolezen centralnega živčnega sistema zaradi tvorbe avtoprotiteles, ki poškodujejo mielinsko ovojnico. Posledica je moten prenos živčnega signala, ki se kaže v številnih patofizioloških motnjah. Večina bolnikov izkazuje MS v obliki zaporednih poslabšanj in izboljšanj, nekateri pa imajo progresivno obliko bolezni (1). Večina avtoimunskih bolezni, vključno z multiplom sklerozo, luskavico, Crohnovo bolezni in revmatoidnim artritisom je pogojena z aktivacijo Th2 in Th17 imunskega podsistema (2). Celice pomagalke Th-17 izločajo prov-

POVZETEK

Biološka zdravila za zdravljenje multiple skleroze temeljijo na interakcijah med celicami imunskega sistema. Zdravili prvega izbora sta interferon- β in glatiramer acetat, ki pa sta delno učinkovita le v prvi fazi razvoja multiple skleroze tipa RRMS (relapsing-remitting multiple sclerosis). V zadnjem desetletju so v razvoju ali že na tržišču specifične biološke učinkovine z imunosupresivnim delovanjem iz skupine monoklonskih protiteles, kot so že registrirani natalizumab in alemtuzumab, v razvoju pa so še daclizumab, rituximab, ocrelizumab in ofatumumab. Vzposejeno pa raziskovalci preučujejo možnost uporabe matičnih celic, kakor tudi tehnologije RNK interference za zmanjšanje napredovanja oziroma za zdravljenje multiple skleroze.

KLJUČNE BESEDE:

multipla skleroza, biološka zdravila, interferoni, monoklonska protitelesa, mikroRNK

POVZETEK

Therapeutic approaches to multiple sclerosis by means of modern biological medicinal products are based on altering the function of immune system. Interferon- β and glatiramer acetate are basic biologicals in the treatment of RRMS ((relapsing-remitting multiple sclerosis) type of disease. Both biologicals are only partially successful, have important safety limitations and are effective in the earlier stages. Beside, monoclonal antibodies, such as natalizumab, alemtuzumab, daclizumab, rituximab, ocrelizumab and ofatumumab that act as specific and potent biological immunosuppressive agents may offer considerable advantages over other biological and non-biological medicines. And finally, novel alternative methods, such as stem cell therapy or RNA interference therapy open a new frontier in the battle against the devastating effects of multiple sclerosis.

KLJUČNE BESEDE:

multiple sclerosis, biologicals, interferons, monoclonal antibodies, microRNA

netne citokine IL-17, ki vplivajo na prekomerno izločanje ostalih provnetnih citokinov (IL-23, IL-12, IL-1 β , IL-22...), kar je osnova za razvoj in uporabo terapevtskih monoklonskih protiteles proti nadizraženim provnetnim citokinom,



kakor tudi za razvoj novih, alternativnih zdravilnih učinkovinah, ki jih uvrščamo med proteine ali molekule DNA. Še vedno pa sta osnovni biološki zdravili izbora za zmanjševanje pogostosti in intenzitete zagonov interferon-β in glatiramer acetat.

2 INTERFERON-B IN MULTIPLA SKLEROZA

Trenutno pravega zdravila, ki bi popolnoma preprečil razvoj multiple skleroze še ni, največkrat uporabljeno biološko zdravilo pa je interferon beta. Imunomodulatorno delovanje interferonov sta leta 1957 odkrila Isaacs in Lindenmann (3). V letih 1980-82 so poskušali zdraviti multiplo sklerozu z izoliranimi in prečiščenimi mešanicami interferonov-a in mešanico naravnih interferonov-β, ki so se pokazali kot najuspešnejši pri upočasnitvi napredovanja MS. Z razvojem tehnologije rekombinantne DNA pa so pridobili sistem za izdelavo rekombinantnih interferonov, ki so kvalitativno in kvantitativno superiornejši od naravnih, predvsem pa so z vidika varnosti in preprečevanja prenosa ko-izoliranih patogenov, bistveno varnejši. Leta 1993 so v terapijo RRMS in progresivne MS uvedli prvi rekombinantni interferon-β 1b, ki je sestavljen iz 165 aminokislin in ni glikoziliran, saj je proizведен v ekspresijskem sistemu *Escherichia coli* (E. coli). Strukturno se interferon-β 1a in interferon-β 1b razlikujeta le v eni aminokislini (Preglednica 1). Za namen registracije je bilo v klinično študijo vključenih 372 bolnikov, ki so prejemali placebo oziroma 50 ali 250 µg interferona-β 1b subkutano vsak drug dan, v obdobju dveh let. Tisti bolniki, ki so prejemali interferon-β 1b, so izkazovali signifikantno manj napadov MS, ki tudi niso bili tako intenzivni (4,5).

Preglednica 1: Primerjava različnih interferonov-β za zdravljenje MS
Table 1: Comparison of different interferons-β for treatment of MS

	Interferon-β 1a sc.	Interferon-β1a im.	Interferon-β1b
podvrsta	Beta 1a	Beta 1a	Beta 1b
ekspressijski sistem	CHO	CHO	E. coli
število aminokislin	166	166	165
glikozilacija	1-N veriga	1-N veriga	ni glikozilacije
način vnosa	SC	IM	SC
tedenski odmerek	66 (132 µg)	30 µg	875 µg

Rekombinantni interferon β 1a im. je proizведен v sesalskih celicah CHO in je bil prvič registriran za zdravljenje RRMS leta 1996. V klinični študiji, ki jo je predlagatelj za pridobitev dovoljenja predložil Evropski agenciji za zdravila EMA, je sodeloval 301 bolnik, ki so do začetka študije izkusili vsaj dva zagona v predhodnih treh letih. V študiji so bolniki prejemali 30 µg interferona β 1a oziroma placebo intramusikalno, enkrat tedensko, v obdobju dveh let (6). Tudi interferon β 1a im. je izkazoval statistično značilne znake izboljšanja, primerjalno s placebo. Prav tako je tudi interferon-β 1a sc., izdelan v sesalčjem ekspresijskem sistemu CHO, le da se injicira subkutano (7). Začetne klinične študije, ki so bile nujne za pridobitev dovoljenja za promet, so izkazovale približno 1/3 manj pogostosti in intenzitete zagonov v primerjavi s placebo pri RRMS obliki multiple skleroze, kasnejše klinične študije pa izkazujejo manjšo uspešnost delovanja interferonov-β pri progresivni obliki MS (8).

Uporaba interferonov-β je varna, neželeni učinki so predvsem lokalni, kjer prihaja do vnetnih procesov na mestu uboda, proti vsem rekombinantnim interferonom nastajajo specifična protitelesa, od sistemsko izraženih neželenih učinkov pa se omenja predvsem gripi podobno stanje, z bolečinami v sklepih in kosteh ter limfopenija in porast jetrnih encimov. Približno 40% bolnikov na zdravljenje z interferoni-β ne odgovori (9).

2.1 FARMAKOGENOMIKA INTERFERONA-B

Opažanja, da je največ bolnikov z MS v skandinavskih državah in severni Ameriki, kjer je incidenca 1-2 na 1000, kažejo na vpliv genov v razvoju MS, čeprav seveda MS ne moremo štetiti med klasične genske bolezni. Prav tako okoli 40 % bolnikov ne reagira na posamezni tip bioloških zdra-

vil, kar dodatno potrjuje, da je od genotipa bolnika odvisen potek bolezni in primernost zdravljenja. Z namenom odkritja genskih polimorfizmov so raziskovalci pregledali številne gene, povezane s humanim levkocitnim antigenskim (HLA) lokusom v več obširnih genomskeh študijah (GWAS), (10, 11). Na osnovi hitrega sekveniranja z sekvenatorji DNA druge generacije so pregledali čez 140 tarčnih genov pri bolnikih z MS, ki so prejemali različne vrste interferonov (12). Našli so veliko genskih polimorfizmov (SNP), po ponovni analizi in potrditvi pa so izpostavili predvsem polimorfizme v genih, ki kodirajo za hialuronanski proteoglikanski protein (*HAPLN1*), za kolagen tip XXV (*COL25A1*), za kalpastatin (*CAST*), za nevronski PAS domenski protein 3 (*NPAS3*) in za gen, ki kodira glipikan 5 (*GPC5*). Protein GPC5 je proteoglikan, ki je vpletet v signalizacijske poti v ekstracelularnem matriksu. Glipikani sodelujejo pri razvoju in delovanju nevronov. Cenit s sodelavci je nedvoumno dokazal povezavo med GPC5 SNP polimorfizmom in neodzivnostjo na interferon-β (13).

3 GLATIRAMER ACETAT

Glatiramer acetat je poleg interferona β zdravilo prvega izbora za zmanjševanje zagonov pri MS. Glatiramer acetat (GA) znižuje število in intenziteta zagonov. Sestavljen je iz standardizirane mešanice peptidov, velikih od 40 do 100 aminokislin z randomiziranim zaporedjem in s sledеčo aminokislinsko sestavo: glutaminska kislina : lizin : alanin : tirozin 1,5 : 3,6 : 4,6: 1,0 (14, 15). Prvotno so raziskovalci poskusili uporabiti osnovno mešanico peptidov, ki ima podobno sestavo kot bazični mielinski protein z namenom indukcije eksperimentalnega avtoimunskega encefalomielitisa (EAE) pri živalskih modelih z multiplom sklero佐, presečeni pa so opazili, da se stanje encefalomielitisa izboljšuje, zato so mešanico po intenzivnih kliničnih študijah uspeli pred dobrim desetletjem registrirati kot zdravilo. GA se po subkutani aplikaciji hitro absorbira, prehaja v limfne vozličke, kjer modulira imunski odziv. Pri več kot polovica bolnikov, ki prejemajo GA, se sčasoma pojavijo protitelesa proti peptidom, a doslej še ni bilo natančno ugotovljeno, ali nastajajoča protitelesa kakorkoli vplivajo na potek bolezni, vsekakor pa zmanjšujejo razpoložljiv odmerek GA. Prav tako ni znan mehanizem delovanja GA, predpostavljajo pa, da naj bi peptidi služili kot ligandi, ki opornašajo mielinske antogene in na ta način vzpostavili lokalno imunsko tolerance.

rancu, kar naj bi zmanjševalo nastanek specifičnih avto-protiteles proti mielinu, po drugi strani pa opažajo, da GA aktivira nastanek Th1 imunskega odziva in zmanjuje Th2 odziv (16,17).

4 MONOKLONSKA PROTITELESA ZA ZDRAVLJENJE MS

4.1 NATALIZUMAB

Natalizumab je prvo registrirano rekombinantno monoklonско protitelo (mAb) za zmanjševanje napredovanja multiple skleroze tipa RRMS, ki se na interferonsko zdravljenje ne odzivajo. Spada med humanizirana mAb, ki se vežejo na humani α-4 integrin, ki je izražen na površini limfocitov in monocitov. α-4 integrin tvori heterodimerne komplekse z β-1 in β-7 integrinom, na kar se veže žilni endotelni adhezijski dejavnik 1 (VCAM-1), ki je ključni dejavnik za prenos limfocitov preko hematoencefalne bariere, kar vodi v večje vnetne procese in poslabšanje multiple skleroze. Natalizumab deluje kot zaviralec vezave α-4 integrina z VCAM-1 proto-receptorskim sistemom na endotelijskih celicah, kar vodi do preprečitve migracije limfocitov v centralni živčni sistem. V tretji fazi kliničnih študij so izvedli dve zelo obširni študiji z vključitvijo 942 bolnikov (študija AFFIRM) in 1171 bolnikov (študija SENTINEL, ob dodatku interferona-β), kjer so bolnikom enkrat mesečno dajali 300 mg natalizumaba v obdobju 116 tednov. Obe študiji sta nedvoumno pokazali učinkovitost natalizumaba v vseh merjenih parametrih, v obliki monoterapije, kakor tudi kot dodatek interferonu-β. Proizvajalec natalizumaba je pridobil dovoljenje za prometa leta 2004, le tri meseca po vstopu na trg pa je bila uporaba začasno umaknjena, saj so ugotovili tri primere progresivne multifokalne leukoencefalopatije, ki se običajno konča s smrtnim izidom. Leta 2006 je proizvajalec natalizumab ponovno vrnil na trg, a se sedaj lahko predpisuje le kot monoterapijo, saj so bili primeri levkoencefalopatije povezani s sočasno uporabo interferona-β. Do leta 2014 je bilo zabeleženih nekaj čez 320 primerov levkoencefalopatije, a tako FDA kot EMA menita, da koristnost zdravila prevlada nad tveganjem.

4.2 ALEMTUZUMAB

Alemtuzumab, ki je usmerjen proti antigenu CD-52, je humaniziranega izvora in je bil ravnokar (EMA leta 2013, FDA leta 2014) odobren za uporabo pri RRMS obliki multiple



skleroze. Alemtuzumab izkazuje veliko učinkovitost v zmanjševanju vnetnega procesa pri MS, najresnejši neželeni učinek pa je nastanek sekundarnih avtoimunskih bolezni, kot je idiopatska trombocitopenija, tiroidna avtoimunska bolezen in večja nagnjenost k okužbi s herpes virusi (18).

5 BIOLOŠKE UČINKOVINE V RAZVOJU

Kljub velikemu napredku pa še vedno nimamo zdravilne učinkovine, ki bi lahko popolnoma pozdravila oziroma ustavila napredovanje multiple skleroze, zato poskušajo raziskovalci najti alternativne učinkovine in poti zdravljenja. Poleg razvoja novih specifičnih monoklonskih protiteles usmerjajo razvoj v iskanje potencialnih molekul na DNK in RNK nivoju, veliko pa si obetajo tudi od uporabe matičnih celic kot modelne celične terapije.

5.1 PROTEINSKE BIOLOŠKE UČINKOVINE

Poleg natalizumaba raziskovalne družbe razvijajo ostala monoklonska protitelesa za zdravljenje MS. Najdje v razvoju, v zadnji fazi tretje klinične študije je daclizumab, preliminarne uspehe pa izkazuje skupina anti-CD 20 mAb, kot so rituksimab, ocrelizumab in ofatumumab. Daclizumab je humanizirano mAb proti alfa verigi IL-2 receptorja (CD-25), ki je bil prvotno razvit in je registriran za podporo pri alografski presaditvi ledvic. Antigen CD-25 je nadizražen na površini aktiviranih limfocitov T in B, T celic ubijalk in monocitov. Z zaviranjem vezave citokina IL-2 na receptor IL-2R prihaja do obsežnega zmanjšanja delovanja imunskega sistema. Poleg tega naj bi daclizumab zaviral tudi delovanje naravnih celic ubijalk in dendritičnih celic preko CD56, kar dodatno zmanjšuje migracijsko sposobnost nekaterih limfoidnih celic (19). Skupina monoklonskih protiteles, ki so usmerjene proti antigenu CD-20, so himerni rituksimab, ki je sicer registriran za zdravljenje ne-Hodgkinovega limfoma in revmatoidnega artritisa, ocrelizumab uvrščamo med humanizirana protitelesa, medtem, ko je ofatumumab humano monoklonsko protitelo. V drugi fazi kliničnega testiranja so nedavno rituksimab zamenjali za ocrelizumab zaradi manjše verjetnosti nastanka dodatnih protiteles (20).

5.2 VLOGA MIKRO RNK PRI RAZVOJU ALTERNATIVNIH BIOLOŠKIH ZDRAVIL

Odkritje prve mikroRNK (miRNK) leta 1993 je odprlo nov vidik genske regulacije, saj so raziskovalci dokazali, da niso le proteinski genski regulatorji tisti, ki aktivirajo ali utišajo gene, ampak v kompleksni regulaciji sodelujejo tudi majhne, nekodirajoče molekule RNK (21, 22). Od tedaj je bilo odkritih več kot 2600 različnih miRNK, ki sodelujejo pri različnih fizioloških in patofizioloških procesih v organizmu. Čeprav natančni mehanizem delovanja še ni znan, naj bi miRNK neposredno ali posredno utišala translacijo tarčnih proteinov z vezavo na informacijsko RNK (mRNK) in aktivacijo kompleksa ribonukleaz. Molekule miRNK so majhne, od 19-24 nukleotidov dolge enovijačne RNK molekule, ki so vpletene v posttranskripcijski mehanizem nastanka sekundarnih genskih transkriptov (proteinov). Vežejo se na določena konzervativna mesta na tarčni mRNK, kar razpozna ribonukleazni kompleks RNKz III in razgradi mRNK na mestu, kjer se je nanjo vezala miRNK. Tako mRNK ne more služiti kot osnova za sintezo tarčnega proteina na ribosomih in produkt (protein) v celici ne nastaja.

miRNK se nahajajo v celicah in se izločajo iz celic, najdemo jih v različnih telesnih tekočinah (serumu, cerebrospinalni tekočini, slini, urinu, semenski tekočini). Veliko jih je v eksosomih v limfocitih B, T in dendritičnih celicah in lahko vplivajo na aktivacijo oziroma zaviranje imunskega procesov. Ugotovili so, da limfociti T lahko prenesejo dendritičnim celicam eksosomsko miRNK, verjetno preko nanocevk. Zhang in sodelavci (23) so ugotovili, da se tako v periferni krvi, kot tudi v cerebrospinalni tekočini nahaja povišana koncentracija miR-155 pri bolnikih z multiplo sklerozo (RR-MS) v času ponovnega zagona bolezni. Podobne rezultate so dobili v cerebrospinalni tekočini pri eksperimentalnem mišjem modelu EAE. Z blokado miR-155 s pomočjo protismiselne tehnologije DNK bi lahko preprečili zagon bolezni, kar že testirajo na živalskih modelih z inducirano multiplo sklerozo (24).

6 LITERATURA

1. Sie C, Korn T, Mitsdoerffer M (2014). Th17 cells in the central nervous system autoimmunity. *Experimental Neurology* 262; 18-27.
2. Fletcher JM, Lalor SJ, Sweeney CM et al (2010). T cells in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Clin Exp Immunol* 162; 1-11.
3. Isaacs A, Lindenmann J (1957). Virus interference. The interferon. *Proc R Soc Lond B: Biol Sci* 147; 258-67.
4. Camenga DL, Johnson KP, Alter M et al (1986). Systemic recombinant alpha-2 interferon in relapsing multiple sclerosis. *Arch Neurol* 43; 1239-46.
5. Paty DW, Li DK (1993). Interferon beta 1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis: II MRI analysis results from multicentre double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 43; 662-7.
6. Durelli I, Bongianni MR, Ferrero B et al (1996). Interferon alpha 2a treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 47; 123-9.
7. Cohen JA, Cutter GR, Fisher JS et al (2002). Benefits of interferon beta 1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology* 59; 679-87.
8. Kappos I, Polman CH, Freedman MS et al (2006). Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 67; 1242-9.
9. McGraw CA, Lublin FD (2013). Interferon beta and glatiramer acetate therapy. *Neurotherapeutics* 10; 2-18.
10. Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P et al (2010). New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology* 74; 2004-15.
11. Oksenberg JR, Baranzini SE, Sawcer S et al (2008). The genetics of multiple sclerosis: SNPs to pathways to pathogenesis. *Nat Rev Genet* 9; 516-26.
12. Baranzini SE, Wang J, Gibson RA (2009). Genome-wide association analysis of susceptibility and clinical phenotype in multiple sclerosis. *Human Mol Genet* 18; 767-78.
13. Cenit MDC, Bianco-Kelly F, de las Heras V et al (2009). Glypican 5 is an interferon-beta response gene: a replication study. *Mult Scler* 15; 913-7.
14. Barten LJ, Allington DR, Procacci KA et al (2010). New approaches in the management of multiple sclerosis. *Drug Des Devel Ther* 4; 343-366.
15. Vosoughi R, Freedman MS (2010). Therapy of MS. *Clin Neurol Neurosur* 112; 365-385.
16. Martinelli BF, Rovaris M, Johnson KP et al (2003). Effects of glatiramer acetate on relapse rate and accumulated disability in multiple sclerosis: meta-analysis of three double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials. *Mult Scler* 9; 349-55.
17. Farina C, Weber MS, Meinl E et al (2005). Glatiramer acetate in multiple sclerosis: update on potential mechanisms of action. *Lancet Neurol* 4; 567-75.
18. Pfender N, Martin R (2014). Dacizumab (anti-CD-25) in multiple sclerosis. *Neurology* 262; 44-51.
19. Fontoura P (2010). Monoclonal antibody therapy in multiple sclerosis. *mAbs* 2; 670-781.
20. Wiendl H, Gross CC (2013). Modulation of IL-2 R alpha with daclizumab for treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neuro* 9; 394-404.
21. Lee Y, Ahn C, Han J et al (2003). The nuclear RNase II Drosha initiates micro RNA processing. *Nature* 425; 415-9.
22. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V et al (1993). The *C. elegans* heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. *Cell* 75; 843-54.
23. Zhang J, Cheng Y, Cui W et al (2009). Micro-RNA 155 modulates Th1 and Th17 cell differentiation and is associated with multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 266; 56-63.
24. Mestdagh P, Hartmann N, Baeriswyl L et al (2014). Evaluation of quantitative miRNA expression platforms in the microRNA quality control (miRQC) study. *Nat Methods* 11; 809-15.



SINDROM NEMIRNIH NOG - KLINIČNI PRIMER IZ PRAKSE

RESTLESS LEGS SYNDROME - CLINICAL CASE

AVTOR / AUTHOR:

Maja Petre, mag. farm., spec.

Univerzitetni klinični center Maribor,
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

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

1 UVOD

Sindrom nemirnih nog (SNN) je nevrološka senzomotorična motnja, ki jo opišemo s 4. diagnostičnimi kriteriji:

- Siljenje k premikanju nog, ki ga spremljajo neprijetni občutki v nogah. Včasih potreba po premikanju nog ni povezana z neprijetnimi občutki v nogah. Občasno se lahko neprijetni občutki razširijo tudi v roke ali druge dele telesa.
- Neprijetni občutki in siljenje k premikanju nog se pojavljajo ali poslabšujejo v mirovanju, ob sedenju ali počivanju.

POVZETEK

Sindrom nemirnih nog je pogosta nevrološka senzomotorična motnja, ki sili bolnika k premikanju nog. Spremljajo jo neprijetni občutki v nogah. Simptomi se pojavijo ali poslabšajo v mirovanju, so najresnejši ponoči in se omilijo z gibanjem. Prispevek prikazuje primer bolnice s hudim sindromom nemirnih nog in z ugotovljenim sočasnim pomanjkanjem feritina v serumu. Opisuje odziv na zdravljenje s pramipexolom in možnosti ne-farmakološkega zdravljenja.

KLJUČNE BESEDE:

sindrom nemirnih nog, klinični primer, dopaminski agonisti, feritin, poslabšanje simptomov

POVZETEK

Restless Legs Syndrome is a common sensory motor neurological disorder that is characterized by an urge to move legs. It is accompanied by unpleasant sensations in legs. The symptoms are engendered or worsened by rest, are most severe at night and relieved by movement. The article presents the case of a patient with severe Restless Legs Syndrome, with associated low ferritin serum levels. It describes the response to treatment with pramipexole and non-pharmacological treatment options.

KLJUČNE BESEDE:

Restless Legs Syndrome, clinical-case, dopamine agonists, ferritin, augmentation

- Neprjetni občutki in siljenje k premikanju nog delno ali popolnoma izginejo ob telesni dejavnosti vsaj za obdobje, ko le ta poteka.
- Neprjetni občutki in siljenje k premikanju nog se poslabšajo zvečer [1].

Čeprav so zgoraj našteti kriteriji ključni za diagnozo SNN, si lahko z dodatnimi kliničnimi značilnostmi podkrepimo diagnozo. To so pozitivna družinska anamneza SNN (oseba z idiopatsko obliko SNN ima 3-6 x večjo verjetnost, da ima tudi sorodnik v prvem kolenu to motnjo kot oseba brez SNN), pozitiven odziv na zdravljenje z dopaminskimi

agonisti ter periodični gibi v spanju (PGS), ki se pojavljajo kar pri 85 % bolnikov s SNN [1].

Prevalenca te motnje se glede na različne raziskave giblje med 5 % do 15 % v zahodnih državah, z nekoliko nižjo prevalenco v azijskih državah [2]. S starostjo narašča (največja prevalenca je v starosti med 50 in 69 let) in je pogostejša pri ženskah [3]. Sekundarna oblika te bolezni se pojavi običajno kasneje v življenu in predstavlja diagnostični izviv, še posebej ob sočasnih nevroloških motnjah, ki posnemajo simptome SNN. Razlogi za sekundarno SNN so lahko: nosečnost, pomanjkanje feritina, venska insuficienca, multipla skleroza, parkinsonizem, revmatoidni artritis, diabetes, polinevropatije, prekomerno uživanje alkohola, kave in čokolade, pomanjkanje vitaminov, spinalna stenoza, lumbosakralna radikulopatija, hipoglikemija, hipotiroizem, debelost, zdravila (triciklični antidepresivi, SSRI antidepresivi, antiepileptiki, beta blokatorji, litij, sulpirid) [4].

2 PRIKAZ PRIMERA

32- letna ženska je obiskala osebnega zdravnika zaradi težav z neprijetnimi občutki v nogah, ki jih opaža že več let, zadnjih nekaj let, predvsem po rojstvu dveh otrok pa opaža izrazito poslabšanje simptomov. Neprijetni občutki so se začeli pojavljati vsak dan, pogosto že čez dan. Sicer je zdrava. Neprijetne občutke v nogah opiše kot zelo moteče. Ko se pojavi, si pomaga s premikanjem nog v obliki ekstenzije v gležnju. Takrat ji pomaga, da vstane in postane fizično aktivna. Dokler telesa ne prebudi, ne more zaspasti.

Preglednica 1: Pregled rezultatov meta-analiz glede na IRLS točkovnik za določene učinkovine [9, 11].

Table 1: Results of meta-analysis of IRLS Severity scale scores in medication subgroups [9, 11].

Učinkovina	Število RCT	Ocenjena kvaliteta meta-analize	Število bolnikov (učinkovina/placebo)	PR v IRLS točkovniku (95% interval zaupanja)
pramipeksol	7	visoka	755/643	-6,73 (-8,49 do -4,96)
ropinorol	5	visoka	465/471	-3,99 (-5,97 do -2,01)
rotigotin	5	visoka	344/300	-7,02 (-8,40 do -5,64)
gabapentin	2	nizka	32/32	-9,70 (-7,40 do -12,00)
pregabalin	2	nizka	110/38	-4,90 (-0,70 do -9,10)
oksikodon	1	nizka	132/144	-8,15 (5,46 do -10,85)

Legenda: PR=povprečna razlika, RCT=randomizirana kontrolirana raziskava

Zaradi težav ima občutek, da je kronično neprespana, 1-2 x na noč se prebudi. Moti jo predvsem, da zvečer ne more opravljati sedečega dela, saj s tem izzove simptome.

Osebni zdravnik žensko napoti k specialistu nevrologu, ki diagnosticira SNN in bolnici predpiše pramipeksol. Svetuje ji intermitentno jemanje- torej po potrebi, začne naj z odmerkom 0,044mg, ki naj ga vzame, ko oceni, da bi ga v naslednjih urah potrebovala (npr. ob obisku predstave, ob daljšem sedenju zaradi potovanja...) Obenem opravi laboratorijske preiskave (kompletno krvno sliko in biokemijske preiskave), kjer izstopajo le: K-trombociti=123 x10⁹/L, AST=0,98 µkat/L, s-feritin=9 µg/L.

Bolnica je nato poskusila z jemanjem pramipeksola ob situacijah, kot ji je bilo priporočeno. Opažala je zaspanost, kar jo je pogosto oviralo. Ker so se simptomi pojavljali vsak dan, je začela z rednim jemanjem zdravila. Čez približno 2 meseca je opazila, da ji odmerek pramipeksola več ne zadostča ter da so se začeli simptomi pojavljati že tekom dneva in da se neprijetni občutki občasno širijo tudi v roke. Odločila se je, da začasno preneha z jemanjem zdravila, saj ni imelo več pravega učinka.

3 RAZPRAVA

Cilj pri zdravljenju SNN je zmanjšanje resnosti in pogostosti simptomov, ki posledično vodijo v izboljšanje kvalitete spanja, zmanjšanje zaspanosti čez dan ter splošnega izboljšanja kvalitete življenga [5]. V veliki raziskavi REST so prikazali, da so bolniki s SNN svojo kvaliteto življenga opisali



podobno, kot jo opišejo bolniki z resnimi kroničnimi boleznimi, kot sta sladkorna bolezen tipa 2 ali depresija [2]. Prav tako so ugotovili, da se več kot 60 % bolnikov s SNN zbudi vsaj 3 x na noč in skoraj 70 % bolnikov potrebuje več kot 30 minut, da zaspi [6].

Resnost simptomov lahko ocenjujemo s pomočjo validiranega vprašalnika (IRLS), ki sestoji iz 10 vprašanj bolniku. Simptome razdeli na blage (1-10 točk), zmerne (11 - 20 točk), hude (21 - 30 točk) ter zelo hude (31 - 40 točk) [7, 8].

Bolnica je svoje simptome opisala kot hude (IRLS=25), zato je v skladu s priporočili prejela dopaminski agonist, na katerega se je pozitivno odzvala [9, 10].

V Sloveniji so za indikacijo SNN registrirani naslednji dopaminski agonisti: pramipeksol in ropinorol v obliki tablet ter rotigotin v obliki transdermalnih obližev. Uporaba teh učinkovin kot prvi izbor zdravljenja SNN ter za refraktorno obliko SNN je dobro podprtta s kontroliranimi raziskavami [5].

Glavni pokazatelj učinkovitosti zdravila za lajšanje simptomov SNN je, za koliko uspe zmanjšati simptome bolnika, vrednotene preko IRLS točkovnika. V preglednici so prikazane meta-analize za posamezne učinkovine, ki se uporabljajo v praksi za zdravljenje SNN [9, 11].

Ostale farmakološke možnosti zdravljenja so še:

- **levodopa/karbidopa:** primerna je le za intermittentne simptome zaradi visokega tveganja za poslabšanje simptomov (ang. augmentation). Ima kratek čas delovanja, zato je pogosto potreben dodaten odmerek v drugi polovici noči. V klinični praksi je v določenih državah še vedno zdravilo prvega izbora, večinoma pa se uporablja kot diagnostični test za dokaz SNN [5, 10].
- **benzodiazepini (klonazepam):** za učinkovitost teh zdravil obstaja malo dokazov. Obstajata le 2 randomizirani

Preglednica 2: Neželeni učinki dopaminskih agonistov [12]

Table 2: Adverse Events of Dopamine agonists [12]

Učinkovine	Opustitev zaradi NU RR (95 % IZ)	Glavobol RR (95 % IZ)	Slabost RR (95 % IZ)	Omotičnost RR (95% IZ)	Zaspanost RR (95 % IZ)	Utrujenost RR (95 % IZ)
DA	1,35 (1,00-1,81)*	1,20 (0,98-1,47)	3,25 (2,36-4,48)*	1,47 (1,02-2,13)*	1,94 (1,45-2,61)*	1,37 (1,01-1,86)*
pramipeksol	1,15 (0,49-2,69)	0,99 (0,64-1,54)	2,68 (1,51-4,76)*	1,03 (0,51-2,07)	1,55 (0,75-3,20)	1,09 (0,64-1,85)
ropinorol	1,49 (1,06-2,10)*	1,21 (0,95-1,54)	3,95 (2,76-5,66)*	1,72 (1,13-2,62)*	2,03 (1,47-2,80)*	1,72 (1,18-2,68)*
rotigotin	0,46 (0,08-2,58)	1,34 (0,54-3,33)	0,82 (0,16-4,24)	0,58 (0,19-1,73)	NP	0,78 (0,32-1,92)

Legenda: DA=dopaminski agonisti, NU=neželeni učinki, RR=relativno tveganje, IZ=interval zaupanja, NP= ni podatka, *= $p<0,05$.

kontrolirani raziskavi z majhnim številom bolnikov s kontradiktornimi rezultati, zato se ta zdravila ne priporočajo, oziroma se dopuščajo kot dodatna terapija za zdravljenje SNN [9, 10].

- **opioidi:** za to skupino zdravil obstaja malo dokazov za učinkovitost zdravljenja SNN. Tveganja povezana z uporabo so zloraba, pogosti neželeni učinki pa so zaprtje in slabost. V literaturi obstaja nekaj podatkov za tramadol, kodein, metadon in oksikodon [4].

Pri bolnici je ob uporabi pramipeksola prišlo do pojava zaspanosti. Gre za zelo pogost neželeni učinek zdravila.

Meta-analize, ki so preučevale neželene učinke dopaminskih agonistov, so pokazale, da so bolniki, ki so jemali dopaminske agoniste, pogosteje opustili zdravljenje kot tisti, ki so jemali placebo (preglednica 2). Ob analizi posameznih učinkovin je bil značilen porast opustitev dokazan pri ropinorolu, ne pa tudi pri pramipeksolu in rotigotinu. Dopaminski agonisti kot celota so značilno povečali tveganje za slabost, omotičnost, zaspanost in utrujenost ter neznačilno za glavobol. Ob ločeni analizi se je pokazalo, da pramipeksol značilno povlači tveganje za slabost, ropinorol pa za slabost, omotičnost, utrujenost in zaspanost [12].

Pri rotigotinu so se našteti neželeni učinki izjemno glavobola redkeje pojavljali kot v skupini s placebom, zato bi lahko predstavljal alternativo za bolnico, v kolikor bi jo zaspanost zelo ovirala pri dnevnih aktivnostih. Pri rotigotinu se namreč zaspanost pojavlja redkeje (1- 10 %) kot pri pramipeksolu (10-100 %).

Pri bolnici je po nekaj mesečni uporabi prišlo do poslabšanja simptomov (ang. augmentation).

Gre za pojav, ko se simptomi začno pojavljati že v zgodnjih večernih urah ali celo popoldan, simptomi so izrazitejši kot

pred zdravljenjem (kar pojav loči od razvoja tolerance in ju-tranjega povratnega učinka) in se lahko širijo na druge okončine. Je glavni in najbolj zaskrbljujoč neželeni učinek zdravljenja ob dolgotrajnem dopaminergičnem zdravljenju [13].

Pojav so prvič opisali leta 1996 v povezavi z dolgotrajno uporabo levodope / karbidope pri 73 % bolnikih z SNN [14]. Pri novejših dopaminskih agonistih so raziskave pokazale nižji odstotek pojavnosti. Prav tako so pokazale, da gre za progresivno obliko pojava, zato so potrebne dolgotrajne raziskave [13]. Pri pramipeksolu so na primer po 12. mesecih ugotavljali 20 % pojavnost, po 30 mesecih pa že 33 % pojavnost [15]. Pri ropinorolu so po 52-tedenski študiji poročali o 2,3 % pojavnosti, pri transdermalni obliki rotigotina pa v 12-mesečni raziskavi o 9,7 % pojavnosti, pri čemer je bilo 2,9 % klinično pomembne oblike [13, 16].

Za preprečitev tega pojava se priporoča:

- vzdrževati čim nižje odmerke dopaminskih agonistov. Raziskave so namreč pokazale od odmerka odvisno povečanje pojavnosti.
- spremljanje serumskih koncentracij feritina. Znano je, da so koncentracije feritina <50 µg/l lahko povezane s pojmom sekundarne oblike SNN, zato se vedno priporoča pomeriti koncentracijo feritina ob postaviti diagnoze. Prav tako lahko pride do znižanja serumskega feritina med zdravljenjem, zato se priporoča ob poslabšanju simptomov serumski feritin ponovno pomeriti. V raziskavi, ki je preučevala vpliv feritina so ugotovili značilno nižje vrednosti feritina pri bolnikih z SNN, pri katerih je prišlo do opisanega poslabšanja simptomov. Zato se priporoča pri vseh bolnikih z SNN, ki imajo vrednost feritina <50 µg/l, nadomeščati železo, v prvi vrsti peroralno v odmerku 300 mg železovega sulfata (ali druge oblike v ekvivalentnem odmerku) 3 x dnevno, dokler serumski feritin ne poraste nad 50 µg/l. V primeru ne prenašanja peroralne oblike se priporoča intravensko nadomeščanje. Po drugi strani pa ameriška in evropska priporočila zdravljenje SNN z železom obravnavajo le kot možnost zdravljenja in ne kot standard zdravljenja ter navajajo, da se nadomeščanje železa v primerjavi s placeboom ni izkazalo kot bolj učinkovito, izjemoma pri bolnikih s pomanjkanjem železa ali ob rezistentni obliki SNN, pri čemer so dokazi slabše kvalitete [9, 17].
- Pomembno je pristopiti tudi k ne-farmakološkim ukrepom in preveriti, ali morda bolnik ne prejema zdravil, ki lahko poslabšajo simptome SNN [5, 13].

Če se razvije klinično pomembno hudo poslabšanje simptomov, se ob terapiji z levodopo/karbidopo priporoča preiti na dopaminski agonist. Ob terapiji z dopaminskim agonistom se priporoča začasen prehod na drugo skupino zdravil (gabapentin, pregabalin, opioidi) ali uporabo kombinirane terapije (opioid ali gabapentin+ zelo nizki odmerek dopaminskega agonista) [13].

Vsa priporočila za zdravljenje SNN poudarjajo veliko pozornosti tudi **ne-farmakološkim ukrepom** (na primer dobra higiena spanja, zmerna telesna aktivnost, izogibanje kofeinu, nikotinu in alkoholu), čeprav ni zadostnih dokazov za njihovo učinkovitost [9, 10]. Problem je predvsem v tem, da je malo kvalitetnih randomiziranih kontroliranih raziskav na majhnem številu preiskovancev.

Primer takšne raziskave je 12 tedenski 30-minutni aerobni trening pri 40-60 % na starost prilagojeni maksimalni srčni frekvenci 3-krat tedensko. 11 bolnikov s SNN je bilo v testni skupini in 17 v kontrolni. Po 12. tednih je imela testna skupina statistično značilno ($p=0,001$) izboljšanje simptomov po IRLS točkovniku za 3,75 točke v primerjavi z kontrolno skupino [18].

4 SKLEP

Pri opisanem primeru bolnice gre za hudo obliko sindroma nemirnih nog, ki vpliva na kvaliteto njenega življenja. Zato je zdravljenje simptomov SNN upravičeno. Priporočeno bi bilo nadomeščanje železa do vrednosti serumskega feritina nad 50 µg/l ter upoštevanje ne-farmakoloških ukrepov. Če obstoječi ukrepi ne bi omilili simptomov, bi bilo smiselno ponovno uvesti zdravljenje z dopaminskim agonistom. Zaradi težav z zaspanostjo ter pojavom poslabšanja simptomov (ang. augmentation) ob uporabi pramipeksola, bi lahko razmislili o uporabi transdermalne oblike rotigotina.



Priloga 1: IRLS točkovnik [7].

Appendix 1: IRLS rating scale [7].

Have the patient rate his/her symptoms for the following ten questions.

The patient and not the examiner should make the ratings, but the examiner should be available to clarify any misunderstandings the patient may have about questions. The examiner should mark the patient's answers on the form.

In the past week ... (1) Overall, how would you rate the <u>RLS discomfort</u> in your legs or arms? <input type="checkbox"/> (4) Very severe <input type="checkbox"/> (3) Severe <input type="checkbox"/> (2) Moderate <input type="checkbox"/> (1) Mild <input type="checkbox"/> (0) None	In the past week ... (6) How severe was <u>your RLS as a whole</u> ? <input type="checkbox"/> (4) Very severe <input type="checkbox"/> (3) Severe <input type="checkbox"/> (2) Moderate <input type="checkbox"/> (1) Mild <input type="checkbox"/> (0) None
In the past week ... (2) Overall, how would you rate the <u>need to move around</u> because of your RLS symptoms? <input type="checkbox"/> (4) Very severe <input type="checkbox"/> (3) Severe <input type="checkbox"/> (2) Moderate <input type="checkbox"/> (1) Mild <input type="checkbox"/> (0) None	In the past week ... (7) How <u>often</u> did you get RLS symptoms? <input type="checkbox"/> (4) Very often (6 to 7 days in 1 week) <input type="checkbox"/> (3) Often (4 to 5 days in 1 week) <input type="checkbox"/> (2) Sometimes (2 to 3 days in 1 week) <input type="checkbox"/> (1) Occasionally (1 day in 1 week) <input type="checkbox"/> (0) Never
In the past week ... (3) Overall, how much <u>relief</u> of your RLS arm or leg discomfort did you get from moving around? <input type="checkbox"/> (4) Very severe <input type="checkbox"/> (3) Severe <input type="checkbox"/> (2) Moderate <input type="checkbox"/> (1) Mild <input type="checkbox"/> (0) None	In the past week ... (8) When you had RLS symptoms, how severe were they on average? <input type="checkbox"/> (4) Very severe (8 hours or more per 24 hour) <input type="checkbox"/> (3) Severe (3 to 8 hours per 24 hour) <input type="checkbox"/> (2) Moderate (1 to 3 hours per 24 hour) <input type="checkbox"/> (1) Mild (less than 1 hour per 24 hour) <input type="checkbox"/> (0) None
In the past week ... (4) How severe was your <u>sleep disturbance</u> due to your RLS symptoms? <input type="checkbox"/> (4) Very severe <input type="checkbox"/> (3) Severe <input type="checkbox"/> (2) Moderate <input type="checkbox"/> (1) Mild <input type="checkbox"/> (0) None	In the past week ... (9) Overall how severe was the impact of your RLS symptoms on your ability to carry out your <u>daily affairs</u> , for example carrying out a satisfactory family, home, social, school or work? <input type="checkbox"/> (4) Very severe <input type="checkbox"/> (3) Severe <input type="checkbox"/> (2) Moderate <input type="checkbox"/> (1) Mild <input type="checkbox"/> (0) None
In the past week ... (5) How severe was your tiredness or sleepiness during the day due to your RLS symptoms? <input type="checkbox"/> (4) Very severe <input type="checkbox"/> (3) Severe <input type="checkbox"/> (2) Moderate <input type="checkbox"/> (1) Mild <input type="checkbox"/> (0) None	In the past week ... (10) How severe was your <u>mood disturbance</u> due to your RLS symptoms - for example angry, depressed, sad, anxious or irritable? <input type="checkbox"/> (4) Very severe <input type="checkbox"/> (3) Severe <input type="checkbox"/> (2) Moderate <input type="checkbox"/> (1) Mild <input type="checkbox"/> (0) None
Sum of scores =	
Scoring criteria are: Mild (score 1-10); Moderate (score 11-20); Severe (score 21-30); Very severe (score 31-40)	

1. Answers for this IRLS are scored from 4 for the first (top) answer (usually 'very severe') to 0 for the last answer (usually none). All items are scored. The sum of the item scores serves as the scale score. The international Restless Legs Syndrome Study Group holds the copyright for this scale.

5 LITERATURA

1. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, et al. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med.* 2003;4(2):101-119.
2. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, et al. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med.* 2005;165(11):1286-1292.
3. Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, John U, Kessler C. Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Arch Intern Med.* 2004;164(2):196-202.
4. Nagandla K, De S. Restless legs syndrome: pathophysiology and modern management. *Postgrad Med J.* 2013;89(1053):402-410.
5. Moyer DE, Zayas-Bazan J, Reese G. Restless legs syndrome: diagnostic time-savers, Tx tips. *J Fam Pract.* 2009;58(8):415-423.
6. Hening W, Walters AS, Allen RP, Montplaisir J, Myers A, Ferini-Strambi L. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. *Sleep Med.* 2004;5(3):237-246.
7. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, et al. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2003;4(2):121-132.
8. Hornyak M, Trenkwalder C, Kohnen R, Scholz H. Efficacy and safety of dopamine agonists in restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2012;13(3):228-236.
9. Aurora RN, Kristo DA, Bista SR, et al. The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in adults—an update for 2012: practice parameters with an evidence-based systematic review and meta-analyses: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Sleep.* 2012;35(8):1039-1062.
10. Garcia-Borreguero D, Ferini-Strambi L, Kohnen R, et al. European guidelines on management of restless legs syndrome: report of a joint task force by the European Federation of Neurological Societies, the European Neurological Society and the European Sleep Research Society. *Eur J Neurol.* 2012;19(11):1385-1396.
11. Trenkwalder C, Beneš H, Grote L, et al. Prolonged release oxycodone-naloxone for treatment of severe restless legs syndrome after failure of previous treatment: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol.* 2013;12(12):1141-1150.
12. Baker WL, White CM, Coleman Cl. Effect of nonergot dopamine agonists on symptoms of restless legs syndrome. *Ann Fam Med.* 2008;6(3):253-262.
13. García-Borreguero D, Williams AM. Dopaminergic augmentation of restless legs syndrome. *Sleep Med Rev.* 2010;14(5):339-346.
14. Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep.* 1996;19(3):205-213.
15. Silber MH, Girish M, Izurieta R. Pramipexole in the management of restless legs syndrome: an extended study. *Sleep.* 2003;26(7):819-821.
16. Garcia-Borreguero D, Grunstein R, Sridhar G, et al. A 52-week open-label study of the long-term safety of ropinirole in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2007;8(7-8):742-752.
17. Trott LM, Bhadriraju S, Becker LA. Iron for restless legs syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;5:CD007834.
18. Aukerman MM, Aukerman D, Bayard M, Tudiver F, Thorp L, Bailey B. Exercise and restless legs syndrome: a randomized controlled trial. *J Am Board Fam Med.* 2006;19(5):487-493.



MIGRENA IN PRISTOP K SVETOVANJU V ZUNANJI LEKARNI

AVTOR / AUTHOR:

Darja Potočnik Benčič, mag. farm., spec.

Lekarne Ptuj

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: darja.potocnik@lekarne-ptuj.si

1 UVOD

Glavobol je ena najpogostejših zdravstvenih težav. Tenzijijski glavobol, glavobol v rafalih in migrena predstavljajo 90 % vseh glavobolov. Pojavljajo se v t.i. srednji generaciji, to je v starosti med 20 in 40 let. Migrena in tenzijski glavobol sta pogostejša pri ženskah, medtem ko je glavobol v rafalih bolj pogost med moškimi (3). Migrena je diagnostičen, terapevtski in socialno ekonomski problem. Veliko ljudi zaradi glavobola najprej poišče pomoč v lekarni. Za svetovanje je pomembno, da tudi magister farmacije loči med primarnim in sekundarnim glavobolom, saj je pri slednjem nujna obravnava pri zdravniku, medtem ko je primarni glavobol primeren za samozdravljenje. V nadaljevanju prispevka bo predstavljena klinična slika, zdravljenje in samozdravljenje migrene.

Svetovna zdravstvena organizacija v raziskavi o globalnem bremenu bolezni (The Global Burden of Disease, 2004) navaja migreno na tretjem mestu po prevalenci in na sed-

POVZETEK

Migrena je tako zdravstven kot in ekonomsko socialni problem. Za migreno je značilen srednje močan do močan glavobol, ki traja od štiri do dvain-sedemdeset ur. Pogosto spremljajo migrenski napad slabost, bruhanje, fotofobija in fonofobija. Diagnozo migrene postavi zdravnik. Ljudje pogosto iščejo pomoč pri migrenskem glavobolu v lekarni. Farmacevtovo svetovanje obsega nasvete pri izdajanju zdravil na recept in pomoč pri samozdravljenju.

mem mestu po njem onesposabljočem učinku (2). Migrena vpliva na socialno in družinsko življenje bolnika. Zaradi stroška izgubljenih delovnih dni in stroška zdravljenja pa predstavlja tudi velik ekonomski problem. Po podatkih iz ZDA 40% bolnikov nima postavljene prave diagnoze. Pri diagnosticiranih bolnikih pa rezultati zdravljenja niso povsem zadovoljivi (1).

2 KLINIČNA SLIKA MIGRENE

Migrena je prehodna, ponavljajoča se živčno žilna motnja, ki se pojavlja v obliku migrenskih napadov, za katere je značilen zmeren ali intenziven glavobol, ki je pri 70 % bolnikov lokaliziran na eni strani glave. Spremljajo ga slabost, bruhanje, preobčutljivost za svetlobo (fotofobija) in zvok (fonofobija) (1).

Poznamo dva glavna tipa migrene, in sicer migrena z avro (80 %) in migrena brez avre (3). Migrena z avro ima več t.i. podtipov migrene. Klasifikacija navaja še periodične migrenske napade v otroštvu, retinalno migreno in migrene z zapleti. Če se glavobol pojavlja več kot 15 dni v mesecu več kot tri mesece, od tega osem dni s karakteristikami migrenskega glavobola, je to kronična migrena (2).

Pri migrini z avro lahko razmejimo štiri obdobja (3):

- Premonitorni simptomi- 50 % bolnikov ima enega od opozorilnih znakov v zadnjih 24 urah pred migrenским glavobolom, in sicer občutek jasnejšega ali meglenega zaznavanja, želja po določeni hrani, vzdražljivost ali umik vase, motnje govora

- Avra- najpogostejši simptom je motnja vida, odrevenelost in mravljinčenje po polovici telesa. Avra se pojavi okrog 60 minut pred glavobolom in traja 5 do 60 minut
- Glavobol- intenziteta glavobola narašča in v 30 do 60 minutah doseže maksimalno bolečino. Pogosteje gre za enostranski glavobol, lahko pa je tudi obojestranski. Glavobol največkrat spreminja slabost in bruhanje, preobčutljivost za svetlobo in/ali zvok. Gibanje glavobol še poslabša. Bolniku pomaga umik v temen in tih prostor. Glavobol traja 4 do 72 ur
- Obdobje po glavobolu- bolnik občuti izčrpanost, lahko celo boleče mišice. Nekateri bolniki pa občutijo evforijo.

Diagnozo migrene postavijo zdravniki z natančno anamnezo, nevrološkim in internističnim pregledom. V prvem koraku ugotavljajo, ali gre za primarni ali sekundarni glavobol, v drugem koraku pa določijo tip glavobola. Pri postavljanju diagnoze zdravniku in bolniku pomaga bolnikov dnevnik glavobola (4) ter določeni testi in vprašalniki (presejalni test ID migrena) (1). Pri postavljanju diagnoze zdravnika zanima značilnost glavobola, družinska obremenjenost, sistemske bolezni, uporaba zdravil, funkcionalna prizadetost in socialna anamneza.

3 ZDRAVLJENJE MIGRENE

Čeprav mora diagnozo migrene postaviti zdravnik, lahko migrenski glavobol zdravi tudi bolnik sam. Obisk pri zdravniku se svetuje v primeru, če se glavobol pojavi več kot 10 krat v mesecu, če se ob glavobolu pojavijo drugi simptomi ali kognitivne motnje oziroma katerikoli od opozorilnih znakov, naštetih v poglavju 3.4. (5).

Zdravljenje migrene zasleduje dva cilja, in sicer zdravljenje migrenskih napadov in preprečevanje migrenskih napadov. Na izbiro zdravila za zdravljenje migrenskih napadov vpliva stopnja bolnikove prizadetosti in odzivanje bolnika na zdravilo. Za zdravljenje se uporabljajo specifična protimigrenska zdravila (triptani, ergot alkaloidi so zaradi neugodnega razmerja med učinkovitostjo in varnostjo ne uporabljajo več) in nespecifična zdravila (paracetamol, acetilsalicilna kislina, nesteroidna protivnetna zdravila). Zdravljenje migrene izvajajo bolniki s pomočjo zdravil, predpisanih na recept, zdravil, ki so na voljo brez recepta in z nefarmakološkimi ukrepi. Nefarmakološki ukrepi so pri zdravljenju migrene lahko

učinkoviti predvsem pri preprečevanju migrenskih napadov ali kot podpora ob uporabi zdravil.

Idealno zdravilo za zdravljenje migrenskih napadov bi mogoče imeti naslednje lastnosti (1): hiter nastop delovanja, dolgotrajen učinek, brez kontraindikacij in neželenih učinkov, enostavna uporaba in sprejemljiva cena. Triptani so približek idealnemu zdravilu. Novost pri zdravljenju migrenskega napada je zdravilo, ki je kombinacija sumatriptana in naproksena (1). Zdravilo pri nas ni registrirano.

3.1 SELEKTIVNI AGONISTI SEROTONINSKIH RECEPTORJEV 5-HT1B/1D

Triptani so selektivni agonisti serotoninskih receptorjev 5-HT1B/1D, ki se nahajajo na znotraj lobanjskih arterijah in živčnih končičih trigeminusa. Triptani pri živalih s selektivno konstrikcijo zmanjšujejo obtok krvi v karotidni arteriji, vendar pa krvnega pretoka skozi možgane ne spremenijo. Obtok v karotidni arteriji s krvjo preskrbuje zunaj- in znotraj lobanjska tkiva, kot so možganske ovojnica. Menijo, da je osnovni vzrok migrene pri človeku razširitev ali edem teh krvnih žil ali oboje. Poskusni rezultati tudi kažejo, da triptani zavirajo aktivnost trigeminalnega živca. Oba opisana mehanizma lahko prispevata k protimigrenskemu učinku triptanov pri človeku (6).

Triptani se predpisujejo bolnikom z zmerno in hudo prizadetostjo in bolnikom z blažjo prizadetostjo, ki pa se ne odzivajo na nespecifične analgetike za zdravljenje migrenskega glavobola. Triptani so bolj učinkoviti, če se uporabijo v čim krajšem času po začetku migrene. Praviloma se uporabljajo kot monoterapija. Bolnik sme vzeti samo en odmerek zdravila pri posameznem migrenskem napadu. V primeru nadaljevanja migrenskega napada ob neuspešni uporabi triptanov, bolnik ne sme vzeti novega odmerka. Takrat se uporabi paracetamol, acetilsalicilna kislina ali NSAR (6).

Na trgu je več učinkovin: sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan, rizantriptan, eletriptan, frovatriptan. Sumatriptan je registriran v obliki disperzibilnih tablet, pršila za nos in raztopine za injiciranje, ostale učinkovine so v obliki filmsko obloženih tablet (6). Čeprav je njihova učinkovitost primerljiva, se bolniki nanje različno odzivajo. Če so bolniki neodzivni na en triptan, je potrebno poskusiti z drugim. Raziskave so pokazale, da lahko sodimo o odzivnosti na posamezni triptan po aplikaciji v dveh ali treh napadih migrene (1). Triptani v obliki nosnega pršila, subkutanih injekcij



in disperznih tablet (v Sloveniji je v teh oblikah registriran sumatriptan) delujejo hitreje (1,6).

Tudi po kontraindikacijah, neželenih učinkih in varnostnih opozorilih se triptani med seboj bistveno ne razlikujejo (6). Triptani so kontrindicirani po miokardnem infarktu, pri ishemični bolezni srca, koronarnem vazospazmu, boleznih perifernega žilja, CIV (cerebrovaskularni inzult), TIA (tranzitorne ishemične atake), ob zmerni ali hudi hipertenziji in ob sočasni uporabi zaviralcev MAO (monoaminooksidaze) (sumatriptan). Ker ne obstajajo podatki o varnosti uporabe pri otrocih in mladostnikih, se zdravila smejo predpisati samo osebam, starejšim od 17 let. Pri osebah, starejših od 65 let pa se svetuje previdnost. V času dojenja se po aplikaciji triptana svetuje, da ženska od 12 do 24 ur ne doji, saj triptani prehajajo v materino mleko. Ni neposrednih dokazov o škodljivosti triptanov v nosečnosti, vendar je potrebno pretehtati koristi in tveganja. Jetrna in ledvična okvara zahlevata previdnost pri uporabi teh zdravil. Prav tako sočasna uporaba z antidepresivi skupin SSRI in SNRI (obstajajo poročila, ki navajajo serotoninski sindrom ob sočasni uporabi), z zaviralci MAO, pri znani alergiji na sulfonamide (navzkrižna preobčutljivost) in pri sočasni uporabi šentjanževke (poveča se pogostost pojavljanja neželenih učinkov). Med pogostimi neželenimi učinki triptanov so omotica, zaspanost, glavobol, splošno slabo počutje, tiščanje v prsih, omrženost udov, driska, motnje vida, palpitacije, motnje vida. (1,6). Triptani z dolgim razpolovnim časom (nálatriptan, eletriptan, flovatriptan) imajo to prednost, da povzročajo manj povratnih glavobolov, kot drugi triptani.

3.2 DRUGA ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE MIGRENE

Za zdravljenje blažje bolečine se uporabljajo paracetamol, acetilsalicilna kislina in nesteroidna protivnetra zdravila (NSAR). Lahko se uporabijo tudi kombinirani analgetiki, ki vsebujejo kofein (1,6). Pomembno je, da bolnik uporabi pravilen odmerek in da vzame zdravilo pravočasno. Priporočeni odmerni so:

- paracetamol: 500 do 1000 mg v enkratnem odmerku, lahko se daje na 2- 6 ur, maksimalni dnevni odmerek je 4 g. Kontradiciran je pri akutni jetrni in ledvični odpovedi, alkoholizmu
- acetilsalicilna kislina: 500 do 1000 mg v enkratnem odmerku, lahko se uporabi na 4 do 6 ur, maksimalni dnevni odmerek je 4g. Priporočena oblika za zdravljenje migrenskega napada so šumeče tablete (6)
- ibuprofen: 400 do 800 mg v enkratnem odmerku, lahko se daje na 6 ur, maksimalni dnevni omerek je 2,4 g.

- naproksen: 275 do 550 mg v enkratnem odmerku, prvi odmerek pa je lahko 825 mg, daje se na 2- 6 ur. Maksimalni dnevni odmerek je 1,5 g
- ketoprofen: 100mg v enkratnem odmerku, maksimalni dnevni odmerek je 300 mg.
- tramadol in paracetamol (37,5 mg + 325 mg): enkratni odmerek sta dve tableti, lahko se daje na 6 ur, maksimalni dnevni odmerek je 8 tablet. Kontradiciran pri zstrupitvi z alkoholom, sočasni uporabi uspaval in analgetikov opioidnega tipa.

Acetilsalicilna kislina in NSAR so kontradicirani pri razjedi želodca ali dvanaestnika ter pri z acetilsalicilno kislino ali z NSAR inducirani astmi in pri znani preobčutljivosti na katero od teh učinkovin. Acetilsalicilna kislina je kontradicirana tudi pri otrocih in pri nosečnicah, glede uporabe NSAR pa je potrebno pretehtati koristi in tveganja.

Z analgetiki se pri migrenskem glavobolu pogosto dajejo tudi antiemetiki: metoklopramid, domperidon ali ondasteron (1).

3.3 PREVENTIVNO ZDRAVLJENJE MIGRENE

Za preventivo zdravljenje migrene se odločijo, ko ima bolnik dva ali več migrenska napada mesečno, če ga glavoboli onesposabljajo kljub uporabi zdravil za zdravljenje migrenskih napadov, kadar zdravila niso učinkovita ali so močno izraženi neželeni učinki zdravil. Cilj preventivnega zdravljenja je zmanjšati število migrenskih napadov. Narejen so bile različne študije. Kot uspešne so se izkazale naslednje zdravilne učinkovine:

- Nevromodulatorji: natriev valproat, topiramat
- Amitriptilin med tricikličnimi antidepresivi
- Blokatorji receptorjev beta (pripranolol, timolol)

Uporabljajo se tudi blokatorji kalcijevih kanalčkov, SSRI, magnezij, vitamin B12 (1).

V preventivnem zdravljenju je pomembno prepoznati in odstraniti dejavnike tveganja. Bolnik lahko vpliva na spremenljive dejavnike tveganja za migreno, kamor uvrščajo debelost, stresne dogodke in prekomerno uporabo zdravil (1). Kronicni glavobol pri bolnikih z migreno povzročajo tako triptani kot NSAR. Pomemben korak v preventivi je tudi ustrezno zdravljenje drugih bolezni, kot je npr. depresija ali povišan krvni tlak. V preventivo je potrebno vključiti spremembo življenjskega sloga. Pomagajo tudi različne sprotitvene tehnike.

3.4 SAMOZDRAVLJENJE MIGRENE

Pri opisani klinični sliki migrene je samozdravljenje primerno. Pred svetovanjem samozdravljenja pa moramo biti pozorni na opozorilne znake za sekundarni glavobol (1), v primeru katerih je potrebno bolnika napotiti k zdravniku.

Opozorilni znaki so :

- Subakutno nastali ali progresivno razvijajoči se glavobol
- Novonastali ali spremenjeni glavobol
- Najhujši glavobol v življenju
- Vsak glavobol z največjo jakostjo na začetku
- Prvi glavobol po 40 letu starosti
- Začetek glavobola ob fizičnem naporu
- Prisotnost simptomov in znakov sistemskih bolezni (povišana telesna temperatura, otrdel tilnik)
- Prisotnost nevroloških znakov (motnje zavesti, motnje vida, epileptični napadi)

Glavoboli so lahko povezani s poškodbo glave, žilnimi boleznimi, zastrupitvami, okužbami, s prekomerno uporabo zdravil idr.

V procesu svetovanja pri samozdravljenju farmacevt najprej preveri splošno stanje bolnika, kjer ga zanima spol, starost, druge bolezni, sočasna uporaba drugih zdravil, pri ženskah tudi nosečnost in dojenje. Nato bolnika povpraša o bolečini, kakšni so znaki, ali obstajajo spremljajoči znaki, mesto bolečine, kako dolgo bolečina traja in kako pogosto se pojavlja. Farmacevt se mora pozanimati tudi, ali je bolnik že kako ukrepal in kakšne so njegove pretekle izkušnje z zdravili. To je pomembno, da ne pride do podvajanja terapije in da farmacevt ugotovi eventualno nepravilno uporabo zdravil. Na osnovi pridobljenih podatkov se farmacevt odloči za izbiro ustreznegra zdravila. Svetuje tudi nefarmakološke ukrepe (3).

Zdravila, ki se uporabljajo za samozdravljenje migrene in jih lahko bolniki dobijo v lekarni brez recepta, vsebujejo učinkovine: paracetamol, acetilsalicilna kislina, ibuprofen in naproksen. Na voljo so tudi zdravila, ki vsebujejo kombinacijo več učinkovin, in sicer paracetamol ali acetilsalicilno kislino v kombinaciji s propifenazonom in kofeinom (6). Dозiranje in omejitve uporabe so opisane v poglavju 3.2. Pomembno je, da farmacevt svetuje dovolj visok odmerek analgetične učinkovine in da pacienta pouči o pomenu pravocasne uporabe analgetika. Učinkovitost analgetične terapije pri migreni je bistveno večja če se zdravilo vzame čim hitreje ob začetku glavobola. Enako velja tudi za zdravila, predpisana na recept.

Če svetovana protibolečinska zdravila in drugi ukrepi niso popolnoma izpolnili pričakovanj, lahko farmacevt svetuje drugo učinkovino ali napoti bolnika k zdravniku. Praviloma samozdravljenje ni primerno, če bolnik prejema zdravila, predpisana na recept.

4 ZAKLJUČEK

Migrenski glavoboli močno vplivajo na kakovost življenja in imajo tudi ekonomske posledice. Zdravljenje sledi dvema ciljema, olajšati bolečino in zmanjšati pogostost migren. Izbiro zdravila je odvisna predvsem od bolnikove prizadetosti. Zdravljenje se prične z nespecifičnimi zdravili, kot so acetilsalicilna kislina, paracetamol ali NSAR. Naloga farmacevta je, da pri tem svetuje pravilen odmerek. Zelo pogosto bolniki uporabijo prenizek odmerek, zato zdravljenje ni uspešno. Za zdravljenje zmernih do hudih migrenskih napadov in če nespecifična zdravila ne olajšajo bolečine, se bolniku predpišejo triptani. Med njimi ni bistvenih razlik v učinkovnosti, prav tako ne pri kontraindikacijah in neželenih učinkih. Naloga farmacevta je, da pojasni pravilno uporabo zdravila, opozori na možne neželene učinke in pouči bolnika, kako naj ukrepa. Nevarna je prekomerna uporaba zdravil za zdravljenje migrene, ne samo zaradi neželenih učinkov, ampak predvsem zato, ker lahko povzročajo glavobole. Farmacevt mora biti pozoren na opozorilne znake za sekundarni glavobola, saj je pri sumu na sekundarni glavobol bolnika potrebno napotiti k zdraviku (1).

5 LITERATURA

1. Žvan B, Zaletel M, Pogačnik T. Slovenske smernice za obravnavo migrene 2006; Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni. Ljubljana 2006.
2. The international classification of headache disorders, (beta version), Committee of the International Headache Society (ICHD-3β)
3. Tršnar M. Samozdravljenje glavobola, Farm Vestn 2007; 58: 45-57.
4. Pisk N. Samozdravljenje - piročnik za bolnike. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo 2011.
5. Gunther Haag et al. Self-medication of migraine and tension-type headache: summary of the evidence-based recommendations of the Deutsche Migräne und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG), the Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), the Österreichische Kopfschmerzgesellschaft (OKSG) and the Schweizerische Kopfwehgesellschaft (SKG); J Headache Pain. Apr 2011; 12(2): 201-217.
6. [http://www.cbz.si/cbz/bazadr2.nsf/Search/\\$searchForm?SearchView, Dostop 8.1.2015](http://www.cbz.si/cbz/bazadr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView, Dostop 8.1.2015)

CLINICAL PHARMACY IN CROATIA

AVTOR / AUTHOR:

prof. dr. Vesna Bačić Vrca

Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Zagreb and University Hospital Dubrava Zagreb

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: vesnav@kbd.hr

Continuous practice of clinical pharmacy was started at the University Hospital Dubrava Zagreb in 1996, in the Department of Cardiac and Transplantation Surgery of the Clinic of Surgery. The pilot-project »Unit Dose Drug Distribution System« was then started in collaboration with the Texas Heart Institute of Houston, USA. Following an elaborated protocol, pharmacists had to supervise the prescribed therapy with regard to the adequacy of chosen medications, suitability of the dosage form, dose, dosing intervals as well as prediction and avoidance of clinically significant drug interactions. Pharmacists became visible and active members of the health team. The pilot-project resulted in reduced drug consumption and establishment of good quality pharmaceutical care for hospitalized patients (1). Later, the pilot project had been spread at almost all departments of the Surgery Clinic. Written forms of pharmaceutical interventions have been introduced in practice, which are largely accepted by physicians (2). In 1997, a seminar in clinical (hospital) pharmacy with international participation was held at the Clinical Hospital Dubrava. In the following year, Clinical Pharmacy was introduced at the Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Zagreb, first as an elective, and several years later as a mandatory course. It was the first time that the students were shown and taught on real cases from clinical practice. In 2006, a graduate course in Pharmacotherapy was added to the Faculty curriculum, as part of the Tempus project, in collaboration with the faculties of pharmacy of the Universities of London, Brighton and Navarra.

The postgraduate specialist study course »Clinical Pharmacy« was introduced in the academic year 2010/2011. It lasts two semesters and has 300 hours of mandatory and elective subjects, in which students have to achieve a total of 60 ECTS points (40 for mandatory and 20 ECTS points for elective courses). The course is intended for pharmacists from hospital and community pharmacies and is aimed at promotion and provision of a rational, correct and safe application of drugs. The postgraduate specialist study course in Clinical Pharmacy is also the theoretical part of the clinical pharmacy specialization programme – hospital and community pharmacy, which the Ministry of Health Croatia approved in 2008. In 2012, the Clinical Pharmacy Section was founded within the Croatian Pharmaceutical Society. In 2014, First Croatian Congress of Clinical Pharmacy with international participation was held in Zagreb.

In our healthcare system there are currently six clinical pharmacy specialists (three of them completed the specialization in Ljubljana, Slovenia) and about 20 residents. Postgraduate specialist studies in clinical pharmacy were finished by about 80 pharmacists at the Faculty of Pharmacy and Biochemistry in Zagreb, while three colleagues completed the post-graduate course in clinical pharmacy in London.

Clinical pharmacy practice in Croatia is still modest. Beside clinical pharmacy practice and research activities at the University Hospital Dubrava Zagreb, only few hospitals carry out the activities of clinical pharmacy. It should be noted that at the Magdalena Clinic for Cardiovascular Diseases in Krapinske Toplice, with only 100 beds, the clinical pharmacist provides medication order review and therapy interventions in everyday clinical practice. The activities of clinical pharmacists at community pharmacies are slowly being introduced in practice.

As members of the multidisciplinary healthcare team, clinical pharmacists can ensure healthcare integrity from the hospital to the community and vice versa, taking heed of the benefits and risks of each particular pharmacotherapy.

References:

1. Bačić Vrca V, Božikov V, Crnčec Č. M, Sutlić Ž, Šimić D, Bećirević M: Utjecaj primjene sustava raspodjele jedinične terapije na potrošnju lijekova. *Liječ. Vjesn.* 2000; 122: 110-188
2. Bačić Vrca V. Medication errors prevention and therapy optimisation: experience from Dubrava University Hospital. First Croatian Congress of Clinical Pharmacy with international participation, Zagreb 2014., Book of Abstracts pp 23-24



PORABA IZBRANIH SKUPIN ZDRAVIL V NEVROLOGIJI

CONSUMPTION OF SELECTED GROUPS OF NEUROLOGIC DRUGS IN SLOVENIA

AVTOR / AUTHOR:

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

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: jurij.furst@zzzs.si

1 UVOD

V letu 2013 so celotni izdatki za zdravila na zelene recepte znašali 445.253.563 evrov, izdatki OZZ pa 296.224.735 evrov. Njihova poraba, merjena v definiranih dnevnih odmerkih (DDD), se je v zadnjih 10 letih (2004 – 2013) povečala povprečno za 4,5 % letno (1). Poraba zdravil z delovanjem na živčevje (ATC skupina N) je v letu 2013 zna-

POVZETEK

Prispevek analizira zunajbolnišnično porabo izbranih skupin zdravil v nevrologiji v Sloveniji v letu 2013 in pomembne spremembe v obdobju 2003 – 2013. Obravnavani so antiepileptiki, in antiparkinsoniki, zdravila za zdravljenje demence in multiple skleroze.

KLJUČNE BESEDE:

*poraba zdravil, zdravila na recept,
farmakoepidemiologija, nevrološka zdravila,
Slovenija*

POVZETEK

Here in the prescription of neurologic drugs in Slovenia is presented. The use of antiepileptic and antiparkinsonic drugs, drugs for dementia and for multiple sclerosis in 2013 is analysed and important changes in the period 2003 – 2013 are presented.

KLJUČNE BESEDE:

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

šala 137 DDD/1000 prebivalcev na dan (DID), kar je 11 % celotne porabe, izdatki zanje pa so znašali 71.174.182 evrov, kar je 16 % celotnih izdatkov. V tem prispevku so obravnavane naslednje skupine zdravil: antiepileptiki (N03), antiparkinsoniki (N04), zdravila za zdravljenje demence (N06D) in zdravila za zdravljenje multiple skleroze (interferon beta-1a L03AB07, interferon beta-1b L03AB08, glatiramer L03AX13 in fingolimod L04AA27). Poraba zdravil je izražena v DID.

2 ANTIEPILEPTIKI

Poraba antiepileptikov se je od leta 2003 povečala za 78 %. Največjo porabo imajo pregabalin, carbamazepin, valprojska kislina, levetiracetam in lamotrigin (tabela 1). V l. 2013 se je poraba vseh navedenih zdravil razen carbamazepina povečala. Poraba carbamazepina se znižuje že od leta 2004, ko je dosegla vrh. Najhitreje se povečuje poraba najnovejšega antiepileptika lakozamida.



3 ANTIPARKINSONIKI

Poraba antiparkinsonikov se je od leta 2003 povečala za 30 %. Največjo porabo imajo kombinacije z levodopo (levodopa s karbidopo in levodopa z benzerazidom) (tabela 2). Njihova poraba se je v zadnjem desetletju le malo povečala. Cenovno izstopa oblika intestinalnega gela levodope s ceno 125 evrov na DDD, stroški zanje pa so znašali okrog 2 milijona evrov v letu 2013. Drugo najpogosteje predpisano zdravilo je biperiden, ki se uporablja večinoma v psihiatriji. Njegova poraba se le počasi znižuje. Najhitreje se povečuje poraba rotigotina, ki je v obliki obližev in ima edini med antiparkinsoniki omejitve predpisovanja.

*Tabela 1: Poraba izbranih antiepileptikov, izdatki zanje, odgovarjajoči indeksi glede na predhodno leto in povprečna cena enote (DDD) zdravila. *Poraba v DDD/1000 preb./dan.*

*Table 1: Consumption and expenditures of antiepileptic drugs with the corresponding indices on the previous year and the average costs of 1 DDD. *Consumption in DDD/1000 inhabitants/day*

ATC	Skupina/zdravilo	Poraba* 2013	Vrednost 2013	Indeks porabe	Indeks vrednosti	Cena DDD
N03	Antiepileptiki	9,72	9.161.973	106	96	1,25
N03AF01	karbamazepin	1,61	608.793	96	89	0,50
N03AF02	okskarbazepin	0,40	240.952	113	110	0,80
N03AG01	valprojska kislina	1,60	498.010	104	105	0,41
N03AX09	lamotrigin	1,21	1.046.453	107	104	1,15
N03AX11	topiramat	0,28	458.236	100	75	2,18
N03AX12	gabapentin	0,34	382.213	98	95	1,50
N03AX14	levetiracetam	1,30	1.247.719	116	69	1,28
N03AX16	pregabalin	2,26	3.855.914	110	109	2,27
N03AX18	lakozamid	0,09	280.815	136	136	4,25

*Tabela 2: Poraba izbranih antiparkinsonikov, izdatki zanje, odgovarjajoči indeksi glede na predhodno leto in povprečna cena enote (DDD) zdravila. *Poraba v DDD/1000 preb./dan.*

*Table 2: Consumption and expenditures of antiparkinsonic drugs with the corresponding indices on the previous year and the average costs of 1 DDD. *Consumption in DDD/1000 inhabitants/day*

ATC	Skupina/zdravilo	Poraba* 2013	Vrednost 2013	Indeks porabe	Indeks vrednosti	Cena DDD
N04	Antiparkinsoniki	3,99	6.070.362	102	101	2,02
N04AA02	biperiden	0,89	260.357	98	98	0,39
N04BA02	levodopa in zaviralec dekarboksilaze	1,03	2.546.737	106	119	3,30
N04BA03	levodopa, karbidopa in entakapon	0,43	1.035.484	100	92	3,20
N04BC04	ropinirol	0,67	491.237	101	67	0,98
N04BC05	pramipeksol	0,33	519.989	103	86	2,10
N04BC09	rotigotin	0,08	210.013	138	126	3,31
N04BD02	razagilin	0,34	716.275	103	102	2,81

4 ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE DEMENCE

Poraba zdravil za zdravljenje demence se vse od njihovega prihoda na trg hitro povečuje (tabela 3). Do leta 2009 je bil najpogosteje predpisani donepezil, odtlej pa rivastigmin. V 80 % je predpisani v obliki obližev. Obliži rivastigmina predstavljajo četrtnino porabe vseh zdravil iz te skupine, izdatki za obliž z največjo jakostjo 9,5 mg/24 ur pa znašajo 1,9 milijona evrov oziroma 30 % stroškov zanje.

Tabela 3: Poraba zdravil za zdravljenje demence, izdatki zanje, odgovarjajoči indeksi glede na predhodno leto in povprečna cena enote (DDD) zdravila. *Poraba v DDD/1000 preb./dan.

Table 3: Consumption and expenditures of drugs for dementia with the corresponding indices on the previous year and the average costs of 1 DDD. *Consumption in DDD/1000 inhabitants/day

ATC	Skupina/zdravilo	Poraba* 2013	Vrednost 2013	Indeks porabe	Indeks vrednosti	Cena DDD
N06D	Zdravila za zdravljenje demence	5,63	6.395.059	114	81	1,51
N06DA02	donepezil	1,20	672.119	116	60	0,74
N06DA03	rivastigmin	1,89	3.035.778	112	91	2,14
N06DA04	galantamin	1,26	943.262	111	76	0,99
N06DX01	memantin	1,28	1.743.900	118	80	1,81

Tabela 4: Poraba zdravil za zdravljenje multiple skleroze, izdatki zanje, odgovarjajoči indeksi glede na predhodno leto in povprečna cena enote (DDD) zdravila. *Poraba v DDD/1000 preb./dan.

Table 4: Consumption and expenditures of drugs for multiple sclerosis with the corresponding indices on the previous year and the average costs of 1 DDD. *Consumption in DDD/1000 inhabitants/day

ATC	Skupina/zdravilo	Poraba* 2013	Vrednost 2013	Indeks porabe	Indeks vrednosti	Cena DDD
L03AB07	interferon beta-1a	0,54	4.167.395	100	95	10,20
L03AB08	interferon beta-1b	0,19	3.108.705	93	91	22,06
L03AX13	glatiramer acetat	0,12	2.633.604	117	112	29,06
L04AA27	fingolimod	0,02	969.529	672	667	55,40
	Skupaj	0,87	10.879.233	-	-	-

5 ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE MULTIPLE SKLEROZE

Kljub uvajanju novih zdravil (teriflunomid, dimetilfumarat, alemtuzumab) ostajajo interferoni in glatiramer zdravila prvega reda zdravljenja multiple skleroze (tabela 4). O drugih zdravilih odločata nevrološka konzilija kliničnega centra UKC Ljubljana in UKC Maribor. Fingolimod je prvo peroralno zdravilo za multiplo sklerozo. Je alternativa natalizumabu, oba se uporabljata v drugem redu zdravljenja. Stroški za natalizumab, ki je bolnišnično zdravilo in zato ni prikazan v tabeli 4, so znašali 393.367 evrov. Skupni stroški za vsa zdravila za multiplo sklerozo vključno z natalizumabom so v letu 2013 znašali 11.272.600 evrov.

navanimi zdravili so največje razlike pri predpisovanju anti-dementivov; razlika v porabi med območno enoto ZZZS z najnižjo porabo in med tisto z najvišjo je 150 %.

7 REFERENCE:

1. Anon. Zdravila v obveznem zdravstvenem zavarovanju v letu 2013. Recept 2014; 12 (1): 9 – 23.

6 REGIONALNE RAZLIKE

Kljub geografski majhnosti so v Sloveniji izražene precejšnje regionalne razlike v predpisovanju zdravil. Med obrav-

PREHOD UČINKOVIN NA MESTO DELOVANJA V OSREDNJEM ŽIVČNEM SISTEMU

DRUG DELIVERY TO THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

AVTOR / AUTHOR:

Tomislav Laptos, mag. farm.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Lekarna,
Zaloška 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: tomi.laptos@kclj.si

1 UVOD

Podaljševanje življenjske dobe kakor tudi pričakovanja po ohranjanju visoke kvalitete življenja v starosti že sedaj in bodo v prihodnosti še bolj narekovala povečano uporabo

POVZETEK

Staranje populacije in pričakovana visoka kvaliteta življenja bosta tudi v prihodnje povečevala uporabo zdravil, ki delujejo v centralnem živčnem sistemu. Razvoj novih učinkovin žal ovira tudi slab prehod preko krvno-možganske pregrade, ki onemogoča doseganje farmakološkega učinka. V članku so predstavljeni poglavitni mehanizmi prehoda snovi v osrednje živčevje ter načini modifikacije zdravilne učinkovine in farmacevtske oblike za doseganje boljših kliničnih izidov zdravljenja.

KLJUČNE BESEDE:

krvno-možganska pregrada, prehod učinkovin, centralni živčni sistem

POVZETEK

With the aging of the population and expected high quality of life the use of medications acting in the central nervous system will continue to grow. Unfortunately, the development of new active ingredients is often hindered by their poor permeability across the blood-brain barrier (BBB), diminishing their pharmacologic effect. Herein, the major mechanisms for delivery across the BBB and possible modifications of the active ingredient and pharmaceutical form to enhance drug delivery are reviewed.

KLJUČNE BESEDE:

blood-brain barrier, drug delivery, central nervous system



zdravil za zdravljenje bolezni centralnega živčnega sistema (CŽS). Ocenjuje se, da naj bi se v ZDA do leta 2020 število starejših od 65 let povečalo za 50 % glede na podatke iz leta 1988. Letni stroški zdravljenja Alzheimerjeve demence bi lahko do tega leta v ZDA dosegli 500 milijard dolarjev. Čeprav za boleznimi CŽS tekom življenja zboli kar eden od treh ljudi, bi moral globalni trg zdravil za zdravljenje bolezni CŽS zrasti za več kot 500 %, da bi dosegel obseg porabe zdravil za zdravljenje srčno-žilnih bolezni (1).

Eden od vzrokov te diskrepance je sama fiziološka narava osrednjega živčevja. Evolucijsko se je razvilo več sistemov oz. pregrad (kot je krvno-možganska pregrada), ki CŽS ločujejo od ostalih organskih sistemov in vplivajo tudi na pre-

hod in aktivno izločanje zdravilnih učinkovin. Skoraj nobena od velikih molekul, kot so peptidi, rekombinantni proteini (predvsem monoklonska protitelesa) ali učinkovine, ki vplivajo na RNA, ne prehaja endoteljske stene kapilar, ki tvorijo krvno-možgansko pregrado. Prav tako slednje ne prehaja več kot 98 % malih molekul. Po podatkih baze Comprehensive Medicinal Chemistry (CMS) v CŽS deluje samo približno 5 % od evidentiranih več kot 7000 učinkovin. Omenjeni ožji nabor učinkovin se uporablja za zdravljenje motenj pomnjenja, kronične bolečine in epilepsije (2).

2 KRVNO-MOŽGANSKA PREGRADA

Možgani kot zelo občutljiv in labilen organski sistem potrebujejo neprekiniteno oskrbo hranil in plinov za vzdrževanje homeostaze in vzdrževanje vitalnih funkcij (3). Prehod snovi uravnava dve glavni pregradi, in sicer krvno-možganska pregrada ter pregrada med krvjo in cerebrospinalno tekočino, ki možgane in cerebrospinalno tekočino ločujeta od žilja ter preprečujejo prehod tekočin, elektrolitov in ostalih snovi v osrednje živčevje ter omogočata izločanje razgradnih produktov. Pregradi tudi ščitita osrednje živčevje pred vplivi imunskega sistema ter vplivata na sestavo intersticijskih in cerebrospinalnih tekočin (4, 5).

Definicije krvno-možganske pregrade se med avtorji sicer razlikujejo, vendar je splošno sprejeto, da gre za kompleksen celični sistem, ki ga anatomska gledana sestavljajo endoteljske celice, astrociti, periciti, perivaskularni makrofagi in bazalna lamina. Kapilarne endotelne celice so umeščene na bazalno lamino skupaj s periciti in perivaskularnimi makrofagi, kjer periciti predstavljajo kontraktilne celice, ki obdajajo možganske kapilare. Dodatno oviro za prehod snovi predstavljajo tesni stiki med astrociti in endoteljnimi celicami kapilar, ki spodbujajo transcelularni prenos (6). Tesni stiki krvno-žilne pregrade imajo namreč visoko trans-endoteljsko električno upornost, ki znaša med 1500 in 2000 Ωm^2 ,

ALI STE VEDEL?

- Krvno-možganske pregrade ne prehaja kar 98 % malih molekul.
- Od evidentiranih preko 7000 učinkovin jih samo 5 % deluje v centralnem živčnem sistemu.

medtem ko ta v ostalih tkivih dosega vrednosti med 3 in 33 Ωm^2 . Po površini je krvno-možganska pregrada približno 5000-krat večja od pregrade med krvjo in cerebrospinalno tekočino (7).

Pregrada med krvjo in cerebrospinalno tekočino nadzira sestavo cerebrospinalne tekočine, ki je odvisna predvsem od izločanja v horoidnem pletežu. Tvorijo jo tesni stiki med celicami arahnoidne membrane in endotelnih celic horoidnega pleteža. Obe pregradi sta dinamična sistema, ki poleg homeostaze izločata citokine, kot so npr. faktor tumorske nekroze in interlevkini.

Določena patofiziološka stanja, kot so možganska kap, poškodbe, vnetne in infekcijske bolezni osrednjega živčevja, multipla skleroza, Parkinsonova bolezen, Alzheimerjeva demenca, epilepsija in možganski tumorji, lahko povečajo permeabilnost krvno-možganske pregrade. Mehanizmi vključujejo vpliv na komunikacijo med astrociti in endoteljskimi celicami in zmanjšano delovanje prenašalcev, ki prenašajo snovi iz osrednjega živčevja, kot je P-glikoprotein (5).

3 PRENOS SNOVI PREKO KRVNO-MOŽGANSKE PREGRADE

Tesni stiki med endoteljskimi celicami močno omejujejo prehod vodotopnih snovi, med katere spadajo tudi hidrofilne učinkovine, preko krvno-možganske pregrade. Poglaviti mehanizmi prehoda učinkovin so transcelularni in vključujejo:

- Transcelularno lipofilno pot
- Prenos preko transportnih proteinov
- Receptorsko posredovano transcitozo ter
- Adsorptivno transcitozo

Velika lipofilna površina membran endotelnih celic omogoča učinkovito difuzijo lipofilnih snovi. Na ta način v osrednje živčevje prehajajo plini (kisik in CO_2) ter velika večina lipofilnih učinkovin, med drugimi alkohol in barbiturati. Transportni proteini fiziološko prenašajo glukozo, aminokisline in nukleozide, kakor tudi vinka alkalioide in ciklosporin A. Energijsko odvisni prenašalci, kot je P-glikoprotein, iz osrednjega živčevja izločajo toksine, razgradne produkte in ksenobiotike in lahko pomembno vplivajo na koncentracijo učinkovine. Manjši proteini, kot je insulin, prehajajo z



mehanizmom receptorsko posredovane endocitoze in transcioteze, medtem ko večji nativni plazemski proteini, kot je albumin, krvno-možgansko pregrado prehajo izjemno slabo. Lažji je prehod pozitivno nabitih proteinov preko mehanizma adsorptivno posredovane endocitoze in transcioteze (2, 5, 8).

3.1 VPLIV UČINKOVINE

Primer morfina in njegovega diacetiliranega derivata heroina plastično in hkrati zlovešče predstavlja vpliv kemijske modifikacije učinkovine na njeni sposobnosti prehajanja krvno-možganske pregrade. Heroin kot bolj lipofilna učinkovina 100-krat lažje prehaja v osrednje živčevje. Poskusi tvorbe lipofilnih analogov že obstoječih učinkovin se v praksi še niso izkazali kot učinkoviti. Neuspešni so bili tudi poskusi tvorbe lipofilnih predzdravil z levodopo, valproatom in vigabatrinom. Čeprav naj bi povečana lipofilnost olajšala prehod v osrednje živčevje, je bila posledica predvsem odlaganje v druga lipofilna tkiva. Kot bolj obetavne se kažejo modifikacije, ki bi učinkovini povečale afiniteto do prenašalnih proteinov (9).

Rezultati študij kvantitativnega odnosa med strukturo in aktivnostjo na obstoječih učinkovinah, ki delujejo v CŽS, so podali parametre, ki napovedujejo vpliv prehoda krvno-možganske pregrade. Največjo verjetnost sposobnosti prehoda imajo učinkovine (10):

- Z molsko maso ≤ 400 Da
- Log P vrednostjo ≤ 5
- Številom donorjev vodikove vezi ≤ 3 in
- Številom prejemnikov vodikove vezi ≤ 7

3.2 VPLIV FARMACEVTSKE OBLIKE

Poznavanje mehanizmov prenosa omogoča razvoj farmacevtskih oblik z različnimi dostavnimi sistemi, ki izkoriščajo endogene načine prenosa snovi preko pregrade. Kot možni dostawni sistemi se tako omenjajo s prolinom bogati peptidi, nanodelci, β -ciklodekstrini, liposomi in miceli (3, 8, 9, 11-13).

Zaradi svoje velikosti (10-1000 nm) nanodelci zlahka prehajo v najmanjše kapilare in vstopajo v celice. Čeprav na-

tančen mehanizem prenosa nanodelcev v osrednje živčevje ni poznani, naj bi nanj vplivali velikost in kemijska seставка delcev ter njihova zasnova. V določenih primerih nanodelci krvno-možgansko pregrado prehajajo zaradi podobnosti z endogenimi snovmi (3). Kot primere učinkovin, kjer je vgradnjva v nanodelce privedla do prenosa v osrednje živčevje, navajamo enkefalinski analog heksapeptid dalargin, loperamid in doksorubucin (9). Posebnost dostavnega sistema slednjega je povečanje topnosti sicer hidrofobnega citostatika doksorubicina z uporabo kvarternih amonijevih beta-ciklodekstrinov ter tvorba nanodelcev le-teh (3). Uporaba delcev submikronskih velikosti je v razvoju novih farmacevtskih oblik in dostavnih sistemov zanimala zaradi možnosti vpliva na velikost in kemijsko strukturo delcev kakor tudi vgradnjve širokega nabora učinkovin. Na prehod v osrednje živčevje je možno vplivati s površinsko vezavo analogov endogenih snovi, ki fiziološko prehajajo krvno-možgansko pregrado.

Poskusi so pokazali, da krvno možgansko pregrado dobro prehajajo tudi peptidi, bogati s prolinom. To je imelo za posledico razvoj proti Gram-negativnim bakterijah usmerjenih peptidov onkocina (3) in njegovega derivata Onc72 (14). Obe snovi v osrednje živčevje prehajata v več kot 80 % in ob hkratni visoki protimikrobiaktivnosti izkazujeta potencial za nov razred učinkovin za zdravljenje infekcij osrednjega živčevja. Hkrati izsledki odpirajo možnosti razvoja nosilnih sistemov, ki temeljijo na s prolinom bogatih peptidih.

SKLEP

4

Zaradi fizioloških mehanizmov, ki centralni živčni sistem ščiti pred tujimi snovmi, je dostava zdravilnih učinkovin preko predvsem krvno-možganske pregrade izjemno težavna. To ima za posledico relativno malo število učinkovin, ki delujejo v osrednjem živčevju. Zaradi naraščajočega bremena nevroloških bolezni je za obvladovanje problematike potreben razvoj novih učinkovin in farmacevtskih oblik, ki bodo omogočile doseganje boljših kliničnih, humanističnih in ekonomskih izidov zdravljenja.

ALI STE VEDELI?

- Heroin zaradi svoje večje lipofilnosti 100-krat lažje prehaja v centralni živčni sistem kot morfin.

5 LITERATURA

1. Pardridge WM. Blood-brain barrier delivery. *Drug discovery today.* 2007;12(1):54-61.
2. Pardridge WM. Molecular Trojan horses for blood-brain barrier drug delivery. *Current opinion in pharmacology.* 2006;6(5):494-500.
3. Upadhyay RK. Drug delivery systems, CNS protection and the blood brain barrier.
4. Pardridge WM, Oldendorf WH, et al. Blood-brain barrier: interface between internal medicine and the brain. *Annals of internal medicine.* 1986;105(1):82-95.
5. Abbott NJ, Rönnbäck L, et al. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nature Reviews Neuroscience.* 2006;7(1):41-53.
6. Wolburg H, Lippoldt A. Tight junctions of the blood-brain barrier: development, composition and regulation. *Vascular pharmacology.* 2002;38(6):323-37.
7. Pardridge WM. CNS drug design based on principles of blood-brain barrier transport. *Journal of neurochemistry.* 1998;70(5):1781-92.
8. Scherrmann J-M. Drug delivery to brain via the blood-brain barrier. *Vascular pharmacology.* 2002;38(6):349-54.
9. Misra A, Ganesh S, et al. Drug delivery to the central nervous system: a review. *J Pharm Pharm Sci.* 2003;6(2):252-73.
10. Pajouhesh H, Lenz GR. Medicinal chemical properties of successful central nervous system drugs. *NeuroRx.* 2005;2(4):541-53.
11. Pardridge WM. Transport of small molecules through the blood-brain barrier: biology and methodology. *Advanced drug delivery reviews.* 1995;15(1):5-36.
12. Roney C, Kulkarni P, et al. Targeted nanoparticles for drug delivery through the blood-brain barrier for Alzheimer's disease. *Journal of Controlled Release.* 2005;108(2):193-214.
13. Visser CC, Stevanović S, et al. Targeting liposomes with protein drugs to the blood-brain barrier in vitro. *European journal of pharmaceutical sciences.* 2005;25(2):299-305.
14. Knappe D, Fritzsche S, et al. Oncocin derivative Onc72 is highly active against *Escherichia coli* in a systemic septicaemia infection mouse model. *Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2012;67(10):2445-51.

PARKINSONOVA BOLEZEN – PRIMER BOLNIKA V ZUNANJI LEKARNI

PARKINSON'S DISEASE - A PATIENT CASE STUDY IN A COMMUNITY PHARMACY

AVTOR / AUTHOR:

Matija Centrih, mag. farm.

Lekarna Dobrova, Polhograjska 37, 1356 Dobrova

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: centrih@gmail.com

Konec leta 2009 v lekarni izdajam zdravila za gospo v spremstvu moža. Opazim, da se gospodu precej trese desna roka, zdi se mi pa, da on tega ne opazi. Gospod in gospa sta redna obiskovalca lekarne in ju v lekarni dobro poznamo. Ko zapustita prostore lekarne, povprašam pri sodelavkah v lekarni in izvem, da so to že opazile in nihče ne ve, ali gospod jemlje kakšna zdravila. Odločimo se, da glede na njegov značaj, pristopimo raje najprej do gospe, ko se bo naslednjič v lekarni oglasila sama.

Gospa se res oglasi v lekarni in previdno jo opozorim, da sem pri gospodu opazil, da se mu precej trese roka, in jo

POVZETEK

Parkinsonova bolezen je težka, napredujoča in nezdravljiva bolezen. Zdravila zanjo imajo običajno časovno omejen doseg izboljševanja simptomov, zato je potrebno terapijo pogosto spremirjati oziroma dopolnjevati. Zaradi dodajanja in zamenjav zdravil ter njihovih neželenih učinkov, je potrebno bolnika pravilno usmerjati ves čas poteka bolezni. V zunanjih lekarnah smo farmacevti strokovno visoko izobraženi in hkrati najlažje dostopni zdravstveni delavci. Na prvi pogled se lahko zdi vprašanje, dvom ali »drugo mnenje«, po katerega pride bolnik v lekarno, malenkost, ki je pa nemalokrat ključna za uspešno zdravljenje. Navajam primer spremiranja bolnika skozi nekaj let.

KLJUČNE BESEDE:

*Parkinsonova bolezen, zunana lekarna,
spremljanje bolnika*

ABSTRACT

Parkinson's disease is heavy, progressive and incurable disease. Medicines usually provide a time ranged improvement of symptoms, so it is often necessary to change or complement the therapy. Due to adding or replacement of medicines and their side effects, patients should be properly guided throughout the course of the disease. Community pharmacists are highly professionally educated, but at the same time very easily accessible health care professionals. A question, a doubt or a »second opinion«, for which the patient comes to the pharmacy, may not seem important at first glance, but the correct reaction to that is often the key to a successful treatment. A case study of patient monitoring throughout the therapy is presented.

KLJUČNE BESEDE:

*Parkinson's disease, community pharmacy,
patient monitoring.*

povprašam, ali je že bil na pregledu zaradi tega oziroma ali jemlje kakšna zdravila. Gospa pove, da je moža na to že opozorila in da se ne da prepričati za obisk zdravnika in trdi, da se samo stara. Zdravil nima. Gospa pove, da se mož sploh ne želi pogovarjati o tem in da se razjezi, če mu to samo omeni. Povem ji samo, da je moje mnenje, da bi



moral s prigovarjanjem vztrajati tako dolgo, da se bo gospod odločil za pregled.

Čez nekaj mesecev sta ponovno skupaj v lekarni. Pri njunem odhodu, zraven ves čas prisotne tresavice, opazim precej opazno akinezijo, gospa mi samo zmaje z glavo in skomigne z rameni.

Poleti 2010 me gospa ustavi pred lekarno in potoži, da z možem ni nič bolje. Prosi me, ali bi lahko govoril z njim. Ker gospoda precej dobro poznam, se s predlogom ne strijnam. Gospa potrdi, da verjetno ne bom nič dosegel. Predlagam ji, naj gospodu pove, da je prebrala, da so njegovi znaki lahko znamenje resne bolezni in naj vztraja pri obisku pri zdravniku.

Čez kak mesec gospa pride v lekarno sporočit, da je gospod že pri specialistu, ker sumijo na Parkinsonovo bolezen. Istočasno delajo dodatne preiskave, da bodo izključili morebitne druge bolezni. Gospod je reagiral precej jezno na vse skupaj in gospa je precej obupana. Poskušam jo potolažiti.

V kratkem času pride nazaj v lekarno. Gospod ima diagnozo Parkinsonova bolezen in je dobil predpisani razagilin. Za zdravilo sploh ne želi slišati, kaj šele, da bi ga jemal. Z gospo se dogovoriva, da ga bo naslednjič pripeljala s seboj in ga bo poskušala vključiti v pogovor z mano. Obljubim ji, da ga bom poskušal prepričati, kako pomembno je, da začne jemati zdravilo čim prej.

Ob naslednjem obisku bolnik sam pove, da ima postavljeno diagnozo in da se z njo ne strinja. Ga pa vseeno zanima kakšno zdravilo je dobil predpisano in kako to zdravilo zdravi.

Pojasnim mu, da gre pri Parkinsonovi bolezni za propad specifičnih celic, ki proizvajajo nevrotransmpter dopamin v možganih. Nevrotransmpter mu predstavim kot komunikacijsko sredstvo med možganskimi celicami. Posledično zmanjšana zmožnost komunikacije med celicami pripelje do simptomov, ki jih doživlja. Zdravilo, ki ga je prejel, samo zavre razgradnjo tega nevrotransmptera. Razgradnja je drugače naravno prisoten proces, ko je dopamina v možganih dovolj. V primeru, ko ga primanjkuje, je zaželeno, da razgradnjo zaviramo in s tem povečamo koncentracijo v možganih. Bolnik seveda takoj pripomni, da potem to zdravilo sploh ne zavira propadanja teh celic in da se mu zdi, da je potem jemanje brez pomena. Poskušam mu pojasniti, da zvečana koncentracija dopamina, kar je posledica jemanja

tega zdravila, deluje tudi tako, da upočasni propadanje še obstoječih celic, ki nevirotransmpter tvorijo (1, 2, 3). Odgovor ga ne zadovolji in pove, da zdravila ne bom jemal. Na bolnikovem obrazu v trenutkih, ko on posluša mene, opazim brezizrazen oziroma nekoliko žalosten obraz. Iz sodelovanja v pogovoru pa nikakor ne deluje žalosten oz. depresiven. Iz literature kasneje ugotovim, da je tak izraz lahko posledica pomanjšanega tonusa obraznih mišic (1, 3).

Ob naslednjem obisku lekarne gospod pride po predpisano zdravilo. Pove, da mu je specialist pojasnil, da ga mora jemati in da mu je razložil potek bolezni in delovanje zdravila podobno kot prej jaz, samo da sta imela bolj poglobljeno razpravo. Odločil se je, da će mu že vsi tako govorimo, da bo zdravilo jemal.

Zdravilo mora jemati redno, vsak dan, zjutraj, če je možno po jedi, saj bo tako največji učinek zdravila podaljšal čez dan, kolikor je le mogoče. Zdravilo lahko vpliva na spanec in to je še eden od razlogov, da se ga jemlje zjutraj. Bolnik potoži, da že tako slabo spi. Poskušam mu dopovedati, da se bodo v začetku jemanja težave s spancem lahko poslabšale, ko se bo pa telo nekoliko prilagodilo, pa se lahko spanec izboljša. Seveda ga takoj zanimajo neželeni učinki. Opozorim ga na možnost nenavadnih gibov, zaprtja, suhih ust, glavobola, bolečin, utrujenosti in vrtoglavice. Predvsem naj bo previden, kako vstaja, saj zdravilo lahko povzroči ortostatsko hipotenzijo, kar lahko v kombinaciji s simptomimi bolezni privede do padcev. Svetujem mu tudi redno telesno aktivnost (1, 3). Bolnik se z nasmeškom strinja, saj po ITM spada v zgornjo tretjino populacije in mu bo telovadba vsaj za to koristila. Doda pa, da ga za redno telesno aktivnost njegov osebni zdravnik precej neuspešno prepričuje že nekaj časa in da se mu bom verjetno pri neuspešnosti pridružil. Seveda ne morem ostati tiho in dodam, da več ko nas vrta, prej bomo zvrtili.

Naslednji dan me bolnik že čaka v lekarni. Takoj me napade, da kakšno zdravilo sem mu dal in da mu nisem pojasnil, da to zdravilo povzroča raka. Seveda sem deležen cele salve, da ga poskušamo zastrupit, če že ne ubit in da kaj se sploh gremo. Počakam, da se njegov zagon samodejno izprazni in ustavi. V šali mu odvrnem, da ne želim nikogar ubiti, ker je to slabo za mojo službo. Nasprotno si želim, da bi čim dlje in čim bolje živel, ker bo potem dal časa prihajal po zdravila. Nekoliko tvegan manever se izplača in gospod je pripravljen prisluhniti pojasnilu. Vprašam ga, ali je prebral navodilo v celoti. Prizna, da ne od tam naprej, kjer je zasledil napisano »rak kože«. Je pa pozno v noč



brskal po internetu in zasledil precej namigovanj na povezavo med tem zdravilom in kožnimi rakom. Predlagam mu, da mi iz navodil priloženih k zdravilu, prebere kaj piše o tem. Ugotovi, da je zadeva pojasnjenja. Dodatno ga pomirim, da če bi v študijah ugotovili, da je tveganje pri zdravilu preveliko, bi ga umaknili. Tveganje za kožnega raka sprembla bolnike s Parkinsonovo boleznjijo in ni samo posledica jemanja razagilina. Bolniku se opravičim, ker ga nisem na to opozoril že včeraj in mu predlagam, naj zraven rednega samopregledovanja tudi ženo prosi za redne preglede kože, predvsem na hrbtni, kjer bo sam sprememb težko opazil (3, 4). Natisnem mu tudi letak, na kaj naj bo pozoren pri kožnih spremembah. Karkoli sumljivega naj takoj pokaže osebnemu zdravniku tudi, če se mu bo zdelo še tako nepomembno. Bolnik se zahvali in opraviči za svoj izpad. Razmišljam, ali je bil posledica težkega sprejemanja diagnoze. Glede na to, da bolnika poznam že od prej, zaključim, da ne.

Konec leta 2011 specialist predpiše bolniku dodatno zdravilo ropinirol tablete s podaljšanim sproščanjem. Bolnik ne želi dodatnih pojasnil k zdravilu, saj bo sam vse dobro preučil. Vseeno mu pojasnim, naj tablete jemlje zvečer, saj lahko povzročijo nenadno zaspanost oziroma celo, da zaspis brez predhodnih znakov. Posebno previden naj bo, če vozi avtomobil (5). Bolnik pove, da vozi samo še na kratke razdalje in še to vedno bolj redko. Se pa pohvali, da se pripravlja na maraton. To je jasno vidno, saj je izgubil precej kilogramov. Prav tako pove, da ponoči zelo dobro spi in ne pričakuje težav z zaspanostjo čez dan. Zgleda precej bolje in tudi tremor je manjši. Opozorim ga še na zvečano možnost ortostatske hipotenzije (5). Samo nasmehne se in pove, da že zdaj težko vstaja in da se mu včasih zvrti. To je vzel kot del bolezni in tudi sedaj ne bo imel s tem težav.

V začetku leta 2012 pride bolnik po ciprofloksacin. Ker redno trenira za maraton tudi pozimi, ima težave z mehurjem. V računalniškem programu preverim možne interakcije in ugotovim, da lahko ciprofloksacin, kot močan CYP1A2 inhibitor, precej poveča serumske koncentracije obeh zdravil za kronično terapijo, ki se presnavljata preko istega enecima. Ker ima s trenutno terapijo bolnik precej urejeno stanje, mu predlagam, da se oglesi pri zdravniku s predlogom za zamenjavo antibiotika (4). Bolnika zanima, ali obstaja kakšen antibiotik, ki bi ga lahko jemal in zagotovim mu, da sigurno. V lekarno dobimo klic zdravnika, ali je glede na kronično terapijo za bolnika primeren azitromicin. Potrdimo, da razen povečane verjetnosti za ortostatsko hipotenzijo, s katero je bolnik že seznanjen in se je nanjo že navadil, drugih pomembnejših interakcij ni (4, 5).

Sredi leta 2013 dobi bolnik dodatno terapijo v trojni kombinaciji levodopa, karbidopa in entakapon. Pove, da se mu simptomi slabšajo. Po uvedbi terapije je po nekaj tednih nazaj v lekarni in pove, da se mu zdi, da so se mu simptomi še dodatno poslabšali. Predlagam, da se oglasi pri zdravniku. Zanima ga, ali naj vseeno vztraja in ali se bodo simptomi čez nekaj časa izboljšali. Ponovno predlagam obisk zdravnika (3). Ker pa ima bolnik tako izkušnjo z uvajanjem drugega zdravila, da so neželeni učinki po nekaj časa izveneli, se vseeno odloči, da bo vztrajal pri terapiji.

Čez dva tedna je bolniku ukinjena kombinacija levodopa, karbidopa in entakapon. Predpisano ima samo kombinacijo levodope s karbidopo. Poskušam ga opozoriti na neželene učinke, on pa me ustavi in pove, da se bova s tem ukvarjala, če se bodo pojavili (5). Odmerjanje pozna. Pove, da se vozi v glavno mesto na fizioterapijo, ki je specifično prilagojena za bolnike s Parkinsonovo boleznjijo in da mu zelo pomaga. Tudi žena potrdi, da se mu je psihofizično stanje precej izboljšalo, odkar hodi na fizioterapijo.

Do danes je bolnik na nespremenjeni terapiji, razen postopnega višanja odmerka levodope s karbidopo. Pravi, da mu simptomi nihajo, včasih ima dobre dni včasih slabše. Se mu pa stanje počasi slabša. Precej težav ima tudi s suhimi usti, nekoliko manj tudi z zaprtjem (3, 5). Še vedno teče maraton, sedaj samo polovičko in redno hodi na specialno fizioterapijo. Še danes je delovno aktiven.

Vsekakor je potrebno pri obravnavi bolnikov upoštevati, da gre za težko napredajočo neozdravljivo bolezen, pri kateri terapija povzroča nemalo neželenih učinkov, na katere je potrebno bolnika primerno pripraviti. Bolnikom je potrebno pojasniti, da so zdravila samo eden izmed pripomočkov, ki bodo ob pravilni uporabi samo pomagala obvladovati bolezen in je ne bodo čudežno odpravila, kot pogosto pričakujejo. Potrebno jih je spodbujati, da poleg terapije izkoristijo še vse nefarmakološke ukrepe, ki so jim na voljo za lažje obvladovanje bolezni in neželenih učinkov. Dejansko jim je ves čas potrebno ponavljati, da diagnoza ni konec, ampak šele začetek.

1. Beers M.H., Porter R.S. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy 18th edition*. Merck Research Laboratories, 2006: 1882-1885.
2. Rang H. P., Dale M. M., Ritter J. M., Flower R. J. *Rang and Dale's Pharmacology 6th edition*. Churchill Livingstone Elsevier limited, 2007: 517-522
3. <http://www.ema.europa.eu/ema/>
4. <http://online.lexi.com>
5. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm?SearchView](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView)

POVZETKI RAZISKAV S PODROČJA KLINIČNE FARMACIJE

UVODNIK

Na letošnjem 5. simpoziju Sekcije kliničnih farmacevtov SFD že drugo leto zapored predstavljamo povzetke raziskav s področja klinične farmacije. Letos je, v skladu s pričakovanji, teh prispevkov manj kot lansko leto. Razveseljiva je kakovost prispevkov ter dejstvo, da prispevki prihajajo ne samo iz Slovenije, ampak tudi iz sosednje Hrvaške. Sodelovanje s tujino predstavlja priložnost za izmenjavo znanj in dobrih praks ter seveda možnost za sodelovanje tudi na raziskovalnem področju. Večina povzetkov je iz bolnišničnega okolja, kar pa seveda ne pomeni, da so raziskave s področja klinične farmacie omejene samo na bolnišnično okolje. Prav nasprotno, tako kot se mora klinična farmacija izvajati na vseh ravneh zdravstvenega sistema, se morajo tudi raziskave. Izvajanje raziskav s področja klinične farmacie moramo v čim večji meri umestiti v okvir našega rednega dela. Tako bomo spodbudili raziskovanje, ki je temelj razvoja. Farmacevti moramo dobro premisliti, katere naše, tudi tradicionalne naloge, lahko predamo drugim profilom oziroma centrom ali pa jih celo prenehamo izvajati, pridobljen čas pa namenimo kliniki in seveda raziskovanju. Seveda pa potem izsledki našega raziskovalnega dela ne smejo ostati pozabljeni na računalniku, ampak predstavljeni širši strokovni javnosti!

Verjamem, da je dobrih raziskav, ki bi si zaslужile predstavitev v našem Farmacevtskem vestniku in bi jih kolegi z veseljem prebrali, še veliko. Že sedaj vas lepo vabim, da se v prihodnjem letu odzovete na vabilo k objavi vaše raziskave v našem Farmacevtskem vestniku. Pri načrtovanju in izvedbi raziskav pa ne pozabite na naš matično Fakulteto za farmacijo, ki nam tudi po zaključku študija nudi podporo.

Sedaj pa vam v upanju, da se med branjem prispevkov utrne ideja za sodelovanje, nadgraditev vašega dela ali izvedbo raziskave, želim prijetno branje!

Član gostujočega uredniškega odbora: Janez Toni, mag. farm.



1	Marijana Fortuna Lužar, Marjana Bernot, Simona Borštnar, Simona Hotujec, Petra Tavčar, Igor Virant, Monika Sonc, Andreja Eberl, Mina Kovačevič, Samo Rožman Smernice zdravljenja ekstravazacije s protirakovimi zdravili na oil in pregled vseh dokumentiranih primerov ekstravazacije v obdobju 2010 - 2013	108
2	Ivana Marinović, Vesna Bačić Vrca, Srećko Marušić, Iva Mucalo, Mateja Klarić, Jadranka Morović-Vergles The analysis of pharmacotherapy at hospital admission and discharge	109
3	Tanja Tomšič Zdravljenje zunajbolnišnične pljučnice na infekcijskem in pljučnem oddelku Splošne bolnišnice Novo mesto	109
4	Sanja Smontara, Slaven Falamić, Ivana Samardžić, Vesna Bačić-Vrca Do patients seek professional help in treating headache with medications?	111
5	Erika Stariha Poročanje neželenih dogodkov pri zdravljenju z zdravili v Kliniki Golnik	111
6	Maja Jošt, Mihaela Zidarn, Mitja Košnik Hereditary angioedema- how can medicines reach the patient?	112
7	Matej Dobravc Verbič, Kristina Homec, Aleš Mrhar Ocena pojavnosti in ukrepov ob pojavu hematoloških neželenih učinkov pri bolnikih zdravljenih v gastro-onkološki ambulanti UKC Ljubljana	113
8	Ivona Capjak, Ana Kučak, Ivanka Gujić Stability of dextran diluted in water for injection at two temperatures	114
9	Lea Knez, Aleksander Sadikov, Andraž Jakelj, Katja Mohorčič, Nina Turnšek Hitij, Tanja Cufer Overall survival in advanced lung cancer patients proposed to receive initial chemotherapy according to actual chemotherapy delivery	115
10	Lea Knez, Mojca Kerec Kos, Tanja Cufer Drug interactions in cancer treatment: measures for their identification and prevention in routine clinical practice	115
11	Lea Knez Good clinical pharmacy practice in oncology: the experience from University Clinic Golnik, Slovenia	116
12	Ana Šarčević, Erika Stariha, Viktorija Tomič, Stanislav Šuškovič, Aleš Mrhar Antimicrobial therapy of community-acquired pneumonia at the University Clinic Golnik	117
13	Tomaž Vovk, Boštjan Guštin, Daniela Miloshevska, Bogdan Lorber, Jurij Trontelj, Iztok Grabnar Terapevtsko spremljanje koncentracij lamotrigina in njegovega presnovka 2-N glukuronida s pomočjo posušenih krvnih madežev	118



POVZETKI RAZISKAV s področja klinične farmacije

SMERNICE ZDRAVLJENJA EKSTRAVAZACIJE S PROTIRAKAVIMI ZDRAVILI NA OIL IN PREGLED VSEH DOKUMENTIRANIH PRIMEROV EKSTRAVAZACIJE V OBDOBJU 2010-2013

**Marijana Fortuna Lužar, Marjana Bernot,
Simona Borštnar, Simona Hotujec, Petra Tavčar,
Igor Virant, Monika Sonc, Andreja Eberl, Mina
Kovačevič, Samo Rožman**

Onkološki inštitut Ljubljana

Naslov za dopisovanje: mfortuna@onko-i.si

UVOD

Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani (OIL) je bila ustavljena delovna skupina za pripravo standardov za ravnanje v primeru ekstravazacije s protirakavimi zdravili. Standard omogoča strokovno, pravilno in hitro ukrepanje v primeru ekstravazacije s protirakavim zdravilom, poleg tega pa je standard nujno potreben za enotno zdravljenje bolnikov, ki prejemajo protirakava zdravila v ostalih bolnišnicah v Sloveniji. Ekstravazacija je zaplet zdravljenja s protirakavimi zdravili. Protirakava zdravilo, ki ga bolnik prejme v obliki infuzije v veno, nenamerno uhaja iz vene v okolno tkivo in na njem povzroči poškodbo. Klinična slika je različna, od neznatnih simptomov do hudih tkivnih poškodb.

NAMEN

Na podlagi napisanega standarda smo izdelali algoritme zdravljenja ekstravazacije in obrazec za dokumentiranje ekstravazacije s protirakavimi zdravili. Statistično smo obdelali vse dokumentirane ekstravazacije s protirakavimi zdravili od januarja 2010 do septembra 2013.

MATERIALI IN METODE

Na OIL smo v izbranem obdobju bolnike zdravili s 47 protirakavimi zdravili. Pri nastanku standardov smo pregledali že obstoječe tuje smernice, članke ter posamezne študije in Smpc za posamezno zdravilo kot npr. ESMO-EONS Clinical Practice Guidelines, PubMed, UpToDate 2012, COG (Children's Oncology Group) Pharmacy Committee, Extravasation of Cytotoxic Agents Compendium for Prevention and Management.

REZULTATI IN RAZPRAVA

Protirakava zdravila smo razdelili v tabelo glede na možnost povzročitve tkivne poškodbe ob ekstravazaciji med nevezikante, irritante in vezikante in določili ukrepe zdravljenja. Za posamezno protirakavo zdravilo so določeni ukrepi ob ekstravazaciji, povezani z njegovo razvrstitevijo in poznavanjem delovanja zdravila kot antidota. Protirakava zdravila iz iste skupine imajo podobne stranske učinke. Na podlagi pregledane literature smo v naš standard vključili tri antidote dimetilsulfoksid (DMSO), hialuronidaza (Hylase) in deksrazoksan (Savene). Poleg ukrepov z antidoti je smiselno simptomatsko zdraviti rdečino s kortikosteroidno krema in bolečino s sistemskimi in lokalnimi analgetiki. V našem standardu je o 47 protirakavih zdravil: 16 nevezikantov, 10 irritantov in 10 vezikantov, 8 zdravil je vezikant/iritant in 3 irritant/nevezikant. Hladne obkladke uporabimo pri 20 zdravilih, pri 4 zdravilih uporabimo tople obkladke, pri 18 zdravilih obkladki niso potrebni, pri 5 zdravilih so obkaldki lahko hladni ali topli glede na delovanje protirakavega zdravila. Najpogosteje prijavljena ekstravazirana protirakava zdravila so: doksurubicin (antraciclini) 28 %, fluorouracil (antimetabolit) 17 % in paklitaksel (taksani) 14 %. Od tega je bilo 59 % vezikantov, 17 % irritantov ter 24 % nevezikantov. Pri 60 primerih je bila potrebna aplikacija antidota, pri 77 aplikacija obkladkov in v 32 primerih so bili potrebni dodatni ukrepi. V 48 % smo kot antidot uporabili dimetilsulfoksid, v 41 % hialuronidazo in v 11 % deksrazoksan.

ZAKLJUČKI

Smernice zdravljenja so nujno potrebne za enotno zdravljenje bolnikov, ki prejemajo protirakava zdravila tako na



OIL kot tudi v ostalih bolnišnicah po Sloveniji. Algoritem zdravljenja omogoča strokovno in učinkovito ukrepanje v najhitrejšem možnem času. Poleg tega je vsak dogodek ekstravazacije dokumentiran po enotnem vprašalniku.

OBJAVLJENO V:
Eur J Hosp Pharm 2014; 21 (Suppl 1): A152

THE ANALYSIS OF PHARMACOTHERAPY AT HOSPITAL ADMISSION AND DISCHARGE

Ivana Marinović¹, Vesna Bačić Vrca^{1,3}, Srećko Marušić², Iva Mucalo³, Mateja Klarić⁴, Jadranka Morović-Vergles⁵

¹ University Hospital Dubrava, Department of Clinical Pharmacy, Av. G. Šuška 6, Zagreb

² University Hospital Dubrava, Department of Clinical Pharmacology, Av. G. Šuška 6, Zagreb, Croatia

³ Faculty of Pharmacy and Biochemistry, A.Kovačića 1, Zagreb

⁴ General Hospital Karlovac, Hospital pharmacy, Andrije Štampara 3

⁵ University Hospital Dubrava, Clinic of Internal Medicine, Av. G. Šuška 6, Zagreb, Croatia

Correspondence: imarinov@kbd.hr

INTRODUCTION

In order to develop a program that includes medication reconciliation at the Clinic of Internal Medicine, research on the analysis of pharmacotherapy at the hospital admission and discharge has been started and will be conducted for 6 months.

METHODS

Patients being admitted to the Clinic of Internal Medicine are interviewed and the Best Possible Medication History (BPMH) is created. BPMH is compared to the prescribed therapy at the time of hospital admission and discharge. In communication with physicians we identified all unintentional discrepancies. We also evaluated the potential seriousness of these discrepancies¹. In order to optimize pharmacotherapy residents of clinical pharmacy are doing interventions during hospital admission.

RESULTS

During the 2-month period, 70 patients were enrolled in research. 37 unintended discrepancies were identified and classified according to type of discrepancy. The most common type of discrepancy was omission of drug (59,5%). Most discrepancies (48,7%) had the potential to result in severe discomfort or clinical deterioration (class 3). On 405 prescribed medications, residents of clinical pharmacy made 33 interventions. Intervention acceptance rate by physicians was 48,7%.

CONCLUSION

Our analysis has shown high incidence of unintentional discrepancies with the potential to result in severe discomfort or clinical deterioration (class 3). Residents of clinical pharmacy made a large number of interventions in order to optimize the therapy.

We evaluated patients' knowledge and understanding of medications in use and the rate of patients' adherence to medication which indicate the need for introducing counselling at discharge from hospital.

REFERENCE

- Cornish PL, Knowles SR, Marchesano R, et al. Unintended medication discrepancies at the time of hospital admission. *Arch Intern Med.* 2005;165:424–9.

ZDRAVLJENJE ZUNAJBOLNIŠNIČNE PLJUČNICE NA INFKEKCIJSKEM IN PLJUČNEM ODDELKU SPLOŠNE BOLNIŠNICE NOVO MESTO

Tanja Tomšič

Splošna bolnišnica Novo mesto

Naslov za dopisovanje: tanja.tomsic1@gmail.com

UVOD

Letno slovenske bolnišnice zaradi zunajbolnišnične pljučnice sprejmejo okoli 6000 bolnikov, med temi največji delež predstavljajo bolniki starejši od 65 let. Smrtnost bolnikov z zunajbolnišnično pljučnico zdravljenih v bolnišnici znaša okrog 10%, ta številka pa je znatno večja pri starostnikih in bolnikih s kroničnimi boleznimi. Za obravnavo zu-



najbolnišnične pljučnice smo v letu 2010 v Sloveniji dobili prenovljena in dopolnjena priporočila, ki naj bi bila osnova za pripravo kliničnih poti v posameznih ustanovah in glavno vodilo pri zdravljenju zunajbolnišnične pljučnice.

NAMEN

Namen te naloge je bil pregledati zdravljenje zunajbolnišnične pljučnice v Splošni bolnišnici Novo mesto, poiskati pomanjkljivosti v zdravljenju in omogočiti pripravo načrta za izboljšave.

MATERIALI IN METODE

V raziskavo smo vključili vse bolnike, ki so se zdravili na Infekcijskem in Pljučnem oddelku Splošne bolnišnice Novo mesto v obdobju januar – junij 2012 zaradi zunajbolnišnične pljučnice. Podatki so bili pridobljeni iz popisov bolnikov, programa za analizo podatkov v zdravstveni organizaciji – K22 in programa Birpis. Glede na pridobljene podatke je bila narejena ocena resnosti pljučnice po sistemu PSI, opredeljen klinični izid, ocenjena skladnost izbire protimikrobnega zdravljenja s smernicami in čas protimikrobnega zdravljenja. Na podlagi veljavnih smernic je bila v sodelovanju s specialisti infektologije/pulmologije pripravljena klinična pot.

REZULTATI IN RAZPRAVA

V raziskavo smo vključili 74 bolnikov, pri tem so starejši od 65 let predstavljali 78,4% vključenih bolnikov. Največ zajetih bolnikov je bilo po sistemu PSI uvrščenih v razred IV (42%), sledi razred V (27%), potem razreda II (12%) in III (12%) ter z najmanj bolniki razred I (7%). Delež bolj ogroženih bolnikov (PSI IV in V) je bil v primerjavi z literaturo visok in vsi bolniki, ki so med zdravljenjem umrli, so sodili med bolj ogrožene bolnike. Zdravljenje v bolnišnici je bilo uspešno za 89% bolnikov, vendar le za 62% s prvotno predpisanim antibiotikom. Skladnost s smernicami glede na izbiro protimikrobnega zdravila je znašala 49%, pri tem so bili klinični izidi primerljivi z literaturo. Čas protimikrobnega zdravljenja v bolnišnici je v povprečju znašal 9,4 dni, kar je znotraj smernic, vendar je bil razpon velik (od 2 do 34 dñ). Pomanjkljivo so bili zabeleženi podatki o kajenju in ob odpustu iz bolnišnice je bilo samo sedmim bolnikom svetovano cepljenje, priporočilo pa bi bilo smotrno še za vsaj 54 bolnikov.

ZAKLJUČKI

Izidi zdravljenja zunajbolnišničnih pljučnic v Splošni bolnišnici Novo mesto so primerljivi z literaturo, vendar pa je naloga vseeno opozorila na nekatere pomanjkljivosti pri obravnavi bolnikov. Za izboljšanje kakovosti zdravljenja je

bila pripravljena klinična pot, ki opozarja na vse korake obravnave zunajbolnišničnih pljučnic in olajša sledenje smernicami. Uporaba klinične poti lahko prispeva k skrajšanju časa hospitalizacije, časa protimikrobnega zdravljenja in k zmanjšanju stroškov, tudi če ne vpliva na izboljšanje kliničnih izidov.

VIRI

1. Mušič E., Osolnik K., Tomič V., Eržen R., Košnik M., Beović B., Lejko-Zupanc T., Strle F., Vodopivec-Jamšek V., Živčec-Kalan G., Švab I., Sočan M. *Priporočila za obravnavo zunajbolnišnične pljučnice odraslih (prenovljena in dopolnjena izdaja)*, 2010. *Zdrav Vestn.* 2010; 79: 245-264.
2. Blasi F, Ostermann H, Medina J, Ávila M, McBride K, Garau J, et al. Current management of patients hospitalised with community-acquired pneumonia across Europe (2010-2011): assessment of clinical practice patterns and real-life effectiveness of antibiotics (REACH study) [abstract]. In: 22nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; March 2012. F. Blasi, H. Ostermann, J. Medina, M. Ávila, K. McBride, J. Garau.
3. British Thoracic Society. Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults - Update 2009. Dostopno na: www.brit-thoracic.org.uk/clinical-information/pneumonia/pneumonia-guidelines. Datum: 15.1.2013
4. Sicras-Mainar A, Ibáñez-Nolla J, Cifuentes I, Guijarro P, Navarro-Artieda R, Aguilar L. Retrospective epidemiological study for the characterization of community- acquired pneumonia and pneumococcal pneumonia in adults in a well-defined area of Badalona (Barcelona, Spain). *BMC Infectious Diseases* 2012; 12:283.
5. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, Coley CM, Marrie TJ, Kapoor WN. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 1997;336(4):243-50.



DO PATIENTS SEEK PROFESSIONAL HELP IN TREATING HEADACHE WITH MEDICATIONS?

Sanja Smontara¹, Slaven Falamić², Ivana Samardžić³, Vesna Bačić-Vrca⁴

¹ Ljekarna Sanja Smontara, mag.pharm., Ulica bana Josipa Jelačića 41, Hlebine, sanja.smontara@kc.t-com.hr

² Ljekarna Branka Marušić, Trg Ante Starčevića 24, Donji Miholjac, sfalamic1983@gmail.com

³ Gradska ljekarna Zagreb, Kralja Držislava 6, Zagreb, ivana.samardzic1@gmail.com

⁴ Klinička bolnica Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, Zagreb, vesnav@kbd.hr

INTRODUCTION

Headaches are among the most prevalent neurological disorders (1). According to International Headache Society (IHS) headaches are classified into three main groups (primary, secondary and cranial neuralgias, facial pain and other headaches). It is a very common symptom of various diseases and conditions and one of the main reasons for analgetics use. Appropriate treatment of headache disorders requires professional training of health professionals, accurate diagnosis and recognition of the condition, appropriate treatment with cost-effective medications, lifestyle modifications and patient education (2). In the headache treatment pharmacists should play an important role (3).

PURPOSE OF THE STUDY

The aim of this observational community pharmacy-based study was to analyze pharmacotherapy given to treat headache and the type of recommendation for its use.

METHODS

The study was conducted in public pharmacies during the period of one month. Consecutive patients dispensed with drugs to treat headache were included in the analysis and interviewed at site.

RESULTS

The study enrolled 163 patients (62% women). The average age of patients was 53.3 (range 19-86). The most commonly used analgesic was ibuprofen (35%), followed by a combination of propyphenazone, paracetamol, co-

dein and caffeine (19.6%). Ketoprofen and paracetamol in monotherapy were used by 13.5% and 12.3% of patients, respectively. 104 patients agreed to fill out a questionnaire (63.8%) which showed that 49% of patients treated headache once a month, 32.7% once a week, 12.5% more than once a week and 5.8% less than once a month. Patients received recommendation for headache therapy mostly from their doctors (55.8%). Recommendations received from pharmacists (22.1%) and other sources (22.1%) were equally represented.

CONCLUSION

Even though majority of patients in our study used medications which do not require prescription, most of patients consulted health professionals for treating headache.

REFERENCES

- Ross S, Wall E, Schierman B, Bailey JM, Cheng E, Flippin C, Petersen S, Sanders A, Seidenwurm D, Victorio MC. Quality improvement in neurology: Primary headache quality measures. *Neurology*. 2015;84(2):200-3.
- World Health Organization. Headache Disorders Fact Sheet. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs277/en/>. Accessed: 20.12.2014.
- Mehuys E, Paemeleire K, Van Hees T, Christiaens T, Van Bortel LM, Van Tongelen I, De Bolle L, Remon JP, Boussery K. Self-medication of regular headache: a community pharmacy-based survey. *Eur J Neurol*. 2012;19(8):1093-9.

POROČANJE NEŽELENIH DOGODKOV PRI ZDRAVLJENJU Z ZDRAVILI V KLINIKI GOLNIK

Erika Stariha

Univerzitetna klinika Golnik

NASLOV ZA DOPISOVANJE: erika.stariha@klinika-golnik.si

UVOD

Neželeni dogodki pri zdravljenju z zdravili so nenamerne napake pri predpisovanju, izdaji, pripravi, dajanju ali spremljanju učinka zdravil, ki povzročijo nek neželen dogodek pri zdravljenju bolnika. Te dogodke pa se da preprečiti (1,2.). V Kliniki Golnik neželene dogodke pri dajanju zdravil medicinske sestre poročajo že od leta 2005, v letu 2014 pa so s poročanjem neželenih in t.i. skorajšnjih dogodkov pri pripravi in izdaji zdravil pričeli tudi farmacevti. Skorajšnji dogodki (ang. near misses) so napake, ki so se zgodile v procesu zdravljenja z zdravili, vendar niso dosegle bolnika



(3). Namen naše analize je kategorizacija napak iz zbranih poročil ter predlagati izboljšave sistema poročanja in sistemskega ukrepanja.

METODE

Pregledali smo zbrana poročila od leta 2005 do konca leta 2014. Bolj podrobno smo pregledali poročila za leto 2014, kjer smo napake razvrstili v kategorije in pregledali tudi evidentirane razloge, ki so pripeljali do napake. Preverili smo tudi popolnost izpolnjenih obrazcev s strani zdravnika. Rezultate smo predstavili na komisiji za kakovost (KZK), medicinskih sestrar ter zdravnikom.

REZULTATI

Skupno je bilo v 10 letih zbranih 183 poročil. V letu 2005 je bilo izpolnjenih 5 poročil pri 5436 hospitalizacijah, v letu 2014 pa 52 poročil pri 6843 hospitalnih obravnavah. Od 52ih poročil je bilo 15 poročil o skorajšnjih dogodkih pri pripravi ali izdaji zdravil iz lekarne, ki niso podrobnejše predstavljeni v tem prispevku. Vrste napak pri ostalih neželenih dogodkih so bile: zamenjava odmerka ali poti aplikacije (15/37), zamenjava bolnika (7/37), zamenjava zdravila (7/37), zdravilo ni bilo dano pravočasno (4/37), zdravilo dano kljub ukiniti na terapevtskem listu (4/37). Pri trinajstih neželenih dogodkih je bilo možno iz poročila ugotoviti razlog za napako, in sicer: nečitljiva pisava (4/13), moteče okolje (3/13), slaba predaja službe (3/13), stiska s časom (2/13) in izolacija bolnika (1/13). Klinična pomembnost napake je bila s strani zdravnika ocenjena pri 30ih poročilih, od tega samo enkrat kot velika klinična pomembnost. Ugotovili smo velik razpon pomembnosti napak znotraj ocene »majhna klinična pomembnost« ter, da so se podobne napake pojavljale na različnih oddelkih, vendar sistemski rešitve niso bile razvidne iz poročil.

DISKUSIJA

Na podlagi ugotovitev analize smo v letu 2014 pripravili prenovljen obrazec, ki zajema vse procese pri zdravljenju z zdravili, razširja možnost poročanja vseh zdravstvenih delavcev, ki so vključeni v proces zdravljenja z zdravili, omogoča in spodbuja poročanje skorajšnjih dogodkov ter kot skrbnika poročanja napak in sistemskega reševanja le-teh postavlja farmacevta. Skorajšne dogodke se lahko poroča tudi anonimno saj želimo zmanjšati morebitne zadržke posameznikov (občutek krivde, strah pred posledicami). Na prenovljenem obrazcu je tudi razširjena rubrika o oceni klinične pomembnosti, s kratkim opisom, da zdravniku olajša odločitev in hkrati poenoti kriterije. Obrazec je v mesecu

decembra potrdil strokovni svet klinike in se ga od tedaj uporablja. Nekaj sistemskih ukrepov za preprečitev najpogostejših napak zamenjave odmerka in zamenjave bolnika je bilo na podlagi rezultatov že izpeljanih, in sicer rizična zdravila smo pričeli opremljati z nalepkami: »preveri odmerek-nevarnost zamenjave« ter pripravili plakate, ki bolnike v bolnišnici seznanijo o pomembnosti pravilne identifikacije. Nenazadnje je porast števila poročil odraz skupnega dela na prepoznavanju napak pri zdravljenju z zdravili in zavedenja, da lahko s poročanjem neželenih dogodkov in skorajšnjih dogodkov bistveno prispevamo k sistemskim rešitvam, ki preprečijo neželene dogodke pri zdravljenju z zdravili v prihodnosti in s tem k večji varnosti in kakovosti zdravljenja bolnikov z zdravili v Kliniki Golnik.

VIRI:

1. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. <http://www.nccmerp.org/about-medication-errors>. Dostop 6-01-2015.
2. European medicines agency. <http://www.ema.europa.eu/>. Dostop: 6-01-2015.
3. Institute for safe medication practice. <http://www.ismp.org/>. Dostop: 6-01-2015

HEREDITARY ANGIOEDEMA- HOW CAN MEDICINES REACH THE PATIENT?

Maja Jošt, Mihaela Zidarn, Mitja Košnik

University Clinic of Pulmonary and Allergic Diseases Golnik

CORRESPONDENCE: maja.jost@klinika-golnik.si

BACKGROUND

Hereditary angioedema (HAE) is a rare hereditary disease, which can be fatal without appropriate treatment of acute episodes. Accessibility of new medicines (cónestat alpha and icatibant in Slovenia for the treatment of acute episodes of HAE (AE HAE) has some advantages compared to plasma-derived C1 inhibitor but also huge impact on direct costs. Our main goal was establishment of comprehensive care for HAE patients in order to enhance the quality and unified of care with control of the costs.

METHODS

The centralized care model for HAE patients was developed based on data from national lists and recommendations from literature. The data on HAE patients (20) in Slovenia were retrieved regarding supply with rescue med-

icines for AE, frequency of annual AE and consumption of medicines per patient for each AE for the last two years.

RESULTS

A **national widespread network of non-stop access points** for supply of conestat alpha in 7 ED in Slovenian hospitals was set up. **Patients were gradually switched to icatibant for AE HAE as rescue medicine.** A logistic plan to assure sufficient stocks of AE HAE medicines with expired data minimization policy was made. A system for recording treatment outcomes and consumption of medicines on each patient was developed. The safety, quality and unified of care for HAE patients was improved by preparing the **documentation:** Patient Identification Card, Recommendation for treatment the AE HAE in ED, etc.

CONCLUSION

Our model was designed in accordance to recommendations for centralized care of patients with rare diseases. It was adjusted to requirements of national health insurance and regional distribution of HAE patients in Slovenia. The comprehensive care model includes non-stop access points for HAE medicines as well as treatment outcomes recording according to medicines consumption. It represents good and necessary base for better management of HAE patients where data from large clinical trials are scarce.

VIRI:

1. Jošt M. Celostni model preskrbe z zdravili pri bolnikih z diagnozo hereditarni angioedem. Specialistična naloga iz klinične farmacije. LZS 2013.

PREDSTAVLJENO NA:

8th C1- Inhibitor Deficiency Workshop, Budapest 2013, Hungary

OCENA POJAVNOSTI IN UKREPOV OB POJAVU HEMATOLOŠKIH NEŽELENIH UČINKOV PRI BOLNIKIH ZDRAVLJENIH V GASTRO-ONKOLOŠKI AMBULANTI UKC LJUBLJANA

Matej Dobravc Verbič¹, Kristina Homec², Aleš Mrhar²

¹ Lekarna Univerzitetnega Kliničnega centra Ljubljana

² Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani

NASLOV ZA DOPISOVANJE: matej.dobravcverbic@kclj.si

UVOD

Hematološki neželeni učinki (hemNU) so pogosti in resni neželeni učinki bolnikov, zdravljenih s kemoterapijo. So tudi med najpogostejšimi vzroki prilagajanj odmerkov in zamikov kemoterapije. Pravilno ukrepanje ob pojavi hemNU ima velik pomen pri doseganju optimalnih izidov zdravljenja.

NAMEN

Namen raziskave je pridobiti oceno pojavnosti hemNU in pregled ukrepov pri bolnikih, zdravljenih z intravensko kemoterapijo v gastro-onkološki ambulanti (GOA) UKC Ljubljana. Rezultati raziskave bodo služili kot osnova za pripravo priporočil za ravnanje v primeru pojava hemNU, s katerimi želimo zagotoviti ustrezno obravnavo bolnikov v teh primerih.

MATERIALI IN METODE

V raziskavo smo vključili 121 bolnikov, ki so v letu 2012 prejeli vsaj eno aplikacijo intravenske kemoterapije. Zbirali smo vrednosti hematoloških parametrov pred predvidenimi aplikacijami kemoterapij. Pri bolnikih s pojavom hemNU, ki smo jih definirali kot pojav levkopenije (število levkocitov $\leq 4,0 \times 10^9/L$), anemije (koncentracija hemoglobina $\leq 11,0 \text{ g/dL}$), trombocitopenije (število trombocitov $\leq 100 \times 10^9/L$) ali nevtropenije (število nevtrofilcev $\leq 2,0 \times 10^9/L$), smo spremljali prilagajanje odmerkov in zamik terapij in jih primerjali s tujimi priporočili za ravnanje ob pojavi hemNU (1, 2, 3).



REZULTATI IN RAZPRAVA

HemNU so se pojavili pri 73 bolnikih (60,3 %). Najpogosteje je prišlo do pojava anemije, in sicer pri 42,9 % bolnikov. Anemiji sta po pogostosti sledili levkopenija (33,9 % bolnikov) in nevtropenija (27,3 % bolnikov). Najredkeje se je pojavila trombocitopenija, ki je nastopila pri 20,6 % bolnikov. Glede na tuja priporočila je bila prilagoditev terapije (nižanje odmerka in/ali zamik terapije) potrebna pri 24 bolnikih (19,8 %) za skupno 64/623 (10,3 %) aplikacij kemoterapij. Nižanje odmerka je bilo predvideno za 18/64 (28,1 %), zamik terapije pa za 58/64 (90,6 %) aplikacij kemoterapij. Premajhno znižanje odmerka smo zabeležili pri 7/18 (38,9 %) aplikacijah kemoterapij. Pri 21/58 (36,2 %) aplikacijah pa ni bilo predvidenega zamika kemoterapije. Skupno smo pri 9/24 (37,5 %) bolnikih zaznali neustrezno ukrepanje ob pojavi hemNU. Večjih prilagoditev odmerkov ter daljših zamikov terapij, kot jih navajajo priporočila, nismo smatrali kot neskladnih – navedeni ukrepi so bili namreč lahko uvedeni zaradi drugih vzrokov, ki jih v raziskavi nismo obravnavali.

ZAKLJUČKI

Pojavnost anemije in trombocitopenije med bolniki združljenimi v GOA so bili primerljivi z rezultati podobnih raziskav, pojavnost nevtropenije pa je bila v tej raziskavi nekoliko nižja. (4) Visoko število odstopanj od priporočil pri prilagajanju terapije ob pojavi hemNU nakazuje potrebo po postavitvi internih priporočil ter po vključitvi kliničnega farmacevta v pregled predpisane kemoterapije glede na vrednosti hematoloških parametrov pred aplikacijo kemoterapije.

VIRI:

1. *Toxicity criteria in oncology/hematology clinical trials. Genentech USA, Inc. 2014. Dostopano december 2014; dostopno na: <http://www.biooncology.com/clinical-trials/clinical-endpoints/toxicity-criteria>.*
2. *Cancer Care Ontario (CCO), Drug Formulary. Dostopano december 2014; dostopno na: <https://www.cancercare.on.ca/cms/one.aspx?portallid=1377&pageid=10760>.*
3. *Chemotherapy protocols. BC Cancer Agency 2013. Dostopano december 2014; dostopno na: <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/ChemotherapyProtocols/default.htm>.*
4. *Repetto L: Incidence and clinical impact of chemotherapy induced myelotoxicity in cancer patients: An observational retrospective survey. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2009; 72 (2): 170-179.*

STABILITY OF DEXTRAN DILUTED IN WATER FOR INJECTION AT TWO TEMPERATURES

Ivana Capjak, Ana Kučak, Ivanka Gujić

Croatian Institute of Transfusion Medicine

CORRESPONDENCE: ivonacapjak11@gmail.com>

INTRODUCTION

Dextran solutions are commonly used as blood plasma volume expanders and blood flow improvers. In neurology dextran solutions are used after stroke, in condition of disturbances in arterial and venous blood flow.

PURPOSE OF THE STUDY

The behaviour of dextrans low molar mass (40,000) at different temperatures in aqueous solutions was investigated.

One of the major problems is that the solution properties change with time. At the same temperature, the hydrodynamic radius and the intrinsic viscosity are higher for different molecular weights, while these properties decrease with an increase of temperature at the same molecular weight (1).

Namely, if solutions of clinical-type dextrans are stored for prolonged periods of time, partial precipitation takes place (2). The aim of this research is to study stability of water solutions of dextrans under different conditions in order to enhance our understanding of behaviour of dextrans in water. The degree of branching increases with increasing molar mass (2).

Viscosity of in water solution polysaccharides depends on intrinsic characteristics of the biopolymer (such as molecular weight, volume, size, shape, surface charge, deformation facility, esterification degree, and galacturonic content) and on ambient factors (such as pH, temperature, ionic strength, solvent, etc.).

METHODS

Solution of dextran 40.000 was stored at $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{ RH} \pm 5\%$ (long term stability conditions) and $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH} \pm 5\%$ (accelerated stability conditions). Samples were collected at 0, 3, and 6 months after storage at each temperature. Dextran content was measured in triplicate from each of sample at each temperature by



stability-indicating parameters, were intrinsic viscosity is the most important parameter.

RESULTS AND DISCUSSION

After 3 month storage at 25°C, the dextran content in was 100.7 g/L (99,80 % of the original concentration at 25°C). After 3 month storage at 40°C the dextran content was the same; 100.7 g/L. The intrinsic viscosity after three months shows decline of 5.56 % but no difference at two storage temperature. Dextrans are polysaccharides consisting essentially of α-1,6-linked D-glucose units. They show a varying degree of branching at the 2-, 3- and/or 4-positions in the glucose residues.

CONCLUSIONS

The results indicate that the solution of dextran in water for injection is stable with no limits of storage temperature.

REFERENCE:

1. M.A. Masuelli, *Dextrans in Aqueous Solution. Experimental Review on Intrinsic Viscosity Measurements and Temperature Effect*. *Journal of Polymer and Biopolymer Physics Chemistry*, 2013, Vol. 1, No. 1, 13-21
2. Stanković RI, Jovanović S, Ilić LJ, Nordmeier E, Lechner MD. *Study of aqueous dextran solutions under high pressures and different temperatures by dynamic light scattering*. *POLYMER*, 1991, Volume 32, Number 2

OVERALL SURVIVAL IN ADVANCED LUNG CANCER PATIENTS PROPOSED TO RECEIVE INITIAL CHEMOTHERAPY ACCORDING TO ACTUAL CHEMOTHERAPY DELIVERY

Lea Knez¹, Aleksander Sadikov², Andraž Jakelj¹, Katja Mohorčič¹, Nina Turnšek Hitij¹, Tanja Cufer¹

¹ University Clinic Golnik, Golnik, Slovenia

² Faculty of Computer and Information Science, University of Ljubljana, Slovenia

CORRESPONDENCE: lea.knez@klinika-golnik.si

BACKGROUND

The benefits of chemotherapy in advanced lung cancer patients are well known. However, after evaluating patient eligibility, not all patients proposed for chemotherapy by

multidisciplinary tumour board (MTB) actually receive it. In routine clinical practice, it is important to review the impact of this decision on patient survival and hospital cancer registry serve this function perfectly. Thus, the aim of the study was to evaluate the overall survival (OS) of advanced lung cancer patients according to delivery of initial chemotherapy between January 2010 and December 2013 at a single institution.

METHODS AND MATERIALS

The study included advanced lung cancer patients (adenocarcinoma, squamous cell lung cancer, small-cell lung cancer; SCLC) that were proposed for initial chemotherapy by a MTB (n=483). Patients that refused chemotherapy (n=11) or failed to come to the first appointment (n=27) were excluded, resulting in a final 445 patients included. All data were retrieved from our hospital lung cancer registry.

RESULTS AND DISCUSSION

As expected, patients receiving chemotherapy (361/445; 81%) had a significantly longer mOS (9.6 vs 1.7 mo; log-rank, p<0.001). This effect sustained across all tumour histologies (11.0 vs 1.8 mo for adenocarcinoma; 8.8 vs 2.3 mo for squamous; 8.9 vs 0.9 mo for SCLC; all log-rank, p<0.001). Also in multivariate analysis chemotherapy proved to be a strong independent factor (Cox-regression, p<0.001) alongside with tumour histology and performance status (PS) but not Charleson comorbidity index (CCI). Of note, this slightly differed from the factors revealed by logistic regression to be independently associated with chemotherapy delivery: patients with squamous histology (p<0.001), a poorer PS, as judged by the treating oncologist at the time of evaluation (p<0.001), and higher CCI (p=0.014) less often received chemotherapy.

CONCLUSION

The observed benefit of chemotherapy treatment in OS is not surprising and just proves the known. The value of patient and tumour features (CCI, histology), that impact the decision on chemotherapy treatment but not OS should be reconsidered and carefully interpreted in light of the extremely poor prognosis of advanced lung cancer patients not receiving chemotherapy.

Prispevek je bil predstavljen decembra 2014 na 14th Central European Lung Cancer Congress na Dunaju.

DRUG INTERACTIONS IN CANCER TREATMENT: MEASURES FOR THEIR IDENTIFICATION AND PREVENTION IN ROUTINE CLINICAL PRACTICE

Lea Knez¹, Mojca Kerec Kos², Tanja Cufer¹

¹University Clinic Golnik, Golnik, Slovenia

²Faculty of Pharmacy, University of Ljubljana, Slovenia

CORRESPONDENCE: lea.knez@klinika-golnik.si

BACKGROUND

Cancer patients are prescribed numerous medications, including anticancer drugs, drugs for supportive care and comorbidities. Anticancer drugs are considered high risk drugs and drug interactions may have important implications for patient safety.

AIM

The presented study evaluates the management of drug interactions with anticancer drug therapy in routine clinical practice.

MATERIALS AND METHODS

The study was designed as a retrospective study and reviewed drug interactions in patients, where anticancer drug therapy was initiated in the year 2012 at the University Clinic Golnik. As part of routine clinical practice, in all patients, drug interactions were reviewed by a pharmacist, who discussed those judged to be clinically important with the patient's oncologist. As part of the study, drug interactions were reassessed using three different drug interaction databases (Lexi-comp, Stockley's Drug Interaction, Drugs.com) to record all possible interventions. Only drug interactions between drugs in systemic cancer therapy (including anticancer drugs and support care drugs) and prescription drugs for comorbidities were evaluated.

RESULTS AND DISCUSSION

Overall, the study included 223 lung cancer patients. Most patients were older (median 63 years), were taking a median of 4 drugs for treatment of comorbidities, and were prescribed a median of 6 drugs for cancer treatment. Review of drug interaction databases revealed 1416 drug interactions between drugs in systemic cancer therapy and

other drugs, only 18 % of detected interventions involved anticancer drugs and only 19 % would affect the outcomes of anticancer treatment: the overwhelming number of possible drug interactions emphasise the importance of identifying clinically relevant drug interactions. The need for the critical appraisal of possible drug interactions is further evidenced by the low number of interactions (52/1416; 4 %), judged by the pharmacist as clinical important. Pharmacists more often identified as important interactions involving anticancer drugs (85 %; Chi², p<0.01) and those affecting the outcomes of anticancer therapy (79 %; Chi², p<0.01). To prevent the manifestation of drug interactions, pharmacists most often suggested a change in the treatment of comorbid conditions.

CONCLUSIONS

In the treatment with high risk drugs, all efforts should be invested to prevent adverse drug events and avoiding drug interactions falls within this aim. Review of drug interactions at initiation of anticancer drug treatment was successfully implemented into routine clinical practice. The study revealed a large number of possible drug interactions, showing the need for their critical appraisal in order to identify and prevent clinically relevant drug interactions.

Prispevek je bil objavljen v European Journal of Cancer, 2013; 49(S2):S28.

GOOD CLINICAL PHARMACY PRACTICE IN ONCOLOGY: THE EXPERIENCE FROM UNIVERSITY CLINIC GOLNIK, SLOVENIA

Lea Knez

University Clinic Golnik, Golnik, Slovenia

CORRESPONDENCE: lea.knez@klinika-golnik.si

INTRODUCTION

Anticancer drugs are high risk drugs that may adversely affect patient health, also when used as indicated. Moreover, cancer treatment is complex and, thus, prone to errors. To safeguard patient safety, it is of paramount importance to implement systems to reduce such errors. This may only be achieved through a multiprofessional approach with the participation of pharmacists. Herein, the role of clinical pharmacists in the treatment of oncology pa-



tients at the University Clinic Golnik and their contribution to patient safety is presented.

MATERIALS AND METHODS

Pharmacists were proactive in looking for possibilities to participate in the treatment of cancer patients. Their role is expanding: pharmacists have to obtain a drug history; pharmacists have to check for drug interactions; pharmacists have to double check every chemotherapy prescription; pharmacists consult patients prescribed with oral anticancer drugs. To argument the need for pharmacists involvement, pharmacists interventions made during chemotherapy prescription screening and interactions for which a pharmacist's advice was offered, were retrospectively reviewed during a 5-month and a 1-year period.

RESULTS AND DISCUSSION

Over the past years pharmacists' role in the treatment of oncology patients was developed from scratch to become an important member of the oncology team. The successful implementation of clinical pharmacy services into routine clinical practice is the most important result. The contribution of these services to patient care was quantified. During the screening of 506 chemotherapy prescriptions, pharmacists made 211 interventions: 31% were related to anticancer drugs, and 76% were implemented. The findings of this study served to improve clinical practice, e.g. by implementing chemotherapy order templates to reduce the number of errors in prescribing support care drugs. Cancer patients were found to be at risk of drug interactions: in 223 patients, 1416 interactions were identified and 52 were judged as clinically important, most of which (41/52) would affect anticancer therapy. Possible drug interactions have to be interpreted correctly to focus all efforts into preventing those clinically relevant.

CONCLUSION

Pharmacists have an important role in the treatment of oncology patients. The integration of clinical pharmacy services as chemotherapy prescription screening and drug interactions checking were shown to contribute to patient safety.

Prispevek je povzetek specialistične naloge Vloga kliničnega farmacevta pri obravnavi onkoloških bolnikov v Univerzitetni kliniki Golnik. Ljubljana 2014.

ANTIMICROBIAL THERAPY OF PNEUMOCOCCAL PNEUMONIA - SHORT PRESENTATION OF OUR STUDY RESULTS

Šarčević Ana¹, Stariha Erika², Tomič Viktorija², Šuškovič Stanislav², Aleš Mrhar¹

¹ Faculty of Pharmacy University of Ljubljana, Slovenia

² The University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases Golnik, Slovenia

CORRESPONDENCE: erika.stariha@klinika-golnik.si

1 INTRODUCTION

Community-acquired pneumonia (CAP) is a form of an acute respiratory infection that affects the lungs of the adults either outside the hospital or up to 48 hours after hospitalization and has a high risk of fatal outcome (1, 2). We aimed to evaluate the appropriateness of treatment of CAP, caused by *S.pneumonia*, at the University Clinic Golnik in 2011 according to the Slovenian guidelines for treating CAP by analysing quality indicators (2).

2 METHODS

We conducted a retrospective cohort study by reviewing medical records of patients, who have been hospitalized at the University Clinic Golnik from 01.01.2011 until 31.12.2011. We searched patients with discharge diagnose of pneumonia caused by *S. pneumoniae* and patients with the laboratory data of isolated *S. pneumoniae* from patients' blood, sputum, tracheal aspirates or other samples in 2011. Only patients that had clinical manifestation of CAP were included.

3 RESULTS

The final study sample included 58 patients. The median age was 73 (Q1=63, Q3=80), 46,6 % of patients were smokers. Analysis of quality indicators listed in Slovenian guidelines for treating CAP showed: no patient had the pneumonia severity index (PSI/PORT) evidently determined, all patients had oxygen saturation determined on admission and for 75,9 % of patients blood cultures were collected. The choice of empiric antibiotic treatment was adequate in 89,5 %. Antibiotics were administered within 4 hours after the diagnose of CAP to 86,2 % of patients. Patients were treated empirically with amoxicillin/clavulanate (AMC) in 53,4 %, moxifloxacin was used in 22,7 % of patients and

in 8,6 % patients AMC was used in combination with azithromycin. Median duration of empiric treatment was 3,5 days. Antibiogram was done in 94,8 % of cases. Surprisingly, just 15,5 % of antibiotic therapies were changed based on the antibiogram results and only 8,4 % represented a step down to the antibiotic with a narrower spectrum of activity (e.g. penicillin V or G). Median total time of antibiotic treatment was 12 days and median length of hospital stay was 10,5 days which was in correlation with age of patients (0,561; p<0,001). Overall, 8,6 % of patients died.

4 DISCUSSION

Measured quality indicators showed fairly good compliance (above 75 %) with the guidelines. The study sample was small (58) due to inclusion criteria – patients with the discharge diagnose of pneumonia (the cause was not specified) and with no isolate of *S.pneumoniae*, were not evaluated. The most important finding of this study is that clinicians rarely (8,4 %) changed the empiric treatment of CAP to a narrower spectrum of activity. Nevertheless, a prospective study would be beneficial to explore the reason for such low rate of changing the empiric treatment to pathogen specific one.

1. World Health Organization. Pneumonia. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/> (accesed on 1.9.2012)
2. Lejko - Zupanc T, Strle F, Vodopivec - Jamšek V, Živčec - Kalan G, Švab I, Sočan M. Priporočila za obravnavo zunajbolnišnične pljučnice odraslih (prenovljena in dopolnjena izdaja), 2010. Zdrav Vestn. 2010; 79: 245-264.

Prispevek je bil objavljen v zborniku Golniškega simpozija, *Antimicrobial therapy of pneumococcal pneumonia – short presentation of our study results*. 5th Slovenian Pnumology and Allergology Congress, October 2012: 55-58. Poster predstavljen na 36. EPSA kongresu 2013.

TERAPEVTSKO SPREMLJANJE KONCENTRACIJ LAMOTRIGINA IN NJEGOVEGA PRESNOVKA 2-N GLUKURONIDA S POMOČJO POSUŠENIH KRVNIH MADEŽEV

Tomaž Vovk¹, Boštjan Guštin², Daniela Miloshevska¹, Bogdan Lorber³, Jurij Trontelj¹, Iztok Grabnar¹

¹ Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

² Lek d. d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana

³ Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

UVOD

Pri terapevtskem spremeljanju koncentracij (TDM) učinkovin ali aktivnih presnovkov se navadno uporablajo vzorci krvne plazme ali seruma. Z razvojem zelo občutljivih analiznih metod, se je količina vzorca za analizo bistveno zmanjšala, kar omogoča uporabo alternativnih vzorcev. V to skupino sodijo tudi posušeni krvni madeži oz. angleško »dried blood spots« (DBS). V zadnjih nekaj letih se je vzorčenje s pomočjo DBS razširilo tudi na TDM različnih učinkovin in njihovih presnovkov npr. učinkovin za zdravljenje raka in epilepsije. Pri pripravi vzorca DBS se bolnik sam ali s pomočjo zdravstvenega osebja zbode z lanceto v prstno blazinico, kapljico krvi prenese na poseben papirček, kjer se kapljica posuši in nato papirček shrani v vrečko z nizko prepustnostjo za pline skupaj s sušilnim sredstvom. Tako pripravljen vzorec se transportira v analizni laboratorij, kjer se analizira. Glavne prednosti vzorcev DBS so enostaven in manj invaziven odvzem krvi, možnost samo-jemanja vzorcev, majhen volumen vzorca, zmanjšana možnost okužb ter zmanjšani stroški transporta in shranjevanja vzorcev.

NAMEN

Razvoj in validacija analizne metode za določanje protiepileptične učinkovine lamotrigina in njegovega glavnega presnovka 2-N-glukuronida v DBS, primerjava koncentracij vzorcev DBS s plazemskimi ter merjenje koncentracij analitov v bolnikih na terapiji z lamotriginom.

MATERIALI IN METODE

Vzorce DBS smo pripravljali iz 10 µL z analiti obogatene venske krvi zdravih prostovoljcev oz. venske krvi bolnikov,

ki se zdravijo z lamotriginom. Za ekstrakcijo analitov smo uporabili trdne nosilce, medtem ko smo koncentracijo analitov določali s pomočjo kromatografije ultra visoke ločljivosti s tandemskim masnim spektrometrom vrste trojni kvadrupol.

REZULTATI IN RAZPRAVA

Območje metode je bilo za oba analita od 0,1 do 20 µg/mL, z ustreznou linearnostjo ($r^2 > 0,985$), točnostjo (94,0–110,6 %) in ponovljivostjo (dnevna 4,39–5,86 %; meddnevna 0,23–6,83 %). Za lamotrigin so bile plazemske koncentracije za približno 20 odstotkov nižje od koncentracij v vzorcih DBS, medtem ko so bile plazemske koncentracije lamotrigin 2-N-glukuronida približno dvakrat višje od koncentracij določenih v vzorcih DBS. Razlike v koncentracijah analitov v plazmi in polni krvi so posledica različnega porazdeljevanja analitov med plazmo in krvnimi celicami, kar je potrebno upoštevati pri klinični interpretaciji koncentracij vzorcev DBS. Bolniki, ki so prejemali od 100 do 400 mg lamotrigina na dan, so imeli v stacionarnem stanju minimalne koncentracije DBS za lamotrigin 2-N-glukuronid od 0,31 do 3,22 µg/mL in za lamotrigin od 1,83

do 9,39 µg/mL. Izmerjene koncentracije lamotrigina v vzorcih DBS so tudi ob upoštevanju 20 odstotne razlike med koncentracijo v plazmi in vzorcih DBS, v večjem delu znotraj referenčnega intervala lamotrigina, ki velja za plazmo in znaša od 2,5 do 15 µg/mL.

ZAKLJUČEK

Razvita analizna metoda se je izkazala kot enako primerna za merjenje analitov, kot metoda, ki uporablja večje volumne krvi oz. plazme, le da moramo upoštevati ugotovljeno razliko koncentracij, ki nastanejo kot posledica delne porazdelitve analitov v krvne celice. Metoda je uporabna pri individualizaciji odmerjanja lamotrigina v specifični populaciji kot so nosečnice.

VIR:

1. Wilhelm AJ, den Burger JC, Swart EL. Therapeutic drug monitoring by dried blood spot: progress to date and future directions. *Clin Pharmacokinet* 2014; 53(11):961-973.
2. Patsalos PN et al. Antiepileptic drugs - best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2008; 49(7):1239-76.



GILENYA – zaščitite, kar je pomembno¹

**GILENYA je edino peroralno zdravilo,
ki učinkovito varuje pred 4 ključnimi
oblikami aktivnosti bolezni v MS^{+:2-6}**



○ Varuje vsakodnevno življenje pred zagoni
3 od 5 bolnikov je bilo BREZ zagonov bolezni
v času 4,5 letnega neprekinjenega zdravljenja.^{2,*}

○ Varuje pred novonastalimi lezijami
5-krat manj lezij Gd+T1 v primerjavi z uporabo
placeba po 2 letih. ^{3,4†}

○ Varuje prostornino možganov
Je edino peroralno zdravilo, ki dosledno, zgodaj in
dolgotrajno zmanjšuje izgubo možganskega tkiva.^{5,6}

○ Varuje kvaliteto življenja pred izgubo funkcionalnosti
4 od 5 bolnikov je bilo BREZ napredovanja invalidnosti
v času 4 letnega neprekinjenega zdravljenja.^{5‡}

- **100.000 že zdravljenih bolnikov.⁷**
- **10 let izkušenj glede varnosti zdravila.⁷**
- **1 kapsula, 1x na dan.⁸**

„Spreminjam potek MS.“¹



* Multipla skleroza (MS).

^{*} v primerjavi z 1 od 2 bolnikov, ki so prešli z zdravila interferon beta-1a na zdravilo GILENYA® po 1 letu; ($p<0,001$; eksploratorna analiza podatkov osnovne študije in podaljšanja)

[†] $p<0,001$, sekundarni cilj opazovanja, populacija ITT

[‡] v primerjavi s 7 od 10 bolnikov, ki so prešli s placeba na zdravilo GILENYA po 2 letih ($p=0,012$, sekundarni cilj opazovanja, s 6-mesečnim intervalom potrditev; GILENYA: N=425 in placebo-GILENYA: n=418; podatki iz podaljšanja študije FREEDOMS)

Gd+: lezije vidne po okreplitvi z gadolinijem; ITT: z namenom zdravljenja (angl. intention to treat)

Vse zaščitene blagovne znamke so v lasti posameznih lastnikov.

Literatura

1. Bergvall N, Sifakis N, ChinEfficacy P of fingolimod in pre-treated multiple sclerosis patients with disease activity: pooled analyses of FREEDOMS and FREEDOMS II. P3.174; poster presented at the 66th American Academy of Neurology Annual Meeting, April 26–May 3, 2014, Philadelphia, PA. 2. Montalban X, Barkhof C, Comi G et al. Long-term comparison of fingolimod with interferon beta-1a: results of 4.5-year follow-up from the extension phase 3 TRANSFORMS study. Poster presented at: 28th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; October 10–13, 2012; Lyon, France. Poster P517. 3. Kappos L, Radue E, O'Connor P et al. Impact of Fingolimod Therapy on Magnetic Resonance Imaging Outcomes in Patients With Multiple Sclerosis. Arch Neurol. 2012;69(10):1259–1269. 4. Radue E, O'Connor P, Polman C et al. Impact of Fingolimod Therapy on Magnetic Resonance Imaging Outcomes in Patients With Multiple Sclerosis. Arch Neurol. 2012;69(10):1259–1269. 5. Singer B. Fingolimod for the treatment of relapsing multiple sclerosis. Expert Rev Neurother. 2013;13(6):589–602. 6. De Stefano N, Airas L, Grigoridis N et al. Clinical Relevance of Brain Volume Measures in Multiple Sclerosis. CNS Drugs 2014. Published online 22 January 2014. 7. Podatki so dostopni na lokalnem sedežu družbe in so razpoložljivi na zahtevo. 8. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Gilenya. Datum zadnje revizije besedila 24.07.2014

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevнем neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkinjih.

GILENYA 0,5 mg trde kapsule

Sestava: Ena trda kapsula vsebuje 0,5 mg fingolimoda (v obliki klorida). **Indikacije:** Zdravilo Gilenya je indicirano kot samostojna terapija, ki spreminja potek bolezni pri zelo aktivni recidivno-remitentni multipli sklerozi, za naslednji skupini odraslih bolnikov: • bolnički z zelo aktivno boleznjijo kljub zdravljenju z najmanj enim zdravilom, ki spreminja potek bolezni; Te bolnike je mogoče opredeliti kot tiste, ki se niso odzvali na celoten in ustrezni potek zdravljenja (običajno najmanj eno leto zdravljenja) z najmanj enim zdravilom, ki spreminja potek bolezni. Bolniki morajo imeti vsaj 1 zagon v preteklem letu zdravljenja in vsaj 9 T2-hiperintenzivnih lezij pri kranialnem magnetno resonančnem slikanju (MRS) ali vsaj 1 lezijo, vidno po okreptivi z gadolinijem. "Neodziven bolnik" je lahko opredeljen tudi kot bolnik, pri katerem v primerjavi s predhodnim letom prihaja do zagonov z nespremenjeno ali s povečano pogostostjo oziroma ima ves čas hude zagonne. • bolnički s hitri razvijajočo se hudo recidivno remitentno multipli sklerozi, opredeljeni z dvema ali več zagoni, ki bolnika onesposobijo, in enem letu in z eno ali več lezijami, ki so pri magnetno resonančnem slikanju možganov vidne po okreptivi z gadolinijem, ali znatnim povečanjem površine lezij T2 v primerjavi s predhodnim nedavnim magnetno resonančnim slikanjem. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerek zdravila Gilenya je ena 0,5-milligramska kapsula, ki jo bolnik vseča peroralno enkrat na dan. Zdravilo Gilenya je mogoče jemati s hrano ali brez nje. Enak postopek spremljanja kot ob prvi uvedbi zdravljenja je priporočen v primeru, da je bilo zdravljenje prekinjeno: za 1 dan ali več v prvih 2 tednih zdravljenja; za več kot 7 dni v 3. in 4. tednu zdravljenja; za več kot 2 tedna po prvem mesecu zdravljenja. Če je prekinitev zdravljenja krajsa od zgoraj navedenih, je treba z zdravljenjem nadaljevati z naslednjim odmerkom po načrtovanem razporedru. **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost zdravila Gilenya pri otrocih, starih od 0 do 18 let, še nista bile dokazani. Za posebne skupine bolnikov, prosimo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Kontraindikacije:** Ugotovljen sindrom imunske pomanjkljivosti. Bolniki s povečanim tveganjem za oportunistične okužbe, vključno z bolniki z oslabljenim imunskim odzivom (tudi bolniki, ki v tem času prejemajo imunosupresivna zdravila ali imajo oslabljen imunski odziv zaradi predhodnega zdravljenja). Aktivne hude okužbe, aktivne kronične okužbe (hepatitis, tuberkuloza). Ugotovljena aktivna maligna bolezen z izjemo bolnikov z bazalocelničnim karinomom kože. Huda okvara jetre (Child-Pugh stopnje C). Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomočno snov. **Opozorila/previdnostni ukrepi:** • Uvedba zdravila Gilenya povzroči prehodno znižanje srčne frekvence, lahko pa je povezan tudi z upočasnitvijo atrioventrikularnega prevajanja, kar vključuje tudi posamezna poročila o pojavljanju prehodnega kompletnega atrioventrikularnega bloka, ki spontano izvrne. Srčna frekvencija se začne zniževati v eni uri po prejemu odmerka, njeni zniževanje pa je največje v prvih 6 urah. Ta učinek po odmerjanju traja tudi v naslednjih dneh, ker je običajno manj izražen in običajno v naslednjih tednih oslabi. Ob nadaljevanju zdravljenja se povprečje srčne frekvence v enem mesecu vrne na vrednost blizu izhodišču, vendar se lahko zgoditi, da se pri posameznih bolničnikih srčna frekvencija konča prvega meseca ne vrne na izhodiščno vrednost. Vsem bolnikom je treba pred prejmom prvega odmerka zdravila Gilenya in 6 ur po njeni posneti EKG in izmeriti krvni tlak. Vse bolnike je treba v obdobju teh 6 ur spremljati glede znakov in simptomov bradikardije in jim vsakuro izmeriti krvni tlak in srčno frekvenco. V navedenem 6-urnem obdobju je priporočeno neprekinitno spremljanje EKG (v realnem času). Če pride do simptomov bradikardije po odmerjanju, je treba začeti z ustreznim kliničnim zdravljenjem in bolnika spremljati, dokler simptomi ne izvijetijo. Če bolnik v času spremljanja po prvem odmerku potrebuje farmakološke ukrepe, ga je treba v zdravstveni ustanovi zadržati na spremljanju še preko noči in po prejemu drugega odmerka zdravila Gilenya ponoviti enak postopek spremljanja kot po prvem odmerku. Če srčna frekvencija po 6 urah doseže najnižjo vrednost po prejemu odmerka (kar kaže, da se ni prišlo do največjega farmakodramatičnega učinka na srce), je treba spremljati bolnika podaljšati za najmanj 2 ure in do zvišanja srčne frekvence. Tudi v primeru, da je srčna frekvencija po 6 urah še vedno nižja od 45 utripov na minuto ali posnetek EKG kaže, da je na novi priči do atrioventrikularnega bloka druga ali višje stopnje ali da trajta interval QTc >500 msec, je treba spremljati bolnika podaljšati (najmanj preko noči), dokler ugotovljeno motnje ne izvijetijo. Če kadarkoli pride do atrioventrikularnega bloka tretje stopnje, je prav tako treba podaljšati spremljanje bolnika (najmanj preko noči). Bolniki z atrioventrikularnim blokom druge stopnje Mobitz tipa II ali z atrioventrikularnim blokom višje stopnje, s sindromom bolnega sinusnega vozla ali s sinuatrijalnim blokom, bolniki z anamnese simptomatske bradikardije ali rekurenčne sinkope in bolniki s pomembnimi podaljšanjem intervala QT (z intervalom QTc, ki traja >470 msec pri čenskah oziroma >450 msec pri moških) ne more uporabljati zdravila Gilenya zaradi tveganja za resne motnje srčnega ritma. Bolniki z ugotovljeno ischemično boleznjico srca (kar vključuje tudi angino pektoris), s cerebrovaskularno boleznjijo, z anamnizo miokardnične infarkta, s kongestivnimi srčnimi popuščanjem, z anamnizo zastoja srca, z neucreno hipertenzijo ali s hudo obliko apneje v spanju slabo prenašajo pomembno bradikardijo, nato zato ne uporabljajo zdravila Gilenya. Pri takih bolničnikih lahko pride zdravljenju z zdravilom Gilenya v poštev same v primeru, da pričakovane koristi zdravljenja presegajo potencialna tveganja. Pri tem se je treba pred začetkom zdravljenja posvetovati s kardiologom glede znižanja srčne frekvence. Tudi v primeru, da je srčna frekvencija po 6 urah še vedno nižja od 45 utripov na minuto ali posnetek EKG kaže, da je na novi priči do atrioventrikularnega bloka druga ali višje stopnje ali da trajta interval QTc >500 msec, je treba spremljati bolnika podaljšati (najmanj preko noči), dokler ugotovljeno motnje ne izvijetijo. Če kadarkoli pride do atrioventrikularnega bloka tretje stopnje, je prav tako treba podaljšati spremljanje bolnika (najmanj preko noči). Bolniki z atrioventrikularnim blokom druge stopnje Mobitz tipa II ali z atrioventrikularnim blokom višje stopnje, s sindromom bolnega sinusnega vozla ali s sinuatrijalnim blokom, bolniki z anamnese simptomatske bradikardije ali rekurenčne sinkope in bolniki s pomembnimi podaljšanjem intervala QT (z intervalom QTc, ki traja >470 msec pri čenskah oziroma >450 msec pri moških) ne more uporabljati zdravila Gilenya zaradi tveganja za resne motnje srčnega ritma. Bolniki z ugotovljeno ischemično boleznjico srca (kar vključuje tudi angino pektoris), s cerebrovaskularno boleznjijo, z anamnizo miokardnične infarkta, s kongestivnimi srčnimi popuščanjem, z anamnizo zastoja srca, z neucreno hipertenzijo ali s hudo obliko apneje v spanju slabo prenašajo pomembno bradikardijo, nato zato ne uporabljajo zdravila Gilenya. Pri takih bolničnikih lahko pride zdravljenju z zdravilom Gilenya v poštev same v primeru, da pričakovane koristi zdravljenja presegajo potencialna tveganja. Pri tem se je treba pred začetkom zdravljenja posvetovati s kardiologom glede znižanja srčne frekvence. Tudi v primeru, da je srčna frekvencija po 6 urah še vedno nižja od 45 utripov na minuto ali posnetek EKG kaže, da je na novi priči do atrioventrikularnega bloka druga ali višje stopnje ali da trajta interval QTc >500 msec, je treba spremljati bolnika podaljšati (najmanj preko noči), dokler ugotovljeno motnje ne izvijetijo. Če kadarkoli pride do atrioventrikularnega bloka tretje stopnje, je prav tako treba podaljšati spremljanje bolnika (najmanj preko noči). Bolniki z atrioventrikularnim blokom druge stopnje Mobitz tipa II ali z atrioventrikularnim blokom višje stopnje, s sindromom bolnega sinusnega vozla ali s sinuatrijalnim blokom, bolniki z anamnese simptomatske bradikardije ali rekurenčne sinkope in bolniki s pomembnimi podaljšanjem intervala QT (z intervalom QTc, ki traja >470 msec pri čenskah oziroma >450 msec pri moških) ne more uporabljati zdravila Gilenya zaradi tveganja za resne motnje srčnega ritma. Bolniki z ugotovljeno ischemično boleznjico srca (kar vključuje tudi angino pektoris), s cerebrovaskularno boleznjijo, z anamnizo miokardnične infarkta, s kongestivnimi srčnimi popuščanjem, z anamnizo zastoja srca, z neucreno hipertenzijo ali s hudo obliko apneje v spanju slabo prenašajo pomembno bradikardijo, nato zato ne uporabljajo zdravila Gilenya. Pri takih bolničnikih lahko pride zdravljenju z zdravilom Gilenya v poštev same v primeru, da pričakovane koristi zdravljenja presegajo potencialna tveganja. Pri tem se je treba pred začetkom zdravljenja posvetovati s kardiologom glede znižanja srčne frekvence. Tudi v primeru, da je srčna frekvencija po 6 urah še vedno nižja od 45 utripov na minuto ali posnetek EKG kaže, da je na novi priči do atrioventrikularnega bloka druga ali višje stopnje ali da trajta interval QTc >500 msec, je treba spremljati bolnika podaljšati (najmanj preko noči), dokler ugotovljeno motnje ne izvijetijo. Če kadarkoli pride do atrioventrikularnega bloka tretje stopnje, je prav tako treba podaljšati spremljanje bolnika (najmanj preko noči). Bolniki z atrioventrikularnim blokom druge stopnje Mobitz tipa II ali z atrioventrikularnim blokom višje stopnje, s sindromom bolnega sinusnega vozla ali s sinuatrijalnim blokom, bolniki z anamnese simptomatske bradikardije ali rekurenčne sinkope in bolniki s pomembnimi podaljšanjem intervala QT (z intervalom QTc, ki traja >470 msec pri čenskah oziroma >450 msec pri moških) ne more uporabljati zdravila Gilenya zaradi tveganja za resne motnje srčnega ritma. Bolniki z ugotovljeno ischemično boleznjico srca (kar vključuje tudi angino pektoris), s cerebrovaskularno boleznjijo, z anamnizo miokardnične infarkta, s kongestivnimi srčnimi popuščanjem, z anamnizo zastoja srca, z neucreno hipertenzijo ali s hudo obliko apneje v spanju slabo prenašajo pomembno bradikardijo, nato zato ne uporabljajo zdravila Gilenya. Pri takih bolničnikih lahko pride zdravljenju z zdravilom Gilenya v poštev same v primeru, da pričakovane koristi zdravljenja presegajo potencialna tveganja. Pri tem se je treba pred začetkom zdravljenja posvetovati s kardiologom glede znižanja srčne frekvence. Tudi v primeru, da je srčna frekvencija po 6 urah še vedno nižja od 45 utripov na minuto ali posnetek EKG kaže, da je na novi priči do atrioventrikularnega bloka druga ali višje stopnje ali da trajta interval QTc >500 msec, je treba spremljati bolnika podaljšati (najmanj preko noči), dokler ugotovljeno motnje ne izvijetijo. Če kadarkoli pride do atrioventrikularnega bloka tretje stopnje, je prav tako treba podaljšati spremljanje bolnika (najmanj preko noči). Bolniki z atrioventrikularnim blokom druge stopnje Mobitz tipa II ali z atrioventrikularnim blokom višje stopnje, s sindromom bolnega sinusnega vozla ali s sinuatrijalnim blokom, bolniki z anamnese simptomatske bradikardije ali rekurenčne sinkope in bolniki s pomembnimi podaljšanjem intervala QT (z intervalom QTc, ki traja >470 msec pri čenskah oziroma >450 msec pri moških) ne more uporabljati zdravila Gilenya zaradi tveganja za resne motnje srčnega ritma. Bolniki z ugotovljeno ischemično boleznjico srca (kar vključuje tudi angino pektoris), s cerebrovaskularno boleznjijo, z anamnizo miokardnične infarkta, s kongestivnimi srčnimi popuščanjem, z anamnizo zastoja srca, z neucreno hipertenzijo ali s hudo obliko apneje v spanju slabo prenašajo pomembno bradikardijo, nato zato ne uporabljajo zdravila Gilenya. Pri takih bolničnikih lahko pride zdravljenju z zdravilom Gilenya v poštev same v primeru, da pričakovane koristi zdravljenja presegajo potencialna tveganja. Pri tem se je treba pred začetkom zdravljenja posvetovati s kardiologom glede znižanja srčne frekvence. Tudi v primeru, da je srčna frekvencija po 6 urah še vedno nižja od 45 utripov na minuto ali posnetek EKG kaže, da je na novi priči do atrioventrikularnega bloka druga ali višje stopnje ali da trajta interval QTc >500 msec, je treba spremljati bolnika podaljšati (najmanj preko noči), dokler ugotovljeno motnje ne izvijetijo. Če kadarkoli pride do atrioventrikularnega bloka tretje stopnje, je prav tako treba podaljšati spremljanje bolnika (najmanj preko noči). Bolniki z atrioventrikularnim blokom druge stopnje Mobitz tipa II ali z atrioventrikularnim blokom višje stopnje, s sindromom bolnega sinusnega vozla ali s sinuatrijalnim blokom, bolniki z anamnese simptomatske bradikardije ali rekurenčne sinkope in bolniki s pomembnimi podaljšanjem intervala QT (z intervalom QTc, ki traja >470 msec pri čenskah oziroma >450 msec pri moških) ne more uporabljati zdravila Gilenya zaradi tveganja za resne motnje srčnega ritma. Bolniki z ugotovljeno ischemično boleznjico srca (kar vključuje tudi angino pektoris), s cerebrovaskularno boleznjijo, z anamnizo miokardnične infarkta, s kongestivnimi srčnimi popuščanjem, z anamnizo zastoja srca, z neucreno hipertenzijo ali s hudo obliko apneje v spanju slabo prenašajo pomembno bradikardijo, nato zato ne uporabljajo zdravila Gilenya. Pri takih bolničnikih lahko pride zdravljenju z zdravilom Gilenya v poštev same v primeru, da pričakovane koristi zdravljenja presegajo potencialna tveganja. Pri tem se je treba pred začetkom zdravljenja posvetovati s kardiologom glede znižanja srčne frekvence. Tudi v primeru, da je srčna frekvencija po 6 urah še vedno nižja od 45 utripov na minuto ali posnetek EKG kaže, da je na novi priči do atrioventrikularnega bloka druga ali višje stopnje ali da trajta interval QTc >500 msec, je treba spremljati bolnika podaljšati (najmanj preko noči), dokler ugotovljeno motnje ne izvijetijo. Če kadarkoli pride do atrioventrikularnega bloka tretje stopnje, je prav tako treba podaljšati spremljanje bolnika (najmanj preko noči). Bolniki z atrioventrikularnim blokom druge stopnje Mobitz tipa II ali z atrioventrikularnim blokom višje stopnje, s sindromom bolnega sinusnega vozla ali s sinuatrijalnim blokom, bolniki z anamnese simptomatske bradikardije ali rekurenčne sinkope in bolniki s pomembnimi podaljšanjem intervala QT (z intervalom QTc, ki traja >470 msec pri čenskah oziroma >450 msec pri moških) ne more uporabljati zdravila Gilenya zaradi tveganja za resne motnje srčnega ritma. Bolniki z ugotovljeno ischemično boleznjico srca (kar vključuje tudi angino pektoris), s cerebrovaskularno boleznjijo, z anamnizo miokardnične infarkta, s kongestivnimi srčnimi popuščanjem, z anamnizo zastoja srca, z neucreno hipertenzijo ali s hudo obliko apneje v spanju slabo prenašajo pomembno bradikardijo, nato zato ne uporabljajo zdravila Gilenya. Pri takih bolničnikih lahko pride zdravljenju z zdravilom Gilenya v poštev same v primeru, da pričakovane koristi zdravljenja presegajo potencialna tveganja. Pri tem se je treba pred začetkom zdravljenja posvetovati s kardiologom glede znižanja srčne frekvence. Tudi v primeru, da je srčna frekvencija po 6 urah še vedno nižja od 45 utripov na minuto ali posnetek EKG kaže, da je na novi priči do atrioventrikularnega bloka druga ali višje stopnje ali da trajta interval QTc >500 msec, je treba spremljati bolnika podaljšati (najmanj preko noči), dokler ugotovljeno motnje ne izvijetijo. Če kadarkoli pride do atrioventrikularnega bloka tretje stopnje, je prav tako treba podaljšati spremljanje bolnika (najmanj preko noči). Bolniki z atrioventrikularnim blokom druge stopnje Mobitz tipa II ali z atrioventrikularnim blokom višje stopnje, s sindromom bolnega sinusnega vozla ali s sinuatrijalnim blokom, bolniki z anamnese simptomatske bradikardije ali rekurenčne sinkope in bolniki s pomembnimi podaljšanjem intervala QT (z intervalom QTc, ki traja >470 msec pri čenskah oziroma >450 msec pri moških) ne more uporabljati zdravila Gilenya zaradi tveganja za resne motnje srčnega ritma. Bolniki z ugotovljeno ischemično boleznjico srca (kar vključuje tudi angino pektoris), s cerebrovaskularno boleznjijo, z anamnizo miokardnične infarkta, s kongestivnimi srčnimi popuščanjem, z anamnizo zastoja srca, z neucreno hipertenzijo ali s hudo obliko apneje v spanju slabo prenašajo pomembno bradikardijo, nato zato ne uporabljajo zdravila Gilenya. Pri takih bolničnikih lahko pride zdravljenju z zdravilom Gilenya v poštev same v primeru, da pričakovane koristi zdravljenja presegajo potencialna tveganja. Pri tem se je treba pred začetkom zdravljenja posvetovati s kardiologom glede znižanja srčne frekvence. Tudi v primeru, da je srčna frekvencija po 6 urah še vedno nižja od 45 utripov na minuto ali posnetek EKG kaže, da je na novi priči do atrioventrikularnega bloka druga ali višje stopnje ali da trajta interval QTc >500 msec, je treba spremljati bolnika podaljšati (najmanj preko noči), dokler ugotovljeno motnje ne izvijetijo. Če kadarkoli pride do atrioventrikularnega bloka tretje stopnje, je prav tako treba podaljšati spremljanje bolnika (najmanj preko noči). Bolniki z atrioventrikularnim blokom druge stopnje Mobitz tipa II ali z atrioventrikularnim blokom višje stopnje, s sindromom bolnega sinusnega vozla ali s sinuatrijalnim blokom, bolniki z anamnese simptomatske bradikardije ali rekurenčne sinkope in bolniki s pomembnimi podaljšanjem intervala QT (z intervalom QTc, ki traja >470 msec pri čenskah oziroma >450 msec pri moških) ne more uporabljati zdravila Gilenya zaradi tveganja za resne motnje srčnega ritma. Bolniki z ugotovljeno ischemično boleznjico srca (kar vključuje tudi angino pektoris), s cerebrovaskularno boleznjijo, z anamnizo miokardnične infarkta, s kongestivnimi srčnimi popuščanjem, z anamnizo zastoja srca, z neucreno hipertenzijo ali s hudo obliko apneje v spanju slabo prenašajo pomembno bradikardijo, nato zato ne uporabljajo zdravila Gilenya. Pri takih bolničnikih lahko pride zdravljenju z zdravilom Gilenya v poštev same v primeru, da pričakovane koristi zdravljenja presegajo potencialna tveganja. Pri tem se je treba pred začetkom zdravljenja posvetovati s kardiologom glede znižanja srčne frekvence. Tudi v primeru, da je srčna frekvencija po 6 urah še vedno nižja od 45 utripov na minuto ali posnetek EKG kaže, da je na novi priči do atrioventrikularnega bloka druga ali višje stopnje ali da trajta interval QTc >500 msec, je treba spremljati bolnika podaljšati (najmanj preko noči), dokler ugotovljeno motnje ne izvijetijo. Če kadarkoli pride do atrioventrikularnega bloka tretje stopnje, je prav tako treba podaljšati spremljanje bolnika (najmanj preko noči). Bolniki z atrioventrikularnim blokom druge stopnje Mobitz tipa II ali z atrioventrikularnim blokom višje stopnje, s sindromom bolnega sinusnega vozla ali s sinuatrijalnim blokom, bolniki z anamnese simptomatske bradikardije ali rekurenčne sinkope in bolniki s pomembnimi podaljšanjem intervala QT (z intervalom QTc, ki traja >470 msec pri čenskah oziroma >450 msec pri moških) ne more uporabljati zdravila Gilenya zaradi tveganja za resne motnje srčnega ritma. Bolniki z ugotovljeno ischemično boleznjico srca (kar vključuje tudi angino pektoris), s cerebrovaskularno boleznjijo, z anamnizo miokardnične infarkta, s kongestivnimi srčnimi popuščanjem, z anamnizo zastoja srca, z neucreno hipertenzijo ali s hudo obliko apneje v spanju slabo prenašajo pomembno bradikardijo, nato zato ne uporabljajo zdravila Gilenya. Pri takih bolničnikih lahko pride zdravljenju z zdravilom Gilenya v poštev same v primeru, da pričakovane koristi zdravljenja presegajo potencialna tveganja. Pri tem se je treba pred začetkom zdravljenja posvetovati s kardiologom glede znižanja srčne frekvence. Tudi v primeru, da je srčna frekvencija po 6 urah še vedno nižja od 45 utripov na minuto ali posnetek EKG kaže, da je na novi priči do atrioventrikularnega bloka druga ali višje stopnje ali da trajta interval QTc >500 msec, je treba spremljati bolnika podaljšati (najmanj preko noči), dokler ugotovljeno motnje ne izvijetijo. Če kadarkoli pride do atrioventrikularnega bloka tretje stopnje, je prav tako treba podaljšati spremljanje bolnika (najmanj preko noči). Bolniki z atrioventrikularnim blokom druge stopnje Mobitz tipa II ali z atrioventrikularnim blokom višje stopnje, s sindromom bolnega sinusnega vozla ali s sinuatrijalnim blokom, bolniki z anamnese simptomatske bradikardije ali rekurenčne sinkope in bolniki s pomembnimi podaljšanjem intervala QT (z intervalom QTc, ki traja >470 msec pri čenskah oziroma >450 msec pri moških) ne more uporabljati zdravila Gilenya zaradi tveganja za resne motnje srčnega ritma. Bolniki z ugotovljeno ischemično boleznjico srca (kar vključuje tudi angino pektoris), s cerebrovaskularno boleznjijo, z anamnizo miokardnične infarkta, s kongestivnimi srčnimi popuščanjem, z anamnizo zastoja srca, z neucreno hipertenzijo ali s hudo obliko apneje v spanju slabo prenašajo pomembno bradikardijo, nato zato ne uporabljajo zdravila Gilenya. Pri takih bolničnikih lahko pride zdravljenju z zdravilom Gilenya v poštev same v primeru, da pričakovane koristi zdravljenja presegajo potencialna tveganja. Pri tem se je treba pred začetkom zdravljenja posvetovati s kardiologom glede znižanja srčne frekvence. Tudi v primeru, da je srčna frekvencija po 6 urah še vedno nižja od 45 utripov na minuto ali posnetek EKG kaže, da je na novi priči do atrioventrikularnega bloka druga ali višje stopnje ali da trajta interval QTc >500 msec, je treba spremljati bolnika podaljšati (najmanj preko noči), dokler ugotovljeno motnje ne izvijetijo. Če kadarkoli pride do atrioventrikularnega bloka tretje stopnje, je prav tako treba podaljšati spremljanje bolnika (najmanj preko noči). Bolniki z atrioventrikularnim blokom druge stopnje Mobitz tipa II ali z atrioventrikularnim blokom višje stopnje, s sindromom bolnega sinusnega vozla ali s sinuatrijalnim blokom, bolniki z anamnese simptomatske bradikardije ali rekurenčne sinkope in bolniki s pomembnimi podaljšanjem intervala QT (z intervalom QTc, ki traja >470 msec pri čenskah oziroma >450 msec pri moških) ne more uporabljati zdravila Gilenya zaradi tveganja za resne motnje srčnega ritma. Bolniki z ugotovljeno ischemično boleznjico srca (kar vključuje tudi angino pektoris), s cerebrovaskularno boleznjijo, z anamnizo miokardnične infarkta, s kongestivnimi srčnimi popuščanjem, z anamnizo zastoja srca, z neucreno hipertenzijo ali s hudo obliko apneje v spanju slabo prenašajo pomembno bradikardijo, nato zato ne uporabljajo zdravila Gilenya. Pri takih bolničnikih lahko pride zdravljenju z zdravilom Gilenya v poštev same v primeru, da pričakovane koristi zdravljenja presegajo potencialna tveganja. Pri tem se je treba pred začetkom zdravljenja posvetovati s kardiologom glede znižanja srčne frekvence. Tudi v primeru, da je srčna frekvencija po 6 urah še vedno nižja od 45 utripov na minuto ali posnetek EKG kaže, da je na novi priči do atrioventrikularnega bloka druga ali višje stopnje ali da trajta interval QTc >500 msec, je treba spremljati bolnika podaljšati (najmanj preko noči), dokler ugotovljeno motnje ne izvijetijo. Če kadarkoli pride do atrioventrikularnega bloka tretje stopnje, je prav tako treba podaljšati spremljanje bolnika (najmanj preko noči). Bolniki z atrioventrikularnim blokom druge stopnje Mobitz tipa II ali z atrioventrikularnim blokom višje stopnje, s sindromom bolnega sinusnega vozla ali s sinuatrijalnim blokom, bolniki z anamnese simptomatske bradikardije ali rekurenčne sinkope in bolniki s pomembnimi podaljšanjem intervala QT (z intervalom QTc, ki traja >470 msec pri čenskah oziroma >450 msec pri moških) ne more uporabljati zdravila Gilenya zaradi tveganja za resne motnje srčnega ritma. Bolniki z ugotovljeno ischemično boleznjico srca (kar vključuje tudi angino pektoris), s cerebrovaskularno boleznjijo, z anamnizo miokardnične infarkta, s kongestivnimi srčnimi popuščanjem, z anamnizo zastoja srca, z neucreno hipertenzijo ali s hudo obliko apneje v spanju slabo prenašajo pomembno bradikardijo, nato zato ne uporabljajo zdravila Gilenya. Pri takih bolničnikih lahko pride zdravljenju z zdravilom Gilenya v poštev same v primeru, da pričakovane koristi zdravljenja presegajo potencialna tveganja. Pri tem se je treba pred začetkom zdravljenja posvetovati s kardiologom glede znižanja srčne frekvence. Tudi v primeru, da je srčna frekvencija po 6 urah še vedno nižja od 45 utripov na minuto ali posnetek EKG kaže, da je na novi priči do atrioventrikularnega bloka druga ali višje stopnje ali da trajta interval QTc >500 msec, je treba spremljati bolnika podaljšati (najmanj preko noči), dokler ugotovljeno motnje ne izvijetijo. Če kadarkoli pride do atrioventrikularnega bloka tretje stopnje, je prav tako treba podaljšati spremljanje bolnika (najmanj preko noči). Bolniki z atrioventrikularnim blokom druge stopnje Mobitz tipa II ali z atrioventrikularnim blokom višje stopnje, s sindromom bolnega sinusnega vozla ali s sinuatrijalnim blokom, bolniki z anamnese simptomatske bradikardije ali rekurenčne sinkope in bolniki s pomembnimi podaljšanjem intervala QT (z intervalom QTc, ki traja >470 msec pri čenskah oziroma >450 msec pri moških) ne more uporabljati zdravila Gilenya zaradi tveganja za resne motnje srčnega ritma. Bolniki z ugotovljeno ischemično boleznjico srca (kar vključuje tudi angino pektoris), s cerebrovaskularno boleznjijo, z anamnizo miokardnične infarkta, s kongestivnimi srčnimi popuščanjem, z anamnizo zastoja srca, z neucreno hipertenzijo ali s hudo obliko apneje v spanju slabo prenašajo pomembno bradikardijo, nato zato ne uporabljajo zdravila Gilenya. Pri takih bolničnikih lahko pride zdravljenju z zdravilom Gilenya v poštev same v primeru, da pričakovane koristi zdravljenja presegajo potencialna tveganja. Pri tem se je treba pred začetkom zdravljenja posvetovati s kardiologom glede znižanja srčne frekvence. Tudi v primeru, da je srčna frekvencija po 6 urah še vedno nižja od 45 utripov na minuto ali posnetek EKG kaže, da je na novi priči do atrioventrikularnega bloka druga ali višje stopnje ali da trajta interval QTc >500 msec, je treba spremljati bolnika podaljšati (najmanj preko noči), dokler ugotovljeno motnje ne izvijetijo. Če kadarkoli pride do atrioventrikularnega bloka tretje stopnje, je prav tako treba podaljšati spremljanje bolnika (najmanj preko noči). Bolniki z atrioventrikularnim blokom druge stopnje Mobitz tipa II ali z atrioventrikularnim blokom višje stopnje, s sindromom bolnega sinusnega vozla ali s sinuatrijalnim blokom, bolniki z anamnese simptomatske bradikardije ali rekurenčne sinkope in bolniki s pomembnimi podaljšanjem intervala QT (z intervalom QTc, ki traja >470 msec pri čenskah oziroma >450 msec pri moških) ne more uporabljati zdravila Gilenya zaradi tveganja za resne motnje srčnega ritma. Bolniki z ugotovljeno ischemično boleznjico srca (kar vključuje tudi angino pektoris), s cerebrovaskularno boleznjijo, z anamnizo miokardnične infarkta, s kongestivnimi srčnimi popuščanjem, z anamnizo zastoja srca, z neucreno hipertenzijo ali s hudo obliko apneje v spanju slabo prenašajo pomembno bradikardijo, nato zato ne uporabljajo zdravila Gilenya. Pri takih bolničnikih lahko pride zdravljenju z zdravilom Gilenya v poštev same v primeru, da pričakovane koristi zdravljenja presegajo potencialna tveganja. Pri tem se je treba pred začetkom zdravljenja posvetovati s kardiologom glede znižanja srčne frekvence. Tudi v primeru, da je srčna frekvencija po 6 urah še vedno nižja od 45 utripov na minuto ali posnetek EKG kaže, da je na novi priči do atrioventrikularnega bloka druga ali višje stopnje ali da trajta interval QTc >500 msec, je treba spremljati bolnika podaljšati (najmanj preko noči), dokler ugotovljeno motnje ne izvijetijo. Če kadarkoli pride do atrioventrikularnega bloka tretje stopnje, je prav tako treba podaljšati spremljanje bolnika (najmanj preko noči). Bolniki z atrioventrikularnim blokom druge stopnje Mobitz tipa II ali z atrioventrikularnim blokom višje stopnje, s sindromom bolnega sinusnega vozla ali s sinuatrijalnim blokom, bolniki z anamnese simptomatske bradikardije ali rekurenčne sinkope in bolniki s pomembn



OB NEZMOŽNOSTI
SOČASNEGA ZDRAVLJENJA

MONOTERAPIJA JE IZBIRA¹

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

Samo za strokovno javnost.

IME ZDRAVILA: RoActemra 200 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje. **KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA:** En ml koncentrata vsebuje 20 mg tocilizumaba. Ena viala vsebuje 80 mg tocilizumaba v 4 ml ali 200 mg tocilizumaba v 10 ml ali 400 mg tocilizumaba v 20 ml. **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Zdravilo RoActemra je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za zdravljenje: hudega, aktivnega in naprednjepočega revmatoidnega artritisa (RA) pri odraslih, ki se predhodno niso zdravili z metotreksatom; zmerno do hude aktivnega revmatoidnega artritisa (RA) pri odraslih bolnikih, ki se niso zadostno odzvali na predhodno zdravljenje z enim ali več imunomodulirajočimi antrevmatičnimi zdravili ali zavralci tumorje nekrotizirajočega faktora (TNF) ali takšnega zdravljenja niso prenašali. Pri bolnikih, ki metotreksata ne prenašajo ali zanje nadaljnje zdravljenje z metotreksatom niso primerno, se lahko zdravilo RoActemra uporablja v monoterapiji. Zdravilo RoActemra v kombinaciji z metotreksatom zmanjša hitrost napredovanja okvar sklepov, ki jih spremjamajo z rentgenskim slikanjem, in izboljša funkcijo krovniške zmožnosti. Zdravilo RoActemra je indicirano za zdravljenje aktivnega sistemačnega juvenilnega idopatotskega artritisa (SJIA) pri bolniških star 2 leti ali več, ki se niso zadostno odzvali na predhodno zdravljenje z nesteroidnimi protivnetrnimi zdravili ali sistemskimi kortikosteroidi. Zdravilo RoActemra se lahko daje v monoterapiji (če bolniški metotreksata ne prenašajo ali zdravljenje z njim ni primerno) ali v kombinaciji z metotreksatom. Zdravilo RoActemra je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za zdravljenje juvenilnega idopatotskega poliartritsa (pJIA); s pozitivnim ali negativnim revmatoidnim faktorjem in razširjenim oligoartritmom pri bolniških star 2 let ali več, ki se niso zadostno odzvali na predhodno zdravljenje z metotreksatom. Zdravilo RoActemra se lahko daje v monoterapiji, če bolniški metotreksata ne prenašajo ali zanje nadaljnje zdravljenje z metotreksatom ni primerno.

vec, krise niso zaznali do 1000 var na presejšnji dobi. Zdravilo RoActemra se lahko daje v metotreksatih, če bolnik nima težav s metotreksatom. Zdravilo RoActemra se lahko daje v metotreksatih, če bolnik nima težav s metotreksatom. Nekaj pacientov pa je preseglo do 1500 var na presejšnji dobi. Zdravilo RoActemra se lahko daje v metotreksatih, če bolnik nima težav s metotreksatom. Odmerjanje in NACIN UPORABE: Zdravljenje mora vpletati zdravnik, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem RA, sJLA ali polikartilarnega juvenilnega idiopatiskoga polaritritis (pJRA). Bolnički z RAI: Priporočeno odmerjanje je 8 mg/kg telesne masne enkrat na 4 tedne. Za posameznike, ki tehtajo več kot 100 kg, odmerki, ki presegajo 800 mg na infuziji, niso priporočeni. V kliničnih studijah niso ocenili odmerkov, večjih od 1,2 g. Prilagodljivo odmerka ali prekinitev zdravljenja je priporočljivo zaradi nenormalnih laboratorijskih vrednosti, jetrnih encimov, nevrotroficev in trombotičev. Bolnički s sJLA: Priporočeno odmerjanje za bolnike, starejše od 2 let, je 8 mg/kg telesne masne enkrat na 2 tedna pri bolničkih, ki tehtajo manj kot 30 kg. Odmerke je treba izračunati glede na bolničko telesno maso pred vsakim dajanjem. V primeru nenormalnih laboratorijskih vrednosti je pri bolničkih s sJLA priporočljivo uporabo tocilizumaba prekiniti. Bolnički s pJRA: Priporočeno odmerjanje za bolnike, starejše od 2 let, je 8 mg/kg telesne masne enkrat na 4 tedne pri bolničkih, ki tehtajo manj kot 30 kg ali več, in 10 mg/kg enkrat na 4 tedne pri bolničkih, ki tehtajo manj kot 30 kg. Odmerke je treba izračunati glede na bolničko telesno maso pred vsakim dajanjem. V primeru nenormalnih laboratorijskih vrednosti je pri bolničkih s sJLA priporočljivo uporabo tocilizumaba prekiniti. Odmerka ni treba podaljšati bolničnik, starim 65 let ali več, ter bolničnik z blago okvaro ledvic. Uporaba zdravila RoActemra ni raziskana pri bolničkih s pJRA. Pri bolničkih z zmeno do hudo okvaro ledvic ali pri bolničkih z okvaro jeter. Po razredčenju je treba zdravilo RoActemra dati v 1-urni intravenski infuziji. Zdravilo RoActemra je treba razredčiti na končni volumen 100 ml (bolnički z RA in sJLA z 30 kg) oz. 50 ml (bolnički s sJLA < 30 kg) s sterilno, aprirogeno 0,9% (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje upoštevajc aseptičen postopek. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomozno snov. Aktivne, hude okužbe. **POSEBNA OPOROZILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Okužbe: Pri bolničkih, ki so prejeli imunosupresivna zdravila so poročali o resnih v ūvsi smrtnih okužb. Zdravljene z zdravilom RoActemra ne smete uvesti pri bolničkih z aktivnimi okužbami. Ce se pojavi resni okužba, je treba uporabiti zdravilo RoActemra prekiniti, dokler okužba ni obvladana. Zdravnik mora biti previdni na dolgotrajno delovanje zdravila RoActemra pri bolničkih z anamnezom ponavljajočih se ali kroničnih okužb, ki lahko povečajo nagnost k okužbam. Med zdravljenjem zmernega do hudega RAI, sJLA ali pJRA z biološkimi zdravili je treba namenti pozornost pravčasnemu odkrivanju resnih okužb, kajti znaki in simptomi akutnega vnetja se zaradi zavre reakcije akutne fazе lahko zmanjšajo. **Tuberkuloza:** Kot velja za druga bioaktivna zdravila tudi zdravilo RoActemra presejšnjo pregledati glede latente tuberkuloze. **Reaktivacija virusov:** V zvezi z biološkim zdravljenjem revmatoidnega artritisma so poročali o reaktivaciji virusov (npr. virusa hepatitisa B). Bolnički, ki so bili na presejšnjem testu za hepatitis pozitivni, niso bili vključeni v klinična preskušanja s tocilizumabom. **Zapleti divertikulitisa:** Pri bolničkih z anamnezou razjede v prebavilih ali divertikulitisa morate zdravilo RoActemra uporabljati previdno. Bolnički s simptom, ki lahko nakazujejo zaplete divertikulitisa (npr. z bolečinami v trebuhi, krvavitvo in/ali nepojasnjeno spremembijo razpoloreditve iztrebljanja in zvišano telesno temperaturo), je treba takoj pregledati, da bi zgodaj odkrili divertikulitis, ki ga lahko spreminja perforacija v prebavilih. **Preobčutljivostne reakcije:** Opisane so bile hude preobčutljivostne reakcije, povezane z infundiranjem zdravila RoActemra. Tovrstne reakcije so lahko hujše in morebiti tudi smrtni, pri katerih so se preobčutljivosti reakcije pojavile med predhodnimi infundiranci, tudi če so le-te prejeli premedikacijo s steroidi in antihistaminiki. Med zdravljenjem z zdravilom RoActemra mora biti na voljo ustrezno zdravljenje za takojšnjo uporabo v primeru anafylaktične reakcije. Če pride do anafylaktične ali druge le-te preobčutljivostne oziroma z infundiranjem povezane reakcije, je treba dajanje zdravila RoActemra nemudoma prekiniti in uporabiti zdravilo RoActemra trajno ukiniti. **Aktivna bolezen jeter in okvara jeter:** Zdravljene zdravilom RoActemra lahko spreminja zvišanje jetrnih transaminaz, zlasti če se uporablja z metotreksatom, zato morate biti pri odločanju za uporabo zdravila RoActemra pri bolničkih z aktivno bolezenj ter jeter ali okvaro jeter.

previdi ALT izhodišči jenih transmaz. Vrednost je potreben, če razmišljamo o uvedbi RoActemra pri bolnikih, ki imajo ALT ali AST zvišano na ZMN. Zdravstveno je primerno raziskati pri bolnikih, ki so v prvih 6 mesecih zdravljenja kontrolirani na 4 do 8 tednov, poenotje na 15-45kratno ZMN. Tdovrševanje ni priporočljivo pri bolnikih, pri katerih je stanje kontroliранo na 3 do 12 tednov. V primeru zvišanja ALT ali AST na 3- do 12kratno ZMN, ki je potrjen s ponovnim testiranjem, je treba zdravljenje z zdravilom RoActemra prekiniti. Pri bolnikih s sJA je treba kontrolirovati vrednost ALT in AST v dnevu pred drugim zdravilom RoActemra, zdravljenju ni priporočljivo.

uvestiti pri bolničniku s absolutnim stevilkom nefrotrifile (ACE), ki je manjše od 2×10^7 l/L. Previdnost je potrebna, če razmisljate o uvedbi zdravila RoActemra pri bolničniku z majhnimi trombotičnimi okužbami. Huda neverjetnost je lahko povezana z povečanjem tveganjem za hude okužbe, čeprav so v kliničnih preskušanjih z zdravilom RoActemra ni bilo jasne povezave z zmanjšanjem stevila nefrotrifil ter pojavnjem hudi okužb. Nefrotrifile lahko trombotične morate pri bolničniku z RA kontrollirati od 4 do 8 tednov po začetku zdravljenja, pozneje pa v skladu s standardno klinično praksjo. Pri bolničniku s sija, pJRA in RA je treba meritev lipidov opaziti od 4 do 8 tednov po uvedbi zdravljenja. **Nevrološke motnje:** Zdravilom morajo uporabljati pri bolničnikih s sija, pJRA in RA.

biti pozorni na simptome, ki bi lahko pomenili novonastalo centralno demielinizacijsko motrilo. Trenutno ni znano, kolikšna je možnost centralne demielinizacije med uporabo zdravila RoActerna. **Malignom:** Bolniki z RA imajo večje tveganje za malignome. Immunodulatorja zdravila lahko povečujejo tveganje za malignome.

Cepipina: Med zdravljenjem z zdravilom RoActerna ne smete uporabljati živil in živih oslabljenih cepliv, ker so kliničarji v RoActerni in metotreksatu, razen učinkovit odziv na 23-veljavno prenemoknovo polisaharidni cepipu in celijski s tetanusskimi toksoidmi. Ta je bil primerljiv odziv pri bolnikih, ki so prejimali samo metotreksat. Pripovedočje jo, da se vsi bolniki, saj posebno bolniki s SJIA in PLA, cepijo v skladu z veljavnimi smernicami za cepljanje pred začetkom zdravljenja z zdravilom RoActerna. **Srčno-žilno tveganje:** Bolniki z RA imajo večje tveganje za srčno-žilne bolezni, zato mora njihova običajna obravnava vključevati obvladovanje dejavnika.

Kombinacija z zavarilci TNF: Ni izkušenj z uporabo zdravila RoActerna z zavarilci TNF ali drugimi biološkimi zdravili za revmatoidni artritis. SJIA ali PLA, Zdravila RoActerna ni priporočljivo uporabljati z drugimi biološkimi zdravili. **Natrij:** To zdravilo vsebuje 26,55 mg natrija na načepje odmerke 1,200 mg. To morajo upoštevati bolniki, ki potrebujejo prehrano z nadzorovanim vnosom natrija. Odmerki tega zdravila, manjki z 1,025 mg, vsebujejo manj kot 23 mg natrija, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

Bolniki s SJIA: Síndrom aktivacije makrofagov je resna, živilskomu ogorčajoča bolezen, ki se lahko razvije pri bolnikih s SJIA. V kliničnih studijah tozilumizabum je rezultiralo zmanjšanjem aktivacije makrofagov nino poučevali. **MEDSEBOJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLINE INTERAKCIJA:** Studije medsebojnega delovanja so izvedene pri bolnikih z revmatoidnim artritism, ki so koncentrirani simvastatinom in teden po enkratnem odmerku tozilumizabuma z 57 % in dosegle podobno ali malo višje koncentracije od teh, ki so jih izmerili pri zdravilih. Bolnike zrevmatizeno z zdravili, ki ne presnavljajo SYP450, 3A4, 1A2 ali 2C9/por. atorvastatin, zavarilci kalciumpiščkov, fenitoin, ciklosporin ali heparin zdrožljivi.

Ijuden bohanjke, zavoreljene z zavorilki, ki se presvajajo s CYP450 5A4, 1A2 ali ZL9 (npr. atorvastatin), zavirati kalcijev kanalček, teomlin, varfarin, teniprokuron, tenotren, ciklosporin ali benzodiazepini, morato pa vsebujejo prenenanji dajanje zotocizumbala nadzorovati, ker utegnjejo za hranevanje terapevtskega potrebovati odmerke. Glede na dolg eliminacijski razpolovni čas zotocizumba lahko njegov učinek na aktivnost encimata CYP450 trajá več tednov po koncu zdravljenja. **NEŽELENI UČINKI:** Pri bolnikih z RA: Zelo pogosti: okužbe zgornjih dihal, hipercolesterolemija. Pogosti: flegmona, pljuvinica, oralni herpes simplex, herpes zoster.

bolečina v trebuhi, razjeda v ustih, gastritis, izpuščaj, srbenje, urticaria, glavobol, omotica, zvišanje jetrnih transaminaz, zvečanje telesne mase, zvišanje celotnega bilirubina, hipertenzija, levkopenija, nevropatična, periferini edem, preobčutljivostne reakcije, konjunktivitis, kaselj, dispejsja. Obačnsi: divertikulitis, vnetje ustne sluznice, razjeda v želodcu, hipertrigliceridemija, nefrolitizem, hipotiroizem. Pri bolnikih z SJLJ: peritonitis, ožarjavačnost.

te zgornjih dihal, nazofaringitis, zmanjšanje števila nevtronilcev. Pogosti: te: okužbe zgornjih dihal, nazofaringitis, glavobol. Pogosti: navzea, dia-

REZIM IZDJE: ZZ IMETNI DOVOLJENA ZA PROMET: Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Velika Britanija
02/14, INFORMACIJA PREDSTAVI JENFA: Januar 2015.

FARMA *pro*

Spletno izobraževanje
za farmacevtske strokovne
delavce v lekarni.

Nov način
pridobivanja
strokovnega znanja.

Dostopnost
24 ur na dan,
7 dni v tednu (24/7).

Možnost uporabe tudi
na pametnem telefonu
ali tabličnem računalniku.

www.farmapro.si



75th FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences

Düsseldorf, Germany, 29 September - 3 October 2015



Better practice – science based, evidence driven



The 2015 FIP congress in Düsseldorf, Germany, invites practitioners, researchers and academics from all over the world to delve into the issue of working towards the best possible pharmacy practice, which should be based on pharmaceutical sciences and has to be evidence driven.

A. DEFINING EVIDENCE-BASED USE OF MEDICINES

Just what are the scope and limitations of scientific evidence? From complementary medicines and cancer immunotherapy to novel biopharmaceutics tools and effects of drugs on driving – discover what is known and what it really means.

B. PRACTICE THROUGH SCIENCE AND SCIENCE THROUGH PRACTICE

How do advances in science affect the advice you give? And how can information from practice make the knowledge we have more powerful? It's not only up to scientists to gather the evidence! Among the topics in

this congress stream are how food impacts on drug efficacy and the use of surveys to generate locally relevant evidence.

C. CREATING PROGRESS – INNOVATING WITH THE HUMAN TOUCH

Can drug development be patient-friendly? Can care in a world of innovation and progress be patient-centred? Come and find out first hand from colleagues who are making innovations in science and practice.

D. CLOSING THE GAP FOR ACHIEVING PROFESSIONAL EXCELLENCE

What needs to be done to ensure advanced practice and professional

excellence? Hear about strategic workforce development, specialisation in pharmacy and the different ways in which medicines optimisation is being achieved around the globe. Excellence is achievable!

E. TARGETING YOUR INTEREST

Are environmental issues your passion? Are you concerned about violence in the workplace or how to cope in a disaster? Or do you want to be a great leader? This final congress stream covers all these areas and more!

For more information please visit:
www.fip.org/dusseldorf2015

