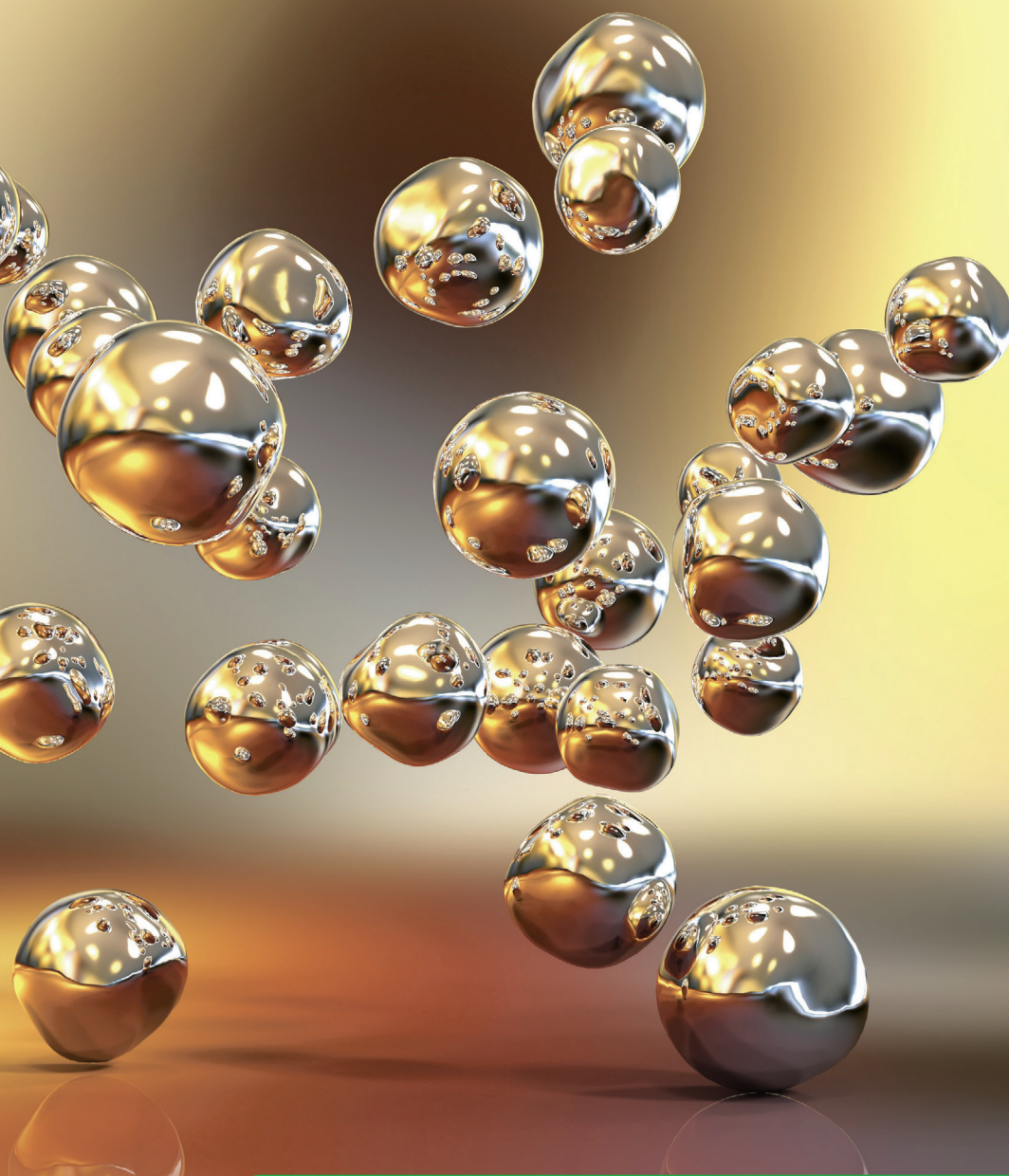


FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 4

OSREDNJA TEMA:
NEŽELENI
UČINKI
ZDRAVIL





Soustvarjamo medicino, skupaj

Smo med vodilnimi ponudniki inovativnih zdravil pri nas in slovenskim bolnikom zagotavljamo dostop do Novartisovih najsodobnejših terapij.

S pomočjo naprednih tehnologij razvijamo in proizvajamo zdravila, kakršnih še ni bilo, za obvladovanje bolezni, pri katerih je velika potreba po novih načinih zdravljenja. Za bolnike doma in po svetu.

Več kot 4.000 sodelavk in sodelavcev v Sloveniji vsakodnevno išče odgovore na najzahtevnejše zdravstvene izzive sodobne družbe.

Za izboljševanje in podaljševanje življenja ljudi.



 **NOVARTIS**

Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji,
Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana
Datum priprave materiala: avgust 2025.



STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE | PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA

FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 4 | oktober 2025 | letnik 76

ODGOVORNA UREDNICA:
Mojca Kerec Kos

GLAVNA UREDNICA:
Dunja Urbančič

GOSTUJOČI UREDNICI:
Mojca Kerec Kos
Marjetka Korpar

UREDNIŠKI ODBOR:

Žiga Jakopin
Marjetka Korpar
Mitja Kos
Anja Pišlar
Andrea Šetina
Matjaž Tuš
Tomaž Vovk
Alenka Zvonar Pobirk

IZDAJATELJSKI SVET:

Miroslava Abazović
Matejka Cvirn Novak
Sara Kenda
Smiljana Milošev Tuševljak
Janez Mravljak
Helena Pavšar
Aljaž Sočan

NASLOV UREDNIŠTVA /

ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE:

Slovensko farmacevtsko društvo,
Dunajska cesta 184a, 1000 Ljubljana
T.: +386 (01) 569 26 01
Transakcijski račun pri Novi LB d.d. Ljubljana:
SI56 0201 0001 6686 585.

Prispevki v Farmacevtskem vestniku so odprto dostopni v skladu z licenco CC BY-NC 4.0.



Izhaja petkrat letno.
Letna naročnina je 70 EUR.
Za tuje naročnike 100 USD.

Tiska: COLLEGIUM GRAPHICUM
Fotografija na naslovnici: Shutterstock
Naklada: 3.600 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 USD 100.

Farmacevtski vestnik sofinancira
Javna agencija za znanstvenoraziskovalno
in inovacijsko dejavnost Republike Slovenije
iz sredstev državnega proračuna
iz naslova razpisa za sofinanciranje
domaćih periodičnih znanstvenih publikacij.

Spoštovane bralke in bralci Farmacevtskega vestnika,

poletje se je poslovilo, barve jeseni pa že trkajo na vrata skupaj z novo številko Farmacevtskega vestnika. Tokratno osrednjo temo smo posvetili prepoznavanju neželenih učinkov zdravil, enemu izmed ključnih izzivov pri zdravljenju z zdravili.

V prispevkih so predstavljeni neželeni učinki zdravil po posameznih organskih sistemih in njihovi najpogostejši povzročitelji. Predstavljene so z zdravili povzročene težave prebavne cevi, ki niso značilne le za opioide, nesteroidne antirevmatike in antiagregacijska zdravila, temveč še za številne druge učinkovine. Zdravila lahko povzročijo tudi elektrolitske motnje, ki pogosto nastanejo v kombinaciji z drugimi dejavniki, kot so nezadosten vnos, povečane ledvične izgube ali izgube iz prebavil. Možna je tudi z zdravili povzročena prizadetost pljučnega intersticija, ki je sicer redek neželeni učinek, najpogostejše povzročen z antirevmatiki, onkološkimi zdravili in antiaritmiki.

V številki predstavljamo rezultate raziskav iz Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, kjer so ovrednotili prepoznavanje in obravnavo neželenih učinkov ter ocenjevali vzročno povezanost med njimi in zdravili. Poročanje o domnevnih neželenih učinkih je v Sloveniji obvezno za zdravstvene delavce, omogočeno pa je tudi pacientom. Ti podatki dopolnjujejo sliko varnosti zdravil, saj klinična preskušanja ne razkrijejo vseh tveganj. Predstavljen je pomen poročanja ter značilnosti prejetih poročil iz zadnjih let. Spoznali boste tudi sistem nutrivigilance, ki v Sloveniji deluje od leta 2016 in zajema poročanje o neželenih učinkih, povezanih z živili in prehranskimi dopolnili. Zanimiv je tudi prispevek o odznačenju alergije na peniciline, saj je več kot 90 % oznak te alergije napačnih. S pomočjo določenih orodij lahko tudi ne-alergologi varno izključijo domnevno alergijo pri posameznikih z nizkim tveganjem.

V zadnjem delu revije objavljamo dva klinična primera: primer bolnice z družinsko hiperholesterolemijo, pri kateri so se že po prvem odmerku evolokumaba pojavili domnevni neželeni učinki, ter obvladovanje neželenih učinkov tarčnega zdravljenja pljučnega raka z zdravili iz skupine zaviralcev anaplastične limfomske kinaze. Oba primera ponazarjata, kako nujno je prepoznavanje neželenih učinkov pri dolgotrajnem zdravljenju z zdravili za zagotavljanje optimalnega zdravljenja in ustrezne kakovosti življenja bolnika.

Jesenska številka vas torej vabi k branju vsebin, ki prinašajo znanje za varnejšo uporabo zdravil.

dr. Marjetka Korpar in prof. dr. Mojca Kerec Kos,
gostujoči urednici



VSEBINA / CONTENT

PREGLEDNI ZNANSTVENI ČLANKI / REVIEW SCIENTIFIC ARTICLES

- 227 **Matej Dobravc Verbič, Mojca Kerec Kos, Miran Brvar**
Prepoznavanje neželenih učinkov zdravil na Interni kliniki Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana
Recognition of adverse drug reactions at the Division of internal medicine, University medical centre Ljubljana
- 237 **Tina Morgan**
Z zdravili povzročena poškodba pljučnega intersticija
Drug-induced interstitial lung injury
- 247 **Ana Dovč**
Z zdravili povzročene elektrolitske motnje
Drug-induced electrolyte disorders

STROKOVNI ČLANKI / PROFESSIONAL ARTICLES

- 255 **Marjetka Plementaš**
Poročanje in obravnava poročil o domnevnih neželenih učinkih zdravil v Sloveniji
Reporting and management of suspected adverse drug reactions reports in Slovenia
- 265 **Maša Koritnik Zadavec**
Poročanje o neželenih učinkih prehranskih dopolnil
Reporting of adverse effects of dietary supplements
- 271 **Peter Kopač**
Odznačenje alergije za penicilin – priložnosti in ovire
Penicilin allergy delabeling – opportunities and barriers
- 276 **Sara Korošec**
Z zdravili povzročene težave prebavne cevi
Drug-induced gastrointestinal disorder

KRATKI ZNANSTVENI ČLANKI – PRIMERI IZ KLINIČNE PRAKSE / SHORT SCIENTIFIC ARTICLES – CLINICAL CASES

- 282 **Nataša Nikolić**
Neželeni učinki biološkega zdravila evolokumab za zdravljenje dislipidemije
Evolocumab adverse reactions in treatment of dyslipidemia
- 288 **Mateja Stopinšek Rajšp**
Neželeni učinki zdravljenja raka pljuč s tarčnimi zdravili proti anaplastični limfomski kinazi
Adverse drug reactions of targeted therapy with anaplastic lymphoma kinase inhibitors in patients with lung cancer

DRUŠTVENE VESTI

PREPOZNAVANJE NEŽELENIH UČINKOV ZDRAVIL NA INTERNI KLINIKI UNIVERZITETNEGA KLINIČNEGA CENTRA LJUBLJANA

RECOGNITION OF ADVERSE DRUG REACTIONS AT THE DIVISION OF INTERNAL MEDICINE, UNIVERSITY MEDICAL CENTRE LJUBLJANA

AVTORJI / AUTHORS:

asist. Matej Dobravc Verbič, mag. farm., spec.¹
prof. dr. Mojca Kerec Kos, mag. farm.²
izr. prof. dr. Miran Brvar, dr. med., spec.^{1,3}

¹ Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Center za klinično toksikologijo in farmakologijo,
Zaloška 7, 1000 Ljubljana

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

³ Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,
Zaloška 4, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: matej.dobravcverbic@kclj.si



POVZETEK

Farmakovigilanca zajema odkrivanje in obravnavo neželenih učinkov zdravil ter drugih težav, povezanih z zdravili. V Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana smo v okviru Centra za klinično toksikologijo in farmakologijo v preteklih letih izvedli več raziskav, osredotočenih na prepoznavanje in obravnavo neželenih učinkov zdravil na Interni kliniki. Posebno pozornost smo namenili ocenjevanju vzročne povezanosti med domnevnimi neželenimi učinki zdravil in povzročitelji. V ta namen smo razvili orodje, ki poleg objektivne ocene vzročne povezanosti po lestvici Naranjo vključuje tudi ločeni strokovni oceni zdravnika in raziskovalcev. Novo orodje omogoča razvrstitev večjega števila primerov med potrjene neželene učinke. Pri prepoznavi neželenih učinkov zdravil iz elektronske dokumentacije bolnikov pomembno vlogo igrajo ključne besede, ki zajemajo nespecifične in specifične ključne besede, imena zdravil in laboratorijske kazalce. Žal ima večina ključnih besed nizko napovedno vrednost, zato si v prihodnosti želimo razvoj programskih orodij, ki bodo omogočila kompleksnejše načine iskanja in prepoznavne neželenih učinkov ter s tem zmanjšala količino zamudnega ročnega dela.

KLJUČNE BESEDE:

farmakovigilanca, neželeni učinki zdravil, ocena vzročne povezanosti

ABSTRACT

Pharmacovigilance includes the detection and treatment of adverse drug reactions and other drug-related complications. In the last years, several studies have been conducted at the Centre for clinical toxicology and pharmacology of the University medical centre Ljubljana, focusing on the recognition and management of adverse drug reactions in internal patients. Particular focus was placed on the assessment of the causality relationship between suspected adverse drug reactions and the causative drugs. We developed a new causality assessment tool that included the objective Naranjo score and separate expert judgments of the physician and investigators. With the new tool, a larger number of adverse drug reaction cases were assessed as certain. Keywords play an important role in the identification of adverse



drug reactions from the patients' electronic medical records. These include non-specific and specific keywords, drug names and laboratory markers. Unfortunately, most keywords have a low positive predictive value. In the future, we would like to implement improved software tools that would enable more complex methods of automatized adverse drug reaction search and thus reduce the need for time-consuming manual search methods.

KEY WORDS:

adverse drug reactions, causality assessment, pharmacovigilance

1

UVOD

1.1 SISTEM FARMAKOVIGILANCE

Farmakovigilanca zajema odkrivanje in obravnavo neželenih učinkov zdravil (NUZ) ter drugih težav, povezanih z zdravili (1). Svetovna zdravstvena organizacija definira NUZ kot »škodljivo, nenamerno in neželeno reakcijo, do katere pride pri odmerkih zdravil, ki se običajno uporabljajo za preprečevanje, diagnosticiranje ali zdravljenje bolezni« (2). Evropska agencija za zdravila (EMA) med NUZ uvršča vsako škodljivo in nenamerno reakcijo, vključno z napakami pri zdravljenju z zdravili, namerne in nenamerne zastrupitve (3). Neželeni dogodek pa pomeni vsako škodljivo izkušnjo, ki se pojavi med zdravljenjem z zdravilom, ne glede na vzročno povezavo z zdravilom (4). Po različnih ocenah se NUZ pojavijo pri okoli 5–10 % bolnikov. Na večjo pojavnost NUZ pomembno vplivajo višja starost bolnika, večje število pridruženih bolezni, večje število zdravilnih učinkovin v terapiji in slabše poznavanje ter razumevanje farmakoterapije s strani bolnikov (3, 5–7).

V Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (UKCL) je v okviru Centra za klinično toksikologijo in farmakologijo (CKTF) do leta 2017 deloval Nacionalni center za farmakovigilanco. Odkar je delo nacionalnega centra prevzela Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP), v CKTF deluje interni center za farmakovigilanco, ki spremlja poročanje in obravnavo NUZ znotraj UKCL. Vzpostavljen je sistem zbiranja, beleženja in analize poročil o NUZ, vsi podatki pa so posredovani Nacionalnemu centru za farmakovigilanco (8, 9).

1.2 OCENA VZROČNE POVEZANOSTI

Vzročno povezanost med zdravilom, tj. domnevnim povzročiteljem, in neželenim dogodkom ocenjujemo z uporabo enega od treh glavnih pristopov: algoritmov, strokovne presoje in verjetnostnih pristopov (10–12). Verjetnostni pristopi, kot je Bayesov algoritem, pri obravnavi NUZ vključujejo uporabo statističnih metod za oceno verjetnosti, da je določen dogodek povezan z zdravilom (13, 14). Verjetnostni pristopi veljajo za zanesljive, vendar so kompleksni in zamudni, medtem ko je strokovna klinična presoja bolj dovetna za subjektivne razlike pri ocenjevanju. Pri najbolj uveljavljenih algoritmihi, kot je ocena Naranjo (preglednica 1), uporabljamo usmerjena vprašanja, ki po eni strani zmanjšajo razlike pri ocenjevanju in s tem izboljšajo veljavnost, po drugi strani pa lahko predstavljajo tudi omejitev pri vključevanju pomembnih podatkov v oceno. Na določena vprašanja, kot sta vprašanja glede placeba in toksičnih koncentracij (št. 6 in št. 7 v preglednici 1) v klinični praksi običajno ni mogoče odgovoriti z »Da« ali »Ne«. Vzročno povezanost NUZ običajno razvrstimo od »malo verjetno/neverjetno/dvomljivo«, »pogojno/nerazvrščeno« in »neocenljivo/nerazvrščeno«, do »možno«, »verjetno« in »gotovo/dokončno«. V klinični praksi je samo z uporabo algoritma zelo težko doseči oceno »gotovo« (15–20).

2

RAZISKAVE POGOSTOSTI, RESNOSTI IN VZROČNE POVEZANOSTI NEŽELENIH UČINKOV NA INTERNI KLINIKI UKC LJUBLJANA

V CKTF smo v preteklih letih izvedli več farmakovigilancijskih raziskav, osredotočenih na prepoznavanje in obravnavo NUZ

ALI STE VEDELI?

- Vzročno povezanost med zdravilom in domnevnim neželenim učinkom ocenjujemo z uporabo algoritmov, strokovne presoje ali verjetnostnih pristopov.
- Neželeni učinki zdravil se pojavijo pri 5–10 % bolnikov, obravnavanih v urgentni internistični ambulanti, in pri 10–20 % internističnih bolnikov v času bolnišničnega zdravljenja.
- Antitrombotiki, diuretiki in zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem so pogosti povzročitelji neželenih učinkov pri internističnih bolnikih.

Preglednica 1: Vprašalnik Naranjo za oceno vzročne povezanosti neželenih učinkov zdravil (11, 12).
Table 1: Naranjo questionnaire for causality assessment of adverse drug reactions (11, 12).

Vprašanje	Odgovor – število točk		
1. Ali obstajajo predhodna prepričljiva poročila o tem neželenem učinku?	Da +1	Ne	Ni znano
2. Ali se je neželeni učinek pojavil po dajanju domnevnega zdravila?	Da +2	Ne –1	Ni znano
3. Ali se je neželeni učinek izboljšal po prekinitvi jemanja zdravila ali po dajanju specifičnega antagonista?	Da +1	Ne	Ni znano
4. Ali se je neželeni učinek pojavil ob ponovni uporabi zdravila?	Da +2	Ne –1	Ni znano
5. Ali obstajajo drugi vzroki, ki bi lahko povzročili neželeni učinek?	Da –1	Ne +2	Ni znano
6. Se je neželeni učinek ponovno pojavil, ko je bil dan placebo?	Da –1	Ne +1	Ni znano
7. Ali je bila učinkovina zaznana v katerikoli telesni tekočini v toksičnih koncentracijah?	Da +1	Ne	Ni znano
8. Je bil neželeni učinek hujši, ko je bil odmerek povečan, ali manj hud, ko je bil odmerek zmanjšan?	Da +1	Ne	Ni znano
9. Ali je imel bolnik podoben učinek po isti ali podobni učinkovini pri katerikoli prejšnji izpostavljenosti?	Da +1	Ne	Ni znano
10. Ali je bil neželeni učinek potrjen s kakšnimi objektivnimi dokazi?	Da +1	Ne	Ni znano
Končna ocena vzročne povezanosti	Seštevek točk		
malo verjetno	≤ 1		
možno	2–4		
verjetno	5–8		
gotovo	≥ 9		

na Interni kliniki. Želeli smo opredeliti število in delež ambulantnih obravnav ter hospitalizacij zaradi NUZ, vrste NUZ in zdravilne učinkovine, ki jih pogosteje povzročajo (21). Ocenjevali smo resnost in vzročno povezanost in določili ključne besede, s pomočjo katerih je bilo mogoče iz elektronske zdravstvene dokumentacije prepoznati NUZ.

2.1 ANALIZA NEŽELENIH UČINKOV PRI OBRAVNAVI BOLNIKOV V URGENTNI INTERNISTIČNI AMBULANTI

V dvomesečni retrospektivni raziskavi smo ocenili pogostost NUZ pri bolnikih, obravnavanih v urgentni internistični ambulanti (IPP) UKCL v obdobju oktober–november 2020 (22, 23). Na podlagi ambulantnih izvidov 3453 bolnikov smo prepoznali skupno 266 NUZ pri 224 bolnikih (6,5 %). Pri 158 bolnikih (4,6 %) je bil NUZ razlog za urgentno ambulantno obravnavo, pri 49 bolnikih (1,4 %) pa tudi vzrok za hospitalizacijo. Predhodne domače in tuje raziskave so

pokazale primerljive deleže ambulantnih obravnav in hospitalizacij zaradi NUZ (24–26). V naši raziskavi je bilo več NUZ (199/266; 71,8 %) kot v tujih raziskavah ocenjenih kot resnih (27, 28). Glavni vzrok opaznih razlik je bil po vsej verjetnosti v sami definiciji resnega NUZ. EMA opredeli kot resen vsak NUZ, ki ima za posledico smrt bolnika, življenjsko ogroženost, bolnišnično zdravljenje ali njegovo podaljšanje, vztrajajočo ali pomembno oviranost ali nezmožnost, prirojeno anomalijo ali motnjo ob rojstvu (29). Slovenski Pravilnik o farmakovigilanci k splošni definiciji resnega NUZ dodaja vsak NUZ, ki ima za posledico drugo, po medicinski presoji pomembno klinično stanje (30, 31). Širša slovenska definicija tako dopušča več razlik v interpretaciji in oceni resnosti s strani raziskovalcev ali ocenjevalcev. V raziskavi je bilo 123/199 NUZ (61,8 %) opredeljenih kot resnih prav na podlagi ocene drugega klinično pomembnega stanja. Največ NUZ je spadalo med presnovne in prehranske motnje (91) ter med bolezni prebavil (89). NUZ v teh dveh skupinah so skupaj predstavljali dve tretjini (65,9 %) vseh NUZ. Po pogostosti so sledili NUZ iz skupin žilnih bolezni (22),

srčnih bolezni (16) in preiskav (16). Skupno je bilo 86 NUZ povezanih s krvavitvami in dodatnih 14 s povišanjem mednarodnega umerjenega razmerja (INR) pri bolnikih, ki so prejeli antikoagulantno zdravljenje. Resnih NUZ je bilo največ uvrščenih med bolezni prebavil (84/123; 68,3 %), od tega je bilo 71 primerov povezanih z gastrointestinalnimi krvavitvami. Tudi v podobnih tujih raziskavah so bili NUZ z vplivom na prebavila med najpogostejšimi (32, 33). Dva NUZ sta bila nepričakovana, kar pomeni, da nista navedena v Povzetku značilnosti zdravila: motnja zavesti po apalutamidu in hiponatriemija po bromazepamu. Preglednica 2 prikazuje najpogostejše NUZ. Preglednica 3 prikazuje najpogostejše povzročitelje NUZ v raziskavi ambulantnih internističnih bolnikov. Največ NUZ so povzročila zdravila iz skupine antitrombotikov, zaviralcev angiotenzinske konvertaze in antagonistov receptorjev za angiotenzin II, diuretikov, antagonistov adrenergičnih receptorjev β in nesteroidnih protivnetnih zdravil. Tudi v raziskavi Schurig in sod., izvedeni v nemških bolnišnicah (25), so bili antitrombotiki odgovorni za okoli 25 % vseh NUZ, antagonist receptorjev β , zaviralci sistema renin-angiotenzin-aldosteron in diuretiki pa skupaj za skoraj polovico (47 %) vseh NUZ. V angleški raziskavi Magro in sod. so bili med najpogostejšimi povzročitelji NUZ nesteroidna protivnetna zdravila (29,6 %), zlasti acetilsalicilna kislina, in diuretiki (27,3 %), izstopal je tudi varfarin (10,5 %) (34). V italijanski raziskavi Ventura in sod. pa je bil pri starejših bolnikih (> 65 let) najpogostejši NUZ urtikarija (4,8 %) kot posledica antibiotikov, pri mlajših od 65 let pa so NUZ najpogostejše povzročila nesteroidna protivnetna zdravila (8,5 %) (32).

Preglednica 2: Seznam najpogostejših neželenih učinkov zdravil v urgentni internistični ambulanti Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, oktober–november 2020 (n=266).

Table 2: Most frequent adverse drug reactions at the ambulatory emergency care unit for internal medicine, University medical centre Ljubljana, October–November 2020 (n=266).

Neželeni učinek	Število primerov	Neželeni učinek	Število primerov
gastrointestinalna krvavitev	30	hemohezija (svetlordeče krvavo blato)	8
melena (temno ali črnkasto krvavo blato)	27	hipotenzija	8
hiponatriemija	26	hematemeza (bruhanje krvi)	7
hiperkaliemija	22	ortostatska hipotenzija	5
hipokaliemija	22	dehidracija	4
bradikardija	15	epistaksa	4
povišan INR	14	sinkopa	4
hipoglikemija	9	slabost	4

INR: mednarodno umerjeno razmerje

2.1.1 Ocena vzročne povezanosti neželenih učinkov zdravil

Rezultati ocene vzročne povezanosti NUZ s pomočjo vprašalnika Naranjo so prikazani v preglednici 4. Za ocene s številom točk ≥ 7 navajamo še konkretne primere NUZ in povzročitelje. Hipoglikemija po antidiabetikih, zlasti po inzulinu, je predstavljala enega od NUZ z najvišjo oceno vzročne povezanosti. Veliko večino NUZ (238; 87,2 %) smo ocenili s stopnjo verjetnosti »možno«. S tem smo pokazali, da ima vprašalnik Naranjo omejene možnosti pri ocenjevanju vzročne povezanosti NUZ na podlagi ambulantnih izvidov urgentne internistične ambulante. V dokumentaciji največkrat ni navedenih natančnejših podatkov o NUZ, zato je zgolj z oceno Naranjo težko opredeliti NUZ kot verjeten ali gotov (število točk > 4). Za najvišje število zbranih točk bi bili potrebni podatki o ponovitvi NUZ ob uporabi placeba, povišani serumski koncentraciji učinkovin(e) ali ponovitvi NUZ ob ponovni uporabi zdravila. Ti podatki so v klinični praksi poznani le izjemoma. Zato smo za oceno verjetnosti vzročne povezave med zdravilom in NUZ razvili nov algoritem, ki je poleg objektivne ocene po lestvici Naranjo vključeval še strokovno oceno lečečega zdravnika, kot jo je bilo mogoče razbrati iz elektronske dokumentacije bolnika, in strokovno oceno raziskovalcev. Vsi trije načini so bili enakovredno uteženi. Vsak NUZ so ocenili trije raziskovalci – klinični farmakolog, klinični farmacevt in študent farmacije. Vsak NUZ je bil glede na končno oceno opredeljen kot potrjen ali nepotrjen (slika 1). Z razvitim algoritmom smo 63 od 266 NUZ (23,7 %) opredelili kot potrjene. Primerjali smo specifičnost in občutljivost

Preglednica 3: Zdravilne učinkovine, ki so najpogostejše povzročile neželene učinke v urgentni internistični ambulanti Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, oktober–november 2020 (n=266).

Table 3: Most frequent drugs implicated in adverse drug reactions at the ambulatory emergency care unit for internal medicine, University medical centre Ljubljana, October–November 2020 (n=266).

Zdravilna učinkovina	Število neželenih učinkov	Pogostejši neželeni učinki posamezne učinkovine	Število primerov neželenega učinka posamezne učinkovine
varfarin	42	povišan INR krvavitev GIT melena	14 10 4
acetilsalicilna kislina	26	melena krvavitev GIT hemohezija	10 9 4
indapamid	22	hipokaliemija hiponatriemija	10 9
bisoprolol	18	bradikardija	18
furosemid	17	hipokaliemija	9
perindopril	17	hiperkaliemija hiponatriemija	6 4
spironolakton	17	hiperkaliemija	13
klopidogrel	11	krvavitev GIT	4
hidroklorotiazid	10	hiponatriemija	5
telmisartan	9	hiperkaliemija	7

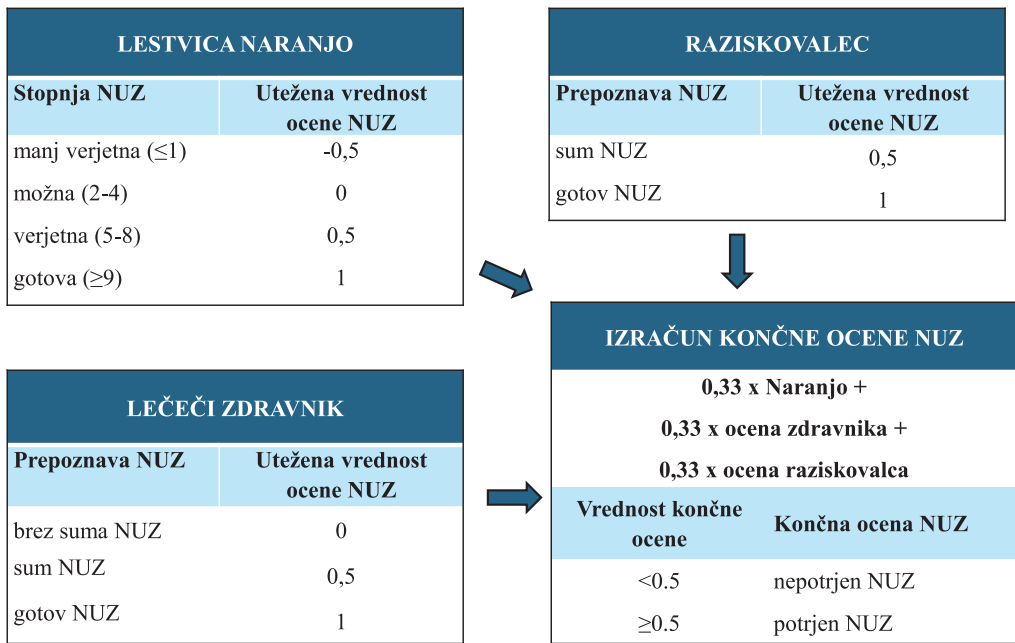
GIT: gastrointestinalni trakt; INR: mednarodno umerjeno razmerje

Preglednica 4: Ocena vzročne povezanosti z vprašalnikom Naranjo pri ambulantnih internističnih bolnikih Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, oktober–november 2020 (n=266).

Table 4: Naranjo score for the causality assessment in ambulatory internal patients at the University medical centre Ljubljana, October–November 2020 (n=266).

Ocena Naranjo	Verjetnost vzročne povezanosti	Število in delež neželenih učinkov	Zdravilna učinkovina – neželeni učinek (pri oceni Naranjo ≥ 7)
2	manj verjetna	14 (5,3 %)	
3	možna	102 (38,3 %)	
4		131 (49,2 %)	
5	verjetna	5 (1,9 %)	
6		6 (2,3 %)	
7		5 (1,9 %)	amoksicilin – eksantem inzulin aspart – hipoglikemija inzulin glargin – hipoglikemija mikonazol + varfarin – epistaksa irbesartan – hiperkaliemija
8		2 (0,8 %)	inzulin glargin – hipoglikemija valsartan – hiperkaliemija
9	gotova	1 (0,4 %)	inzulin aspart – hipoglikemija





Slika 1: Ocena vzročne povezanosti neželenega učinka in zdravila s kombiniranim algoritmom. NUZ: neželeni učinek zdravila
Figure 1: Assessment of the causality between adverse drug reaction and suspected drug with the combined algorithm. NUZ: adverse drug reaction

vseh treh posamičnih načinov vrednotenja vzročne povezanosti (ocena zdravnika, ocena raziskovalca, ocena Naranjo). Ocena Naranjo je izkazala nizko občutljivost, kar so v preteklosti pokazale že nekatere tuje raziskave (11). Z njo smo gotovo ali verjetno (≥ 5 točk) vzročno povezanost potrdili le pri 18 od 63 (28,6 %) potrjenih NUZ. Ocena zdravnika in ocena raziskovalca sta imeli bistveno višjo občutljivost (73,0 % in 92,0 %). Specifičnost vseh treh posamičnih ocen je bila visoka, $\geq 97,5$ %.

2.2 ANALIZA NEŽELENIH UČINKOV PRI BOLNIŠNIČNI OBRAVNAVI NA ODDELKIH INTERNE KLINIKE

V drugi dvomesečni raziskavi (oktober–november 2020) smo s pomočjo elektronske zdravstvene dokumentacije analizirali NUZ pri bolnikih, sprejetih preko urgentne internistične ambulante na kateregakoli od kliničnih oddelkov Interne klinike UKCL. Na podlagi anamneze in odpustnega pisma smo pri 180 od 750 bolnikov (24,0 %) prepoznali skupno 262 NUZ. NUZ so bili vzrok za sprejem pri 73 bolnikih (9,7 %), pri 125 bolnikih (16,7 %) pa so se NUZ pojavili v času bolnišničnega zdravljenja. Največ je bilo prepoznanih presnovnih in prehranskih motenj (105/262; 40,1 %), sledile so bolezni prebavil (53/262;

20,2 %). Najpogostejši povzročitelji so bili podobni kot pri ambulantnih bolnikih, vendar po pogostosti ne v enakem vrstnem redu. Največ NUZ je bilo posledica furosemda, sledili pa so varfarin, indapamid in acetilsalicilna kislina. Antitrombotiki in diuretiki so bili v preteklosti že prepoznani kot povzročitelji NUZ, zaradi katerih je pogosto potreben sprejem v bolnišnico (3). Kljub temu pogostost NUZ po posameznem povzročitelju zahteva previdno interpretacijo, saj so učinkovine, ki so bile najpogostejši povzročitelji NUZ, obenem pri internističnih bolnikih tudi med najpogostejše predpisanimi (33). Večje tveganje za NUZ bi lahko predstavljale tudi nekatere učinkovine, ki se uporabljajo redkeje. Resnih je bilo 50 od 169 NUZ, ki so se pojavili v času hospitalizacije (29,6 %). Skupno je bilo kot resnih ocenjenih 143 od 262 NUZ (54,6 %). Nepričakovani so bili trije primeri hipernatriemije ob terapiji s furosemidom. Nizek delež nepričakovanih NUZ tako pri ambulantnih kot pri hospitaliziranih bolnikih lahko pomeni, da so ti bistveno redkejši od pričakovanih NUZ ali pa pogostejše ostanejo neprepoznani. Za oceno vzročne povezanosti smo se poslužili enakega orodja kot pri ambulantnih bolnikih (slika 1) in 126 NUZ (48,1 %) opredelili kot potrjenih. 77 od 142 resnih NUZ (54,2 %) je bilo potrjenih, medtem ko je bila večina neresnih NUZ (71/120; 59,2 %) nepotrjenih. Višje ocene vzročne povezanosti smo opazili pri NUZ na srce, npr. bradikardiji,

in NUZ na ledvica, npr. poslabšanju ledvične funkcije, ter pri nekaterih, vendar ne vseh, presnovnih in elektrolitskih motnjah. Hipo- in hiperglikemija, laktacidoza, zvišanje INR in hipotenzija so dosegali najvišje ocene vzročne povezanosti. Motnje živčevja in psihiatrične motnje so bile prepoznane le redko in so bile v vseh primerih razvrščene med nepotrjene NUZ. Podobno so bila zdravila z delovanjem na osrednje živčevje (skupina N po anatomsko-terapevtsko-kemični klasifikaciji) in citostatiki/imunomodulatorji (skupina L po anatomsko-terapevtsko-kemični klasifikaciji) pogostejše povezana z nepotrjenimi NUZ. Antidiabetiki, antibiotiki, antikoagulanti in kortikosteroidi pa so bili največkrat povezani s potrjenimi NUZ (preglednica 5).

2.3 PREGLED KLJUČNIH BESED ZA PREPOZNAVNO NEŽELENIH UČINKOV NA ODDELKIH INTERNE KLINIKE

V okviru raziskave NUZ pri bolnikih, sprejetih na Interno kliniko, smo določili tudi ključne besede, s katerimi smo iz elektronske zdravstvene dokumentacije prepoznali NUZ. Ključne besede smo razvrstili v štiri kategorije: i) nespecifične besede, povezane s katerimkoli NUZ, npr. »ukiniti«, ii) specifične besede, povezane z določenim NUZ, npr. »krvavitev«, iii) laboratorijski kazalci, npr. povišana serumska koncentracija

Preglednica 5: Ocena vzročne povezanosti izbranih skupin neželenih učinkov in povzročiteljev na oddelkih Interne klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, oktober-november 2020 (n=262).

Table 5: Causality assessment for selected groups of adverse drug reactions and causative drugs at clinical departments of the Division of internal medicine, University medical centre Ljubljana, October–November 2020 (n=262).

NUZ/skupina NUZ	Število in delež NUZ (%)	
	potrjeni	nepotrjeni
bolezni srca	3 (18,8)	13 (81,2)
bolezni sečil	3 (25,0)	9 (75,0)
bolezni živčevja in psihiatrične motnje	7 (100)	0 (0,0)
laktacidoza	0 (0,0)	3 (100)
hipoglikemija	1 (20,0)	4 (80,0)
hiperglikemija	1 (16,7)	5 (83,3)
povišan INR	3 (12,5)	21 (87,5)
hipotenzija (vključno z ortostatsko)	2 (18,2)	9 (81,8)
povišane ravni jetrnih encimov	4 (100)	0 (0,0)
Povzročitelj NUZ (zdravilna učinkovina/skupina učinkovin)		
antidiabetiki	8 (88,9)	1 (11,1)
antibiotiki	23 (76,7)	7 (23,3)
kortikosteroidi	6 (66,7)	3 (33,3)
zdravila z delovanjem na živčevje	3 (21,4)	11 (78,6)
citostatiki in imunomodulatorji	1 (16,7)	5 (83,3)
varfarin	34 (79,1)	9 (20,9)
furosemid	10 (20,8)	38 (79,2)
indapamid	9 (29,0)	22 (71,0)

INR: mednarodno umerjeno razmerje; NUZ: neželeni učinek zdravila



tracija kalija, iv) imena zdravil – generična oz. tržna imena in kategorije zdravil (35). Z nespecifičnimi ključnimi besedami smo prepoznali 122 od 262 NUZ (46,6 %). Preostalih 140 od 262 NUZ (53,4 %) ni bilo mogoče prepoznati samo z nespecifičnimi ključnimi besedami. Med temi smo 103 NUZ prepoznali z uporabo ene ali kombinacije več specifičnih ključnih besed in imena zdravil, 37 NUZ pa z uporabo kombinacije laboratorijskih kazalcev in imena zdravil.

V naslednji raziskavi, izvedeni leta 2023, smo nadaljevali z analizo ključnih besed za prepoznavanje NUZ (36). Določili smo nabor 30 nespecifičnih ključnih besed oz. kombinacij besed, povezanih z NUZ. Pregledali smo elektronsko dokumentacijo (anamneze in odpustna pisma) bolnikov, zdravljenih na enem izmed sedmih oddelkov Interne klinike v obdobju januar–februar 2023. Z uporabo ključnih besed in kombinacij v programskem brskalniku smo prepoznali 258 NUZ, kar je predstavljalo 51,5 % izmed vseh 501 NUZ, ki smo jih odkrili z ročnim pregledom anamnez in odpustnih pisem. Žal je bila večina ključnih besed neprimernih za uporabo v vsakdanji praksi zaradi nizke pozitivne napovedne vrednosti, tj. deleža prepoznanih izvidov (anamnez/odpustnih pisem), v katerih je bil prisoten vsaj en NUZ. Le pet ključnih besed oz. kombinacij je imelo ≥ 40 % pozitivno napovedno vrednost (preglednica 6). Z uporabo navedenih petih besed oz. kombinacij je bilo mogoče prepoznati 76 od 501 NUZ (15,2 %). Skupna pozitivna napovedna vrednost za teh pet ključnih besed je bila 57 % (76/134 zadetkov). V teku je podobna raziskava s specifičnimi ključnimi besedami.

Na Interni kliniki UKCL je trenutno mogoče elektronsko iskanje NUZ le po posamezni ključni besedi oziroma njenem korenu/besedni zvezi ali po kombinaciji največ dveh besed. Ocenjujemo, da bi bila uporaba ključnih besed z deležem

pravilno pozitivnih rezultatov < 40 % za prepoznavo NUZ iz elektronske dokumentacije časovno nesmotrna, dokler v bolnišničnem informacijskem sistemu ni omogočeno hkratno iskanje po več kombinacijah ključnih besed. Ločeno prepoznavanje NUZ po vsaki posamezni ključni besedi (ali posamezni kombinaciji) je zamudno in zahteva preveč ročnega dela.

V tujih raziskavah so bili rezultati prepoznave NUZ s ključnimi besedami glede na občutljivost, specifičnost in pozitivno napovedno vrednost podobni našim, vendar so programske nastavitve pogosto omogočale bolj kompleksna iskanja in bistveno manjši obseg ročnega dela (33, 37, 38). Dodatne nastavitve so zajemale npr. določitev predpisanega števila znakov, npr. v obliki intervala 10–16 znakov, med dvema ključnima besedama, sočasno iskanje po številnih kombinacijah ključnih besed, upoštevanje izključitvenih kriterijev, npr. izločanje nikalnih stavkov (33, 37, 38).

V zadnjem obdobju poteka intenziven razvoj metod globokega učenja in umetne inteligence, ki bodo kmalu omogočale učinkovitejšo prepoznavo NUZ iz elektronske zdravstvene dokumentacije. Tovrstnih metod se ponekod v tujini že poslužujejo tudi pri farmakovigilanci aktivnostih (39). Želimo si, da bi lahko v prihodnosti podobne aktivnosti sistematično izvajali tudi v UKCL. Prvi korak v tej smeri bi bilo poenotenje informacijskih sistemov na vseh klinikah. S tem bi v večji meri lahko izkoristili programska orodja za iskanje in prepoznavanje NUZ, zdravstvenim delavcem pa tudi olajšali poročanje NUZ. Zdravstveni delavci smo dolžni poročati domnevne NUZ, ki so resni, nepričakovani, posledice napak pri zdravljenju ali posledice medsebojnega delovanja med zdravili. Kljub temu poročanje NUZ v vsakodnevni praksi ostaja na nizki ravni tudi zaradi praktičnih omejitev.

Preglednica 6: Izbor nespecifičnih ključnih besed in kombinacij besed z najvišjo pozitivno napovedno vrednostjo za prepoznavo neželenih učinkov zdravil ($n=501$).

Table 6: Non-specific keywords and combinations with the highest positive predictive value for the identification of adverse drug reactions ($n=501$).

Ključna beseda	Število vseh zadetkov	Delež prepoznanih resnično pozitivnih izvidov	Število odkritih NUZ
neprenaša*	4	75 %	3
prekin* + jemanj*	13	62 %	15
iatrogen*	13	54 %	8
pripis* + jemanj*	8	50 %	7
jemanj* + terapij*	96	40 %	60

NUZ: neželeni učinek zdravila

3 SKLEP

Neželeni učinki zdravil so se v treh dvomesečnih raziskavah pojavili pri > 10 % internističnih bolnikov v UKCL. Uporaba vprašalnika Naranjo je pri oceni vzročne povezanosti med NUZ in povzročitelji izkazala nizko občutljivost. NUZ smo potrdili v večjem deležu, če smo v končno oceno vključili strokovno presojo zdravnika in raziskovalcev. Opredelili smo nespecifične in specifične ključne besede, s katerimi je bilo mogoče NUZ prepoznati iz elektronske dokumentacije bolnikov. Velika večina nespecifičnih ključnih besed je imela nizko (< 40 %) pozitivno napovedno vrednost. V prihodnosti si želimo izboljšati prepoznavanje in poročanje NUZ z razvojem in uporabo naprednejših programskih orodij, ki bi lahko vključevala tudi metode umetne inteligence.

4 LITERATURA

1. Uradni list RS. Zakon o zdravilih, št. 24/2025. Dostopno: <https://www.uradni-list.si/glasilo-uradni-list-rs/vsebina/2025-01-0864> [Dostopano: 15.7.2025].
2. Ferner RE, McGettigan P. Adverse drug reactions. *BMJ*. 2018;363:k4051.
3. Coleman JJ, Pontefract SK. Adverse drug reactions. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2016 Oct;16(5):481–5.
4. Evropska agencija za zdravila (EMA). Adverse event [Internet]. Dostopno: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary-terms/adverse-event> [Dostopano: 15.7.2025].
5. Khalil H, Huang C. Adverse drug reactions in primary care: a scoping review. *BMC Health Serv Res*. 2020 Dec;20(1):5.
6. Hämmerlein A, Derendorf H, Lowenthal DT. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly: clinical implications. *Clinical Pharmacokinetics*. 1998;35(1):49–64.
7. Akhtar S, Ramani R. Geriatric pharmacology. *Anesthesiology Clinics*. 2015 Sep;33(3):457–69.
8. Spletno poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravil [Internet]. Dostopno: <https://kf.kclj.si> [Dostopano: 15.7.2025].
9. Intranet UKC Ljubljana. Dostopno: <https://www.intranet.kclj.si/> [Dostopano: 15.7.2025].
10. Behera SK, Das S, Xavier AS, S. Velupula S, Sandhiya S. Comparison of different methods for causality assessment of adverse drug reactions. *Int J Clin Pharm*. 2018;40:903–910.
11. Pande S. Causality or relatedness assessment in adverse drug reaction and its relevance in dermatology. *Indian J Dermatol*. 2018;63(1):18–21.
12. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30:239–245.
13. Harpaz R, DuMouchel W, Shah NH, Madigan D, Ryan P, Friedman C. Novel data-mining methodologies for adverse drug event discovery and analysis. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2013;93(6):502–514.
14. Norén GN, Hopstadius J, Bate A. Shrinkage observed-to-expected ratios for robust signal detection in pharmacovigilance. *Drug Safety*. 2016;39(4):421–432.
15. Yadesa TM, Kitutu FE, Deyno S, Ogwang PE, R. Tamukong R, Alele PE. Prevalence, characteristics and predicting risk factors of adverse drug reactions among hospitalized older adults: A systematic review and meta-analysis. *SAGE Open Med*. 2021;9:1–14.
16. Kauppila M, Backman JT, Niemi M, Lapatto-Reiniluoto O. Incidence, preventability, and causality of adverse drug reactions at a university hospital emergency department. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77:643–650.
17. The Uppsala Monitoring Centre. The Use of the WHO-UMC System for Standardised Case Causality Assessment.; 2013. Dostopno: <https://www.who.int/publications/m/item/WHO-causality-assessment> [Dostopano: 15.7.2025].
18. Oscanoa TJ, Lizaraso F, Carvajal A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73:759–770.
19. Just KS, Dormann H, Schurig M, Böhme M, Steffens M, Plank-Kiegele B, et al. The phenotype of adverse drug effects: Do emergency visits due to adverse drug reactions look different in older people? Results from the ADRED study. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86:2144–2154.
20. Kyonen M, Folatre I, Lagos X, Vargas S. Comparison of two methods to assess causality of adverse drug reactions. *Rev Med Chile*. 2015;143(7):880–886.
21. Dobravc Verbič M, Brvar M. Kazalniki kakovosti na področju farmakovigilance v UKC Ljubljana/ Quality indicators related to pharmacovigilance at University Medical Centre Ljubljana. *Acta Anaesthesiol Estonica*. 2023;3(1):18–24.
22. Dobravc Verbič M, Brvar M, Kerec Kos M. Adverse Drug Reactions in the Ambulatory Internal Patients at the Emergency Department: Focus on Causality Assessment and Drug-Drug Interactions. *Acta Pharm*. 2023;73(2):195–210.
23. Simončič U. Prepoznavanje in poročanje neželenih učinkov zdravil pri bolnikih, obravnavanih v ambulantni internistične prve pomoči Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, Univerza v Ljubljani [Internet]. Magistrsko delo. 2022. Dostopno: <https://repozitorij.uni-lj.si/lzpisGradiva.php?lang=slv&id=136303> [Dostopano: 15.7.2025].
24. Kauppila M, Backman JT, Niemi M, Lapatto-Reiniluoto O. Incidence, preventability, and causality of adverse drug reactions at a university hospital emergency department. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(4):643–50.
25. Schurig AM, Böhme M, Just KS, Scholl C, Dormann H, Plank-Kiegele B, et al. Adverse drug reactions (ADR) and emergencies-the prevalence of suspected ADR in four emergency departments in Germany. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(15):251–8.
26. Brvar M, Slana M, Možina H, Možina M. Pregledi bolnikov v urgentnih internističnih ambulantah zaradi neželenih učinkov zdravil. *Zdr Vestn*. 2010;79:330–8.
27. Gautron S, Wentzell J, Kanji S, Nguyen T, Kobewka DM, MacDonald E. Characterization of serious adverse drug reactions in hospital to determine potential implications of mandatory reporting. *Can J Hosp Pharm*. 2018;71:316–323.
28. Chan SL, Ang X, Sani LL, Ng HY, Winther MD, Liu JJ, et al. Prevalence and characteristics of adverse drug reactions at admission to hospital: a prospective observational study. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82:1636–1646.



29. European Medicines Agency. Serious adverse reaction. Dostopno: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary-terms/serious-adverse-reaction>
30. Uradni list RS. Pravilnik o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini, št. 27/2017. Dostopno: <https://www.uradni-list.si/glasilo-uradni-list-rs/vsebina/2017-01-1451>
31. JAZMP. Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravil za uporabo v humani medicini v letu 2019 [Internet]. Dostopno: <https://www.jazmp.si/fileadmin/datoteke/dokumenti/SFV/Poro%C4%8Danje%20o%20dNUZ%20v%20letu%202019.pdf> [Dostopano: 15.7.2025].
32. Ventura MT, Laddaga R, Cavallera P, Pugliese P, Tummolo RA, Buquicchio R, et al. Adverse drug reactions as the cause of emergency department admission: focus on the elderly. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*. 2010 Sep;32(3):426–9.
33. Wasylewicz A, van de Burgt B, Weterings A, Jessurun N, Korsten E, Egberts T, et al. Identifying adverse drug reactions from free-text electronic hospital health record notes. *Br J Clin Pharmacol*. 2022 Mar;88(3):1235–1245.
34. Magro L, Arzenton E, Leone R, Stano MG, Vezaro M, Rudolph A, et al. Identifying and Characterizing Serious Adverse Drug Reactions Associated With Drug-Drug Interactions in a Spontaneous Reporting Database. *Front Pharmacol*. 2021 Jan;11:622862.
35. Škorjanc Š. Prepoznavanje in poročanje neželenih učinkov zdravil pri bolnikih na Interni kliniki Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana [Internet]. Magistrsko delo. 2021. Dostopno: <https://repozitorij.uni-lj.si/lzpisGradiva.php?lang=slv&id=133126> [Dostopano: 15.7.2025].
36. Bremšak P. Prepoznavanje neželenih učinkov zdravil z iskalnikom po ključnih besedah v elektronski dokumentaciji bolnikov na Interni kliniki Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana [Internet]. Magistrsko delo. 2024. Dostopno: <https://repozitorij.uni-lj.si/lzpisGradiva.php?lang=slv&id=155917> [Dostopano: 15.7.2025].
37. Cantor MN, Feldman HJ, Triola MM. Using trigger phrases to detect adverse drug reactions in ambulatory care notes. *Qual Saf Health Care*. 2007 Apr;16(2):132–4.
38. Murff HJ, Forster AJ, Peterson JF, Fiskio JM, Heiman HL, Bates DW. Electronically Screening Discharge Summaries for Adverse Medical Events. *J Am Med Inform Assoc*. 2003 Jul-Aug;10(4):339–50.
39. European Medicines Agency. Workshop: measuring the impact of pharmacovigilance activities [Internet]. 2017. Dostopno: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/pharmacovigilance-overview#measuring-the-impact-of-pharmacovigilance-activities-11760> [Dostopano: 15.7.2025].

Z ZDRAVILI POVZROČENA PRIZADETOST PLJUČNEGA INTERSTICIJA

DRUG-INDUCED INTERSTITIAL LUNG INJURY

AVTORICA / AUTHOR:

Tina Morgan, mag. farm., spec.

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: tina.morgan@klinika-golnik.si



1 UVOD

Neželeni učinki zdravil, ki se izrazijo v pljučih, so zelo raznoliki, poenostavljeno jih lahko razvrstimo med tiste, ki prizadenejo dihalno pot – bronhije, pljučni intersticij, pljučno žilje, poprsnico – plevro ali medprsje – mediastinum. V tem prispevku se bomo osredotočili na z zdravili povzročene bolezni pljučnega intersticija. Bolezni oz. patološka

POVZETEK

Z zdravili povzročena prizadetost pljučnega intersticija je redek neželeni učinek zdravil in predstavlja 3–5 % intersticijske pljučne patologije. Več kot 400 zdravil so povezali s tem neželenim učinkom, med njimi pa so najpogostejši antirevmatiki, onkološka zdravila in antiaritmiki. Klinična slika lahko zajema vse od asimptomatske bolezni do življenje ogrožajoče dihalne odpovedi. V zgodnjih vnetnih fazah bolezni so spremembe reverzibilne ob odtegnitvi povzročitelja ali s protivnetnim zdravljenjem. Napredovanje vnetja pa lahko vodi v fibrozo, ki je lahko progresivna. Dejavniki tveganja so starost, kajenje, znana intersticijska pljučna bolezen in obsevanje prsnega koša. Diagnosticiranje je zelo kompleksno in zajema izključitev infekcijskih vzrokov in z osnovno boleznijo povezane patologije. Zdravljenje temelji na odtegnitvi domnevnega povzročitelja, ob hujšem poteku pa tudi dolgotrajni uporabi sistemskih glukokortikoidov. V zadnjih letih so pogostejši vzrok za pljučne prizadetosti zaviralci imunskih nadzornih točk, ki predvsem pri pljučnem raku povzročajo pnevmonitis pogostejše kot druga zdravila.

KLJUČNE BESEDE:

intersticijska prizadetost pljuč, neželeni učinki, zdravila

ABSTRACT

Drug-induced interstitial lung injury is a rare but important cause of interstitial lung disease and accounts for 3–5% of cases. Over 400 drugs – including antirheumatics, antineoplastics, and antiarrhythmics – have been associated with this condition. The clinical presentation ranges from asymptomatic disease to life-threatening respiratory failure. Early stages are potentially reversible with medicine discontinuation and anti-inflammatory therapy, but delayed recognition can lead to irreversible and potentially progressive fibrosis. Risk factors include older age, smoking, previous interstitial lung disease, and chest radiotherapy. Diagnosis is complex and is based on the exclusion of other causes, in particular infection and pulmonary disease. Management is based on discontinuation of the suspect causative agent and in more severe cases, on the prolonged use of systemic glucocorticosteroids. Im-



mune checkpoint inhibitors have emerged as a growing cause of drug-induced interstitial lung injury, with potentially higher incidence rates than conventional drugs, especially in lung cancer.

KEY WORDS:

adverse drug reactions, interstitial lung injury, medicines

dogajanja v pljučih so lahko zelo resni dogodki, saj so motnje dihanja potencialno življenje ogrožajoče (1).

1.1 SPLOŠNO O BOLEZNIH PLJUČNEGA INTERSTICIJA

Bolezni pljučnega intersticija zajemajo več kot 200 specifičnih redkih bolezni, ki jim je skupno vnetje in brazgotinjenje pljučnega parenhima, t. i. fibroza, ki je lahko progresivna. Zaradi vnetja sten alveolov, ki je poglavitni skupni mehanizem, na slikovnih preiskavah izgledajo podobno. Splošne značilnosti teh bolezni so napredujoča dispneja, kašelj, hipoksemija, okrnjena pljučna funkcija, prisotnost infiltratov (zgostitev), ki se jih ugotovi s slikovnimi preiskavami (2). Bolezni pljučnega intersticija lahko nastanejo brez znanega vzroka ali pa so posledica sistemskih bolezni. Lahko nastanejo tudi zaradi toksičnega delovanja različnih snovi, od vdihanih do zaužitih ali celo apliciranih lokalno (2, 3). Med intersticijske bolezni pljuč uvrščamo denimo idiopatsko pljučno fibrozo, kriptogeno organizirajočo pljučnico idr. Znani vzroki za intersticijsko okvaro pljuč pa so sistemske bolezni veziva, revmatoidni artritis, sistemski eritematozni lupus idr. (2). Prizadetost pljuč lahko povzročijo tudi pripravki iz zdravilnih rastlin, npr. Shuanghuanglian, ki je sestavljen iz japonskega kovačnika, bajkalske čeladnice in viseče forzicije, prepovedane droge, elektronski in tobačni cigareti, hlapne snovi v kadilih itd. (3, 4).

Osnova za postavitev diagnoze bolezni pljučnega intersticija je natančna anamneza in ugotavljanje izpostavljenosti morebitnim sprožilcem, slikovne preiskave pljuč, citološka in biokemijska analiza različnih vzorcev ter drugih usmerjenih preiskav, ki jih navajamo v poglavju 5.

1.2 PRIZADETOST PLJUČ, POVZROČENA Z ZDRAVILI

Ko gre za povzročitev bolezni pljučnega intersticija z zdravili, v literaturi pogosto zasledimo besedno zvezo priza-

detost ali okvara pljuč (angl. *drug-induced (interstitial) lung injury*, DI(ILI)). V najožjem pomenu imamo s tem v mislih alveolitis, ki vodi v fibrozo. Ta se sicer v nekaterih primerih lahko pojavi tudi brez predhodnega izrazitega vnetja. Fibroza pljučnega tkiva zmanjša vitalno kapaciteto in difuzijsko kapaciteto za ogljikov monoksid ter je lahko progresivna (3).

S tovrstnimi neželenimi učinki so povezovali že več kot 400 zdravil, najpogosteje iz skupine revmatoloških in onkoloških zdravil, antiaritmikov in antibiotikov (4). Za zaznavitev ali iskanje podatkov o teh neželenih učinkih je uporabna mednarodna baza podatkov Pneumotox (www.pneumotox.com), kjer so zdravilne učinkovine razvrščene po tipu prizadetosti, ki jo povzročajo, razvidni so literaturni citati s poročili o primerih, ocenjena pa je tudi stopnja verjetnosti, da je zdravilo res vzročno povezano z opisanimi pojavi. Stopnja verjetnosti vzročne povezave je dodeljena na podlagi vrste in števila poročil za posamezno učinkovino od 1 (najmanjša) do 5 (največja verjetnost) (5). Skoraj za vsako zdravilno učinkovino je mogoče najti posamezna poročila o povzročitvi prizadetosti pljuč, zato je pri interpretaciji teh podatkov potrebna previdnost in predhodne izkušnje.

Uporaba starejših učinkovin v revmatologiji in onkologiji, ki so v preteklosti pogosteje povzročile prizadetost pljuč, npr. metotreksat in bleomicin, postaja redkejša. Na drugi strani pa se srečujemo s tovrstnimi zapleti pri novih terapijah, npr. z zaviralci dejavnika tumorske nekroze alfa (TNF- α), v onkologiji pa z zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT; t. i. imunoterapija). V klinični praksi se ZINT uporabljajo vse pogosteje, hkrati najdemo v analizah farmakovigilancijskih poročil povečanje števila poročil o usodnih posledicah prizadetosti pljuč v zadnjih letih (6).

Posebna vrsta prizadetosti pljuč je izjemno redka s transfuzijo povzročena akutna prizadetost pljuč. Nastane zaradi vezave protiteles donorske krvi na prejemnikove receptorje na nevtrofilcih, njihove aktivacije in tvorbe vazoaktivnih snovi, ki povečujejo prepustnost pljučnega žilja, kar pov-

ALI STE VEDELI?

- Prizadetost pljučnega intersticija lahko povzroča več sto različnih zdravil in še več drugih snovi.
- Pomembni povzročitelji pnevmonitisa so zaviralci imunskih nadzornih točk.
- Pri iskanju povzročiteljev bolezni pljučnega intersticija si lahko pomagamo s spletno stranjo www.pneumotox.com.

zroči pljučni edem. Je življenje ogrožajoče stanje s smrtnostjo 25–50 %, pojavi pa se zelo redko, v manj kot 0,1 % primerov transfuzij (7).

2 EPIDEMIOLOGIJA IN DEJAVNIKI TVEGANJA Z ZDRAVILI POVZROČENE PRIZADETOSTI PLJUČNEGA INTERSTICIJA

Prizadetost pljučnega intersticija, povzročena z zdravili, je zelo redek neželen učinek zdravil, predstavlja približno 3–5 % vseh intersticijskih pljučnih bolezni, že same intersticijske pljučne bolezni pa predstavljajo manj kot 5 % vse pljučne patologije (2). Zaradi prizadetosti pljuč se pomembno poveča breme osnovne bolezni in njenega zdravljenja, kar je najbolje ovrednoteno pri bolnikih z rakom, ki razvijejo pnevmonitis zaradi ZINT. Pokazali so namreč, da je ob okvari pljuč trikrat večje tveganje za kritične bolezni in za več kot dvakrat večje tveganje za smrt (8). Posledice dolgotrajnega zdravljenja s sistemskimi glukokortikoidi so ravno tako najboljše ovrednotene na populaciji bolnikov s pnevmonitisom zaradi ZINT, kjer so ugotovili skoraj 3-kratno povečanje tveganja za hospitalizacijo ob zdravljenju z visokimi odmerki sistemskih glukokortikoidov (9).

Nagnjenost k prizadetosti pljučnega intersticija je gensko pogojena. Največjo nagnjenost k zapletom imajo ljudje z že znano intersticijsko prizadetostjo pljuč, zato je pri njih še posebej pomembno izogibati se uporabi zdravilnih učinkovin, ki so znani povzročitelji prizadetosti pljuč, če je le možno. Pomembni dejavniki tveganja so še starost, kajenje in obsevanje prsnega koša. Sprožilci akutnih poslabšanj so tudi kirurški posegi v prsnem košu in zdravljenje z visokim deležem kisika v vdihanem zraku (3). Nekatera poročila z Japonske nakazujejo na večjo pogostost prizadetosti pljučnega intersticija v tej državi, zato najdemo obsežno literaturo na to temo iz te države. Kasnejše analize so pokazale, da so lahko ti podatki delno posledica diagnostične prakse, npr. rutinske uporabe računalniške tomografije prsnega koša, kar povečuje verjetnost zaznave asimptomatskih ali blažjih prizadetosti pljučnega intersticija, ki bi sicer ostale neopažene (10).

Za nekatera zdravila se nakazuje, da je tveganje za prizadetost pljuč povezano s prejetim kumulativnim odmerkom. To velja npr. za amjodaron, nitrofurantoin in bleomicin, medtem ko za druga, npr. metotreksat, takšne povezave niso ugotovili (10).

Epidemiološki podatki tako za pojavnost intersticijskih bolezni kot za prizadetost zaradi zdravil so nezanesljivi, saj gre za redke dogodke. Prav tako so zelo odvisni od okolja, kjer se pojavnost meri – za Slovenijo jih denimo nimamo. Nezanesljivost poročil je tudi posledica spreminjajočih se definicij in klasifikacij v preteklosti, podatkov iz registrov, ki niso nacionalni, ampak lokalni in zato ni znana populacija, ki jo register zares pokriva, ter različnih diagnostičnih praks. Vse to so lahko razlogi za do nekaj desetkratno razliko v pojavnosti ali pogostosti intersticijske toksičnosti iz različnih poročil (11). V preteklosti se je tudi izkazalo, da gre lahko pri enostavnih epidemioloških analizah tudi za pristranost zaradi indikacije uporabe zdravila samega, kot npr. pri leflunomidu, ki se v revmatologiji pogosto predpisuje bolnikom, ki niso prenašali zdravljenja prvega reda z metotreksatom. K nezanesljivosti epidemioloških podatkov na tem področju pomembno prispevajo tudi analize pojavnosti brez kontrolne skupine (12). Jo in sodelavci so na Japonskem izvedli retrospektivno analizo nacionalne baze podatkov za hospitalizacije in ugotovili največje tveganje za prizadetost pljuč pri uporabi zaviralcev receptorja za epidermoidni rastni dejavnik (EGFR) v tarčnem zdravljenju raka in antiaritmikov, specifično amjodarona. Raziskava je zajemala podatke med leti 2010 in 2016, zato ni zajela pnevmonitsov, povzročenih z ZINT (13). V francoski raziskavi iz leta 2017 so ugotovili pojavnost intersticijskih pljučnih bolezni 19,4 na 100.000 prebivalcev letno in 12,4 na 1 milijon prebivalcev letno za z zdravili povzročeno intersticijsko prizadetost pljuč (10). Če bi te podatke ekstrapolirali na Slovenijo, bi pomenilo, da na leto pričakujemo 25 primerov z zdravili povzročene prizadetosti pljuč. Tudi ta raziskava ne zajema še primerov, ki nastanejo ob razmahu uporabe ZINT v onkologiji.

3 PODTIPI PRIZADETOSTI PLJUČ IN PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZEM

Diagnosticiranje prizadetosti pljuč, povzročene z zdravili, je subspecialistična pnevmološka dejavnost, zato natančen opis presega okvire tega članka. V nadaljevanju navajamo nekaj vzorcev prizadetosti pljuč, da bralcu približamo terminologijo na tem področju. Popoln in ažuren seznam mehanizmov in vzorcev okvar najdete na strani Pneumotox. S terminom »vzorec« imamo v mislih radiološki izgled sprememb. Navedena imena vzorcev prizadetosti sledijo terminologiji, ki se uporablja za intersticijske pljučne bolezni znanih in neznanih vzrokov (3).



Z največ zdravilnimi učinkovinami je povezan nastanek preobčutljivostnega pnevmonitisa, ki je lahko kroničen ali akutni. Z več deset učinkovinami so povezani še eozinofilna pljučnica, organizirajoča pljučnica, difuzna alveolna krvavitev, difuzna poškodba alveolov idr. (4). Patofiziološki mehanizmi prizadetosti pljuč, ki jih povzročijo zdravila, se navadno prepletajo. Zdravilo je lahko neposredno toksično za epitelne celice alveolov ali endotelne celice pljučnih kapilar, lahko pa okvaro povzroči z imunskimi mehanizmi, s citokini in imunskimi efektorskimi celicami. Izjema je pnevmonitis ob zdravljenju z ZINT, kjer je mehanizem izključno imunski (3, 14).

4 KLINIČNA SLIKA IN POTEK BOLEZNI

Težo prizadetosti pljuč izražamo s pomočjo Skupnih terminoloških meril za neželene dogodke (angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE), ki jo predstavljamo v preglednici 1 (10). Kronično ali subakutno potekajoča prizadetost pljuč se kaže z nespecifičnimi simptomi, ki zelo variirajo med posamezniki. Vključujejo lahko progresivno dispnejo, sprva ob naporu, ki se lahko stopnjuje, in suh kašelj, ki lahko vztraja skozi daljše obdobje. Prisotne so lahko bolečine v mišicah in povišana telesna temperatura. Hipoksemija se pojavi pri hudih ali napredovalih oblikah bolezni. Napredovana bolezen vodi v fibrozo, ki povzroči tudi pljučno hipertenzijo in okvaro desnega srca. Simptomi prizadetosti pljuč pogosto posnemajo okužbo dihal, do diagnoze pa pridemo postopoma ob umanjkanju učinka protimikrobne terapije. Ob okvari endotelnih celic kapilar ali difuzni alveolni krvavitvi je lahko prisotna kri v izkašljaju (hemoptiza) (2, 3). Prizadetost pljuč je lahko tudi akutni dogodek, kot v primeru difuzne okvare alveolov, ki se pokaže z dramatično klinično

sliko, ki vključuje akutni sindrom dihalne stiske z dihalno odpovedjo. Hudi akutni dogodki so v primerjavi s subakutnimi v večjem deležu smrtni (4). Simptomi okvare pljuč, povzročene z zdravili, se lahko pojavijo v nekaj dneh ali pa več let po uvedbi zdravljenja s povzročiteljem. Prizadetost pljuč oz. njene posledice lahko vztrajajo kljub temu, da bolnik vzročnega zdravila več ne prejema (10). Prisotnost simptomov v drugih organih pogosto govori v prid sistemski bolezni. Ena od izjem je prizadetost intersticija pljuč zaradi bleomicina, ki jo spremljajo tudi spremembe na koži (3). Potek bolezni je ravno tako heterogen. V nekaterih primerih lahko simptomi izzvenijo brez zdravljenja, če se izpostavljenost povzročitelju preneha, v drugih pa bolezen brez zdravljenja vodi v fibrozo ali smrt. Neugoden potek se lahko zgodi kljub zdravljenju (3).

5 DIAGNOSTIKA OB SIMPTOMIH INTERSTICIJSKE PLJUČNE BOLEZNI

Posamičen test ali preiskava, ki bi enoznačno pokazala, da je vnetje oz. fibrozo povzročilo zdravljenje z zdravilom, ne obstaja. Obstajajo diagnostični algoritmi glede vrstnega reda in vrste preiskav, ki nato z določeno verjetnostjo potrdijo sum na neželen učinek zdravila, če je ustrezna tudi časovnica pojava zapleta v odnosu do zdravljenja. Diagnozo pa potrdi predvsem izboljšanje stanja po prekinitvi zdravljenja z osumljenim zdravilom (2). V postopku diagnosticiranja je ob anamnezi in avskultatornem izvidu, ki ustrezata intersticijski patologiji, najprej treba opraviti rentgensko slikanje pljuč in slikanje prsnega koša z računalniško tomografijo visoke ločljivosti. Opredelitev vzročnosti zdravila pri povzročitvi sprememb intersticija je zelo zapleten večdisciplinarni diagnostični postopek, ki ga izvajajo v specialističnih pulmoloških ustanovah. Sodelovati mo-

Preglednica 1: Stopnje prizadetosti pljuč, povzročene z zdravili, glede na Skupna terminološka merila za neželene dogodke (10).

Table 1: Interstitial lung injury grading based on Common terminology criteria for adverse events (10).

Stopnja oz. gradus	Opis
1	asimptomatska prizadetost, vidna na slikovnih preiskavah
2	simptomatska prizadetost, a ne okrni vsakodnevne dejavnosti
3	resna prizadetost, terja zdravljenje s kisikom ali pomembno okrni delovanje
4	prizadetost terja mehansko predihavanje
5	posledica prizadetosti je smrt

rajo pulmolog, radiolog, revmatolog, imunolog in patolog, vsi z izkušnjami in usmerjenim delovanjem na tem področju (2). Zahtevnost postopka poveča dejstvo, da se pogosto ugotavlja prispevek zdravila, npr. metotreksata, pri zdravljenju bolezni, ki tudi sama povzroča pljučno prizadetost, kot je npr. revmatoidni artritis. Lahko se tudi zgodi, da se bolezen zdravi z dvema zdraviloma, ki sta možna povzročitelja prizadetosti pljuč, npr. metotreksat in infliksimab. Prizadetost pljuč lahko povzročijo tudi učinkovine, aplicirane lokalno, npr. v oko, kožo, sečni mehur, nožnico. Neželeni učinek se lahko pojavi tudi po prenehanju zdravljenja, zato je za uspešno pridobivanje zgodovine zdravljenja z zdravili pomembno poznati najpogostejše povzročitelje prizadetosti pljuč med zdravilnimi učinkovinami (4).

Pri izključevanju bolezenskih in infektivnih vzrokov za spremembe v intersticiju se poslužujemo tudi biokemijskih (merjenje aktivnosti laktatne dehidrogenaze, C-reaktivnega proteina, prokalcitonina), mikrobioloških, imuno-seroloških in citoloških preiskav. Specifični diagnostični postopki od manj proti bolj invazivnim so: bronhoskopija z biokemijsko, mikrobiološko in citološko analizo bronhoalveolarnega izpirka, bronhoskopija s transbronhialno biopsijo in histološko analizo, torakoskopska biopsija, najbolj invazivna in redko uporabljana pa je kirurška pljučna biopsija. Vrsta, število in razmerje med imunskimi celicami v izpirkih in histoloških vzorcih nakazujejo na možni mehanizem prizadetosti pljuč. Pri prizadetosti pljuč zaradi zdravil v fazi aktivnega vnetja pogosto pričakujemo povečan delež limfocitov, v primeru eozinofilnih mehanizmov prizadetosti pa slednje. V diagnostičnem postopku se izvajata tudi spirometrija in merjenje difuzijske kapacitete pljuč ter ocena srčne funkcije z namenom izključitve okvare srca, ki bi povzročala dispnejo in druge znake bolezni. Postavitev prave diagnoze je pomembna tako zaradi specifik zdravljenja, a tudi z namenom odstranitve morebitne izpostavljenosti, bodisi zdravilom ali drugim snovem (2).

6 PRIMERI ZDRAVILNIH UČINKOVIN IN POSEBNOSTI PRIZADETOSTI PLJUČ, POVZROČENE Z ZDRAVILI

6.1 AMJODARON

Prizadetost pljuč zaradi amjodaronu je že zelo dobro opredeljena in znana (15). Pojavnost je ocenjena od 1 do 20 %, zato ta neželeni učinek ob spremljanju bolnika akti-

vno iščemo in zavzeto izključujemo v primerih, ko se med zdravljenjem pojavijo simptomi, ki bi lahko kazali na bolezensko dogajanje v pljučih (16). V nekaterih primerih je prizadetost pljuč tako značilna, da so diagnozo poimenovali amjodaronska pljuča (angl. *amiodarone lung*) (2, 15). Tveganje za pojav neželenega učinka je verjetno odvisno od odmerka, predvsem kumulativnega. Ne glede na to se lahko pljučna toksičnost pojavi tudi ob uporabi majhnih odmerkov (10).

Prezentacije prizadetosti pljuč z amjodaronom so sicer raznolike. Občasno se pojavlja akutna prizadetost pljučnega intersticija, ki se lahko zgodi že po nekaj dneh zdravljenja. V primeru pojava akutnega sindroma dihalne stiske poročajo o smrtnosti v 50 % primerov (3).

Subakutne in kronične oblike prizadetosti pljuč z amjodaronom se lahko pojavijo po več letih uporabe, lahko celo po več kot desetletju. Mediana časa do pojava tovrstne toksičnosti je 6–12 mesecev (15). V analizi bolnikov, ki so potrebovali hospitalizacijo zaradi z amjodaronom povzročene prizadetosti pljuč so ugotovili 37 % smrtnost. Bolniki so povprečno okrevali 36 mesecev, pri 66 % pa se je razvila pljučna fibroza (10).

Amjodaron je s stališča toksičnosti še posebej problematičen, saj se kopiči v maščobnem tkivu in tkivnih makrofagih, njegov razpolovni čas je do 55 dni. Navedeno pomeni, da je zdravljenje pljučne toksičnosti te učinkovine še posebej dolgotrajno (3).

6.2 ANTIBIOTIKI

Nitrofurantoin je najpogostejši povzročitelj prizadetosti pljučnega intersticija med antibiotiki. Zelo pogosto je prezentacija akutna in se pojavi po 1–2 tednih zdravljenja. Pogostost je ocenjena na okrog 3 %, smrtnost pa na 1,34 % (10). Kronična prizadetost intersticija se pojavi po vsaj mesecu dni zdravljenja. Domnevajo, da je akuten pojav intersticijske prizadetosti posledica preobčutljivostne imunske reakcije, kronična reakcija pa posledica citotoksičnih imunskih mehanizmov in neposredne toksičnosti. Akutna reakcija se kaže z dispnejo, kašljem in povišano telesno temperaturo, pogosto so v krvi povišani eozinofili. Ob prekinutvi zdravljenja se klinična slika v velikem deležu izboljša, lahko tudi brez zdravljenja. Potek bolezni je večinoma ugoden, so pa tudi poročila o smrtih. Ponovna uporaba zdravila je strogo kontraindicirana, saj se bolezen zagotovo ponovi (4).

O prizadetosti pljuč poročajo tudi ob uporabi daptomicina, a so zaradi redke uporabe tega zdravila podatki nezanesljivi. V majhni retrospektivni raziskavi so intersticijsko prizadetost ugotovili v približno 3 % primerov (10).

6.3 ZAVIRALCI DEJAVNIKA TUMORSKE NEKROZE ALFA

Ta skupina zdravil, ki se uporablja predvsem v revmatologiji (infliksimab, adalimumab, etanercept, golimumab), je pogosto omenjena med povzročitelji prizadetosti pljuč, vzročnost za to skupino zdravil pa ni trdno dokazana (10, 15).

6.4 CITOSTATIKI

Bleomicin sodi med zdravilne učinkovine, ki najpogosteje povzročajo hudo prizadetost pljučnega intersticija. Pogostost ocenjujejo na 6,8–20 %, smrtnost je lahko do 48 %. Toksičnost se lahko pojavi kadar koli, v primeru uporabe velikih odmerkov so v eni raziskavi poročali o mediani časa do pojava 4,2 mesece. Veliki odmerki so nasploh povezani z večjim tveganjem za pljučno toksičnost. V bazah podatkov s poročili o pljučni prizadetosti zaradi zdravil se med citostatiki pogosteje pojavljata še gemcitabin s pojavnostjo prizadetosti pljuč 0–22 % in irinotekan s pojavnostjo 0,74 % (10).

6.5 KLASIČNI ANTIREVMATIKI, IMUNOMODULATORJI

Metotreksat je med temi učinkovinami najpogosteje omejen kot vzrok intersticijske pljučne prizadetosti s pogostostjo 0,06–15 %. V sistematičnem pregledu literature s tega področja omenjajo, da so te ocene najverjetneje precenjene, saj je v novejših poročilih pogostost omembe metotreksata kot povzročitelja bistveno manjša. Verjetnost za pojav pljučne prizadetosti pri metotreksatu najverjetneje ni povezana z odmerkom, pojavi pa se lahko kadar koli. Poročajo tudi o pojavu neželenega učinka po ukinitvi zdravljenja z metotreksatom. Po predhodni epizodi pljučne toksičnosti so pri poskusu ponovne uvedbe zdravila ugotovili, da se ta ponovi pri približno 30 % bolnikov, smrtnost pa je lahko do 30 % (10).

Pri leflunomudu je pogostost pojava pljučne prizadetosti ocenjena na 0–1,2 %. Podobno kot pri metotreksatu najdemo v starejših poročilih veliko večjo pogostost pljučne toksičnosti kot v novejših ali v meta-analizi randomiziranih kliničnih raziskav (10).

6.6 ZAVIRALCI IMUNSKIH NADZORNIH TOČK

Intersticijska prizadetost pljuč, ki se kaže kot pnevmonitis, ni najpogostejši med imunsko pogojenimi neželenimi učinki

ZINT, je pa med pogostejšimi razlogi za hospitalizacijo in smrt zaradi zapletov zdravljenja s temi zdravili. Pojavlja se pri 2,5–5 % bolnikov, zdravljenih z eno učinkovino in pri 7–10 % bolnikov, zdravljenih s kombinacijami ZINT (14, 17). Poročilo o pojavnosti pnevmonitisa pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč iz redne klinične prakse, ki so se na Kliniki Golnik zdravili z ZINT v monoterapiji, kaže pogostost 8 % za pnevmonitis vseh stopenj in 2 % za stopnje 3 ali več (18, 19).

Vezava na molekule, ki modilirajo imunsko toleranco, je glavni mehanizem delovanja ZINT, pa tudi imunsko pogojenih neželenih učinkov teh zdravil. Infiltracija pljučnega tkiva z vneticami in sproščanje citokinov sprožijo vnetje tkiva. Neželeni učinki se lahko pojavijo kadar koli, so pa najpogostejši med 6. in 12. tednom zdravljenja. Bolj dovzetni so ljudje z znanimi pljučnimi boleznimi, pomembno višja je incidenca pri raku pljuč v primerjavi z drugimi raki. Bolniki najpogosteje navajajo nespecifične simptome, kot so kašelj in dispneja ob naporu. Spremlja jih lahko splošna oslabelelost in nizko povišana telesna temperatura, v hudih primerih pa tudi hipoksemija. Ob pojavu pnevmonitisa stopnje 3 ali 4 se zdravljenje z ZINT ukine. Za začetno zdravljenje se uporablja sistemske glukokortikoide, pri težjih oblikah pnevmonitisa se pogosto zgodi, da to ni dovolj, tedaj uporabljamo tudi druge imunosupresive, npr. infliksimab, mikofenolno kislino, imunoglobuline (20). Zdravljenje je dolgotrajno in traja več tednov, odmerke sistemskih glukokortikoidov zaradi tveganja za ponovno aktivacijo vnetja ob tem zmanjšujemo postopno (21).

6.7 ZAVIRALCI RECEPTORJA ZA ENDOTELNI RASTNI DEJAVNIK

Pri uporabi majhnih molekul, ki so zaviralci EGFR (erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib) poročajo o pogostosti pljučne prizadetosti 0,9–5,9 % (10). Zaviralci EGFR, ki so monoklonska protitelesa (panitumumab, cetuksimab ...), povzročajo prizadetost pljučnega intersticija v 1,2–1,3 % (10). Zaradi zelo velike razlike v pogostosti pojava pljučne toksičnosti med japonskimi oz. azijskimi poročili in poročili z drugih delov sveta, ki ostaja nepojasnjena, obstajajo dvomi o resnični vzročni povezanosti oz. o pogostosti tovrstne toksičnosti (15).

6.8 ZAVIRALCI MEHANISTIČNE TARČE RAPAMICINA

Sirolimus, temsirolimus in everolimus so med pogosto omenjenimi povzročitelji prizadetosti pljučnega intersticija.

Najtrdnješi dokazi so za povzročanje pnevmonitisa, pogostost neželenih učinkov pa je verjetno večja pri everolimusu. Te učinkovine se uporabljajo kot protitumorne učinkovine in imunosupresivi za različne indikacije, od transplantacij do kroničnih imunsko pogojenih bolezni. Do 23 % pogostost so poročali pri uporabi v onkološkem zdravljenju (22). Poročila so z vsega sveta. Vzročnost je zelo verjetna, saj so tovrstne neželene učinke ugotovili tudi v randomiziranih kliničnih raziskavah. Asimptomatska prizadetost pljuč je približno trikrat pogostejša od izražene bolezni (10).

6.9 STATINI

Zaradi pogostosti uporabe statinov je vprašanje, ali ta skupina zdravil lahko povzroča prizadetost pljučnega intersticija, zelo pomembno. Vzročna povezava uporabe statinov s prizadetostjo pljuč ni dobro razjasnjena, prepričljiva poročila o posameznih primerih obstajajo, epidemioloških dokazov pa ni (15). Izstopajo številke iz ene od kohortnih raziskav, kjer so sicer ugotavljali gensko pogojenost za prizadetost pljučnega intersticija. V tej raziskavi poročajo, da je v vzorcu bolnikov z intersticijsko prizadetostjo pljuč 63 % bolnikov prejemalo statin, pri čemer ne smemo interpretirati, da je bil slednji vzrok za ugotovljeno pljučno toksičnost (23). V nekaterih analizah baze podatkov poročil o neželenih učinkih zdravil Ameriškega vladnega urada za zdravila in prehrano so ugotovili povezavo, v metodološko ustrežnejši kohortni raziskavi pri novih uporabnikih med pljučnimi bolniki (identificiranimi z uporabo pulmoloških zdravil) pa te povezave niso ugotovili (4). V tem trenutku lahko zaključimo, da statini z veliko verjetnostjo niso pogosti povzročitelji intersticijske prizadetosti pljuč.

7 SINDROM PREOČUTLJIVOSTI NA ZDRAVILA Z EOZINOFILJO IN SISTEMSKIMI SIMPTOMI

Sindrom preobčutljivosti na zdravila z eozinofilijo (angl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) strogo gledano ni klasična intersticijska prizadetost pljuč, lahko pa povzroča infiltrate v pljučih in plevralni izliv, ki sta sicer v manjšini primerov lahko klinično pomembna in razlog za hospitalizacijo ali celo smrt. Gre za idiosinkratično reakcijo na zdravila, ki se kaže z obseženim izpuščajem na koži in sluznicah, lahko tudi z oteklo obraza, povečanimi bezgavkami, eozinofilijo v periferni krvi, hepatitisom in ne-

fritisom. Kot sprožilce sindroma so identificirali več deset zdravil, npr. karbamazepin in druge aromatske antiepileptike (lamotrigin, fenitoin idr.), alopurinol, nesteroidne antirevmatike, sulfonamidne antibiotike, dapson, antidepresive. Sindrom domnevno sprožajo virusne okužbe, npr. s humanim herpes virusom v kombinaciji z določenimi aleli HLA (4).

8 ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILI POVZROČENE PRIZADETOSTI PLJUČNEGA INTERSTICIJA

Prvi ukrep je prekinitev zdravljenja z osumljenim zdravilom, včasih tudi kot poskus oz. potrditev suma na neželen učinek. Specifična je situacija pri zaviralcih mehanistične tarče rapamicina, kjer je lahko dopustno nadaljevanje zdravljenja z zmanjšanim odmerkom, če se klinična slika izboljša. V večini primerov je ponoven poskus zdravljenja z osumljeno učinkovino kontraindiciran. Izogibati se je treba tudi uporabi znanim učinkovinam s podobno toksičnostjo, če je možno (4).

Ob dihalni odpovedi je nujno zdravljenje s kisikom. Učinkovina izbora za umiritev vnetja je sistemski glukokortikoid, v Sloveniji najpogostejše metilprednizolon. Zdravljenje je dolgotrajno, še posebej pri zdravljenju prizadetosti pljuč z amiodaronom. Namen zdravljenja vnetja je zmanjšanje tveganja za razvoj fibroze (2, 3).

Dolgotrajno zdravljenje s sistemskimi glukokortikoidi terja tudi podporno zdravljenje za preprečevanje ali zdravljenje neželenih učinkov le-teh. Za preprečevanje osteoporoze je treba dodajati večje odmerke holekalciferola (2000 enot/dan) ter bisfosfonate ali druge anti-resorptivne kosti, ki pridejo v poštev, če je kostna gostota že znižana oz. pri zelo velikem tveganju za zlom. Kalcij dodajamo v primeru nezadostnega vnosa s hrano (1 g kalcijevega karbonata na dan s hrano). Za vzdrževanje kostne gostote je pomemben še povečan vnos beljakovin (1 g/kg telesne mase) (24). Ob zdravljenju z visokimi odmerki glukokortikoidov, kar je opredeljeno kot ≥ 16 mg metilprednizolona na dan, dlje od 4 tednov je treba uvesti preventivno zdravljenje s trimetoprimom s sulfametoksazolom za preprečevanje pljučnice, povzročene z oportunistično glivo *Pneumocystis jirovecii* (25). Kljub podpornemu zdravljenju so zapleti zdravljenja s sistemskimi glukokortikoidi pogosti in opredeljeni (26).

Za zdravljenje progresivnih oblik pljučne fibroze ne glede na mehanizem nastanka je registrirana učinkovina nintedanib v zdravilu Ofev®. Zdravljenje upočasni napredova-



nje pljučne fibroze, kar se kaže z upočasnjem upadom forsirane vitalne kapacitete in z zmanjšanjem pogostosti akutnih poslabšanj bolezni. Zdravljenje v Sloveniji indicirajo in spremljajo specialisti s Klinike Golnik, saj je vodenje bolnikov zahtevno zaradi njihove krhkosti in težav s prenašanjem zdravila. Med neželenimi učinki so najpogostejši gastrointestinalni – driska, slabost in izguba apetita, kar vodi v hujšanje in oslabelelost. Pogosto je še povišanje aktivnosti jetrnih encimov, ki se sicer zelo redko izrazi z okvaro jeter (27).

9 SKLEP

Prizadetost pljučnega intersticija, povzročena z zdravili, spada med redke neželene učinke. Presentacija je raznolika, od asimptomatskih oblik vse do smrti. Pomembno je zgodnje prepoznavanje, saj je vnetje v zgodnjih fazah odzivno na zdravljenje z glukokortikoidi. Hkrati so simptomi zelo nespecifični, pogosto posnemajo okužbo pljuč, diagnosticiranje pa je zahtevno. V zadnjih letih lahko zdravimo tudi bolezen v fazi progresivne fibroze pljuč.

10 LITERATURA

- Özkan M, Dweik RA, Ahmad M. Drug-induced lung disease. *Cleve Clin J Med*. 2001;68(9):782–95.
- Osolinik K, Mušič E, Požek I, Kern I. Bolezni pljučnega intersticija. In: Košnik M, Štajer D, Jug B, Kocjan T, Koželj M, editors. *Interna medicina*. 6. izdaja. 2022. p. 461–78.
- Hanaoka M, Nakamura H, Aoshiba K. Drug-Induced Lung Injury [Internet]. 2018. Available from: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-981-10-4466-3>
- Spagnolo P, Bonniaud P, Rossi G, Sverzellati N, Cottin V. Drug-induced interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2022;60(4).
- Waterworth C. Drug-Induced Lung Diseases. *Crit Care*. 2000;4:8–10.
- Moey MYY, Gougis P, Goldschmidt V, Johnson DB, Lebrun-Vignes B, Lebrun-Vignes B, et al. Increased reporting of fatal pneumonitis associated with immune checkpoint inhibitors: A WHO pharmacovigilance database analysis. *Eur Respir J*. 2020;55(6).
- Galvani V, Maver S, Soldatović G, Kramar I. Prvi primer s transfuzijo povezane akutne poškodbe pljuč (TRALI) v Sloveniji. *Zdrav Vestn*. 2008;77:323–9.
- Tiu BC, Zubiri L, Iheke J, Pahalyants V, Theodosakis N, Ugwu-Dike P, et al. Real-world incidence and impact of pneumonitis in patients with lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors: A multi-institutional cohort study. *J Immunother Cancer*. 2022;10(6):1–12.
- Sørup S, Darvalics B, Russo L, Oksen D, Lamy FX, Verpillat P, et al. High-dose corticosteroid use and risk of hospitalization for infection in patients treated with immune checkpoint inhibitors—A nationwide register-based cohort study. *Cancer Med*. 2021;10(14):4957–63.
- Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, Oldroyd A, Johns C, Hayton C, et al. Drug-induced interstitial lung disease: A systematic review. *J Clin Med*. 2018;7(10):1–30.
- Puppo F, Carbone RG. Interstitial Lung Disease Epidemiology in the Past Three Decades: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2024;13(23).
- Suissa S, Hudson M, Ernst P. Leflunomide use and the risk of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(5):1435–9.
- Jo T, Michihata N, Yamana H, Morita K, Ishimaru M, Yamauchi Y, et al. Risk of drug-induced interstitial lung disease in hospitalised patients: A nested case-control study. *Thorax*. 2021;76(12):1193–9.
- Lavalle S, Masiello E, Valerio M, Aliprandi A, Scandurra G, Gebbia V, et al. Immune checkpoint inhibitor therapy-related pneumonitis: How, when and why to diagnose and manage (Review). *Exp Ther Med*. 2024;28(4):1–9.
- Baza podatkov Pneumotox [Internet]. Available from: www.pneumotox.com
- Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli G, Olshansky B, Singh B. Practical guidelines for clinicians who treat patients with amiodarone. *Arch Intern Med*. 2000;160(12):1741–8.
- Boc M, Ocvirk J, Reberšek M, Mesti T, editors. *Izbrane teme iz internistične onkologije za zdravnike družinske medicine*. In 2022.
- Završnik Puhar S. Opis neželenih učinkov zaviralcev imunskih nadzornih točk pri zdravljenju bolnikov z na napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom na Kliniki Golnik. Magistrska naloga, Fak za Farm Univerze v Ljubljani. 2024;
- Pelicon V, Cufer T, Knez L. Real-world outcomes of immunotherapy with or without chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Front Oncol*. 2023;13(June):1–11.
- Daetwyler E, Wallrabenstein T, König D, Cappelli LC, Naidoo J, Zippelius A, et al. Corticosteroid-resistant immune-related adverse events: A systematic review. *J Immunother Cancer*. 2024;12(1):1–14.
- Osrajnik I. Imunsko pogojeni pnevmonitis: diagnostika in zdravljenje. In: Fokter Dovnik N, editor. *Obravnava pogostih neželenih sopojavov imunoterapije pri zdravljenju raka*. Univezitetni klinični center Maribor; 2023.
- Atkinson BJ, Cauley DH, Ng C, Millikan RE, Xiao L, Corn P, et al. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor-associated non-infectious pneumonitis in patients with renal cell cancer: Predictors, management, and outcomes. *BJU Int*. 2014;113(3):376–82.
- Drent M, Wijnen PA, Jessurun NT, Harmsze AM, Bekers O, Bast A. Drug-Gene Risk Stratification in Patients with Suspected Drug-Induced Interstitial Lung Disease. *Drug Saf [Internet]*. 2024;47(4):355–63. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40264-024-01400-0>
- Kocjan T, Sever MJ, Preželj J. Strokovna stališča Združenja endokrinologov Slovenije o obravnavi glukokortikoidne osteoporoze. *Zdr Vestn*. 2018;87(9–10):453–60.
- Rhoads S, Maloney J, Mantha A, Van Hook R. Pneumocystis jirovecii Pneumonia in HIV-Negative, Non- transplant Patients:

Epidemiology, Clinical Manifestations, Diagnosis, Treatment, and Prevention. Curr Fungal Infect Reports. 2024;18(2):125–35.

26. Price DB, Trudo F, Voorham J, Xu X, Kerkhof M, Jie JLZ, et al. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: Long-term observational study. *J Asthma Allergy. 2018;11:193–204.*

27. Osolnik K. Obravnava progresivne pljučne fibroze v multidisciplinarnem timu. In: *Golniški simpozij 2022. GOLNIŠKI simpozij (2022 ; Golnik) Golniški simpozij 2022 [Elektronski vir] : zbornik prispevkov : Bled, 27.- 29. oktober 2022 / [urednik zbornika Kristina Zihertl]. - Golnik : Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, 2022 ISBN; 2022. p. 41–5.*



Z ZDRAVILI POVZROČENE ELEKTROLITSKE MOTNJE

DRUG-INDUCED ELECTROLYTE DISORDERS

AVTORICA / AUTHOR:

Ana Dovč, dr. med., spec.^{1, 2}

¹ Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika,
Zaloška 7, 1000 Ljubljana

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: ana.dovc@kcclj.si



1 UVOD

Homeostaza elektrolitov je ključna za primerno delovanje tkiv, predvsem živčno-mišičnega sistema, kislinsko-baznega ravnovesja, ravnovesja tekočin in celičnega signaliziranja. Motnje v elektrolitskem ravnovesju se praviloma kažejo z mišično oslabelostjo, spremembami stanja zavesti, motnjami srčnega ritma ali dihalno odpovedjo (1). Številna pogosto predpisana zdravila lahko povzročijo elektrolitske motnje bodisi neposredno, ali pa s spremembo ledvičnega delovanja, izgub iz prebavil ali hormonskega ravnovesja.

POVZETEK

Zdravila so pogost vzrok za nastanek elektrolitskih motenj. Pogosto se pojavijo v kombinaciji z drugimi dejavniki, kot so nezadosten vnos, povečane ledvične izgube ali izgube iz prebavil. Večina elektrolitskih motenj se kaže z mišično oslabelostjo, nevrološko simptomatiko ali motnjami srčnega ritma. Glede na obseg motnje, hitrost nastanka in simptome se odločimo o načinu zdravljenja, velikokrat zadošča že ukinitvev zdravila. V prispevku obravnavamo hiperkalemijo, hipokalemijo, hiponatremijo, hipernatremijo, hipokalcemijo, hiperkalcemijo, hipofosfatemijo in hipomagnezemijo v povezavi z zdravili. Med njimi je najpomembnejše pravočasno ugotoviti in ustrezno obravnavati hiperkalemijo, ki lahko tudi v odsotnosti simptomov povzroči življenje ogrožajoče motnje srčnega ritma.

KLJUČNE BESEDE:

hiperkalemija, hipokalcemija, hipokalemija, hiponatremija, hipomagnezemija

ABSTRACT

Medications are a common cause of electrolyte disorders, usually occurring in combination with other factors, such as inadequate intake, increased renal or gastrointestinal losses. Electrolyte disorders most often present with muscle weakness, neurological symptoms or arrhythmias. The severity of disorder, rate of onset and clinical presentation will dictate appropriate management; often discontinuation of the culprit drug will suffice. We discuss drug induced hyperkalemia, hypokalemia, hyponatremia, hypernatremia, hypocalcemia, hypercalcemia, hypophosphatemia, and hypomagnesemia. Among them, the most important is timely identification and management of hyperkalemia, which can cause life-threatening cardiac arrhythmias even in the absence of symptoms.

KEY WORDS:

hyperkalemia, hypocalcemia, hypokalemia, hyponatremia, hypomagnesemia

Nizozemska presečna študija je pokazala, da ima kar 15 % splošnega prebivalstva, starejšega od 55 let, vsaj eno elektrolitsko motnjo; prisotnost elektrolitske motnje pa je bila v tej študiji povezana z večjo umrljivostjo (2).



Pristop k obravnavi bolnika z ugotovljeno elektrolitsko motnjo je odvisen predvsem od okoliščin, v katerih se s takim bolnikom srečamo. Drugače bomo obravnavali naključno ugotovljeno elektrolitsko motnjo pri sicer brezsimptomnem posamezniku, kot bolnika, ki je zaradi teh simptomov poiskal zdravniško pomoč ali pa je hospitaliziran. Glede na obseg in hitrost nastanka elektrolitske motnje se nato odločimo le za skrbno spremljanje in ukinitvev vzročnega zdravila ali pa dodatne ukrepe zdravljenja elektrolitske motnje (3). Zdravila so pogost vzrok za nastanek elektrolitskih motenj, vendar v večini primerov v kombinaciji z drugimi dejavniki, npr. ledvično okvaro, izgubami iz prebavil ali zmanjšanim peroralnim vnosom. V klinični praksi se elektrolitske motnje pogosto pojavljajo sočasno, pri čemer ni nujno, da bo zdravljenje ene elektrolitske motnje ugodno vplivalo tudi na razrešitev druge (4). Opredelitev vseh možnih vzrokov za navedene elektrolitske motnje in njihova celostna obravnavna presega obseg tega besedila. Prav tako v besedilu nista posebej opisani hiperfosfatemija in hipermažnezemija, ker sta ti motnji v povezavi z zdravili izjemno redki in posledici prekomernega nadomeščanja oz. vnosa (5). Nazadnje omenimo še, da je motnja v ravnovesju klorida, predvsem povišan klorid, običajno odraz motnje v kislin-sko-baznem ravnotežju, kar prav tako presega namen tega prispevka (6).

2 HIPERKALEMIJA

Večina (97–98 %) kalija se nahaja znotraj celic, natrij-kalijeva črpalka pa skrbi za hitro izmenjavo kalija med celicami in zunajceličnim prostorom, zato je njegova serumska koncentracija slab pokazatelj celotne količine tega elementa v telesu. Ob povečanem vnosu (s hrano, infuzijami ali drugimi zdravili) se kalij, ki se v črevesju absorbira v kri, naglo porazdeli po tkivih, kar prepreči nevarne poraste serumske koncentracije. Vstop kalija v celice se zmanjša ob acidozi, ko je v krvi povišana koncentracija vodikovih ionov, in poveča ob porastu insulina ali kateholaminov, kar izkoriščamo tudi pri zdravljenju hiperkalemije (7).

Hiperkalemijo največkrat opredelimo kot serumsko koncentracijo kalija $> 5,5$ mmol/l, vendar se zgornja meja referenčnega območja med laboratoriji lahko razlikuje. Stopnjo hiperkalemije glede na serumsko koncentracijo kalija delimo na blago (5,5–6,0 mmol/l), zmerno (6,0–6,5 mmol/l) ali hudo ($> 6,5$ mmol/l) (8). Kaže se z mišično oslabelostjo in paralizo,

palpitacijami in s tipičnimi spremembami EKG. Huda hiperkalemija pa lahko tudi v odsotnosti simptomov privede do življenje ogrožajočih motenj srčnega ritma, zato sta od vseh elektrolitskih motenj pravočasna prepoznavna in začetek ustreznega zdravljenja hiperkalemije najpomembnejša (8). Priporočeni dnevni vnos kalija je > 90 mmol ($> 3,5$ g) (9). V stanju ravnovesja se približno 90 % zaužitega kalija izloči preko ledvic; le pri napredovali ledvični okvari to vlogo delno prevzame črevesje (10). Glavni hormon, odgovoren za homeostazo kalija, je aldosteron. Ob večjem vnosu kalija se preko porasta aldosterona poveča tubulno izločanje kalija, kar pri posameznikih z ohranjenim ledvičnim delovanjem prepreči nastanek hiperkalemije tudi ob vnosih, ki so petkrat večji od povprečnega dnevnega vnosa (11). Kronična ledvična bolezen (KLB) je najpomembnejši dejavnik tveganja za hiperkalemijo, pogostost te elektrolitske motnje pa narašča s stopnjo ledvične okvare: pri polovici bolnikov s KLB 5. stopnje (ocenjena glomerulna filtracija (oGF) < 15 ml/min/1,73 m²) beležimo vsaj eno epizodo hiperkalemije, ki je tudi pogost zaplet akutne ledvične okvare. Pri predpisovanju zdravil, ki vplivajo na presnovo kalija, je zato priporočljivo redno spremljanje serumske koncentracije kalija in stopnje ledvičnega delovanja, predvsem pri posameznikih, ki imajo večje tveganje za KLB, npr. dolgoletna arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen, srčno popuščanje in starost nad 65 let (12).

Hiperkalemijo pogosto povzročajo zdravila, ki jih sicer uporabljamo za optimalno podporno zdravljenje KLB in srčnega popuščanja. Zaviralci sistema renin-angiotenzin-aldosteron (angl. *renin-angiotensin-aldosterone system*, RAAS), kamor štejemo zaviralce angiotenzinske konvertaze in zaviralce angiotenzinskih receptorjev II, preko zavore aldosterona zmanjšajo izločanje kalija preko ledvic. Uporaba teh zdravil pri bolnikih s KLB za sedemkrat poveča tveganje za nastanek hiperkalemije v primerjavi z drugimi antihipertenzivnimi zdravili (12). Hiperkalemijo po enakem mehanizmu povzročajo tudi antagonisti aldosteronskih receptorjev, to so spironolakton, eplerenon in novejši nesteroidni antagonist finerenon (13). Ukinitvev zaviralcev RAAS in antagonistov aldosteronskih receptorjev je nezaželen ukrep v sklopu zdravljenja hiperkalemije, ker je povezana z večjo umrljivostjo (14). Pri bolnikih, ki so nagnjeni k hiperkalemiji, si zato pomagamo s konzervativnimi ukrepi: optimizacijo odmerka diuretikov zanke, korekcijo presnovne acidoze in – kadar hiperkalemija vztraja – uvedbo vezalcev kalija v črevesju (15). Omejitev vnosa kalija s prehrano je kompleksnejši ukrep, ki ga praviloma uporabljamo v kombinaciji s celostnim prehranskim svetovanjem v izogib beljakovinski-kalorični podhranjenosti (16).

Pogost dejavnik tveganja za hiperkalemijo je tudi sočasno zdravljenje z drugimi zdravili, ki lahko vplivajo na metabolizem kalija, vendar samostojno le redko povzročajo to elektrolitsko motnjo. To so predvsem nesteroidni antirevmatiki, ki lahko zaradi vpliva na prekrvitev ledvic preko prostaglandinov povzročijo akutno ledvično okvaro in posledično hiperkalemijo. Antibiotik trimetoprim neposredno zavira izločanje kalija v tubulih (17). Nekatera zdravila lahko povzročijo hiperkalemijo, ker vsebujejo pomembno količino kalija, npr. zdravila s citratom, ki jih uporabljamo za preprečevanje ledvičnih kamnov: ena tableta zdravila Kalinor® vsebuje 40 mmol kalija v obliki kalijevega citrata, običajni dnevni odmerek zdravila Uralyt-U® pa 44 mmol kalija v obliki kalijevega natrijevega hidrogencitrata. Med zdravila, ki lahko povzročajo hiperkalemijo, sodijo še heparin, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, digoksin in kalcinevrinski zaviralci (ciklosporin, takrolimus), vendar je obseg tveganja za hiperkalemijo ob zdravljenju s temi zdravili slabše opredeljen.

3 HIPOKALEMIJA

Če je hiperkalemija motnja prekomernega vnosa ali okrnjenega izločanja kalija, je hipokalemija posledica ravno obratnih procesov – prevelikih izgub preko prebavnega trakta ali ledvic v kombinaciji s (sorazmerno) premajhnim vnosom. Spodnja meja referenčnega območja se razlikuje med različnimi laboratoriji, vendar običajno smatramo za hipokalemijo serumsko koncentracijo kalija $< 3,8$ mmol/l. Hipokalemija se lahko kaže z nespecifičnimi znaki, kot so mišična oslabelost, utrujenost ali zaprtje, pri hujših oblikah – kar običajno opredelimo kot serumsko koncentracijo kalija $< 2,5$ mmol/l – pa z mišičnimi krči, paralizo ali motnjami srčnega ritma. S sečem se dnevno izgubi 25–30 mmol kalija, ob hipokalemiji ali zmanjšanemu vnosu pa se tubulna resorpcija poveča, kar omogoči zmanjšanje koncentracije kalija v urinu tudi pod 10 mmol/l (10). Povprečni dnevni vnos kalija v zahodnjaški prehrani je sicer le približno 50–60 mmol, kar je manj kot priporočeni dnevni vnos > 90 mmol, zato lahko že blažja motnja v tubulni resorpciji kalija povzroči hipokalemijo (18).

Najpogostejši vzrok za hipokalemijo med zdravili so diuretiki, ki povzročijo do 60 % primerov hipokalemije v splošni populaciji. Povzročijo jo lahko tako tiazidni in tiazidom podobni diuretiki, kot tudi diuretiki zanke in ace-

tazolamid (2). Med diuretiki le t. i. diuretiki, ki varčujejo s kalijem – spironolakton, amilorid in triamteren – ne povzročajo hipokalemije. Kortikosteroidi, še zlasti v visokih odmerkih pri sistemskega zdravljenju, zaradi mineralokortikoidne aktivnosti prav tako povečajo ledvične izgube kalija.

Občasno ugotavljamo hipokalemijo kot posledico zlorabe oz. neustrezne rabe odvajal. Vsebnost kalija v blatu je sicer praviloma majhna, vendar so celokupne izgube lahko klinično pomembne pri obilnem odvajanju. Dodaten dejavnik tveganja za hipokalemijo ob driski je nastanek hiperkloremične metabolne acidoze ob izgubi bikarbonata z blatom, kar zmanjšuje kapaciteto za tubulno resorpcijo kalija. Prehodno hipokalemijo lahko povzročijo tudi hiperadrenergična stanja, vključno z intenzivnim zdravljenjem z inhalacijskimi agonisti adrenergičnih receptorjev beta ali prejetjem teofilina. Pomemben vzrok za hipokalemijo so tudi zaviralci protonske črpalke, ki primarno povzročajo hipomagnezemijo. Pomanjkanje magnezija onemogoča, da se kalijevi kanalčki v ledvični sredici zaprejo, kar preprečuje kompenzatorno zmanjšanje koncentracije kalija v seču. Hipokalemija je v teh primerih odporna na zdravljenje, dokler ne nadomestimo tudi magnezija (19).

4 HIPONATREMIJA

Natrij je s fiziološko serumsko koncentracijo 135–145 mmol/l najbolj zastopan kation v krvi in skupaj s pripadajočimi anioni predstavlja 90 % osmotske aktivnosti topljencev v krvi, medtem ko je znotrajcelična koncentracija natrija le okrog 15 mmol/l. To razliko v koncentraciji natrija med znotrajceličnim in zunajceličnim prostorom vzdržuje natrij-kalijeva črpalka, medtem ko molekule vode v večini tkiv prosto prehajajo preko celične membrane. Zmanjšanje serumske osmolalnosti, ki jo določa predvsem serumsko koncentracija natrija, povzroči povečan prehod vode v celice in celično nabrekanje – najočitnejši je ta proces v osrednjem živčevju, kjer tovrstno neravnovesje topljencev povzroči možganski edem (20).

Hiponatremija je najpogostejša elektrolitska motnja, ki se pojavi pri 5–30 % hospitaliziranih bolnikov (21). Pogostejše se pojavi pri starostnikih in bolnikih v enotah intenzivne terapije ter je pomemben napovedni dejavnik povečane umrljivosti (22). Blaga hiponatremija, ki jo opredelimo kot serumsko koncentracijo natrija 130–135 mmol/l, je običajno brezsimptomna. Ob nižji serumski koncentraciji natrija se

lahko pojavijo nespecifični in blagi simptomi, kot so počasnost, utrujenost, vrtoglavica, slabost, zmedenost, pozabljivost in motnje ravnotežja. Huda hiponatremija s serumsko koncentracijo natrija $< 120\text{--}125\text{ mmol/l}$ pa se lahko kaže z motnjo zavesti, epileptičnim napadom ali dihalno odpovedjo in je torej življenje ogrožajoče stanje, še zlasti, kadar nastane akutno. Enako nevarna je prehitra korekcija hiponatremije, ki se lahko zaplete s centralno pontino mielinolizo – nevrološkim zapletom, ki lahko povzroči trajno paralizo ali smrt (23).

Ravnovesje vode v telesu uravnava hipofiza z nastankom občutka žeje in izločanjem antidiuretičnega hormona (ADH). Kadar je serum hiperosmolalen, ADH z delovanjem na ledvične tubule poveča resorpcijo vode. Drug pomemben dražljaj za izločanje ADH je hemodinamski – ob aktivaciji RAAS ob zmanjšanem znotrajžilnem volumnu ali znižanem krvnem tlaku. V tej situaciji povečana resorpcija proste vode sicer lahko povzroči dilucijsko hiponatremijo, ker je vzdrževanje primerne efektivnega cirkulirajočega volumna za organizem pomembnejše kot vzdrževanje fiziološke osmolalnosti (21).

Kadar se ADH izloča neustrezno, torej ob primerni serumski osmolalnosti in hemodinamskem stanju, to poimenujemo sindrom neustrezne antidiureze (SIAD). Ker je v tem stanju izločanje ADH prekomerno, povečana resorpcija vode v tubulih vodi v prebitek proste vode v telesu. Številni dražljaji lahko povzročijo neustrezno izločanje ADH, vključno z rakavimi boleznimi, obolenji osrednjega živčevja, fizičnim naporom, slabostjo in pooperativnim stresom. Glede na podatke iz opazovalnih študij je SIAD v približno eni petini primerov povezan z zdravili (20).

V literaturi je opisana povezava hiponatremije že z več sto različnimi zdravili. Najpogosteje jo v splošni populaciji povzročijo tiazidni diuretiki, pri katerih točen mehanizem nastanka hiponatremije ni znan, so pa pogosteje temu neželenemu učinku podvrženi starejši, še zlasti starejše ženske. Dolgoročno je najpomembnejši ukrep pri zdravljenju hiponatremije v povezavi s tiazidnimi in tiazidom podobnimi diuretiki prekinitve jemanja vzročnega zdravila. Ob ponovni izpostavitvi lahko že zgolj en odmerek povzroči ponovno hudo hiponatremijo (24).

Druga zdravila lahko povzročijo hiponatremijo po več različnih mehanizmi:

- Spodbujanje izločanje ADH iz hipofize oz. SIAD. Po tem mehanizmu hiponatremijo povzročajo predvsem psihotropna zdravila, kot so selektivni zaviralci privzema serotonina, selektivni zaviralci privzema noradrenalina, zaviralci monoaminooksidaze, triciklični antidepresivi in nekateri antipsihotiki. Hiponatremija se razvije pri 0,5–32 % bol-

nikov, ki jemljejo ta zdravila, običajno v nekaj tednih po pričetku zdravljenja (20). Prav tako lahko po tem mehanizmu hiponatremijo povzročijo opiodi. Poseben primer je tramadol, ker je šibek opiod, hkrati pa deluje tudi kot selektivni zaviralec privzema noradrenalina (25). Nekatera antineoplastična zdravila, npr. vinkristin, derivati platine in ciklofosamid, lahko povzročijo SIAD z neposrednim nevrotoksičnim učinkom na hipofizo, lahko v kombinaciji z akutno ledvično okvaro in posledično hipervolemijo. Poleg tega je pogost neželeni učinek antineoplastičnih zdravil slabost oz. bruhanje, ki je močan dražljaj za izločanje ADH (26).

- Povečanje učinka ADH v ledvičnih tubulih. Predstavniki te skupine so nesteroidni antirevmatiki, ki povzročijo hiponatremijo z zaviranjem nastanka prostaglandinov, ki so sicer običajno vpleteni v regulacijo učinka ADH na tubule. Nesteroidni antirevmatiki sami po sebi sicer redko povzročajo hiponatremijo, vendar povečajo tveganje za njen nastanek v kombinaciji z drugimi zdravili ali dražljaji, ki prav tako sprožijo hiponatremijo (27).
- Ponastavljen osmostat. Ta mehanizem je bil opisan kot neželeni učinek zdravljenja s karbamazepinom in selektivnimi zaviralci privzema noradrenalina (28, 29).

Nekatera zdravila lahko povzročijo psevdohiponatremijo; torej lažno ugotovitev znižane serumске koncentracije natrija pri standardnih laboratorijskih preiskavah. Tak učinek imajo hipertonične raztopine, kot so intravenski imunoglobulini, popolna parenteralna prehrana in manitol. V takih primerih lahko hiponatremijo ovrzemo z določitvijo osmolalnosti seruma, ki je ob zdravljenju s hipertoničnimi raztopinami v referenčnem območju, pri pravi hiponatremiji pa znižana, ali z določitvijo koncentracije natrija v polni krvi s katerim od testov ob preiskovancu (angl. *point-of-care testing*, POCT) (30).

5 HIPERNATREMIIJA

Hipernatremija je opredeljena kot koncentracija serumskega natrija nad 145 mmol/l , huda hipernatremija pa nad 155 mmol/l . Tako kot hiponatremija, je tudi hipernatremija redko motnja presežka natrija, ampak skoraj izključno problem celokupnega pomanjkanja vode v telesu. Odziv na naraščajočo osmolalnost seruma je povečano izločanje ADH, ki spodbudi resorpcijo vode v tubulih in izločanje bolj koncentriranega seča. Teoretičen limit koncentracije seča je 1200 mOsm/l , kar predstavlja ob običajnem vnosu

in izločanju obligatnih topljencev minimalno dnevno izločanje seča približno pol litra. Koncentracijska sposobnost ledvic je zmanjšana pri ledvični okvari ali ob nefrogenem diabetesu insipidusu, pri katerem je količina izločenega urina lahko tudi do 10–15 l/dan. Hipernatremija se pojavi, kadar je vsota vnosa vode in endogenega nastanka vode ob metabolizmu manjša kot izgube vode z maksimalno koncentriranim urinom, preko prebavil ter preko kože in dihal (21).

Ker se hkrati z naraščajočo serumsko osmolalnostjo aktivira močan občutek žeje, povečana izguba tekočin praviloma ne vodi v hipernatremijo; vsaj ne pri posameznikih, ki so pri zavesti in so si zmožni sami postreči z vodo. Hipernatremija je tako težava zelo mladih, zelo starih ali zelo krhkih bolnikov (31). Pogosta je v enotah intenzivne terapije in na geriatričnih oddelkih. Veliko redkeje je hipernatremija posledica vnosa hipertoničnih raztopin. Umrljivost pri hospitaliziranem bolniku s hipernatremijo je kar 14-krat višja kot pri bolniku z vrednostmi natrija v referenčnem območju (32). Kot pri hiponatremiji, so tudi simptomi hipernatremije pretežno nevrološki in posledica prehajanja vode iz celic možganov v hipertoničen serum (21).

Diuretiki zanke so med zdravili najpogostejši povzročitelji hipernatremije, ker spodbujajo sorazmerno večje izgube vode kot pa natrija. Blago hipernatremijo občasno ugotavljamo pri bolnikih, ki prejemajo intenzivno diuretično zdravljenje zaradi akutne dekompenzacije srčnega popuščanja. Raba diuretikov je eden izmed dejavnikov, ki privede do hipernatremije pri bolnikih na mehanski ventilaciji in v enotah intenzivne terapije. Zaradi osmotske diureze lahko hipernatremijo povzročajo tudi infuzije hipertoničnih raztopin, npr. manitol, redkeje pa ta nastane zaradi obremenitve z natrijem, primer tega sta infuzija 3% raztopine natrijevega klorida ali 8,4% raztopine natrijevega hidrogenkarbonata (4).

Drug pomemben mehanizem nastanka hipernatremije v povezavi z zdravili je nastanek nefrogenega diabetesa insipidusa. Klasičen predstavnik tega mehanizma je litij, ki pri kar polovici bolnikov povzroči motnjo v koncentriranju seča, ki lahko vztraja tudi po ukinitvi zdravila. Hipernatremija je še posebej pogosta v primerih akutne zastrupitve z litijem (33). Tolvaptan je modernejše zdravilo, ki je registrirano za upočasnjevanje napredovanja policistične bolezni ledvic in katerega osnovni mehanizem delovanja je zaviranje ADH. Pričakovani učinek zdravljenja je izločanje večjih količin seča, okrog 6 litrov dnevno, v registracijskih študijah pa se je hipernatremija razvila pri približno 3 % preiskovancev (34). Ravno zaradi nevarnosti hipernatremije zdravila ne smemo predpisati posameznikom, ki žeje ne zaznavajo ali se nanjo ne morejo odzvati (35).

Ker hiperkalcemija in hipokalemija zmanjšata sposobnost ledvic za koncentriranje seča, vsa zdravila, ki povzročajo ti dve elektrolitski motnji, teoretično lahko povzročijo tudi nefrogeni diabetes insipidus in hipernatremijo. Vzrok za hipernatremijo so lahko tudi psihotropna zdravila, če je zaplet zdravljenja s temi zdravili motnja zavesti, zaradi česar posameznik ne reagira na občutek žeje s povečanim vnosom tekočin. Druga zdravila redko povzročajo nefrogeni diabetes insipidus, v zadnjem času so to predvsem protitumorska zdravila (36).

6 HIPOKALCEMIJA

Kalcij in fosfat igrata ključni vlogi v metabolizmu kosti, celičnem signaliziranju, krčenju mišic in energetskem metabolizmu. Njuno ravnovesje uravnavajo tri medsebojno povezane povratne zanke, ki jih regulirajo hormoni parathormon, kalcitriol (aktivna oblika vitamina D) in fibroblastni rastni dejavnik 23 (angl. *fibroblast growth factor 23*, FGF-23). Serumski koncentraciji kalcija in fosfata se vzdržujeta v sorazmerno ozkih območjih s pomočjo uravnavanja absorpcije v črevesju, resorpcije v ledvičnih tubulih in izmenjave teh mineralov v kosteh (37).

Manj kot 1 % kalcija v telesu ni vezanega v kosteh. V krvi se nahaja v obliki ioniziranega kalcija, ki je biološko aktiven in predstavlja približno polovico vsega kalcija v krvi. Poleg tega je kalcij vezan na anione, npr. bikarbonat, laktat, citrat; ali pa na beljakovine, predvsem na albumin. Hipokalcemijo opredelimo kot serumsko koncentracijo kalcija $< 2,1$ mmol/l ali koncentracijo ioniziranega kalcija $< 1,12$ mmol/l. Je sorazmerno pogosta elektrolitska motnja, predvsem pri hospitaliziranih bolnikih in še zlasti v enotah intenzivne terapije, kjer je povezana s povečano umrljivostjo. Neredko hipokalcemijo v tem kontekstu povzroča masivna transfuzija krvnih derivatov, ki vsebujejo sorazmerno visoko količino citrata, ki veže kalcij in zmanjša koncentracijo ioniziranega kalcija, čeprav koncentracija celokupnega kalcija ostaja enaka (38).

V splošni populaciji je najpogostejši vzrok za hipokalcemijo zdravljenje z antiresorptivnimi zdravili v sklopu zdravljenja osteoporoze z bisfosfonati ali denosumabom. Ključna za preprečitev tega zapleta je zapolnitev zalog vitamina D pred pričetkom tovrstnega zdravljenja. Tveganje za hipokalcemijo ob zdravljenju z denosumabom se zlasti poveča pri bolnikih z napredovalo KLB (39). Hipokalcemija je sorazmerno pogosta v sklopu mineralno-kostne bolezni pri

KLB in – v povezavi z zdravili – predvsem pri prekomernem zdravljenju z vezalci fosfata ali kalcimimetiki, torej cinakalcetom ali etelkalcetidom (40).

Zaradi povečanih ledvičnih izgub lahko hipokalcemijo povzročijo diuretiki zanke, derivati platine, aminoglikozidi in amfotericin. Nekateri antiepileptiki pospešujejo katabolizem vitamina D, pomanjkanje slednjega pa povzroči hipokalcemijo. Pomemben vzrok za hipokalcemijo je tudi hipomagnezemija oz. vsa zdravila, ki jo lahko povzročijo. V tem primeru nizek serumski magnezij zmanjša izločanje parathormona iz obščitnic in s tem zmanjša učinek parathormona pri resorpciji kalcija v črevesju in ledvicah (41).

7 HIPERKALCEMIJA

Blago povišana vrednost serumskega kalcija ($> 2,6$ mmol/l) je pogosto brezsimptomna, pri hudi hiperkalcemiji ($> 3,5$ mmol/l) pa se razvije poliurija, polidipsija, akutna ledvična okvara, povečano nastajanje sečnih kamnov, bolečine v kosteh, motnje razpoloženja in bolečine v trebuhu. Zdravila so sicer vzrok za hiperkalcemijo pri manj kot 10 % primerov, med njimi se najpogostejše povezujejo z nastankom hiperkalcemije tiazidni diuretiki. Ta zdravila zaradi svojega diuretičnega učinka povzročijo povečano resorpcijo kalcija v ledvičnih tubulih, hiperkalcemija pa se lahko pojavi tudi po več letih zdravljenja. V približno četrtini primerov imajo bolniki s hiperkalcemijo ob zdravljenju s tiazidnimi diuretiki pridružen primarni hiperparatiroidizem, na katerega moramo pomisliti zlasti, kadar hiperkalcemija ne izzveni po ukinitvi diuretika (42).

V preteklosti je bil pogost vzrok za hiperkalcemijo predvsem v Združenih državah Amerike prekomeren vnos kalcijevega karbonata v kombinaciji s sodo bikarbono za zdravljenje dispepsije, kar je privedlo do hiperkalcemije z metabolno alkalozo, t.i. mlečno-alkalnega sindroma. Odkar poznamo bolj učinkovita zdravila za zdravljenje dispepsije, se je pogostost tega sindroma precej zmanjšala (43). Občasno hiperkalcemijo ugotovimo kot zaplet zdravljenja bolnikov s KLB, ki prejemajo neustrezen odmerek aktivne oblike vitamina D v sklopu zdravljenja sekundarnega hiperparatiroidizma. Redkeje je hiperkalcemija posledica uživanja izjemno velikih, t. i. mega-odmerkov (> 50.000 IU/dan) holkalciferola – bodisi zaradi nepravilnega odmerjanja zdravila ali pa v sklopu komplementarnih metod zdravljenja. V takih primerih je hiperkalcemija precej trdovratna in vztraja še več mesecev po ukinitvi nadomeščanja vitamina D (44).

Hiperkalcemija je tudi eden izmed neželenih učinkov zdravljenja z litijem in se pojavi pri približno 4 % bolnikov, ki prejemajo to zdravilo. Litij deluje na obščitnice in spodbuja izločanje parathormona s posledično povečano resorpcijo kalcija v prebavilih in ledvicah ter sproščanjem kalcija iz skeletnih zalog. Čeprav je porast parathormona pri bolnikih, ki prejemajo litij, povprečno le za 10 %, pa lahko dolgoletno zdravljenje postopno privede do hiperplazije obščitnic, zaradi česar hiperkalcemija vztraja tudi po ukinitvi zdravila. Ob zdravljenju z litijem so zato potrebne redne kontrole serumske koncentracije kalcija in parathormona (45). V literaturi so opisani primeri hiperkalcemije tudi ob intoksikaciji z vitaminom A ter ob zdravljenju z nekaterimi protitumorskimi zdravili, npr. tamoksifenom, ki pa so v klinični praksi izredno redki (46).

8 HIPOFOSFATEMIJA

Z zdravili povezana hipofosfatemija (serumska koncentracija fosfata $< 0,74$ mmol/l) je redka in praviloma blaga. Hudo hipofosfatemijo ($< 0,40$ mmol/l) v povezavi z zdravili običajno ugotavljamo v kombinaciji s kroničnim zmanjšanim vnosom fosfata s hrano, zmanjšano absorpcijo v črevesju ali povečanimi ledvičnimi izgubami (47). Prehodno hipofosfatemijo lahko povzročijo zdravila, ki povečajo prehod fosfata iz zunajceličnega prostora v celice, npr. insulin in agonisti adrenergičnih receptorjev beta. Pogosto se pojavlja tudi kot posledica hipomagnezemije ali hiperkalcemije. Klinično se kaže kot mišična oslabelost, rabdomioliza, parestezije, zmedenost, motnje srčnega ritma in dihalna odpoved (48).

Podobno kot hipokalcemija je tudi hipofosfatemija lahko posledica (prekomernega) diuretičnega zdravljenja. Anti-resorptivna zdravila poleg serumskega kalcija znižajo tudi koncentracijo serumskega fosfata zaradi vezave v kosteh. Prekomerno zdravljenje sekundarnega hiperparatiroidizma s fosfatnimi vezalci oz. kalcimimetiki lahko poleg hipokalcemije povzroči tudi hipofosfatemijo. Serumska koncentracija fosfata se prehodno zmanjša tudi po parenteralnem nadomeščanju železa, ker le-ta stimulira izločanje hormona FGF-23, ki v ledvičnih tubulih poveča izločanje fosfata (49). Nazadnje omenimo še hipofosfatemijo po zdravljenju, ki povzročajo tubulno okvaro in hipomagnezemijo, ker je magnezij pomemben za tubulno resorpcijo fosfata in aktivnost parathormona (50).

9 HIPOMAGNEZEMIJA

Hipomagnezemijo običajno opredelimo kot serumsko koncentracijo magnezija $< 0,66$ mmol/l, kaže pa se z mišičnimi krči in oslabeledostjo, v primeru hude hipomagnezemije $< 0,40$ mmol/l pa tudi z dihalno odpovedjo ali življenje ogrožajočimi motnjami srčnega ritma. Številna zdravila povzročajo hipomagnezemijo bodisi preko povečanih izgub preko ledvic ali pa prebavi (51). Hipomagnezemijo zaradi povečanih izgub preko prebavi lahko v principu povzroči katero koli zdravilo, ki povzroča drisko. Prekomerna raba odvajal lahko povzroči hipomagnezemijo tudi v primeru, ko odvajalo vsebuje magnezij. Pomemben vzrok za hipomagnezemijo zaradi zmanjšane absorpcije magnezija v prebavilih so zaviralci protonske črpalke. Ti sicer redko povzročijo hipomagnezemijo, vendar so zaradi visoke pogostosti predpisovanja teh zdravil na populacijski ravni pogost vzrok za hipomagnezemijo, ki je lahko tudi huda in terja bolnišnično zdravljenje (19). Poleg tega kronična hipomagnezemija prispeva k nastanku hipokalemije, hipokalcemije in hipofosfatemije, ki so odporne na zdravljenje, če hkrati ne zdravimo tudi pomanjkanja magnezija. Zdravila, ki v klinični praksi najpogosteje povzročijo hipomagnezemijo zaradi povečanih ledvičnih izgub, so diuretiki – tako tiazidni, kot diuretiki zanke. Nekatera zdravila imajo toksičen učinek na tubule in poleg akutne ledvične okvare lahko povzročijo tudi hipomagnezemijo: to so nekatera antitumorska zdravila, npr. aminoglikozidi, amfotericin B, pentamidin in foskarnet, ter nekatera protitumorska zdravila, npr. derivati platine, zaviralci tirozin-kinaze in zaviralci receptorjev za epidermalni rastni dejavnik (50). Zaviralca kalcinevrina ciklosporin in takrolimus dolgotrajno uporabljamo za imunosupresivno zdravljenje, zaviralec kinaze tarče rapamicina pri sesalcih pa kot imunosupresivno ali protitumorsko zdravljenje. Ta skupina zdravil lahko povzroči kronično ledvično okvaro in hipomagnezemijo, izkazuje pa se, da ustrezna korekcija hipomagnezemije vsaj deloma lahko prepreči nastanek ledvične okvare (52).

10 SKLEP

V prispevku smo opisali elektrolitske motnje, ki jih največkrat srečamo v klinični praksi, in navedli zdravila, ki jih najpo-

gosteje povzročajo. Temelj obravnave z zdravili povezanih elektrolitskih motenj je njihovo pravočasno ugotavljanje, predvsem s skrbnim spremljanjem bolnikov, ki jemljejo tovrstna zdravila. Vpliv posameznega zdravila je marsikdaj težko ovrednotiti zaradi možnih interakcij z drugimi zdravili, ki jih bolnik jemlje, in bolezenskimi stanji, zaradi katerih so bila ta zdravila uvedena. Ključno za zmanjševanje pogostosti z zdravili povezanih elektrolitskih motenj je redno preverjanje indikacije za posamezno zdravilo in pravočasna ukinitve, kadar zdravljenje ni več potrebno.

11 LITERATURA

1. Ferreira K. *Electrolyte Disorders: Understanding, Diagnosis, and Management*. J Interv Nephrol. 2024; 7(6), 332-335.
2. Liamis G, Rodenburg EM, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, Hoorn EJ. *Electrolyte Disorders in Community Subjects: Prevalence and Risk Factors*. Am J Med. 2013 Mar;126(3):256-63.
3. Palmer BF. *Approach to Fluid and Electrolyte Disorders and Acid-Base Problems*. Prim Care Clin Off Pract. 2008 June;35(2):195-213.
4. Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS, Kudsk KA. *Treatment of electrolyte disorders in adult patients in the intensive care unit*. Am J Health Syst Pharm. 2005 Aug;62(16):1663-82.
5. Elasy AN, Nafea OE. *Critical Hypermagnesemia in Preeclamptic Women Under a Magnesium Sulfate Regimen: Incidence and Associated Risk Factors*. Biol Trace Elem Res. 2023 Aug;201(8):3670-8.
6. Nagami GT. *Hyperchloremia – Why and how*. Nefrologia. 2016 July;36(4):347-53.
7. Zacchia M, Abategiovanni ML, Stratigis S, Capasso G. *Potassium: From Physiology to Clinical Implications*. Kidney Dis. 2016;2(2):72-9.
8. Palmer BF, Clegg DJ. *Hyperkalemia treatment standard*. Nephrol Dial Transplant. 2024 June 28;39(7):1097-104.
9. Reddin C, Ferguson J, Murphy R, Clarke A, Judge C, Griffith V, et al. *Global mean potassium intake: a systematic review and Bayesian meta-analysis*. Eur J Nutr. 2023 Aug;62(5):2027-37.
10. Palmer BF, Clegg DJ. *Physiology and Pathophysiology of Potassium Homeostasis: Core Curriculum 2019*. Am J Kidney Dis. 2019 Nov;74(5):682-95.
11. Hené RJ, Koomans HA, Boer P, Dorhout Mees EJ. *Adaptation to chronic potassium loading in normal man*. Miner Electrolyte Metab. 1986;12(3):165-72.
12. Floege J, Frankel AH, Erickson KF, Rteladze K, Puneekar Y, Mir JN, et al. *The burden of hyperkalaemia in chronic kidney disease: a systematic literature review*. Clin Kidney J. 2025 May;18(5):sfaf127.
13. Kobayashi M, Girerd N, Zannad F. *When to use spironolactone, eplerenone or finerenone in the spectrum of cardiorenal diseases*. Nephrol Dial Transplant. 2024 June;39(7):1063-72.
14. Leon SJ, Whitlock R, Rigatto C, Komenda P, Bohm C, Sucha E, et al. *Hyperkalemia-Related Discontinuation of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Clinical Outcomes in CKD: A Population-Based Cohort Study*. Am J



- Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. 2022 Aug;80(2):164-173.e1.
15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024 Apr;105(4S):S117–314.
 16. Torreggiani M, Avesani CM, Contzen B, Cupisti A, Czaja-Stolc S, D'Alessandro C, et al. Dos and Don'ts in Kidney Nutrition: Practical Considerations of a Panel of Experts on Protein Restriction and Plant-Based Diets for Patients Living with Chronic Kidney Disease. *Nutrients.* 2025 June;17(12):2002.
 17. Perazella MA. Trimethoprim-Induced Hyperkalemia: Clinical Data, Mechanism, Prevention and Management. *Drug Saf.* 2000;22(3):227–36.
 18. Kardalas E, Paschou SA, Anagnostis P, Muscogiuri G, Siasos G, Vryonidou A. Hypokalemia: a clinical update. *Endocr Connect.* 2018 Apr;7(4):R135–46.
 19. Souza CC, Rigueiro LG, Santiago HC, Seguro AC, Girardi ACC, Luchi WM. Multiple electrolyte disorders triggered by proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia: Case reports with a mini-review of the literature. *Clin Nephrol – Case Stud.* 2024 Jan;12(01):6–11.
 20. Adrogué HJ, Madias NE. The Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. Solomon CG, editor. *N Engl J Med.* 2023 Oct;389(16):1499–509.
 21. Seay NW, Lehrich RW, Greenberg A. Diagnosis and Management of Disorders of Body Tonicity—Hyponatremia and Hypernatremia: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2020 Feb;75(2):272–86.
 22. Spasovski G. Hyponatraemia—treatment standard 2024. *Nephrol Dial Transplant.* 2024 Sept;39(10):1583–92.
 23. Seethapathy H, Zhao S, Ouyang T, Passos C, Sarang A, Cheung PW, et al. Severe Hyponatremia Correction, Mortality, and Central Pontine Myelinolysis. *NEJM Evid.* 2023 Sept;2(10).
 24. Filippone EJ, Ruzieh M, Foy A. Thiazide-Associated Hyponatremia: Clinical Manifestations and Pathophysiology. *Am J Kidney Dis.* 2020 Feb;75(2):256–64.
 25. Fournier JP, Yin H, Nessim SJ, Montastruc JL, Azoulay L. Tramadol for Noncancer Pain and the Risk of Hyponatremia. *Am J Med.* 2015 Apr;128(4):418–425.e5.
 26. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A Review of Drug-Induced Hyponatremia. *Am J Kidney Dis.* 2008 July;52(1):144–53.
 27. Roche C, Ragot C, Moalic JL, Simon F, Oliver M. Ibuprofen Can Induce Syndrome of Inappropriate Diuresis in Healthy Young Patients. *Case Rep Med.* 2013;2013:1–4.
 28. Kahn T. Reset Osmostat and Salt and Water Retention in the Course of Severe Hyponatremia. *Medicine (Baltimore).* 2003 May;82(3):170–6.
 29. Kiewiet A, Schuinder R, Doornebal J, Groeneveld P. Chronic Hyponatremia: The Role of Reset Osmostat in Patients with Suspected SIAD. *J Clin Med.* 2024 June;13(12):3538.
 30. Chowdhury R, Turcotte AE, Rondon-Berrios H, Workeneh BT. Spurious Electrolyte and Acid-Base Disorders in the Patient With Cancer: A Review. *Am J Kidney Dis.* 2023 Aug;82(2):237–42.
 31. Otterness K, Singer AJ, Thode Jr HC, Peacock WF. Hyponatremia and hypernatremia in the emergency department: severity and outcomes. *Clin Exp Emerg Med.* 2023 Jan;10(2):172–80.
 32. Arzhan S, Roumelioti ME, Litvinovich I, Bologa CG, Unruh ML. Outcomes of Hospital-Acquired Hypernatremia. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2023 Nov;18(11):1396–407.
 33. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. A review of drug-induced hypernatraemia. *Clin Kidney J.* 2009 Oct;2(5):339–46.
 34. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, et al. Tolvaptan in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2012 Dec;367(25):2407–18.
 35. Cao P, Wang Q, Wang Y, Qiao Q, Yan L. Safety assessment of tolvaptan: real-world adverse event analysis using the FAERS database. *Front Pharmacol.* 2025 Jan;15: 1509310.
 36. Krishnamurthy A, Bhattacharya S, Lathia T, Kantroo V, Kalra, et al. Anticancer Medications and Sodium Dysmetabolism. *Eur Endocrinol.* 2020;16(2):122.
 37. Murray SL, Wolf M. Calcium and Phosphate Disorders: Core Curriculum 2024. *Am J Kidney Dis.* 2024 Feb;83(2):241–56.
 38. Melchers M, Van Zanten ARH. Management of hypocalcaemia in the critically ill. *Curr Opin Crit Care.* 2023 Aug;29(4):330–8.
 39. Cowan A, Jeyakumar N, McArthur E, Fleet JL, Kanagalingam T, Karp I, et al. Hypocalcemia Risk of Denosumab Across the Spectrum of Kidney Disease: A Population-Based Cohort Study. *J Bone Miner Res.* 2020 Dec;38(5):650–8.
 40. Ketteler M, Evenepoel P, Holden RM, Isakova T, Jørgensen HS, Komaba H, et al. Chronic kidney disease–mineral and bone disorder: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2025 Mar;107(3):405–23.
 41. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. A review of drug-induced hypocalcemia. *J Bone Miner Metab.* 2009 Nov;27(6):635–42.
 42. Griebeler ML, Kearns AE, Ryu E, Thapa P, Hathcock MA, Melton LJ, et al. Thiazide-Associated Hypercalcemia: Incidence and Association With Primary Hyperparathyroidism Over Two Decades. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Mar;101(3):1166–73.
 43. Wang M, Cho C, Gray C, Chai TY, Daud R, Luttrell M. Milk-alkali syndrome: a 'quick ease' or a 'long-lasting problem'. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2020 May;2020:EDM20-0028.
 44. Galior K, Grebe S, Singh R. Development of Vitamin D Toxicity from Overcorrection of Vitamin D Deficiency: A Review of Case Reports. *Nutrients.* 2018 July;10(8):953.
 45. Kovacs Z, Vestergaard P, W. Licht R, P. V. Straszek S, Hansen AS, H. Young A, et al. Lithium induced hypercalcemia: an expert opinion and management algorithm. *Int J Bipolar Disord.* 2022 Dec;10(1):34.
 46. Lecoq AL, Livrozet M, Blanchard A, Kamenický P. Drug-Related Hypercalcemia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021 Dec;50(4):743–52.
 47. Geerse DA, Bindels AJ, Kuiper MA, Roos AN, Spronk PE, Schultz MJ. Treatment of hypophosphatemia in the intensive care unit: a review. *Crit Care.* 2010 Aug;14(4):R147.
 48. Megapanou E, Florentin M, Milionis H, Elisaf M, Liamis G. Drug-Induced Hypophosphatemia: Current Insights. *Drug Saf.* 2020 Mar;43(3):197–210.
 49. Schaefer B, Tobiasch M, Wagner S, Glodny B, Tilg H, Wolf M, et al. Hypophosphatemia after intravenous iron therapy: Comprehensive review of clinical findings and recommendations for management. *Bone.* 2022 Jan;154:116202.
 50. Verzicco I, Regolisti G, Quaini F, Bocchi P, Brusasco I, Ferrari M, et al. Electrolyte Disorders Induced by Antineoplastic Drugs. *Front Oncol.* 2020 May;10:779.
 51. Liamis G, Hoorn EJ, Florentin M, Milionis H. An overview of diagnosis and management of drug-induced hypomagnesemia. *Pharmacol Res Perspect.* 2021 Aug;9(4):e00829.
 52. Farouk SS, Rein JL. The Many Faces of Calcineurin Inhibitor Toxicity—What the FK? *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020 Jan;27(1):56–66.

POROČANJE IN OBRAVNAVA POROČIL O DOMNEVNIH NEŽELENIH UČINKIH ZDRAVIL V SLOVENIJI

REPORTING AND MANAGEMENT OF SUSPECTED ADVERSE DRUG REACTIONS REPORTS IN SLOVENIA

AVTORICA / AUTHOR:

Marjetka Plementaš, mag. farm.

*Javna agencija Republike Slovenije
za zdravila in medicinske pripomočke,
Slovenčeva 22, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: marjetka.plementas@jazmp.si



POVZETEK

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravil je za zdravstvene delavce v Sloveniji obvezno, poročajo pa lahko tudi pacienti. Poročevalci posredujejo poročila na Nacionalni center za farmakovigilanco. Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravil je zelo pomembno, saj omogoča pridobivanje podatkov o varnosti zdravil, ki jih ni bilo mogoče pridobiti med kliničnimi preskušanji. Pomembna je kakovost poročil, saj zgolj dobro dokumentirana poročila predstavljajo podlago za morebitne farmakovigilancijske ukrepe. Povprečno število prejetih poročil se v Sloveniji v zadnjih sedmih letih giblje med 2500–3000 letno. Najpogostejše še vedno poročajo zdravniki, se pa v zadnjih letih bistveno povečuje poročanje s strani farmacevtov in pacientov. V preteklih letih so bila poročila domnevnih neželenih učinkov povezana z zdravili za bolezni srca in ožilja, za sistemsko zdravljenje infekcij, zdravili z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji ter zdravili z delovanjem na živčevje. Najpogostejše poročani domnevni neželeni učinki zdravil se nanašajo na splošne težave in spremembe na mestu aplikacije ter bolezni prebavil. Pomembno je ozaveščanje strokovne in širše javnosti o pomenu podatkov, ki jih pridobimo s poročanjem o domnevnih neželenih učinkih zdravil.

KLJUČNE BESEDE:

farmakovigilanca, neželeni učinki zdravil, poročanje, varnost zdravil

ABSTRACT

Reporting of suspected adverse drug reactions is mandatory for healthcare professionals in Slovenia, but patients can also report. Reporters submit reports to the National pharmacovigilance centre. The reporting of suspected adverse drug reactions is very important as it provides safety data of medicines that could not be obtained in clinical trials. The quality of the suspected adverse drug reactions report is important, as only well-documented cases can form the basis for possible pharmacovigilance measures. The average number of received reports has ranged between 2,500–3,000 reports per year over the last seven years. Physicians are still the most frequent reporters. However, reporting by pharmacists and patients has increased



significantly in recent years. In past years, reports of suspected adverse reactions were most often associated with medicines for cardiovascular diseases, medicines for the systemic treatment of infections, medicines with antineoplastic and immunomodulatory effects, and medicines with effects on the nervous system. The most frequently reported suspected adverse drug reactions relate to general disorders and administration site conditions, as well as gastrointestinal disorders. It is essential to raise awareness among healthcare professionals and the general public about the importance of data obtained through reporting of suspected adverse drug reactions.

KEY WORDS:

pharmacovigilance, adverse drug reactions, reporting, drug safety

1 UVOD

Farmakovigilanca je sistem odkrivanja, ocenjevanja, razumevanja in preprečevanja neželenih učinkov zdravil in drugih spoznanj o varnosti zdravil in ukrepanja z namenom upravljanja in zmanjševanja tveganja, povezanega z zdravili (1). Spremljanje varnosti zdravil v okviru farmakovigilance pomeni spremljanje varnosti v celotnem obdobju uporabe zdravil in vključuje naslednje aktivnosti:

- zbiranje in ocenjevanje poročil o domnevnih neželenih učinkih zdravil (dNUZ) ter vrednotenje vpliva na razmerje med koristjo in tveganjem zdravila,
- vodenje nacionalne podatkovne zbirke o dNUZ,
- vrednotenje drugih podatkov povezanih z varnostjo zdravil,
- zaznavanje varnostnih signalov,
- oceno načrtov za obvladovanje tveganj in ukrepov za zmanjševanje tveganj,
- izvajanje farmakovigilancijskih nadzorov pri imetnikih dovoljenja za promet (DzP),
- spodbujanje zdravstvenih delavcev in pacientov k poročanju o neželenih učinkih zdravil ter
- obveščanje strokovne in širše javnosti o farmakovigilanci zdravil (1, 2).

Domnevni neželeni učinek zdravila je sum na neželeni učinek zdravila, pri katerem je vzročna povezava med zdravil-

lom in neželenim dogodkom vsaj razumno mogoča (1). Pri t. i. spontanem poročanju gre za poročila iz obdobja po pridobitvi DzP, ko se zdravilo uporablja pri rednem kliničnem delu. Poročevalci, ki so zdravstveni delavci, pacienti ali njihovi svojci, posredujejo poročila o dNUZ neposredno na Nacionalni center za farmakovigilanco (NCF). Leta 2017 je bila kot NCF imenovana Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP). Nacionalni center za farmakovigilanco zbira in ocenjuje poročila o dNUZ ter jih posreduje v evropsko zbirko dNUZ EudraVigilance (2–4). Poročila, ki se nanašajo na uporabo cepiv, si NCF izmenjuje tudi z Nacionalnim inštitutom za javno zdravje (NIJZ), ki vodi register cepljenih oseb in neželenih učinkov po cepljenju (1, 5). Poleg spontanega poročila poznamo še poročila o dNUZ iz neintervencijskih študij, strokovne literature ali iz sočutne uporabe zdravil. Poročila iz neintervencijskih študij izvirajo iz organiziranih načinov zbiranja poročil o dNUZ v okviru študij zdravil, ki že imajo DzP, lahko pa so tudi spontana (1, 6). Neintervencijska študija ni klinično preskušanje, ampak gre za študije varnosti zdravil po pridobitvi DzP in v skladu z določili DzP (1). Sočutna uporaba je dajanje zdravila z novo učinkovino, ki predstavlja

ALI STE VEDELI?

- Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravil je za zdravstvene delavce v Sloveniji obvezno, poročila je treba posredovati na Nacionalni center za farmakovigilanco. Kontaktni podatki so navedeni v informacijah o zdravilu in na spletni strani Javne agencije Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP). Poročila so nato posredovana tudi v evropsko zbirko poročil o domnevnih neželenih učinkih zdravil EudraVigilance in svetovno zbirko VigiBase.
- Pomembna je kakovost poročil, saj zgolj dobro dokumentirana poročila predstavljajo podlago za morebitne farmakovigilancijske ukrepe. Spremljanje in ocenjevanje tako koristi kot tveganj zdravila poteka v celotnem obdobju uporabe zdravil.
- Vsako leto JAZMP sodeluje v kampanji »MedSafety-Week«, ki se ji lahko pridružujejo tudi zdravstveni zavodi. V letu 2024 je JAZMP začela izdajati Farmakovigilancijski bilten, kjer so zbrana nova obvestila o varnosti zdravil, zanimivih temah in druga obvestila. Na spletnih straneh JAZMP objavlja pomembna varnostna obvestila, navodila, gradiva glede zdravil ali obvestila z drugih področij delovanja JAZMP.

pomembno terapevtsko, znanstveno in tehnično inovacijo ter je v postopku pridobitve DzP oziroma v postopku kliničnega preskušanja zdravila na voljo skupini pacientov s kronično ali resno izčrpavajočo boleznijo, ki je ni mogoče zadovoljivo zdraviti z zdravili, ki imajo DzP (1).

2 OBVEZNOST POROČANJA

V skladu s 129. členom Zakona o zdravilih (ZZdr-2) in s 4. členom Pravilnika o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini so vsi zdravstveni delavci v Sloveniji dolžni poročati NCF o dNUZ najpozneje v 15 dneh od ugotovitve. Poročati je treba o vseh:

- resnih dNUZ,
- nepričakovanih dNUZ, ki niso resni,
- dNUZ, ki so posledica napake pri uporabi zdravila, nepravilne uporabe, zlorabe, prevelikega odmerjanja, neodobrene uporabe in poklicne izpostavljenosti zdravilu, ter
- dNUZ pri zdravilih, za katera se zahteva dodatno spremljanje varnosti (ta zdravila imajo v informacijah o zdravilu vključen navzdol obrnjen črn trikotnik, ▼) (1, 2).

Pomembno je, da se poroča tudi o sumu na interakcijo med zdravili in o klinično pomembni neučinkovitosti zdravila, saj je lahko le-ta povezana s sumom neustrezne kakovosti zdravila.

Resen neželen učinek zdravila za uporabo v humani medicini je neželen učinek, ki povzroči smrt, neposredno življenjsko ogroženost, zahteva bolnišnično obravnavo ali podaljšanje obstoječe bolnišnične obravnave, dolgotrajno ali izrazito nezmožnost ali nesposobnost, prirojeno anomalijo ali okvaro ob rojstvu pacienta oziroma tisti, ki ima za posledico drugo, po medicinski presoji, pomembno klinično stanje (1, 2). Prej naštetih stanj so tudi t. i. kriteriji resnosti, ki se jih uporablja pri določitvi resnosti poročila o dNUZ.

Pričakovani neželeni učinek zdravila je tisti, ki je naveden v informacijah o zdravilu v poglavju Neželeni učinki. V povzetku glavnih značilnosti zdravila (angl. *Summary of product characteristics*, SmPC) je to poglavje 4.8, v navodilu za uporabo (angl. *Patient information leaflet*, PIL) pa poglavje 4. Informacije o zdravilih z DzP v Sloveniji so na voljo na spletni strani Centralne baze zdravil (7).

V 130. členu ZZdr-2 je omogočeno poročanje o dNUZ tudi za paciente. Obravnava poročil o dNUZ se ne razlikuje glede na poročevalca. Poročevalci imajo na voljo različne načine poročanja o dNUZ, ki so navedeni na spletni strani

JAZMP (8). Poročilo o dNUZ je mogoče posredovati preko spletnega obrazca ali aplikacije za pametne naprave z imenom DNUZ, preko elektronske/navadne pošte in s telefonskim klicem. Kontaktni podatki so navedeni na spletni strani JAZMP in v informacijah o zdravilu (7, 8). Spodbujamo poročanje preko spletnega obrazca/aplikacije, saj je ob zaključku mogoče shraniti kopijo poročila o dNUZ, poročevalci pa prejme tudi obvestilo o uspešnem pošiljanju poročila. Uporaba spletnega obrazca zmanjša tudi administrativno delo ob obdelavi poročila o dNUZ, saj se poročila samodejno prenesejo v nacionalno zbirko poročil o dNUZ na NCF.

3 POMEN POROČANJA

Zdravljenje z zdravili prinaša tudi tveganja, povezana z neželenimi učinki zdravil. Med kliničnim preskušanjem se opravi obsežna in temeljita analiza varnosti zdravila, žal pa ni mogoče predvideti vseh neželenih učinkov. Nekatere neželeni učinki ali interakcije med zdravili je mogoče odkriti šele, ko se zdravilo uporablja pri rednem kliničnem delu. Nekateri neželeni učinki so zelo redki, lahko se pojavijo šele po daljši uporabi zdravila ali pri določeni kombinaciji zdravil, lahko so pogostejši pri določenih skupinah uporabnikov zdravil, kot so nosečnice, doječe matere, otroci, starostniki, ali ob določeni genetski nagnjenosti.

Pomembno je spremljanje in ocenjevanje tako koristi kot tveganj zdravila, da bi zagotovili, da je to razmerje še vedno pozitivno. Kakovostna poročila so tista, ki so dobro dokumentirana in je iz njih mogoče razbrati potek dogajanja, vključno s podatki o zadevnih zdravilih, časom pojava neželenih učinkov, sočasno uporabljenimi zdravili, anamnezo pacienta, opravljenih preiskavah in ostalimi podatki, s katerimi se lahko razjasni dogajanje v času pojava dNUZ. Takšna poročila omogočajo kakovostno analizo podatkov, prispevajo k večji varnosti zdravil, prinašajo nove pomembne varnostne podatke o zdravilih in so lahko podlaga za morebitne farmakovigilancijske ukrepe, kot so npr. sprememba SmPC, v skrajnem primeru tudi odvzem DzP. V 5. členu Pravilnika o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini so naštetih podatki, ki morajo biti vedno navedeni v poročilu o dNUZ, da je le-to veljavno:

- podatki o zadevnem zdravilu ali zdravilih: lastniško ime zdravila, jakost, farmacevtska oblika, način aplikacije, odmerjanje, indikacija in trajanje zdravljenja,



- podatki o dNUZ,
- podatki o poročevalcu,
- podatki o pacientu: začetnici imena in priimka, datum rojstva ali starost, spol,
- serijska številka zdravila v primeru, da je zadevno zdravilo cepivo/biološko zdravilo ali gre za sum na neustrezno kakovost zdravila (2).

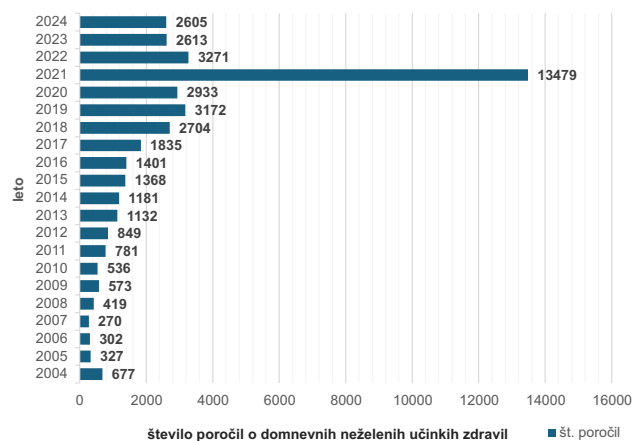
Če kateri izmed teh podatkov manjka ali so za kakovostno obravnavo poročila potrebni dodatni podatki, NCF poročevalca zaprosi za manjkajoče oziroma dodatne podatke (2, 6). Na spletni strani JAZMP je objavljeno navodilo *Kako poročati o neželenem učinku zdravila*, kjer je podrobneje navedeno, kateri podatki so potrebni za kakovostno obravnavo poročila, vključena so tudi magistralna in galenska zdravila (9).

V skladu s 131. členom ZZdr-2 in 19. členom Pravilnika o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini NCF posreduje vsa poročila o dNUZ v evropsko zbirko poročil o dNUZ – EudraVigilance, ki jo upravlja Evropska agencija za zdravila (angl. *European Medicines Agency*, EMA) (3, 4). EMA nato posreduje vsa poročila o dNUZ še v svetovno zbirko VigiBase, ki jo upravlja Uppsala Monitoring Centre pod okriljem Svetovne zdravstvene organizacije (10). Poleg zdravstvenih delavcev in pacientov o dNUZ poročajo tudi imetniki DzP, ki so v skladu s 133. členom ZZdr-2 in Smernico o dobri farmakovigilanci praksi modul VI dolžni spremljati in poročati o dNUZ iz literature, neintervencijskih študij in ostalih virov, kot so družbena omrežja, neposredno v EudraVigilance (1, 6). Preko EudraVigilance tako poteka izmenjava poročil o dNUZ med imetniki DzP in nacionalnimi pristojnimi organi, v Sloveniji je to JAZMP. Varnost zdravil se tako spremlja na več ravneh: nacionalno, evropsko, svetovno. Eden izmed odborov na EMA je Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (angl. *Pharmacovigilance risk assessment committee*, PRAC), kjer potekajo različni postopki za spremljanje varnosti zdravil, kot je obravnavanje varnostnih signalov ali napotitveni postopki (angl. *referral*) (11). Vsaka država članica Evropske unije (EU) je odgovorna za določen nabor učinkovin. Nacionalni pristojni organ vsake države pregleduje in spremlja podatke za svoj nabor učinkovin in skrbi, da so novi varnostni podatki teh učinkovin čim prej znani in ustrezno ovrednoteni. Na svojih spletnih straneh EMA redno obvešča o obravnavanih varnostnih signalih, zaključkih in morebitnih ukrepih ter tako zagotavlja transparentnost postopkov in dostopnost do pomembnih podatkov o varnosti zdravil (12). Tudi JAZMP na svojih spletnih straneh objavlja pomembne podatke o varnosti zdravil, obvestila in druge podatke, ki so namenjeni zdravstvenim delavcem in/ali širši javnosti (13).

4 OBRAVNAVA POROČIL IN PREGLED PODATKOV

4.1 POROČANJE PO LETIH

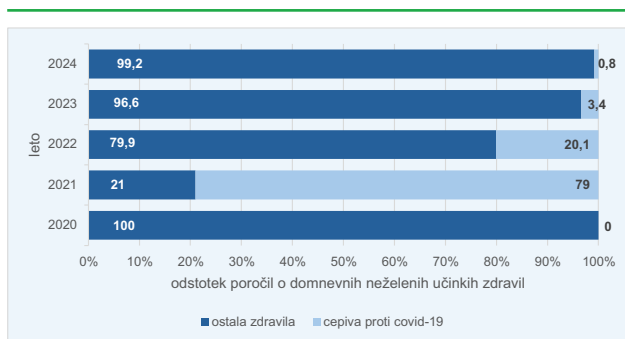
Od leta 2010 JAZMP na svoji spletni strani objavlja letni statistični pregled poročanja o dNUZ (t.i. *Poročila o prejetih neželenih učinkih zdravil*) (14). Do pandemije covid-19 je število poročil o dNUZ v Sloveniji naraščalo, in sicer se je v zadnjih sedmih letih gibalo med 2500 in 3000 na letni ravni (slika 1).



Slika 1: Število prejetih poročil o domnevnih neželenih učinkih zdravil po letih za Slovenijo (14).

Figure 1: Number of received suspected adverse reactions reports by year for Slovenia (14).

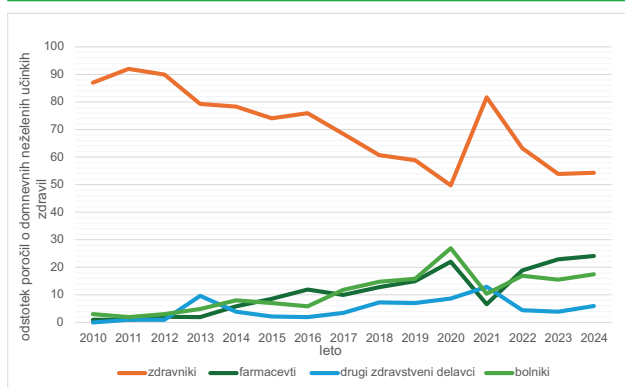
Leta 2021 je bil opazen visok porast poročanja o dNUZ, največ poročil v tem letu se je nanašalo na dNUZ po cepljenju s cepivi proti covidu-19. Visok porast števila poročil o dNUZ po cepljenju je bil pričakovan, ker so bila ta cepiva označena kot zdravila, za katera se zahteva dodatno spremljanje varnosti, ter zaradi nacionalne strategije cepljenja in spodbujanja poročanja o dNUZ po cepljenju proti covidu-19. Leta 2021 se je 79 % vseh prejetih poročil nanašalo na dNUZ po cepljenju proti covidu-19 in zgolj 21 % na dNUZ drugih zdravil (slika 2). V letu 2022 so poročevalci večinoma že poročali o dNUZ drugih zdravil, a so poročali manj pogosto kot pred pandemijo, 20 % poročil se je še vedno nanašalo na dNUZ po cepljenju proti covidu-19. S podobnim trendom se srečujejo tudi v drugih državah članicah EU.



Slika 2: Odstotek poročil o domnevnih neželenih učinkih zdravil po cepljenju proti covidu-19 v primerjavi z ostalimi zdravili v letih 2020–2024 (15).

Figure 2: Percentage of suspected adverse reactions reports after COVID-19 vaccination compared to other medicines in 2020–2024 (15).

Celokupno število poročil o dNUZ je v EU padlo pod število pred pandemijo covid-19. V EudraVigilance je bilo v letu 2024 posredovano 7,9 % manj poročil o dNUZ kot v letu 2023 (16, 17). Upad števila poročil o dNUZ na EMA povezujejo tako z nižjim številom poročil v EEA kot tudi z nižjim številom poročil o dNUZ, ki niso resna. Poglavitni razlog za padec v poročanju naj bi tako še vedno predstavljala osredotočenost na poročanje v povezavi s cepivi proti covidu-19 v času pandemije in posledično manjše poročanje pri ostalih zdravilih (16). V Sloveniji se je leta 2024 trend upadanja poročanja upočasnil, saj je razlika v številu poročil med letoma 2023 in 2024 minimalna (15). Slovenija, kljub svoji majhnosti, sodi po številu poročil o dNUZ glede na število prebivalcev v sam vrh evropskih držav. Med leti



Slika 3: Odstotek poročil o domnevnih neželenih učinkih zdravil po letih glede na poročevalca (14).

Figure 3: Percentage of suspected adverse reactions reports by year according to reporter (14).

2017 in 2023 je bila Slovenija med prvimi 8. državami članicami EU, izjema je bilo le leto 2021 (18). Čeprav je samo število poročil o dNUZ po pandemiji covid-19 padlo, pa opažamo višjo kakovost poročil predvsem pri poročilih, ki jih posredujejo pacienti, medtem ko so zdravstveni delavci bolj odzivni na zaprosila za dopolnitev podatkov. Kakovostno začetno poročilo o dNUZ pomeni manjšo celokupno porabo časa tako za poročevalca, ker ni potrebe po dopolnjevanju podatkov, kot za pristojni organ, ki lahko hitreje analizira poročila brez dodatnih povpraševanj.

4.2 POROČANJE GLEDE NA POROČEVALCA

Slika 3 prikazuje odstotek prejetih poročil o dNUZ po letih za Slovenijo glede na poročevalca. Zdravniki še vedno poročajo v najvišjem odstotku (okoli 50 % vseh prejetih poročil o dNUZ), le da poročanje pri njih v zadnjih letih skoraj ne narašča več, do leta 2020 je bilo v upadu. Izjema je leto 2021, predvsem zaradi strategije poročanja dNUZ po cepljenju proti covidu-19. Lekarniški in bolnišnični farmacevti so do leta 2013 poročali redko, v zadnjih letih pa poročajo vedno pogosteje (od 2017 okoli 18 % vseh poročil o dNUZ). Prav tako se je v zadnjih letih občutno povečalo število poročil o dNUZ, ki jih posredujejo drugi zdravstveni delavci (od 2017 okoli 8 % vseh poročil o dNUZ). Pri poročanju dNUZ velikokrat sodeluje več zdravstvenih delavcev, kot npr. zdravnik in farmacevt, kar običajno izboljša kakovost poročila. Najbolj opazen porast poročanja o dNUZ je sicer s strani pacientov, saj zdaj že vrsto let poročajo v več kot 10 % vseh prejetih poročil. Zelo redko prejmemo poročila, kjer poročata skupaj zdravstveni delavec in pacient. Slednje smo zasledili pri manj kot petih poročilih v zadnjem desetletju. Vzrok za pomanjkanje takšnega sodelovanja je običajno v nestrinjanju poročevalcev glede vzročne povezanosti med zadevnim zdravilom in dNUZ.

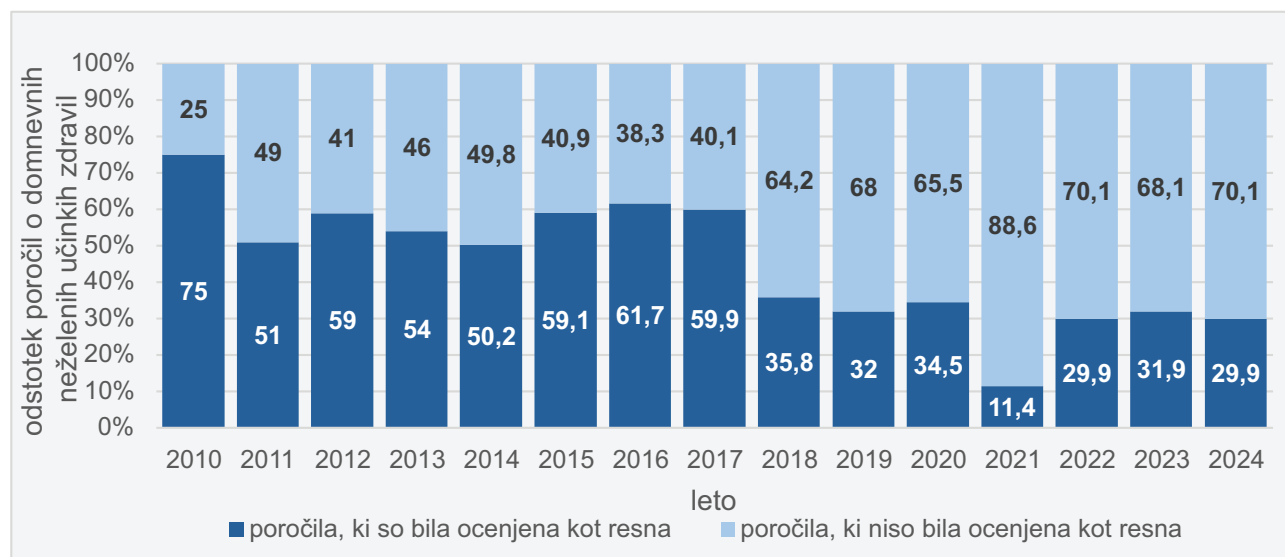
4.3 POROČILA GLEDE NA RESNOST IN PRIČAKOVANOST

Vsa prejeta poročila o dNUZ NCF oceni glede na resnost in pričakovnost. Resnost se pri obravnavi poročil o dNUZ nanaša na predhodno omenjene kriterije resnosti (1, 2, 6). Pri kriteriju resnosti »drugo klinično pomembno stanje« se upošteva celotna vsebina poročila. V pomoč je tudi seznam z merili za vključitev/izključitev na seznam »Pomembni medicinski dogodki« (angl. *Inclusion/exclusion criteria for the "Important Medical Events" list, IME list*), ki ga objavlja

EMA (19, 20). Slika 4 prikazuje odstotek poročil o dNUZ po letih glede na resnost poročenih dNUZ.

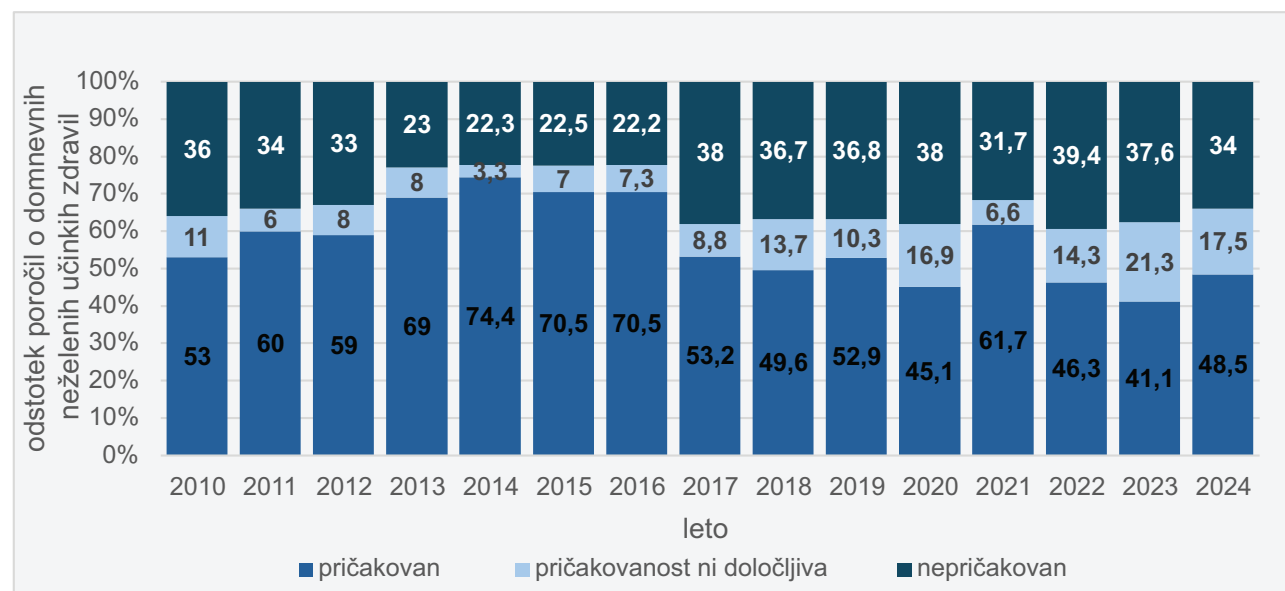
Do leta 2017 je bilo poročenih več poročil o dNUZ, ki so bila ocenjena kot resna, nato pa odstotek le-teh pada. Razlog za padec v številu resnih poročil o dNUZ dejansko

ni v zmanjšanem poročanju, ampak je posledica vzpostavitve novih zahtev za poročanje v Eudra-Vigilance novembra 2017, kar pomeni, da je od takrat treba v zbirko poročati vse dNUZ ne glede na oceno resnosti. Pred to spremembo so tako nacionalni pristojni organi kot imetniki



Slika 4: Odstotek poročil o domnevnih neželenih učinkih zdravil po letih glede na resnost (14).

Figure 4: Percentage of suspected adverse reactions reports by year according to their seriousness (14).



Slika 5: Odstotek poročil o domnevnih neželenih učinkih zdravil po letih glede na pričakovanost poročenih domnevnih neželenih učinkov zdravil (14).

Figure 5: Percentage of suspected adverse reactions reports by year according to their expectedness (14).

DzP v EudraVigilance posredovali le poročila o dNUZ, ki so bila ocenjena kot resna. Poročila, ki niso bila ocenjena kot resna, so nacionalni pristojni organi posredovali neposredno imetnikom DzP zadevnih zdravil, da so jih le-ti lahko vključili in obravnavali v rednih posodobljenih poročilih o varnosti zdravil. Padec odstotka resnih poročil o dNUZ v letu 2021 je posledica poročanja o dNUZ po cepljenju proti covidu-19.

Za vsa zadevna zdravila v poročilu o dNUZ se določi tudi pričakovanoost glede na znane podatke v informacijah o zdravilu. Slika 5 prikazuje odstotek pričakovanih in nepričakovanih poročanih dNUZ. Vključeni so tudi podatki o odstotku dNUZ, za katere pričakovanoosti ni mogoče določiti. Najpogostejši razlog, da pričakovanoosti ni mogoče določiti, je odsotnost lastniškega imena zadevnega zdravila, kot je npr. v večini literarnih poročil, kadar gre za uporabo zdravil izven določil DzP ali za posebne primere, kot je npr. klinično pomembna neučinkovitost zdravila in pri poročilih iz sočutne uporabe zdravila. Večina poročanih dNUZ je že navedena v poglavju Neželeni učinki v informacijah o zdravilu. Padec odstotka pričakovanih dNUZ in porast za dNUZ, ki niso pričakovani, v letu 2017 je bil posledica spremembe v poročanju v EudraVigilance. Po letu 2017 ostaja razmerje med pričakovanimi in dNUZ, ki niso pričakovani, približno enako.

4.4 NAJPOGOSTEJE POROČANA ZADEVNA ZDRAVILA

V poročilu o dNUZ je lahko navedeno eno ali več zadevnih zdravil, to je zdravil, za katera se sumi, da so povzročila nastanek dNUZ. Glede na podatke v poročilih o dNUZ, so bila med leti 2010 in 2024 najpogostejše poročana zadevna zdravila iz skupine anatomske terapevtske klasifikacije (ATC) J (zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij) in L (zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji). Najpogostejše poročana zadevna zdravila v preteklih letih so bila iz skupine ATC J07B (virusna cepiva in L01X (druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki)). Sledijo skupine ATC: J07C (kombinacije bakterijskih in virusnih cepiv), J07A (bakterijska cepiva), L01E (zaviralci protein kinaz), L04A (zdravila za zaviranje imunske odzivnosti), M05B (zdravila z učinkom na strukturo in mineralizacijo kosti), B01A (antitrombotiki), H03A (zdravila za zdravljenje hipotiroze) in L01F (monoklonska protitelesa in konjugati protiteles in zdravil). V poročilih o poročanih dNUZ v posameznem letu je naveden tudi pregled najpogostejše poročanih skupin ATC zadevnih zdravil glede na poročevalca (14). Zdravniki so najpogostejše poročali o dNUZ zdravil iz skupine ATC J (zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij), L (zdravila z de-

lovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji) in A (zdravila za bolezni prebavil in presnove). Farmacevti so najpogostejše poročali o dNUZ zdravil iz skupine ATC L (zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji), C (zdravila za bolezni srca in ožilja), N (zdravila z delovanjem na živčevje) in J (zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij). Drugi zdravstveni delavci so najpogostejše poročali o dNUZ zdravil iz skupine ATC L (zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji), N (zdravila z delovanjem na živčevje), B (zdravila za bolezni krvi in krvotvornih organov) in A (zdravila za bolezni prebavil in presnove). Pacienti pa so najpogostejše poročali o dNUZ zdravil iz skupine ATC N (zdravila z delovanjem na živčevje), J (zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij), C (zdravila za bolezni srca in ožilja) in L (zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji). Poročanje o dNUZ ni namenjeno primerjanju varnosti med posameznimi zdravili. Ne glede na to koliko poročil o dNUZ smo prejeli za neko zadevno zdravilo, to število ne predstavlja dejanske pogostnosti neželenega učinka. Na obseg spontanega poročanja lahko vplivajo različni dejavniki, kot so spodbujanje poročanja, objave ukrepov za zmanjševanje tveganj v povezavi z določenimi neželenimi učinki ali določenimi zdravili. Za izračun pogostnosti pojava nekega neželenega učinka je treba upoštevati tudi podatek o izpostavljenosti zdravilu (število pacientov, ki so prejeli zdravilo) in celokupnem številu zadevnega dNUZ. Dejanska pogostnost neželenega učinka je navedena v odobrenih informacijah o zdravilu in praviloma temelji na podatkih iz kliničnih preskušanj, medtem ko so neželeni učinki iz obdobja spontanega poročanja velikokrat navedeni kot neželeni učinki z neznano pogostnostjo.

V postopku obdelave poročil o dNUZ je treba vsem poročanim dNUZ določiti kodo iz Medicinskega slovarja za regulativne namene (angl. *Medical dictionary for regulatory activities*, *MedDRA*), slovenski prevod z izjemo organskih sistemov trenutno ni na voljo. Klasifikacija MedDRA ima več ravni, najvišja raven je organski sistem (angl. *System organ class*), pri kodiranju dNUZ se uporablja najnižja raven MedDRA (21). Najpogostejše poročani dNUZ v obdobju 2010–2024 so bili iz organskega sistema Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije, kot so reakcije na mestu aplikacije, utrujenost, mrzlica, splošno slabo počutje, telesna oslabelelost. Zelo pogosto so bili poročani tudi dNUZ iz organskega sistema:

- bolezni prebavil, kot npr. slabost, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu, krvavitve v prebavnem traktu,
- preiskave, kot npr. povišana telesna temperatura, povišane vrednosti glukoze v krvi, povišani levkociti v krvi, znižanje/zvišanje hemoglobina v krvi,

- bolezni kože in podkožja, kot npr. koprivnica, rdečina kože, poslabšanje dermatitisa, izpuščaj, Stevens-Johnsonov sindrom,
- bolezni živčevja, kot npr. glavobol, omotica, vrtoglavica, mravljinčenje, epileptični napad,
- poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih, kot je npr. padec, zlom kolka, zlom ledvenih vretenc, poškodba glave, modrice,
- psihiatrične motnje, kot npr. tesnoba, depresija, motnje obnašanja, nespečnost, zmedenost, nemirnost, in
- bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora, kot npr. težko dihanje, kašelj, pljučna embolija, pnevmonitis, poslabšanje astme (14).

Zaporedje organskih sistemov po klasifikaciji MedDRA, v katere spadajo najpogostejše poročani dNUZ, se med leti sicer spreminja, vendar pa na prvih petih mestih po pogostnosti poročanja dNUZ ostajajo enaki organski sistemi.

5 DODATNA SPODBUDA ZA POROČANJE

Trenutno prejmemo najmanj poročil o dNUZ, z izjemo cepiv, s področja pediatrije in pri starostnikih, kljub temu da gre za področji, kjer se največ zdravil uporablja izven določil DzP oziroma kot neodobrena uporaba zdravila (angl. *off label use*) ali polifarmakoterapije. Neželeni učinki se lahko pojavijo tudi ob uporabi homeopatskega zdravila, magistralnega ali galenskega zdravila, zato je treba poročati tudi te dNUZ (1, 22). Predvsem farmacevti v lekarnah se vsakodnevno srečujejo z dNUZ zdravil brez recepta. Pri poročanju o dNUZ si želimo večjega sodelovanja tudi s strani farmacevtskih tehnikov, saj se prav ti v lekarnah največ srečujejo z uporabo zdravil brez recepta. Prav tako je pomembno poročanje o primerih zlorab zdravil in namernih ali nenamernih napačnih uporab zdravil, kjer je prišlo do pojava dNUZ. Tovrstna poročila pripomorejo k izboljšanju varnosti zdravila, saj je mogoče na osnovi teh poročil predlagati npr. izboljšanje, prilagoditve ovojnine, spremembo režima izdaje ali druge ukrepe, s katerimi se morda lahko prepreči ali vsaj izdatno zmanjša tveganje za nepravilno uporabo ali zlorabo zdravil.

Zdravila se pogosto uporabljajo tudi s pomočjo medicinskih pripomočkov, kot je npr. inzulin in inzulinske črpalke. Področje medicinskih pripomočkov ureja Zakon o medicinskih pripomočkih (ZMedPri-1), pristojna inštitucija je JAZMP (23). Poročanje zapletov ob uporabi medicinskih pripomočkov se

razlikuje od področja zdravil. Podrobnejše informacije in obrazec za poročanje se nahaja na spletni strani JAZMP (24). Pacienti za lajšanje težav uporabljajo tudi prehranska dopolnila, zato je zaželeno, da se v poročila o dNUZ navede tudi vsa sočasno uporabljena prehranska dopolnila. Spremljanje varnosti in poročanje neželenih učinkov prehranskih dopolnil, živil za posebne namene in kozmetike spada pod okrilje NIJZ in ni v pristojnosti JAZMP (25).

6 SKLEP

Zdravila so varna, če se pravilno in varno uporabljajo, kar pa ne pomeni, da je mogoče popolnoma preprečiti pojav dNUZ. JAZMP aktivno ozavešča tako strokovno kot širšo javnost o pomenu poročanja dNUZ s pomočjo obveščanja na spletni strani, zgibank, sodelovanja v projektih za spodbujanje poročanja in strokovnih predavanj (13). JAZMP vsakoletno sodeluje v mednarodni kampanji ozaveščanja javnosti glede pomena poročanja o NUZ, imenovani »Med-SafetyWeek« (26). V zadnjih dveh letih se nam je v okviru kampanje o ozaveščanju pridružilo kar nekaj zdravstvenih zavodov, česar smo še posebej veseli, in upamo, da se nam pridružijo tudi v prihodnjih letih. V letu 2024 je JAZMP začela izdajati Farmakovigilančni bilten, kjer so zbrana nova obvestila o varnosti zdravil, zanimivih temah in druga obvestila (27). Na spletnih straneh JAZMP je objavljenih tudi veliko drugih pomembnih varnostnih obvestil ali gradiv glede zdravil ali drugih področij delovanja JAZMP, ki so namenjena strokovni in/ali širši javnosti, in z vseh področij, ki so v pristojnosti JAZMP (13).

7 LITERATURA

1. Uradni list Republike Slovenije. Zakon o zdravilih (ZZdr-2) [Internet]. (Uradni list RS, št. 17/14, 66/19, 102/24 – ZZKZ, 24/25 in 27/25 – popr.). [updated 8 Apr 2025; cited 2025 Aug 09]. Available from: <https://pisrs.si/pregledPredpisa?id=ZAKO6295>
2. Uradni list Republike Slovenije. Pravilnik o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini [Internet]. (Uradni list RS, št. 57/14, 27/17. [updated 2 Jun 2017; cited 2025 Aug 09]. Available from: <https://pisrs.si/pregledPredpisa?id=PRAV12129>

3. European adverse reactions report database - EudraVigilance [Internet]. [updated 2025 Mar 20; cited 2025 Aug 09]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/pharmacovigilance-research-development/eudravigilance>
4. European database of suspected adverse drug reaction reports (ADR reports). [Internet] [updated 2025 Avg 04; cited 2025 Aug 09]. Available from: <https://www.adrreports.eu/>
5. Uradni list Republike Slovenije. Pravilnik o potrdilih, vodenju evidenc in zagotavljanju podatkov o cepljenju, neželenih učinkih po cepljenju in zdravstvenih napakah pri cepljenju [Internet]. Uradni list RS, št. 24/17. [updated 27 May 2017; cited 2025 Aug 09]. Available from: <https://pisrs.si/pregledPredpisa?id=PRAV12986>
6. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VI [Internet]. [updated 2017 Avg 02; cited 2025 Aug 09]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-and-submission-reports-suspected-adverse-reactions-medicinal-products-rev-2_en.pdf
7. Centralna baza zdravil [Internet]. [updated 2025 Aug 12; cited 2025 Aug 09]. Available from: [https://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm?SearchView](https://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView)
8. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke. Poročanje o neželenih učinkih zdravil v humani medicini [Internet]. [updated 2025 Jun 04; cited 2025 Aug 09]. Available from: <https://www.jazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca/porocanje-o-nezelenih-ucinkih-zdravil/>
9. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke. Kako poročati o neželenem učinku zdravila [Internet]. [updated 2024 Mar 13; cited 2025 Aug 09]. Available from: https://www.jazmp.si/fileadmin/datoteke/dokumenti/SFV/JAZM_P_navodila/Kako-poro%C4%8Dati-o-domnevne%C5%BElenem-u%C4%8Dinku-zdravila.pdf
10. Conditions for making available reports of suspected adverse reactions by EMA to WHO/UMC [Internet]. [updated 2020 Sep 04; cited 2025 Aug 09]. Available from: https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/other/2020-09-04_letter_arrangements_for_making_available_eu_adverse_reaction_reports_from_ev_to_vigibase_signed_redacted_en.pdf
11. European Medicines Agency, Committees, working parties and other groups [Internet]. [updated 2025 Jan 01; cited 2025 Aug 09]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/committees>
12. European Medicines Agency [Internet]. [updated 2025 Jun 10; cited 2025 Aug 09]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
13. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke [Internet]. [updated 2025 Avg 01; cited 2025 Aug 09]. Available from: <https://www.jazmp.si/>
14. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke. Poročila o prejetih neželenih učinkih zdravil v Sloveniji na letni ravni [Internet]. [updated 2025 Jun 24; cited 2025 Aug 09]. Available from: <https://www.jazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca/porocanje-o-nezelenih-ucinkih-zdravil/porocila-o-prejetih-nezelenih-ucinkih-zdravil/>
15. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke. Poročilo o prejetih neželenih učinkih zdravil v letu 2024 [Internet]. [updated 2025 Jun 24; cited 2025 Aug 09]. Available from: <https://www.jazmp.si/fileadmin/datoteke/dokumenti/SFV/Poro%C4%8Danje%20o%20dNUZ%20v%20letu%202024.pdf>
16. European Medicines Agency. Annual Report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission [Internet]. [updated 2025 Mar 20; cited 2025 Aug 09]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/pharmacovigilance-research-development/eudravigilance#annual-reports-10799>
17. European Medicines Agency Annual Report 2024 [Internet]. [updated 2025 Jun 10; cited 2025 Aug 09]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/2024-annual-report-european-medicines-agency_en.pdf
18. Active ISCRs in the WHO global database per million inhabitants and year, Top 10 EU countries 2017-2023. [unpublished text, received at the request of JAZMP from WHO-UMC 2024 Nov 20; cited 2025 Aug 09].
19. European Medicines Agency. Inclusion/exclusion criteria for the "Important Medical Events" list [Internet]. [updated 2013 Dec 19; cited 2025 Aug 09]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/inclusion-exclusion-criteria-important-medical-events-ime-list_en.pdf
20. 28-0 IME list [Internet]. [updated 2025 Marc 26; cited 2025 Aug 09]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/meddra-important-medical-event-terms-list-version-28-0_en.xlsx
21. Medical Dictionary for Regulatory Activities- MedDRA [Internet]. [updated 2025 Mar 01; cited 2025 Aug 09]. Available from: <https://www.meddra.org/>
22. Uradni list Republike Slovenije. Zakon o lekarniški dejavnosti (ZLD-1) [Internet]. (Uradni list RS, št. 85/16, 77/17, 73/19, 186/21 in 112/24). [updated 28 Dec 2016; cited 2025 Aug 09]. Available from: <https://pisrs.si/pregledPredpisa?id=ZAKO6295>
23. Uradni list Republike Slovenije. Zakon o medicinskih pripomočkih (ZMedPri-1) [Internet]. Uradni list RS, št. 40/25. [updated 2025 Jun 04; cited 2025 Aug 09]. Available from: <https://pisrs.si/pregledPredpisa?id=ZAKO8864>
24. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, področje medicinskih pripomočkov [Internet]. [updated 2025 Jul 09; cited 2025 Aug 09]. Available from: <https://www.jazmp.si/medicinski-priponocki/>
25. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Nutrivigilanca. [Internet] [updated 2025 Jun 14; cited 2025 Aug 09]. Available from: <https://nizj.si/moje-okolje/varnost-zivil/nutrivigilanca/>
26. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke. »MedSafetyWeek« [Internet] [updated 2025 Jul; cited 2025 Aug 09]. Available from: <https://www.jazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca/porocanje-o-nezelenih-ucinkih-zdravil/kampanja-medsafetyweek/>
27. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke. Farmakovigilančni bilten JAZMP [Internet] [updated 2025 Jul 05; cited 2025 Aug 09]. Available from: <https://www.jazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca/obvestila-za-zdravstvene-delavce/farmakovigilančni-bilten/>

MALENKOSTI NAREDIJO RAZLIKO

Encimi in fluoridi v zobni pasti
Curaprox Enzycal krepijo naravno
odpornost ustne flore in
ščitijo pred kariesom.

CURAPROX



POROČANJE O NEŽELENIH UČINKIH PREHRANSKIH DOPOLNIL

REPORTING OF ADVERSE EFFECTS OF FOOD SUPPLEMENTS

AVTORICA / AUTHOR:

Maša Koritnik Zadavec, mag. farm., spec.

Lekarna na Vidmu, Cesta 4. julija 46, 8270 Krško

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: masa@lekarnanavidmu.si



1 UVOD

Področje prehranskih dopolnil se v Evropski uniji (EU) ureja preko direktiv in nacionalnih predpisov. V Sloveniji velja Pravilnik o prehranskih dopolnilih (Ur. l. RS, št. 66/2013), ki povzema Direktivo Evropskega parlamenta in Evropskega sveta o prehranskih dopolnilih, št. 2002/46/EC, z vsemi spremembami (1). Eden izmed pomembnih ukrepov Resolucije o na-

POVZETEK

Od leta 2016 je v Sloveniji uveden sistem nutrivigilance, ki je sistem poročanja o neželenih učinkih ali dogodkih, ki so povezani z uživanjem živil, predvsem prehranskih dopolnil. Z uvedbo sistema nutrivigilance smo naredili pomemben korak k izboljšanju varnosti na področju prehranskih dopolnil. Poročanje, ki je prostovoljno, poteka preko obrazca na spletni strani Nacionalnega inštituta za javno zdravje, ki je koordinator vseh aktivnosti v zvezi z nutrivigilanco v Sloveniji, prav tako je možno pošiljanje izpolnjenega obrazca po elektronski ali pisemski pošti.

KLJUČNE BESEDE:

neželeni učinki, nutrivigilanca, poročanje, prehransko dopolnilo

ABSTRACT

Since 2016, Slovenia has implemented a nutrivigilance system, which is a reporting system for adverse or harmful effects or events related to the consumption of food, especially food supplements. By introducing the nutrivigilance system, we have taken an important step towards improving safety in the field of food supplements. Reporting, which is voluntary, can be performed via an online form on the website of the National Institute of Public Health, which is the coordinator of all activities related to nutrivigilance in Slovenia. It is also possible to send the completed form by an email or a letter.

KEY WORDS:

adverse effects, food supplement, nutrivigilance, reporting

cionalnem programu o prehrani in telesni dejavnosti za zdravje 2015–2025 je implementacija sistema nutrivigilance v Sloveniji. Z možnostjo poročanja o neželenih učinkih smo v Sloveniji naredili pomemben korak k izboljšanju varnosti na področju prehranskih dopolnil, saj je skozi preteklo desetletje zaznati izreden porast ponudbe in uporabe prehranskih dopolnil ter prisotnosti farmakoloških aktivnih snovi v njih (2). Nutrivigilanca je sistem poročanja o neželenih ali škodljivih učinkih ali dogodkih, poročanje pa se za razliko od farma-



ALI STE VEDELI?

- Od leta 2016 je v Sloveniji uveden sistem nutrivigilance, ki je sistem poročanja o neželenih učinkih ali dogodkih, povezanih z uživanjem živil, predvsem prehranskih dopolnil.
- V Sloveniji ima pri sistemu nutrivigilance postavitveno in povezovalno vlogo Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ) s podporo Ministrstva za zdravje.
- V Sloveniji je poročanje prostovoljno in poteka preko obrazca na spletni strani NIJZ, možno je tudi pošiljanje izpolnjenega obrazca po elektronski ali pisemski pošti.

kovigilance ali vigilance medicinskih pripomočkov nanaša na živilo oz. živilsko sestavino. Nutrivigilanca je namenjena prepoznavi novih tveganj, povezanih predvsem z uživanjem prehranskih dopolnil, obogatenih živil in novih živil. Pri vseh omenjenih je namreč tveganje za neželeni dogodek povečano (2).

Bogatitev živil se v proizvodnji izvaja z dodatkom vitaminov, mineralov in njihovih soli ter drugih hranilnih snovi v predpisanih količinah in dovoljenih kemijskih oblikah. Dodajanje vitaminov in mineralov ter nekaterih drugih snovi živilom je zakonsko urejeno z Uredbo (ES) 1925/2006 o dodajanju vitaminov mineralov in drugih snovi živilom ter Uredbo o izvajanju Uredbe (ES) Evropskega parlamenta in Sveta o dodajanju vitaminov, mineralov in nekaterih drugih snovi živilom (3).

Nova živila so živila in živilske sestavine, ki nimajo zgodovine varne uporabe v večjem obsegu v EU pred 15. 5. 1997 (4). Zanje je pred dajanjem na trg zahtevana odobritev po evropskem postopku za odobritev novih živil. Zakonodaja o novih živilih velja za običajna živila in prehranska dopolnila. V primeru, da je bila neka sestavina pred 15. majem 1997 v uporabi le kot zdravilo oz. za namen zdravljenja, to ni dokaz njene varne uporabe kot živilo, zato se v primeru, če ni možno dokazati zgodovine varne živilske uporabe, šteje za novo živilo (5).

Z nutrivigilanco krepimo izmenjavo informacij med uporabniki – potrošniki, nosilci živilske dejavnosti ter pristojnimi institucijami v državi in EU. Izmenjava informacij vključuje osveščanje in opozarjanje na možne škodljive ali neželene učinke ter poročanje o njih (6). Poročanje ni omejeno zgolj na zdravstvene delavce, temveč na vse, ki so kakor koli vpleteni v proces odkritja neželenega dogodka. Pomembno je poudariti, da nutrivigilanca ne vključuje epidemiološkega spremljanja nalezljivih bolezni v povezavi z živilo/prehranskimi dopolnili, saj so te že del vzpostavljenih mrež, ki so podprte z laboratorijsko diagnostiko (2).

V Sloveniji ima pri sistemu nutrivigilance postavitveno in povezovalno vlogo Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ) s podporo Ministrstva za zdravje. Živila, vključno s prehranskimi dopolnili, ki niso skladna z živilsko zakonodajo ali predstavljajo tveganje za zdravje ljudi, so vključena v evropski sistem hitrega obveščanja (angl. *Rapid alert system for food and feed*, RASFF), kateremu sledi nacionalna kontaktna točka na Upravi Republike Slovenije za varno hrano, veterinarstvo in varstvo rastlin (2).

2 SISTEM POROČANJA V OKVIRU NUTRIVIGILANCE

Način zbiranja in spremljanja poročil o neželenih dogodkih se med državami razlikuje glede na že vzpostavljene sisteme v državah. Medtem ko je npr. v Franciji poročanje za zdravnike družinske medicine zakonsko obvezno, je v Sloveniji poročanje prostovoljno. Poročanje poteka preko obrazca na spletni strani NIJZ (slika 1). Možno je sicer tudi pošiljanje izpolnjenega obrazca po elektronski ali pisemski pošti (2).

Ob izkustvu blagih neželenih dogodkov v povezavi z uživanjem prehranskih dopolnil se posamezniki večinoma ne odločijo za obravnavo pri zdravniku. V primeru pojava neželenih učinkov pri uživanju prehranskih dopolnil, npr. bruhanje, slabost, alergija, rdečica, se spodbuja izpolnitev poročila preko spletnega obrazca. S poročanjem o neželenih učinkih lahko namreč preprečimo podobno izkušnjo pri ostalih uporabnikih istega prehranskega dopolnila in tako pripomoremo k hitrejšemu obveščanju. Prijavo neželenega dogodka obravnava delovna skupina na NIJZ, odvisno od jakosti dogodka se v obravnavo vključijo še potrebni drugi strokovnjaki in institucije (7).

Ob uživanju prehranskih dopolnil vsekakor obstaja tudi možnost pojava resnejših neželenih dogodkov, katerih poročanje se pričakuje predvsem od zdravnikov in magistrov farmacije. Zelo resne dogodke, med katere spadajo akutne zastrupitve, obravnavajo na Centru za klinično toksikologijo in farmakologijo (Univerzitetni klinični center Ljubljana) in tudi v drugih specialističnih službah, kot je npr. internistična prva pomoč, kar predstavlja najvišjo raven obravnave neželenih dogodkov, povezanih s prehranskimi dopolnili. Akutne primere zastrupitev z živilo/prehranskimi dopolnili vodijo tudi v Registru zastrupitev Republike Slovenije (2). Za uporabnike in pogosto tudi za zdravstvene delavce je meja med zdravili in prehranskimi dopolnili pogosto neja-



Nacionalni inštitut
za javno zdravje

0%
100%

Nutrivigilanca - poročilo

Na Nacionalnem inštitutu za javno zdravje smo pripravili obrazec za spletno poročanje o neželenih dogodkih ali neželenih učinkih povezanih s hrano.

Neželeni učinki so bolj verjetni pri uživanju prehranskih dopolnil, obogatenih živil in novih živil.

Prehranska dopolnila so koncentrirani viri hranil v tabletah, kapsulah, v obliki kapljic, praškov ali šumečih tablet.

Obogatena živila so običajna živila, ki so jim dodani npr. vitamini in minerali (npr. mleko s kalcijem).

Nova živila so vsa tista, ki jih v Evropi nismo poznali pred letom 1997 (npr. noni sok, chia semena).

Informacije, ki jih boste delili z nami, so zelo pomembne, saj lahko le na ta način z osveščanjem javnosti preprečujemo podobne dogodke.

Poročanje je anonimno in ne zahteva navajanja osebnih podatkov.

Vnaprej se Vam zahvaljujemo za sodelovanje in Vas lepo pozdravljamo!

S klikom na Naslednja stran pričnete z izpolnjevanjem poročila.

Hvala!

Naslednja stran

Slika 1: Vstopna stran v spletni obrazec za poročanje o neželenih dogodkih ali neželenih učinkih, povezanih s hrano na spletni strani Nacionalnega inštituta za javno zdravje (9).

Figure 1: Entry page to the online form for reporting adverse events or adverse reactions related to food on the website of National institute of public health of the Republic of Slovenia (9).

sna, zato se lahko zgodi, da posamezniki poročajo o uporabi prehranskega dopolnila misleč, da gre za zdravilo in obratno. Na Javni agenciji za zdravila in medicinske pripomočke so na primer v letu 2023 v okviru farmakovigilance prejeli eno poročilo o neželenih učinkih prehranskega dopolnila, ki so ga posredovali NIJZ kot koordinatorju nutrivigilančnega sistema (7, 8). Poročanje je pomembno, saj so uporabniki pogosto prepričani, da so prehranska dopolnila povsem varna in da nimajo neželenih učinkov. K temu pripomore tudi intenzivno in pogosto zavajajoče oglaševanje tovrstnih izdelkov. Trenutno v Sloveniji ni razpoložljivih podrobnejših podatkov o poročanih neželenih učinkih prehranskih dopolnil.

3 NUTRIVIGILANČNI PODATKI IZ TUJINE

Farmacevtski delavci v lekarnah opažamo, da so nagovori potencialnim kupcem prehranskih dopolnil preko različnih

komunikacijskih poti vedno bolj neposredni. Prav tako je opaziti, da se je tekom preteklega desetletja kupcem bistveno bolj prilagodila njihova dostopnost. Na osnovi pogovorov z obiskovalci lekarn se kot najbolj sporne kažejo informacije o sestavinah in njihovo tolmačenje, ki ob odsotnosti strokovnega kadra marsikdaj preseže razumsko uporabo. Opaziti je tudi, da so prehranska dopolnila redko opremljena z opozorili glede možnih zapletov ali prepovedi uživanja za določene populacijske skupine.

Zaradi neusklajene zakonodaje v EU in prostega pretoka blaga lahko prehranska dopolnila, ki so sprejemljiva v eni državi, vstopijo na trg druge države, kjer niso bila pregledana pred dajanjem na trg. Nacionalni sistem nadzora nad prehranskimi dopolnili je v Evropi vzpostavljen v sedmih državah članicah EU, in sicer v Italiji (2002), v Franciji (2009), na Danskem (2013), na Portugalskem (2014), na Češkem (2015), v Sloveniji (2016) in na Hrvaškem (2020) (10).

Neželene učinke prehranskih dopolnil je pričakovati kot posledico prekomernega vnosa v daljšem časovnem obdobju, uživanja več prehranskih dopolnil, vsebnosti čedalje več (zdravilnih) rastlin s potencialnimi škodljivimi učinki za



Preglednica 1: Povzetek najpogostejših neželenih učinkov posameznih sestavin prehranskih dopolnil v ameriškem in evropskem registru (15). Prikazan je odstotek glede na vse neželene učinke, poročane pri posamezni sestavini.

Table 1: Summary of the most frequent adverse reactions of individual ingredients of food supplements in the US and European registries (15). The percentage is shown relative to all adverse reactions reported for each ingredient

Sestavina	Register	Št. primerov	Najpogostejše težave (%) - ZDA	Najpogostejše težave (%) - EU
Melatonin	ZDA	463	• splošne težave in spremembe na mestu aplikacije (31 %) • bolezni živčevja (11 %) • bolezni prebavil (10 %) • psihiatrične (8 %)	• psihiatrične (15 %) • bolezni živčevja (14 %) • poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih (12 %) • bolezni prebavil (10 %)
	Evropa	2658	• splošne težave in spremembe na mestu aplikacije (23 %) • bolezni prebavil (22 %) • žilne bolezni (11 %) • presnovne in prehranske težave (9 %) • bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov (9 %)	• splošne težave in spremembe na mestu aplikacije (14 %) • bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov (9 %) • bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora (9 %) • bolezni prebavil (8 %)
Zeleni čaj	ZDA	223	• splošne težave in spremembe na mestu aplikacije (29 %) • bolezni prebavil (14 %) • bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov (10 %) • bolezni živčevja (7 %)	• splošne težave in spremembe na mestu aplikacije (19 %) • bolezni kože in podkožja (14 %) • bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov (13 %) • bolezni živčevja (7 %)
	Evropa	171	• splošne težave in spremembe na mestu aplikacije (26 %) • bolezni prebavil (11 %) • poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih (9 %) • bolezni kože in podkožja (8 %)	• bolezni prebavil (16 %) • splošne težave in spremembe na mestu aplikacije (13 %) • bolezni živčevja (11 %) • bolezni kože in podkožja (9 %)
Hondroitin	ZDA	362	• splošne težave in spremembe na mestu aplikacije (28 %) • bolezni prebavil (12 %) • bolezni kože in podkožja (9 %) • poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih (9 %)	• bolezni prebavil (17 %) • bolezni kože in podkožja (17 %) • splošne težave in spremembe na mestu aplikacije (11 %) • bolezni živčevja (9 %)
	Evropa	758	• splošne težave in spremembe na mestu aplikacije (29 %) • bolezni prebavil (11 %) • bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov (9 %) • bolezni kože in podkožja (8 %)	• bolezni prebavil (16 %) • bolezni kože in podkožja (16 %) • splošne težave in spremembe na mestu aplikacije (13 %) • bolezni živčevja (9 %)
Ameriški slamnik	ZDA	82	• splošne težave in spremembe na mestu aplikacije (30 %) • bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov (12 %) • bolezni prebavil (10 %)	• bolezni prebavil (13 %) • splošne težave in spremembe na mestu aplikacije (13 %) • bolezni kože in podkožja (13 %) • bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov (10 %) • bolezni živčevja (8 %)
	Evropa	558	• splošne težave in spremembe na mestu aplikacije (30 %) • bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov (12 %) • bolezni prebavil (10 %)	• bolezni prebavil (13 %) • splošne težave in spremembe na mestu aplikacije (13 %) • bolezni kože in podkožja (13 %) • bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov (10 %) • bolezni živčevja (8 %)

človekovo zdravje kot glavnih sestavin, prav tako so možni dejavniki za pojav neželenih dogodkov interakcije z določenimi zdravili, preobčutljivost ali alergijske reakcije, uporaba v bolj občutljivem obdobju (nosečnost, dojenje) in seveda nestrokovno samodiagnosticiranje in posledično napačna uporaba (11, 12, 13).

V okviru evropskega projekta PlantLIBRA so ocenjevali razmerje med tveganjem in koristjo uživanja prehranskih dopolnil oz. tradicionalnih zdravil rastlinskega izvora. V raziskavo so vključili 2359 odraslih prebivalcev Finske, Romunije, Italije, Nemčije, Velike Britanije in Španije. Ugotovljenih je bilo 144 neželenih učinkov v prebavnem, živčnem in srčno-žilnem sistemu. Neželene učinke so poročali za naslednje rastline: baldrijan (*Valeriana officinalis*) – osem primerov, čajevac (*Camellia sinensis*) – sedem primerov neželenih učinkov, ginko (*Ginkgo biloba*) in gvarana (*Paulinia cupana*) – 6 primerov ter s po petimi primeri ameriški slamnik (*Echinacea angustifolia/purpurea*), oljka (*Olea europaea*), rdeči kvasni riž (*Oryza sativa*) in kitajski ginseng (*Panax ginseng*). Čeprav imajo nekatere rastline lahko dolgo zgodovino uporabe, je malo podatkov o varnosti in tveganjih ali koristih zaužitih koncentriranih oblik teh rastlin in njihovem dolgotrajnem jemanju (2, 14).

V okviru druge raziskave so preučevali neželene učinke sestavin, ki so lahko prisotne v prehranskih dopolnilih in zdravilih. Najprej so poiskali poročila o neželenih učinkih prehranskih dopolnil, ki so bila med leti 2007 in 2021 poročana Francoski agenciji za hrano, okolje ter zdravje in varnost pri delu (*French agency for food, environmental and occupational health and safety*), ki je vključena v francoski sistem nutrivigilance. V nadaljevanju so sestavine prehranskih dopolnil, ki so jih našli v francoski bazi, poiskali tudi v sistemu EudraVigilance, ki je sistem za upravljanje in analiziranje informacij o domnevnih neželenih učinkih zdravil, ki so bila odobrena ali se preučujejo v kliničnih preskušanjih v Evropskem gospodarskem prostoru (15). V obeh bazah so bili neželeni učinki poročani za naslednje sestavine: melatonin, sladki koren, zeleni čaj, glukozamin, hondroitin, ameriški slamnik in cimicifuga. Naknadno so zbrali poročila o neželenih učinkih istih sestavin še iz ameriške zbirke podatkov Centra za sistem poročanja neželenih dogodkov (angl. *Center for adverse event reporting system*, CAERS), ki vključuje poročila za izdelke, prijavljene na Ameriškem vladnem uradu za zdravila in prehrano (FDA). Neželene učinke, zbrane na osnovi poročil iz obeh sistemov (EudraVigilance in CAERS), so primerjali med seboj in v preglednici 1 so zbrani podatki o najpogostejši poročanih neželenih učinkih pri posamezni sestavini (15).

Pri vseh obravnavanih sestavinah prehranskih dopolnil so bile najpogostejše splošne težave in bolezni prebavil. V raziskavi niso izrecno navedli neželenih učinkov, vezanih na posamezne skupine težav. Prav tako ni natančneje določena karakteristika težav, zajetih pod imenom »splošne težave in spremembe na mestu aplikacije«, zaradi česar lahko interpretacija določenih motenj variira od primera do primera. Poleg tega je potrebna previdnost pri primerjavi ameriških podatkov z evropskimi, saj se v ameriški register beležijo neobdelana poročila vseh poročevalcev, zaradi česar so lahko podatki tudi manj natančni. Obravnavani podatki so namenjeni prikazu najpogostejših neželenih učinkov sestavin prehranskih dopolnil, ki so dostopna tudi na slovenskem tržišču (15).

Poročilo CAERS, ki vključuje poročila za vse izdelke, prijavljene na FDA, nudi vpogled v pogostost poročanih neželenih učinkov različnih prehranskih dopolnil med letoma 2004–2013. V tem obdobju je bilo skupno poročano 15430 neželenih učinkov, od tega največ za multivitaminske pripravke (34,5 %), sledila so jim prehranska dopolnila z vitamini E, C oz. D (32,7 %, 29,5 % in 18,1 %), prehranska dopolnila za zniževanje telesne mase (18,1 %) in kalcijevi pripravki (12 %). Poročilo je prav tako pokazalo, da je starejša populacija (nad 64 let) v večjem obsegu poročala o neželenih učinkih kot mlajša, kar ni presenetljivo, saj starejši posamezniki uživajo več zdravil in prehranskih dopolnil sočasno, kar lahko privede do pogostejšega pojava neželenih učinkov (16).

4 SKLEP

Področje nutrivigilance ima v Sloveniji še veliko manevrskega prostora, predvsem je opaziti dejstvo, da je nutrivigilanco poročanje premalo prepoznano pri zdravstvenih delavcih in tudi pri splošni javnosti. Pri zdravstvenih delavcih verjetno ogromno vlogo igra preobremenjenost in teža administrativnega dela pri postopku poročanja. Poročanje je prostovoljno, vsekakor pa je način poročanja izredno dobro urejen, saj obstaja tako možnost poročanja preko spletnega obrazca, ki je na voljo na spletnih straneh NIJZ, kakor tudi elektronsko ali pisemsko pošiljanje poročila. Za strokovno javnost bi bila dobrodošla predstavitev zbranih podatkov nacionalnega sistema nutrivigilance. Za sistematičen pregled neželenih učinkov prehranskih dopolnil bi bilo dobrodošlo vzpostaviti usklajen evropski sistem nutrivigilance.



Namen sistema nutrivigilance je namreč delovanje v korist zdravja vseh prebivalcev Slovenije. V ta namen je ključno ozaveščanje o pomenu javnega zdravja in doseganje ustrezne stopnje informiranosti.

5 LITERATURA

1. Pravilnik o prehranskih dopolnilih. Uradni list RS, št. 66/13 z dne 5.8.2013. p. 7938.
2. Blaznik U, Puc M, Triler M, Recek M. Spremljanje neželenih dogodkov v povezavi z živili/prehranskimi dopolnili – nutrivigilanca. *ISIS Glasilo Zdravniške zbornice*. 2016 št. 10;23-27.
3. Obogatena živila Ministrstvo za zdravje. Ministrstvo za kmetijstvo, gozdarstvo in prehrano Republike Slovenije, Uprava Republike Slovenije za varno hrano, veterinarstvo in varstvo rastlin. Available from: <https://www.gov.si teme/obogatena-zivila/>
4. Nova živila. Ministrstvo za kmetijstvo, gozdarstvo in prehrano Republike Slovenije, Uprava Republike Slovenije za varno hrano, veterinarstvo in varstvo rastlin. Available from: <https://www.gov.si teme/nova-zivila/>
5. Prehranska dopolnila - napotki. Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije, 2023 Jan [cited 2025 May 6] Available from: <https://www.gov.si/assets/ministrstva/mz/dokumenti/djz-preventiva-in-skrb-za-zdravje/varnost-zivil-in-hrane/prehranska-dopolnila/napotki-prehranskih-dopolnil-2021.pdf>
6. Nutrivigilanca. Nacionalni inštitut za javno zdravje [cited 2025 May 6] Available from: <https://niz.si/moje-okolje/varnost-zivil/nutrivigilanca/>
7. Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravil za uporabo v humani medicini v letu 2023 [cited 2025 May 6] Available from: <https://jazmp.si/fileadmin/datoteka/dokumenti/SFV/Poročanje%20o%20dNUZ%20v%20letu%2020236>
9. Farmakovigilančni bilten. Nova obvestila o varnosti zdravil. ISSN 3024-0077. 2025; Letnik 2(3):27.
10. Nutrivigilanca - poročilo - 1KA | Spletne ankete [cited 2025 May 19] Available from: <https://www.1ka.si/a/76173>
11. Luthra VR, Toklu HZ. Nutrivigilance: the road less traveled. *Front Pharmacol*. 2023;14:1274810.
12. Stedman C. Herbal hepatotoxicity. *Semin Liver Dis*. 2002;22(2):195-206.
13. Ronis MJJ, Pedersen KB, Watt J. Adverse Effects of Nutraceuticals and Dietary Supplements. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2018;58:583-601.
14. Knapik JJ, Trone DW, Steelman RA, Farina EK, Lieberman HR. Adverse Effects Associated with Multiple Categories of Dietary Supplements: The Military Dietary Supplement Use Study. *J Acad Nutr and Dietetics*. 2022;122(10):1851-1863.
15. Final Report Summary - PLANTLIBRA (PLANT food supplements: Levels of Intake, Benefit and Risk Assessment) [cited 2025 August 06] Available from: <https://cordis.europa.eu/project/id/245199/reporting/de>
16. Wróbel K, Zastawna B, Milewska AJ, Marczak M, Kozłowski R. Comparison between the American and the European Systems of Monitoring Adverse Effects of Dietary Supplements and Their Usefulness on the Polish Market. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20:902.
17. Timbo BB, Chirtel SJ, Ihrle J, Oladipo T, Velez-Suarez L et al. Dietary Supplement Adverse Event Report Data From the FDA Center for Food Safety and Applied Nutrition Adverse Event Reporting System (CAERS), 2004-2013. *Annals of Pharmacotherapy*. 2018;52(5):431-438.

ODZNAČENJE ALERGIJE ZA PENICILIN – PRILOŽNOSTI IN OVIRE

PENICILLIN ALLERGY DELABELING – OPPORTUNITIES AND BARRIERS

AVTOR / AUTHOR:

doc. dr. Peter Kopač, dr. med.^{1, 2}

¹ Univerzitetna klinika za pljučne bolezni
in alergijo Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: peter.kopac@klinika-golnik.si



1 UVOD

Preobčutljivost na zdravila predstavlja kompleksen izziv tako za zdravstvene delavce kot tudi za bolnike. Gre za ia-

POVZETEK

Preobčutljivost na zdravila predstavlja pomemben izziv za zdravnike in bolnike ter postaja vse pogostejša iatrogena bolezen. Čeprav ima do 10 % ljudi oznako alergije na penicilin, je več kot 90 % teh oznak napačnih. Pogosto izvirajo iz napačne razlage neželenih učinkov, kot so prebavne težave, ali iz hkratnega prebolevanja virusne okužbe ob jemanju antibiotikov. Napačna oznaka alergije na penicilin ima lahko resne posledice: bolniki prejemajo manj učinkovite in dražje antibiotike drugega izbora, kar vodi v slabše izide zdravljenja, daljše hospitalizacije, večje tveganje za okužbe z odpornimi bakterijami in višje stroške. Na ravni družbe to prispeva k širjenju odpornosti proti antibiotikom, kar predstavlja globalno grožnjo javnemu zdravju. Rešitev je v sistematičnem odznačenju alergije na penicilin. S pomočjo orodij, kot je vprašalnik PEN-FAST, lahko tudi ne-alergologi ocenijo tveganje in pri bolnikih z nizkim tveganjem varno izključijo domnevno alergijo – pogosto brez potrebe po specialističnem testiranju. Ključnega pomena je multidisciplinarni pristop, ki vključuje izobraževanje zdravstvenih delavcev in bolnikov, saj le tako lahko zmanjšamo breme napačnih oznak, izboljšamo zdravljenje in omejimo širjenje bakterijske odpornosti.

KLJUČNE BESEDE:

alergija, odznačenje, penicilin, preobčutljivost

ABSTRACT

Drug hypersensitivity represents a significant challenge for both physicians and patients and is becoming an increasingly common iatrogenic condition, with penicillin being the most frequently mentioned culprit. Although up to 10 % of people carry a label of penicillin allergy, more than 90 % of these labels are incorrect. They often arise from misinterpretation of adverse effects, such as gastrointestinal symptoms, or from the cooccurrence of viral rash during antibiotic treatment. Incorrect labelling can have serious consequences: patients receive less effective and more expensive second-line antibiotics, leading to poorer treatment outcomes, longer hospital stays, increased risk of infections with resistant bacteria, and higher healthcare costs. On a society level, this contributes to the



spread of antibiotic resistance, which poses a global public health threat. The solution lies in systematic delabelling. Using tools such as the PEN-FAST questionnaire, even non-allergists can assess risk and safely exclude suspected allergy in low-risk patients – often without the need for testing from specialist. A multidisciplinary approach is crucial, including education of healthcare providers and patients, as this is the only way to reduce the burden of incorrect labels, improve treatment, and limit the spread of bacterial resistance.

KEY WORDS:

allergy, delabeling, hypersensitivity, penicillin

trogeno bolezen, ki se pojavi zaradi različnih patoloških mehanizmov, ki še niso v celoti pojasnjeni. Med najpogostejšimi povzročitelji preobčutljivostnih reakcij so antibiotiki, kot so penicilini in sulfonamidi, nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), rentgenska kontrastna sredstva in nekatera zdravila za splošno anestezijo. Penicilinski antibiotiki so najpogostejša zdravila, o katerih bolniki poročajo preobčutljivost (1). Približno 10 % populacije ima oznako alergije na penicilin. Kljub visoki razširjenosti teh oznak številne študije kažejo, da velika večina bolnikov (več kot 90 %), pri katerih je alergija na penicilin zapisana v zdravstveni dokumentaciji, v resnici ni alergična. Do napačne oznake pogosto pride zaradi napačne razlage neželenih učinkov zdravila, kot so prebavne težave, ali zaradi sovpadanja jemanja penicilina s kožnimi izpuščaji ob virusnih okužbah, npr. z virusom Epstein-Barr. Poleg tega lahko resnična IgE-posredovana alergija na penicilin sčasoma (v 10–20 letih) povsem izzveni (2–5).

2 POSLEDICE OZNAKE ALERGIJE NA PENICILIN ZA POSAMEZNIKA IN DRUŽBO

Čeprav se zdi oznaka alergije na penicilin kot zaščitni ukrep, ima lahko – predvsem kadar ni potrjena – za posameznika resne in daljnosežne posledice. Pogosto bolniku prepreči prejem varnih in učinkovitih antibiotikov prve izbire, kar lahko bistveno vpliva na potek in izid zdravljenja. Namesto penicilina ti bolniki običajno prejmejo antibiotike drugega izbora, kot so vankomicin, fluorokinoloni ali klindamicin, ki so lahko manj učinkoviti proti določenim bakterijam ter po-

vezani z večjim tveganjem za neželene učinke. Posledično je zdravljenje pogosto manj uspešno, zapleti pa pogostejši. Zaradi uporabe manj optimalnih antibiotikov je pri teh bolnikih tudi večje tveganje za okužbe z odpornimi bakterijami, kot so proti meticilinu odporni *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Clostridioides difficile* in proti vankomicinu odporni enterokoki (VRE) (3, 6). Prav tako se pogostejše pojavijo okužbe kirurških ran. Poleg tega lahko iskanje ustreznih alternativ povzroči zamude pri začetku antibiotičnega zdravljenja, kar negativno vpliva na izid zdravljenja. Takšne zamude, skupaj z manj učinkovito terapijo, vodijo v daljše hospitalizacije, več zapletov in višjo umrljivost (3). Nazadnje uporaba dražjih antibiotikov ter podaljšano zdravljenje povzročata tudi bistveno višje stroške, tako za zdravstveni sistem kot za bolnika. Zato lahko oznaka alergije na penicilin – čeprav je mišljena kot varovalka – v resnici predstavlja resno oviro za varno, hitro in učinkovito zdravljenje, ter posledično ogroža bolnikovo zdravje (5, 7–9).

Posledice napačne oznake alergije na penicilin pa ne prizadenejo zgolj posameznika, temveč predstavljajo resno breme tudi za širšo družbo. Gre za problem, ki presega okvir klinične obravnave in ima pomembne javno zdravstvene, ekonomske in epidemiološke razsežnosti. Eden najpomembnejših vplivov je povečevanje odpornosti bakterij na antibiotike. Ker se zdravniki izogibajo uporabi penicilinov, pogosto predpisujejo antibiotike širokega spektra, kar močno prispeva k razvoju in širjenju bakterijske odpornosti. To vodi v porast okužb z nevarnimi in težko ozdravljivimi sevi, kot so MRSA, *Clostridioides difficile* in VRE, kar predstavlja resno grožnjo za javno zdravje in je že danes prepoznana kot ena večjih globalnih groženj sodobni medicini (3). Ob tem napačne oznake pomenijo tudi nepotrebno finančno breme za zdravstveni sistem. Dražja zdravila, daljše hospitalizacije ter zapleti zaradi neustreznega zdravljenja pomembno povečajo stroške oskrbe. Po drugi strani so postopki za testiranje in odstranitev napačnih oznak alergij stroškovno učinkoviti in dolgoročno pripo-

ALI STE VEDELI?

- Več kot 10 % ljudi ima oznako alergije na penicilin, vendar je več kot 90 % teh oznak napačnih.
- Napačna oznaka alergije na penicilin vodi v dražje in manj učinkovito zdravljenje, več zapletov, okužb z odpornimi bakterijami in daljše hospitalizacije.
- Pravilna ocena alergije – bodisi označenje ali odznačenje – izboljša varnost bolnikov in skrajša čas zdravljenja v bolnišnici.

morejo k racionalizaciji porabe zdravstvenih sredstev. Zato je prepoznavanje in odpravljanje napačnih oznak alergij na penicilin ključnega pomena ne le za posameznika, temveč tudi za dobrobit celotne družbe (5, 7–10)

3 KAKO NASTANE OZNAKA ALERGIJE NA PENICILIN?

Oznaka alergije na penicilin se pogosto vpiše v bolnikovo zdravstveno dokumentacijo na podlagi različnih okoliščin, pri čemer je ob ustreznem testiranju več kot 90 % teh oznak neupravičenih. Napačno označevanje ima več vzrokov, ki so najpogostejše povezani z napačno razlago simptomov ali z nepopolno zdravstveno dokumentacijo. Najpogostejši razlogi za napačno oznako alergije na penicilin so naslednji (7, 9):

- **Napačna razlaga običajnih neželenih učinkov:** Pogosti neželeni učinki zdravila, kot so slabost, driska, glavobol ali prehodna kožna občutljivost, se pogosto zmotno razumejo kot alergijska reakcija. V resnici pa so ti simptomi pričakovani neželeni učinki zdravila in ne pomenijo alergije (9).
- **Sovpadanje z virusnimi okužbami pri otrocih:** Velik delež oznak nastane v otroštvu, ko ob virusnih okužbah, denimo okužbi z virusom Epstein-Barr, pogosto nastane izpuščaj. Če otrok hkrati prejema penicilin, se izpuščaj zmotno pripiše zdravilu, čeprav gre za običajen virusni izpuščaj, ki ni povezan z alergijo. Raziskave kažejo, da so kar tri četrtine simptomov, ki jih starši navajajo kot znake alergije, nizko tvegani in nimajo značilnosti alergije (9).
- **Družinska anamneza:** Včasih se oznaka vnese zgolj na podlagi podatkov o alergiji pri družinskih članih, kar pa ni zanesljiv pokazatelj tveganja pri posamezniku. Oznaka se lahko pojavi tudi pri osebah, ki penicilina sploh še niso prejele (9).
- **Nejasna anamneza in pomanjkljiva dokumentacija:** Pogosto so zapisi o domnevni alergiji nepopolni, splošni ali napačno interpretirani. Zdravstveni delavci včasih v zdravstveno kartoteko vnesejo le skope podatke o domnevni reakciji, brez jasne opredelitve časa, poteka in narave simptomov. Zaradi tega je poznejša presoja resničnosti alergije otežena (9).
- **Izguba alergijske občutljivosti skozi čas:** Tudi kadar je alergija na penicilin v preteklosti resnično obstajala, lahko sčasoma izzzveni. Pri približno polovici bolnikov iz-

gine v petih letih, pri približno 80 % pa po desetih letih. Zato pretekla alergijska reakcija še ne pomeni, da bolnik ostaja alergičen vse življenje (8).

4 PRILOŽNOSTI IN OVIRE ZA ODZNAČENJE ALERGIJE NA PENICILIN

Odznačenje nepravilne oznake alergije na penicilin temelji na strukturiranem pristopu, ki vključuje oceno tveganja, alergološko testiranje in multidisciplinarno sodelovanje. Prvi in ključni korak pri odstranitvi oznake je natančna zbirka podatkov o pretekli reakciji na penicilin. Na podlagi teh informacij lahko zdravstveni delavci ocenijo verjetnost, da bolnik dejansko ima alergijo (11).

- **Bolniki brez tveganja:** Mednje sodijo posamezniki, ki so ob jemanju penicilina doživeli le običajne neželene učinke, npr. slabost, bruhanje, driska, glavobol, ali pa se je med zdravljenjem razvila glivična okužba. Pri teh bolnikih je oznako mogoče odstraniti že na podlagi anamneze brez dodatnega testiranja (11).
- **Bolniki z nizkim tveganjem:** Sem spadajo tudi bolniki, ki so v preteklosti – na primer v otroštvu ali pred več kot 20 leti – imeli reakcijo, ki ni bila resna in ni zahtevala zdravstvene oskrbe. Mednje sodijo tudi tisti, ki so med virusno okužbo, npr. z virusom Epstein-Barr, razvili izpuščaj, ki je bil napačno pripisan penicilinu. Pri teh bolnikih lahko varno izvedemo neposredni provokacijski test s terapevtskim odmerkom penicilinskega antibiotika, najpogostejše fenoksimetilpenicilina ali amoksisicilina, ki poteka pod zdravniškim nadzorom (11).
- **Bolniki s srednjim tveganjem:** Gre za bolnike, ki so imeli izolirane simptome, kot so urtikarija (koprivnica) ali blag do zmeren kožni izpuščaj z daljšim časovnim zamikom po jemanju zdravila, npr. po nekaj dneh. Ti bolniki praviloma zahtevajo obravnavo pri specialistu (11).
- **Bolniki z visokim tveganjem:** Sem sodijo posamezniki z anamnezo hudih takojšnjih alergijskih reakcij, kot so anafilaksija, angioedem, bronhospazem, hipotenzija, hudih kožnih reakcij, npr. Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, z zdravili povzročena eozinofilija s sistemsko prizadetostjo, akutna generalizirana pustuloza, organsko specifičnih reakcij, npr. z zdravili povzročena poškodba jeter, akutni intersticijski nefritis, hemolitična anemija, ali nedavnih reakcij, npr. v zadnjih 5 letih. Ti bolniki praviloma zahtevajo obravnavo pri specialistu (11).



Glavne ovire pri odznačenju alergije na penicilin so povezane s pomanjkanjem znanja o preobčutljivosti med bolniki in zdravstvenimi delavci, kar pogosto vodi v napačno ali nepopolno prepoznavanje prave alergije. Pomemben delež oznak alergije ostaja nepreverjenih ali zastarelih, saj v medicinski dokumentaciji niso ustrezno revidirane. Poleg tega odsotnost strukturiranih postopkov za oceno alergij v rutinski klinični praksi otežuje sistematično in varno odznačenje. Za premagovanje teh izzivov je nujno spodbujati na dokazih temelječe, dostopne in varne diagnostične protokole, zagotoviti zadostne kadrovske in materialne vire za njihovo izvajanje ter vzpostaviti skupno zavezanost k zmanjšanju antimikrobne odpornosti z izboljšanjem predpisovalnih praks (12).

5 OCENA TVEGANJA IN UPORABA ORODJA PEN-FAST

V idealnih pogojih bi se z odznačenjem alergije na penicilin ukvarjali samo alergologi, vendar je glede na veliko število ljudi s to oznako (10 % prebivalstva) in majhno število alergologov tako v Sloveniji kot v svetu tako rekoč nemogoče pričakovati, da bodo vsi ti bolniki lahko obravnavni pri alergologu. Po drugi strani pa je v veliko primerih oznaka alergije

podeljena neosnovano in je možno ovreči sum na alergijo za penicilin samo z anamnezo. Zato je bilo razvito orodje PEN-FAST, vprašalnik za klinično odločanje, ki ga lahko uporabljajo alergologi in ne-alergologi. Vprašalnik PEN-FAST omogoča oceno tveganja alergije na penicilin in identifikacijo bolnikov z nizkim tveganjem, ki jim lahko brez alergološkega testiranja predpišemo penicilinske antibiotike. V validacijski študiji se je PEN-FAST izkazal kot praktično orodje z visoko negativno napovedno vrednostjo (96,3 %), ki uporablja anamnestične podatke za identifikacijo bolnikov z nizkim tveganjem in varno predpisovanje penicilinskih antibiotikov (preglednica 1) (13). Bolniki, ki z uporabo vprašalnika PEN-FAST dosežejo nič točk, imajo manj kot 1 % verjetnost, da so zares alergični na penicilinske antibiotike. V primeru potrebe lahko prejmejo penicilin brez dodatnega alergološkega testiranja. Prvi odmerek vzamejo pod zdravniškim nadzorom in počakajo eno uro. Bolniki z 1 ali več točkami potrebujejo napotitev k alergologu. Če je bolnik hospitaliziran, poskrbimo za nadzor v prvi uri po prvem odmerku. Zdravnik lahko iz zdravstvene dokumentacije bolnika izbriše oznako alergije za penicilin. Ključno je, da tudi zdravstveni delavci, ki niso alergologi, pridobijo potrebno znanje in samozavest za varno odznačenje alergije za penicilin (13).

Bolniki, ki so preobčutljivi za penicilin, so lahko preobčutljivi tudi za kemično sorodne cefalosporine. Zgodnja poročila so nakazovala, da bi lahko bila navzkrižna reaktivnost med penicilini in cefalosporini celo 5–10 %, vendar so bile te

Preglednica 1: Vprašalnik PEN-FAST: klinično orodje za oceno tveganja alergije za penicilin (13).

Table 1: The PEN-FAST questionnaire: a clinical tool for assessing the risk of penicillin allergy (13).

Vprašanje	Odgovor DA	Angleška različica	
Ali ima pacient oznako alergije za penicilin?	Nadaljuj z oceno	Penicillin allergy reported by patient?	PEN
Ali se je reakcija zgodila v zadnjih 5 letih?	2 točki	Five years or less since reaction?	F
Ali je šlo za anafilaksijo ali angioedem?	2 točki	Anaphylaxis or angioedema?	A
Ali je šlo za težje potekajočo kasno reakcijo?	2 točki	Severe cutaneous reaction?	S
Ali je pacient potreboval zdravljenje za reakcijo?	1 točka	Treatment required for the reaction?	T
Interpretacija seštevka točk:			
• 0 točk: Zelo nizko tveganje za alergijo na penicilin <1 % (manj kot 1 na 100 pacientov, ki imajo oznako alergije na penicilin)			
• 1–2 točki: Nizko tveganje za alergijo na penicilin 5 % (1 na 20 pacientov)			
• 3 točke: Zmerno tveganje za penicilin 20 % (1 na 5 pacientov)			
• 4–5 točk: Visoko tveganje za alergijo na penicilin 50 % (1 na 2 pacienta)			

številk pogosto posledica kontaminacije zgodnjih pripravkov cefalosporinov s penicilini ter široke vključitve vseh vrst reakcij. Sodobne študije kažejo, da je dejanska stopnja IgE-posredovane navzkrižne reaktivnosti bistveno nižja, običajno manj kot 2 %, pri čemer je ta pretežno posledica podobnosti v R1-stranskih verigah in ne skupne beta-laktamske obročne strukture. Višje stopnje navzkrižne reaktivnosti so bile opažene predvsem med aminopenicilini (npr. amoksisicilin, ampicilin) in cefalosporini prve generacije z amino skupinami (npr. cefaleksin, cefadroksil), zaradi skupnih struktur R1-stranskih verig. Nasprotno pa velja, da je navzkrižna reaktivnost med penicilini ter kasnejšimi generacijami cefalosporinov, karbapenemi ali monobaktamom aztreonamom zelo redka oziroma zanemarljiva, saj imajo te zdravilne učinkovine različne stranske verige (14). O varni uporabi cefalosporinov pri bolnikih z alergijo na penicilin se odločamo na podlagi predhodne ocene tveganja, klinične slike in rezultatov testiranja.

6 SKLEP

V splošni populaciji ima oznako alergije na penicilin približno 10 % ljudi, dejanska preobčutljivost pa le okoli 1 %. Nepotrebno izogibanje penicilinom je povezano z več zapleti in višjimi stroški. Postopek t. i. odznačenja alergije na penicilin je prepoznan kot stroškovno učinkovita intervencija, ki ne le zmanjša porabo dragih alternativnih zdravil, ampak tudi izboljša kakovost zdravstvene oskrbe in racionalizira uporabo antibiotikov. Glede na omejeno število alergologov, tako v Sloveniji kot drugod po svetu, pa je iluzorno pričakovati, da bodo vsi posamezniki z oznako alergije deležni specialistične obravnave.

Zato je ključno, da se v odstranjevanje oznake o alergiji vključijo tudi drugi zdravstveni delavci – internisti, infektologi, farmacevti, družinski zdravniki in medicinske sestre, ki lahko ob ustreznem znanju in podpori izvajajo osnovno oceno tveganja in varno odznačenje pri nizko in srednje tveganih bolnikih. Le z uvedbo celovitih ukrepov, ki vključujejo izboljšano dokumentacijo, dostop do preverjenih diagnostičnih postopkov, multidisciplinarno sodelovanje ter izobraževanje zdravstvenih delavcev in bolnikov, lahko zdravstveni sistemi učinkovito zmanjšajo breme napačnih oznak alergij na penicilin. S tem izboljšajo izide zdravljenja bolnikov, zmanjšajo stroške in pomembno prispevajo k bolj racionalni ter odgovorni uporabi antibiotikov.

7 LITERATURA

1. Hanschmann T, Francuzik W, Dölle-Bierke S, Hofmeier KS, Grabenhenrich L, Ruëff F, et al. Different phenotypes of drug-induced anaphylaxis-Data from the European Anaphylaxis Registry. *Allergy*. 2023 Jun 1;78(6):1615–27.
2. Peter Kopač. Odznačenje alergije na penicilin. *Tavčarjevi dnevi 2024 -Izbrana poglavja iz interne medicine : Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino : Slovensko zdravniško društvo, 2024.*
3. Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin Allergy. Longo DL, editor. *New England Journal of Medicine*. 2019 Dec 12;381(24):2338–51.
4. Samarakoon U, Accarino J, Wurcel AG, Jaggars J, Judd A, Blumenthal KG. Penicillin allergy delabeling. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2023 May;130(5):554–64.
5. Pinto T, Li J, Boyle T, Zaragoza R, Fernando SL. Follow-up of penicillin allergy labels 1 year after successful penicillin delabeling. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2023 Jan;130(1):80-83.e3.
6. Lee R. Penicillin Allergy Delabeling Can Decrease Antibiotic Resistance, Reduce Costs, and Optimize Patient Outcomes. *Federal Practitioner*. 2020 Oct 10;(Vol 37 No 10):460–5.
7. Phillips EJ, Demoly P, Torres MJ. Addressing beta-lactam allergy: A time for action. *Allergy*. 2022 Apr 28;77(4):1091–3.
8. Trubiano JA, Adkinson NF, Phillips EJ. Penicillin Allergy Is Not Necessarily Forever. *JAMA*. 2017 Jul 4;318(1):82.
9. Stone CA, Trubiano J, Coleman DT, Rukasin CRF, Phillips EJ. The challenge of de-labeling penicillin allergy. *Allergy*. 2020 Feb 26;75(2):273–88.
10. Chua KYL, Vogrin S, Bury S, Douglas A, Holmes NE, Tan N, et al. The Penicillin Allergy Delabeling Program: A Multicenter Whole-of-Hospital Health Services Intervention and Comparative Effectiveness Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2021 Aug 2;73(3):487–96.
11. Savic L, Ardern-Jones M, Avery A, Cook T, Denman S, Farooque S, et al. BSACI guideline for the set-up of penicillin allergy de-labelling services by non-allergists working in a hospital setting. *Clinical and Experimental Allergy*. 2022 Oct 1;52(10):1135–41.
12. Doña I, Caubet JC, Brockow K, Doyle M, Moreno E, Terreehorst I, et al. An EAACI task force report: recognising the potential of the primary care physician in the diagnosis and management of drug hypersensitivity. *Clin Transl Allergy*. 2018 Dec 10;8(1):16.
13. Trubiano JA, Vogrin S, Chua KYLL, Bourke J, Yun J, Douglas A, et al. Development and Validation of a Penicillin Allergy Clinical Decision Rule. *JAMA Intern Med*. 2020 May 1;180(5):745.
14. Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in β -Lactam Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Jan;6(1):72-81.e1.



Z ZDRAVILI POVZROČENE TEŽAVE PREBAVNE CEVI

DRUG-INDUCED GASTROINTESTINAL DISORDERS

AVTORICA / AUTHOR:

Sara Korošec, mag. farm., spec.

*Zasavske lekarnе Trbovlje, Lekarna Trbovlje,
Rudarska cesta 12, 1420 Trbovlje*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: sara.korosec@zasavske-lekarne.si



1 UVOD

Težave prebavne cevi (GIT), povzročene z zdravili, predstavljajo pogosto in klinično pomembno področje v farmakoterapiji. Zaradi široke uporabe zdravil, ki vplivajo na GIT, in polifarmakoterapije so neželeni učinki na GIT med najpogostejšimi razlogi za zmanjšano sodelovanje pri zdravljenju, prilagoditve zdravljenja ali celo hospitalizacije (1). Starostniki z več kroničnimi boleznimi in hkratno uporabo

POVZETEK

Težave prebavne cevi, ki jih povzročajo zdravila, so pogost in dostikrat spregledan pojav v klinični praksi. Pojavljajo se v različnih oblikah, od blage slabosti do hudih zapletov, kot so ulkusi in črevesne razjede. Marsikdaj gre za pričakovane farmakološke učinke zdravil, kot sta z opiodi povzročeno zaprtje ali diareja pri uporabi metformina. Še posebej ranljivi so starostniki in bolniki v paliativni oskrbi, kjer polifarmacija, spremenjena farmakokinetika ter oslABLJENO jetrno in ledvično delovanje povečujejo tveganje za neželene učinke zdravil. V prispevku so predstavljeni najpogostejši povzročitelji prebavnih neželenih učinkov.

KLJUČNE BESEDE:

diareja, neželeni učinki zdravil, prebavna cev, zaprtje

ABSTRACT

Gastrointestinal adverse effects induced by medications are a common and often overlooked phenomenon in clinical practice. They can manifest in various forms, ranging from mild nausea to severe complications such as ulcers and intestinal lesions. These effects frequently reflect the expected pharmacological actions of the drugs, such as opioid-induced constipation or metformin-associated diarrhea. Older adults and patients receiving palliative care are particularly vulnerable, as polypharmacy, altered pharmacokinetics, and impaired hepatic and renal function increase the risk of adverse events. This article reviews the most frequent culprits of drug-induced gastrointestinal adverse effects.

KEY WORDS:

adverse drug reactions, constipation, diarrhea, gastrointestinal tract

več zdravil so izjemno dovzetni za neželene učinke zdravil (NUZ). Pogosti in bolj poznani so neželeni učinki nekaterih zdravil, kot so nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR), medtem ko so negativni vplivi drugih široko predpisovanih učinkovin, kot so antipsihotiki, antidepresivi in antihipertenzivi, še vedno premalo raziskani ter marsikdaj spregledani v klinični praksi (1).

Pri izdaji zdravil, v ambulantni farmacevta svetovalca ter pri izvajanju storitve Pregled uporabe zdravil se farmacevti

ALI STE VEDELI?

- Memantin, antagonist receptorjev za NMDA, ima v primerjavi z zaviralci acetilholinesteraze ugodnejši profil glede gastrointestinalnih neželenih učinkov, pri čemer so hujši prebavni zapleti redki in so pogosto povezani s sočasno uporabo drugih zdravil.
- Nedihidropiridinski zaviralci kalcijevih kanalov, kot sta verapamil in diltiazem, lahko povzročajo zaprtje, medtem ko so gastrointestinalne krvavitve pri tej skupini zdravil redke.
- Pri SSRI je pojavnost gastrointestinalnih neželenih učinkov, kot sta slabost in diareja, pomembno višja kot pri placebo, kar je pomembno za spremljanje bolnikov na začetku zdravljenja.

pogosto srečujemo z bolniki, ki zaradi zdravljenja z zdravili občutijo simptome, kot so slabost, bruhanje, zaprtje, diareja, dispepsija in refluks. Ti simptomi vplivajo ne le na kakovost življenja, temveč lahko vodijo tudi k prekinitvi terapije, s čimer se zmanjša učinkovitost zdravljenja. Vloga farmacevta je ključna pri prepoznavanju možnih vzrokov za gastrointestinalne težave, oceni tveganja glede na bolnikovo celotno terapijo in pridružene bolezni, svetovanju glede ukrepov za preprečevanje, obvladovanju NUZ ter sodelovanju z zdravniki pri optimizaciji zdravljenja z zdravili.

2 OPIOIDI

Zaprtje je najbolj pogost NUZ zdravljenja z opioidi. Drugi NUZ opioidov so tudi slabost, bruhanje, abdominalno nelagodje in suha usta, vendar so ti praviloma prehodni, le na zaprtje se toleranca ne razvije. Brez ustreznega lajšanja lahko zaprtje postane hujši simptom kot sama bolečina (2–4). Bolniku zaprtje povzroča fizično neugodje in dodatno bolečino, zato ga je pomembno preprečevati in zdraviti. Do zaprtja pri uporabi opioidov pride zaradi vezave opioidov na periferne μ -opioidne receptorje v prebavni cevi, kar zavira peristaltiko črevesja, izločanje tekočin in zmanjšuje občutljivost na raztezanje (2–4). Posebej ogroženi so starejši, onkološki in polimorbidni bolniki (2). V osnovnem farmakološkem pristopu k zdravljenju se priporočajo osmotska odvajala, pri čemer se kot prva izbira uveljavlja makrogol zaradi večje učinkovitosti in boljše prenosljivosti v primerjavi z laktulozo. Dodatek stimulativnih odvajal je

potreben pri bolnikih, pri katerih z makrogolom ali laktulozo ne dosežemo uspeha (2–4). V primeru neučinkovitosti osnovnega zdravljenja se lahko uvedejo periferno delujoči antagonisti μ -opioidnih receptorjev (3). V Evropi imajo dovoljenje za promet trije: naloksegol, metilnaltrekson in naldemedin, vsi z dokazi iz randomiziranih kliničnih raziskav, ki potrjujejo povečanje števila spontanih odvajanj in izboljšanje kakovosti življenja brez pomembnih NUZ (2–5). Nalokson pa se pogosto uporablja v kombiniranih zdravilih. Pomembno je vedeti, da opiodi lahko povzročajo zaprtje že pri uporabi majhnih odmerkov, tudi tistih, ki bolniku ne zadoščajo za lajšanje bolečine. Večina bolnikov, ki jemlje opioide (85 %), ima zaprtje in potrebuje odvajala (4, 5). Za transdermalne opioide (fentanil, buprenorfin) so raziskave pokazale, da povzročajo manj zaprtja kot morfin (6), saj je sistemska koncentracija nižja in običajno bolj stabilna, prav tako ne pride neposredno do lokalnega delovanja v črevesju kot pri peroralnih oblikah. Tudi pri opiodih z dvojnimi delovanjem (metadon, tapentadol) je učinek na opioidne receptorje manjši, zato so manj izraziti tudi neželeni učinki, ki so s tem povezani. Če izbrani opiod bolniku povzroča močno zaprtje, je potrebno razmisliti o zamenjavi opioda ali dodatku antagonista μ -opioidnih receptorjev (4). Tramadol je neselektivni čisti agonist opioidnih receptorjev in zaviralec ponovnega privzema noradrenalina in serotonina. Presnavlja se s citokromom P450 2D6 do potentnejšega aktivnega metabolita (3). Tramadol zmanjša peristaltiko prebavne cevi kar pogosto vodi v zaprtje. Zaprtje pri uporabi tramadola lahko prizadene do 46 % bolnikov, pri čemer so posebej ogroženi starejši, ki zaradi resnosti simptomov včasih prenehajo z zdravljenjem (7, 8).

3 NESTEROIDNA PROTIVNETNA ZDRAVILA IN ANTIAGREGACIJSKA ZDRAVILA

Med najpogostejše predpisanimi analgetiki so NSAR, katerih uporaba je pogosto povezana s pomembnimi gastrointestinalnimi tveganji (9, 10). Antiagregacijske učinkovine so vzrok 14,5 % vseh krvavitev iz zgornjih prebavil (9, 11). Neželeni učinki NSAR in antiagregacijskih učinkovin so odvisni od vrste učinkovine, odmerka, trajanja zdravljenja ter značilnosti bolnika, vključno s sočasno uporabo glukokortikoidov, drugih antiagregacijskih in antikoagulacijskih učinkovin, okužbo s *Helicobacter pylori* in pridruženimi boleznimi (9). Težave GIT se pojavijo pri



20–40 % bolnikov, ki prejemajo NSAR ali acetilsalicilno kislino (ASK), pri čemer 5–15 % bolnikov zaradi težav preneha z zdravljenjem. Selektivni zaviralci COX-2, npr. celekoksib, povzročajo manj poškodb prebavil v primerjavi z neselektivnimi NSAR, četudi so slednji kombinirani z zaviralci protonске črpalke (ZPČ) (9). Dispepsijo, erozije in razjede želodca ter dvanajstnika zaradi NSAR zdravimo s standardnimi peroralnimi odmerki ZPČ. Ob ulkusnih krvavitvah se po uspešni zaustavitvi krvavitve uporabljajo ZPČ v neprekinjeni tridnevni infuziji, nato 4 do 8 tednov peroralno v standardnih odmerkih (9).

Antiagregacijske učinkovine, med katerimi ima pomembno vlogo ASK, so odgovorne za pomemben delež krvavitev iz zgornjega GIT, tveganje pa je še večje ob dvotirni antiagregacijski terapiji. Tveganje za krvavitev je pri bolnikih, ki prejemajo ASK, 2-krat večje kot pri bolnikih brez terapije z ASK in tudi večje kot pri bolnikih na terapiji s klopidogetrelom (9, 10). V primerjavi z ASK ima klopidogetrel manj gastrointestinalnih NUZ, vendar je njegova uporaba lahko povezana z diarejo in kožnimi izpuščaji. Sočasna uporaba ASK in klopidogetrela je učinkovitejša pri preprečevanju aterotrombotičnih zapletov, a pomembno poveča tveganje za krvavitve, zlasti v prebavilih (9, 10, 11). Razvoj novejših zaviralcev receptorja P2Y₁₂, kot sta prasugrel in tikagrelor, je prinesel hitrejšo in učinkovitejšo inhibicijo trombocitov v primerjavi s klopidogetrelom. Klinične raziskave kažejo, da je njihova uporaba povezana z večjim tveganjem za krvavitve, pri čemer nekateri podatki nakazujejo večje tveganje v primerjavi s klopidogetrelom, medtem ko druge raziskave teh razlik niso potrdile. Kljub temu se v klinični praksi prasugrel in tikagrelor pogosteje uporabljata pri mlajših bolnikih z manj pridruženimi boleznimi, saj je tveganje za krvavitve pri starejših in bolnikih z več komorbidnostmi ocenjeno za preveliko (9, 11).

4 METFORMIN

Metformin je zdravilo prvega izbora in tudi najbolj pogosto predpisano zdravilo pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 (12). Ima dokazano učinkovitost, majhno tveganje za hipoglikemijo in ugoden vpliv na telesno težo (13, 14). Približno 10–15 % oseb s sladkorno boleznijo poroča o gastrointestinalnih NUZ, kot so napenjanje, diareja, krči, slabost in bruhanje. Metformin povzroča gastrointestinalne NUZ predvsem ob začetku zdravljenja in ob titraciji na

višje odmerke, zlasti če je ta prehitra (12–14). Postopno uvajanje terapije je zato ključno za njihovo preprečevanje (12). Ti učinki so praviloma blagi in prehodni, pogostejši pa so pri oblikah s takojšnjim sproščanjem (angl. *immediate release*; IR) v primerjavi s podaljšanim sproščanjem (angl. *extended release*; ER) (12, 15). Glavna razlika med farmacevtskima oblikama metformina IR in ER je v farmakokinetiki in prenašanju. Oblika IR povzroča hitrejši dvig plazemske koncentracije zdravila, kar je povezano z večjo pogostostjo gastrointestinalnih NUZ (12–15). Nasprotno pa oblika ER omogoča enakomernejše sproščanje učinkovine. V kliničnih študijah je bila pojavnost diareje pri obliki IR 15,6 %, pri ER pa zgolj 3,3 % (14, 15). Poleg tega oblika ER omogoča enkrat dnevno odmerjanje, kar poveča sodelovanje pri zdravljenju z zdravili (14). Oblika IR se običajno predpisuje v odmerkih 500 mg dvakrat dnevno z možnim povečevanjem do 2550 mg dnevno, medtem ko se ER začne s 500 mg enkrat dnevno in titrira do največ 2000 mg/dan, praviloma ob večernem obroku (13, 14). V Evropski uniji je maksimalni dnevni odmerek metformina 3000 mg, čeprav imajo odmerki nad 2000 mg navadno majhno dodatno učinkovitost in se slabše prenašajo (12). Slovenske smernice priporočajo, da se lahko v primeru odsotnosti gastrointestinalnih NUZ po 5–7 dneh začetni odmerek poveča s 500 mg 1-krat dnevno na 500 mg ali 850 mg 2-krat dnevno. V primeru NUZ se odmerek zmanjša, po prenehanju težav pa se lahko še enkrat poskusi s povečanjem odmerka (12). Pri bolnikih z gastrointestinalnimi težavami je priporočljiv prehod na obliko ER, saj ta ohranja primerljiv glikemični nadzor ob pomembno boljšem profilu NUZ (16). Kot je bilo zgoraj zapisano, metformin običajno povzroča prehodno diarejo; redkeje pa se lahko pojavijo tudi kasnejši NUZ po več letih uporabe. Subramaniam et al. (2021) so poročali o primerih kronične diareje in izgubi telesne teže pri bolnikih po več letih zdravljenja z metforminom, kar poudarja možnost tudi kasnejšega nastanka gastrointestinalnih težav (17).

5 AGONISTI RECEPTORJEV GLUKAGONU PODOBNEGA PEPTIDA 1

Agonisti receptorjev glukagonu podobnega peptida 1 (GLP-1) predstavljajo učinkovito in uveljavljeno terapevtsko možnost za bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2, saj poleg izboljšanja glikemične urejenosti dokazano ugodno

vplivajo tudi na srčno-žilni sistem (18). Njihova uporaba je pogosto omejena zaradi gastrointestinalnih NUZ, ki sodijo med najpogostejše opažene zaplete zdravljenja. Najpogostejši NUZ vključujejo slabost, bruhanje, drisko, zaprtje, bolečine v trebuhu in dispepsijo. Praviloma so prehodni in se najpogostejše pojavijo na začetku zdravljenja, kar je delno posledica upočasnjene peristaltike, predvsem praznjenja želodca (18). Učinek je izrazitejši pri kratkodelujočih agonistih GLP-1 (eksenatid, liksizenatid), ki pomembneje upočasnijo praznjenje želodca in so zato pogostejše povezani s slabostjo in bruhanjem v primerjavi z dolgodelujočimi učinkovinami (liraglutid, dulaglutid, semaglutid) (18–21). Za uspešnost zdravljenja je ključno ustrezno obvladovanje gastrointestinalnih NUZ, saj so ti eden najpogostejših razlogov za začasno ali trajno prekinitev zdravljenja. Podatki iz kliničnih raziskav kažejo, da je do prekinitve zdravljenja zaradi gastrointestinalnih NUZ prišlo pri največ 12 % bolnikov (v primerjavi z ~2 % pri placebo), trajne prekinitve pa so bile zabeležene pri 1,6–6,0 % bolnikov (v primerjavi z < 1 % pri placebo) (21). V realnem okolju se vztrajnost zdravljenja giblje med 40 in 60 % po 180 dneh ter med 34 in 67 % po 360 dneh, pri čemer tedensko aplicirani agonisti GLP-1 dosegajo boljše sodelovanje kot dnevno aplicirani (21). Postopna titracija odmerka je priporočena pri vseh agonistih GLP-1, saj se s tem izboljša gastrointestinalna prenosljivost in zmanjša se verjetnost prekinitve zdravljenja (18–22). Poleg tega ima pomembno vlogo ustrezno svetovanje bolnikom: priporočljivo je uživanje manjših obrokov, počasno prehranjevanje ter izogibanje mastnim in težko prebavljivim živilom, kar zmanjšuje draženje prebavil in izboljšuje toleranco zdravljenja (20). S kombinacijo teh ukrepov je mogoče povečati sodelovanje, izboljšati kakovost življenja bolnikov in dolgoročno uspešnost terapije.

6 SELEKTIVNI ZAVIRALCI PONOVNega PRIVZEMA SEROTONINA

Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) so zdravila izbora za zdravljenje depresije, vendar se med njihovo uporabo pogosto pojavijo gastrointestinalni NUZ. Najpogostejša sta slabost in diareja, ki nastaneta predvsem zaradi povečane izpostavljenosti serotoninu v prebavilih in stimulacije serotoninskih receptorjev (23, 24). Posamezni SSRI imajo različne gastrointestinalne NUZ.

Fluoksetin lahko povzroča diarejo in slabost, vendar so opazili tudi potencialno izboljšanje zaprtja (23, 24). Escitalopram je povezan s pojavom slabosti pri približno 42,5 % bolnikov, tudi uporaba citaloprama začasno zmanjša peristaltiko želodca in lahko povzroča slabost. Paroksetin pogosto povzroča zaprtje zaradi upočasnitve prehoda hrane skozi zgornji GIT, medtem ko sertralin redkeje povzroča zaprtje, a pogostejše vodi v slabost in diarejo (23, 24). Meta-analiza je pokazala, da je pojavnost gastrointestinalnih NUZ pri vseh petih ocenjenih SSRI – fluoksetin, escitalopram, citalopram, paroksetin in sertralin – znatno višja kot pri placebo (24). Escitalopram je imel nižjo pojavnost NUZ kot paroksetin, pri drugih primerjavah pa razlike niso bile statistično značilne (24).

7 ANTIPSIHOTIKI

Antipsihotiki, še posebej klopazipin, so pogosto povezani z različnimi gastrointestinalnimi NUZ, ki lahko pomembno vplivajo na kakovost življenja bolnikov in zahtevajo ustrezno klinično spremljanje (25, 26). Med najpogostejše gastrointestinalne NUZ spadajo zaprtje, slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu, napihnjenost in, redkeje, diareja. Klopazipin je posebej znan po tem, da lahko povzroči hudo zaprtje, ki v redkih primerih vodi do ileusa ali perforacije črevesja, zato je natančno spremljanje nujno (25). Olanzapin prav tako povečuje tveganje za zaprtje in slabost, medtem ko risperidon, aripiprazol in kvetiapin povzročajo gastrointestinalne NUZ v manjšem obsegu (25, 26). Pomemben patofiziološki dejavnik pri nastanku gastrointestinalnih težav so antiholinergični učinki antipsihotikov. Ti vključujejo zmanjšano izločanje sline, kar se odraža v suhih ustih, zmanjšano peristaltiko črevesja z nastankom zaprtja, zaviranje akomodacije vida z zamagljenim vidom, povečanje zenice in tahikardijo (25). V primeru pojava gastrointestinalnih NUZ je zmanjšanje odmerka antipsihotika lahko primarna strategija za obvladovanje antiholinergičnih NUZ, zamenjava zdravila za tistega z manj izrazitim antiholinergičnim vplivom pa je prav tako učinkovita, odvisno seveda od klinične slike bolnika (25, 26). Posebej pri zaprtju, ki je pogosto pri klopazipinu, sta preprečevanje in zgodnje prepoznavanje ključnega pomena. Priporočene strategije vključujejo zadostno hidracijo ter uporabo osmotskih odvajal, kot je laktuloza ali stimulativnih odvajal, kot sta sena in bisakodil



(25, 26). Tveganje za gastrointestinalne NUZ je večje pri starejših bolnikih, bolnikih s predhodnimi gastrointestinalnimi motnjami ter pri tistih, ki so sočasno prejemajo druga zdravila, kot so opiodi ali dodatni antiholinergiki (25, 26). Natančno spremljanje, prilagajanje odmerka in ustrezna podpora prebavi so zato ključni za varno uporabo antipsihotikov (26).

8 ANTIDEMENTIVI

Zaviralci acetilholinesteraze (AChEI), kot so donepezil, rivastigmin in galantamin, so standardna zdravila za zdravljenje Alzheimerjeve demence, vendar se med njihovo uporabo pogosto pojavljajo gastrointestinalni NUZ (27, 28). Peroralna uporaba AChEI povečuje izločanje želodčne kisline in pospešuje peristaltiko, kar lahko privede do slabosti, bruhanja, diareje, bolečin v trebuhu, zmanjšane apetita ter, redkeje, gastrointestinalnih razjed in krvavitev. Tveganje za gastrointestinalne NUZ je še posebej izrazito pri sočasni uporabi AChEI in NSAR ter pri hitri titraciji odmerka zdravila (27, 28). Rivastigmin je primeren za starejše bolnike, ki so izpostavljeni polifarmaciji, saj je tveganje za farmakokinetične interakcije z encimi citokromi P450 manjše. Pri bolnikih, ki zaradi gastrointestinalnih NUZ ne prenašajo peroralne oblike, se priporoča uporaba transdermalnih obližev rivastigmina, ki se uporabljajo enkrat dnevno in jih je mogoče titrirati od 4,6 mg do 13,3 mg/24 h. Pri uporabi AChEI je ključnega pomena previdna titracija odmerka, spremljanje gastrointestinalnih NUZ in upoštevanje možnih interakcij z drugimi zdravili. Poznavanje farmakokinetičnega in farmakodinamskega profila posameznega zdravila omogoča zmanjšanje tveganja za gastrointestinalne NUZ in optimizacijo terapije pri bolnikih z demenco (27, 28).

Memantin je antagonist receptorjev za N-metil-D-aspartat (NMDA), ki se uporablja pri zdravljenju zmerne do hude Alzheimerjeve bolezni. V primerjavi z AChEI ima memantin ugodnejši profil varnosti glede gastrointestinalnih NUZ. Najpogostejši NUZ memantina vključujejo omotico, glavobol, zmedenost in zaprtje. Gastrointestinalni NUZ, kot so diareja, zaprtje, bolečine v trebuhu, slabost in bruhanje, se pojavljajo redkeje kot pri AChEI (29). Hujši prebavni zapleti, kot so pankreatitis ali gastrointestinalne krvavitve, so redki in so pogosto povezani s sočasno uporabo drugih zdravil, vključno z AChEI (29).

9 ANTIHIPERTENZIVI

Antihipertenzivna zdravila so osnova zdravljenja arterijske hipertenzije, pri tem pa je pomembno upoštevati njihov vpliv na GIT. Med zaviralci kalcijevih kanalov ločimo dihidropiridine, npr. amlodipin, nifedipin, in nedihidropiridine, npr. verapamil, diltiazem, ki se razlikujejo po NUZ. Dihidropiridini povzročajo predvsem periferne edeme, nedihidropiridini pa zaprtje, medtem ko so gastrointestinalne krvavitve redke pri obeh (30–32). Tudi zaviralci angiotenzin konvertaze se običajno dobro prenašajo. Pri njih je klasičen NUZ angioedem, redkejši je visceralni angioedem, ki lahko vključuje tudi tanko črevo in povzroča nespecifične simptome, kot so bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje in diareja, ter posnema akutni abdomen (30–32).

10 SKLEP

Farmacevt ima ključno vlogo pri prepoznavanju, ocenjevanju in obvladovanju gastrointestinalnih NUZ. Simptomi, kot so slabost, bruhanje, diareja, zaprtje, dispepsija in gastrointestinalne krvavitve, lahko pomembno vplivajo na kakovost življenja bolnikov ter njihovo sodelovanje pri zdravljenju z zdravili. Čeprav so gastrointestinalni NUZ najpogostejše povezani z opiodi in NSAR, jih ne smemo spregledati tudi pri zdravljenju sladkorne bolezni, arterijske hipertenzije, psihiatričnih bolezni in demence.

11 LITERATURA

1. Philpott HL, Nandurkar S, Lubel J, Gibson PR. Drug-induced gastrointestinal disorders. *Frontline Gastroenterology*. 2014;5(1):49-57.
2. Squeo F, Celiberto F, Ierardi E, et al. Opioid-induced constipation: old and new concepts in diagnosis and treatment. *J Neurogastroenterol Motil*. 2024;30(2):131-142.
3. Tavčar P. (2024). Farmakološko obvladovanje bolečine v paliativni oskrbi. *Farm Vestn*, 75, 300-306.
4. Lahajnar S, Logonder M. Z opiodi povzročeno zaprtje: pogostnost in zdravljenje. *Onkološki inštitut Ljubljana. Onkologija*. 2009;1(09):24-28.

5. Chey WD, Webster L, Sostek M, et al. Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with non-cancer pain. *N Engl J Med*. 2014; 370:2387-2396.
6. Wirz S, Wartenberg HC, Nadstawek J. Reduced constipation in cancer patients with transdermal fentanyl compared with oral morphine. *Eur J Pain*. 2008; 12(4):510-7.
7. Drugs.com. Does tramadol cause constipation? [Internet]. *Drugs.com*; 2024 [cited 2025 6 20]. Available from: <https://www.drugs.com/medical-answers/tramadol-constipation-3554202/>
8. Larsen IM, Okdahl T, Mark EB, Frøkjær JB, Drewes AM. The influence of tramadol on bowel function: A randomised, placebo-controlled trial. *Br J Clin Pharmacol*. 2024; First published: 21 August 2024. doi:10.1111/bcpt.14067.
9. Štabuc B, Tepeš B, Skok P, Vujasinović M, Blinc A, Čerček M, et al. Smernice za preprečevanje in zdravljenje neželenih učinkov nesteroidnih protivnetnih in antiagregacijskih učinkovin na prebavila. *Zdrav Vestn*, januar 2015, letnik 84, 3-15.
10. Rostom A, Moayyedi P, Hunt R. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: Benefits versus risks. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(5):481-96.
11. Bebars AE, Alhazmi AA, Aldajan MY, Alhujeri NA, Alhaidari RM. Gastrointestinal side effects of antiplatelet drugs (aspirin and clopidogrel) in Medina, Saudi Arabia. *Int J Med Dev Ctries*. 2021;5(1):210-216.
12. Janež A. Zdravljenje hiperglikemije z zdravili. [Internet].; 2022 [cited 2025 8 2]. Available from: <https://endodiab.si/priporocila/diabetologija/smernice-za-vodenje-sladkorne-bolezni/>
13. McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia*. 2016;59(3):426-435.
14. Gong L, Goswami S, Giacomini KM, Altman RB, Klein TE. Metformin pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*. 2012;22(11):820-827.
15. Blonde L, Dailey GE, Jabbour SA, Reasner CA, Mills DJ. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(4):763-768.
16. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline [NG28]. [Internet]. Published 2 Dec 2015, last updated 29 Jun 2022 [cited 2025 8 25]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28> (pridobljeno 25. 8. 2025).
17. Subramaniam K, Joseph MP, Babu LA. A common drug causing a common side effect at an uncommon time: metformin-induced chronic diarrhea and weight loss after years of treatment. *Clin Diabetes*. 2021;39(2):237-239.
18. Smits MM, van Raalte DH. Safety of semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12:645563
19. Davies M, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide versus subcutaneous semaglutide: a phase 2 randomized trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(6):501-511.
20. Liu L, Chen J, Wang L, Chen C, Chen L. Association between different GLP-1 receptor agonists and gastrointestinal adverse reactions: a real-world disproportionality study based on FDA adverse event reporting system database. *Front Endocrinol*. 2022; 13:1043789.
21. Aroda VR, et al. Gastrointestinal adverse events with GLP-1 receptor agonists: a clinical review. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022; 15:2093-2106.
22. Wilding JPH, et al. Weight loss with liraglutide 3.0 mg in adults with obesity: correlation with nausea and vomiting. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(6):807-813.
23. Oliva V, Lippi M, Paci R, Del Fabro L, Delvecchio G, Brambilla P, et al. Gastrointestinal side effects associated with antidepressant treatments in patients with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021; 109:110266.
24. Wang Z, Li H, Kang Y, Liu Y, Shan L, Wang F. Risks of digestive system side-effects of selective serotonin reuptake inhibitors in patients with depression: A network meta-analysis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2022;18:799-812.
25. Zheng W, et al. Impact of antipsychotics on gut microbiota and gastrointestinal health. *Psychopharmacology (Berl)*. 2021;238(7):2031-2047.
26. De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and gastrointestinal adverse effects of antipsychotics: mechanisms, incidence and management. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(7):618-630.
27. Imai H, Hirai T, Kumazawa R, Nakagawa S, Yonezawa A, Matsubara K, et al. Adverse drug reactions of acetylcholinesterase inhibitors in older people living with dementia: a comprehensive literature review. *Ther Clin Risk Manag*. 2020; 16:1133-1148.
28. Imai H, Hirai T, Kumazawa R, Nakagawa S, Yonezawa A, Matsubara K, et al. Prevalence of and risk factors for adverse events in Alzheimer's patients receiving anti-dementia drugs in at-home care. *PLoS One*. 2020;15(4).
29. Kuns B, Rosani A, Patel P, Varghese D. Memantine. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2025 8 26]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500025/>
30. Campbell T, Mendez J, Tying S, Shehan JM. ACE inhibitor-induced angioedema of the bowel. *Case Rep Med*. 2010; 2010:971723.
31. Tarchouli M, et al. ACE inhibitor-induced small bowel angioedema, mimicking an acute abdomen. *J Surg Case Rep*. 2020;10.
32. Du XL, Simpson LM, Tandy BC, Bettencourt JL, Davis BR. Risk of hospitalized and non-hospitalized gastrointestinal bleeding in ALLHAT trial participants receiving diuretic, ACE-inhibitor, or calcium-channel blocker. *PLoS One*. 2021;16(11).

NEŽELENI UČINKI BIOLOŠKEGA ZDRAVILA EVOLOKUMAB ZA ZDRAVLJENJE DISLIPIDEMIJE

EVOLOCUMAB ADVERSE REACTIONS IN TREATMENT OF DYSLIPIDEMIA

AVTORICA / AUTHOR:

Nataša Nikolić, mag. farm.

*Javni zavod Lekarna Ljubljana,
Lekarna Ivančna Gorica,
Cesta 2. Grupe Odredov 16a, 1295 Ivančna Gorica*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: natasa.nikolic@lekarna-lj.si



1 UVOD

Biološka zdravila vsebujejo učinkovine biološkega izvora in predstavljajo sodoben način zdravljenja nekaterih bolezni.

POVZETEK

Uporaba bioloških zdravil pri zdravljenju dislipidemij, pomembnega dejavnika tveganja za srčno-žilne bolezni in posledične umrljivosti, se v zadnjih letih vztrajno povečuje. Predstavljamo klinični primer bolnice z družinsko hiperholesterolemijo, z izrazito povišanim aterogenim holesterolom LDL, ki se redno zdravi z monoklonskim protitelesom evolokumab. Zdravilo je bolnici sicer učinkovito znižalo serumske lipide, a so se že po prvem odmerku pojavili domnevni neželeni učinki, ki močno vplivajo na kvaliteto življenja bolnice. Lekarniški farmacevti imamo pomembno vlogo pri odkrivanju neželenih učinkov in svetovanju z namenom blaženja ali odprave le-teh.

KLJUČNE BESEDE:

evolokumab, hiperholesterolemija, klinični primer, neželeni učinki, ukrepanje lekarniškega farmacevta

ABSTRACT

In recent years, biological drugs have been increasingly prescribed for the treatment of dyslipidemia, which is one of the main causes of cardiovascular mortality worldwide. We present the case of a patient with familial hypercholesterolemia with markedly elevated atherogenic LDL cholesterol who received regular therapy with the monoclonal antibody evolocumab. The drug had significant efficacy in lowering serum lipids but was associated with adverse drug reactions that occurred within 14 days of the first dose and resulted in impaired quality of life. Community pharmacists play an important role in recognising adverse drug reactions and providing counselling to eliminate or mitigate them.

KEY WORDS:

adverse reactions, clinical case, evolocumab, hypercholesterolemia, intervention of community pharmacists

Še pred nekaj leti je veljalo prepričanje, da imajo biološka zdravila zaradi specifičnosti delovanja na tarčo manj neželenih učinkov. Z večletno uporabo bioloških zdravil se je izkazalo, da vsi njihovi neželeni učinki niso znani, še zlasti tisti, ki se razvijejo po daljšem času terapije, zato je med zdravljenjem potreben skrben nadzor (1).

V zadnjih letih lekarniški farmacevti opažamo porast predpisovanja bioloških zdravil pri dislipidemiji, enemu od vo-

dilnih dejavnikov za nastanek številnih srčno-žilnih bolezni, ki so vzrok visoke stopnje umrljivosti po svetu. Vzroki povišanih serumskih lipidov so nezdrav življenjski slog ali genetske okvare, zaradi katerih prihaja do motenj v presnovi lipidov in posledičnega kopičenja na žilnih stenah. Družinska hiperholesterolemija je genetska motnja, ki v povprečju prizadene eno osebo na 200–300 prebivalcev. Pri nezdravljeni družinski hiperholesterolemiji je ogroženost za pojav ateroskleroze 13,2-krat višja kakor pri zdravih osebah (2).

Monoklonsko protitelo evolokumab s selektivno vezavo zavira delovanje pro-protein konvertaze subtilizin/keksin tipa 9 (PCSK9), tako da prepreči njeno vezavo na receptorje za lipoproteine nizke gostote (LDL) na površini jetrnih celic. Posledično se ohrani večje število prostih receptorjev, ki povečajo sposobnost jeter, da odstranijo holesterol LDL iz krvi. Zaviralci PCSK9 na ta način učinkovito zmanjšujejo serumske vrednosti holesterola LDL ($\geq 50\%$) in celokupnega holesterola in so tako postali obetavna terapevtska strategija pri bolnikih, ki ne prenašajo zdravih prve linije zdravljenja (statini, ezetimibi) ali le-ta niso bila učinkovita (3). Pri zdravljenju z evolokumabom se lahko pojavijo nekateri neželeni učinki, ki pomembno vplivajo na kakovost življenja (4). Pri spremljanju poteka zdravljenja z biološkimi zdravili in svetovanju z namenom blaženja neželenih učinkov imamo pomembno vlogo lekarniški farmacevti.

2 PRIKAZ KLINIČNEGA PRIMERA

Gospa, stara 57 let, normalne postave (indeks telesne mase $23,8 \text{ kg/m}^2$) je marca 2025 prišla v lekarno po predpisana zdravila. Po zdravila za kronično terapijo prihaja redno in pozna namen uporabe. Od leta 2012 ima ugotovljen povišan krvni tlak, ki je ob ustreznem zdravljenju urejen in se giblje okrog $130/85 \text{ mmHg}$. Gospa je zdrava, doslej resneje internistično ni bila bolna, imela je le večkrat gastritis. Od leta 2020 ima ugotovljeno tudi hiperholesterolemijo tako kot njena mati, ki je pri 75 letih utrpela srčni infarkt. Na ultrazvočnem pregledu vratnih arterij so bolnici ugotovili zmerne heterogene aterosklerotične spremembe. V preteklosti je ločeno jemala atorvastatin, rosuvastatin, pravastatin in ezetimibi, a je pri vseh prišlo do hujših bolečin v mišicah, zato so zdravljenja opustili. Bolnica je bila zadnji dve leti brez kakršnihkoli zdravil za zniževanje serumskih lipidov. Je telesno aktivna, prehranjuje se večinoma z eko-

ALI STE VEDELI?

- Evolokumab je popolnoma humano monoklonsko protitelo, pridobljeno s pomočjo tehnologije rekombinantne DNA, ki zavira delovanje proteina PCSK9. Protein PCSK9 se veže na receptorje LDL na površini jetrnih celic, kar sproži njihovo razgradnjo. Z zaviranjem PCSK9 se poveča število receptorjev LDL, zaradi česar se več holesterola LDL odstrani iz krvnega obtoka.
- Zdravilo z evolokumabom je v Sloveniji registrirano od leta 2015. Ima omejitve predpisovanja v breme obveznega zdravstvenega zavarovanja. Uvede ga lahko specialist internističnih strok ali nevrologije z dokumentirano odobritvijo konzilija.

loško pridelano hrano, nekadilka in ne uživa kofeina ter alkohola. Decembra 2024 so bile vrednosti serumskih lipidov, kreatin kinaze in glukoze sledeče: S-Holesterol $7,5 \text{ mmol/L}$, S-LDL $5,5 \text{ mmol/L}$, S-HDL $1,5 \text{ mmol/L}$, S-Trigliceridi $0,8 \text{ mmol/L}$, S-kreatin kinaza $2,68 \text{ } \mu\text{kat/L}$ in S-Glukoz $5,2 \text{ mmol/L}$.

Na podlagi vseh podatkov in izvidov je pri bolnici ugotovljena družinska hiperholesterolemija z izrazito povišanim aterogenim holesterolom LDL, ob sočasnih dejavnikih tveganja pa je to pripeljalo že do ateroskleroze.

Ker statinov in ezetimiba ni prenašala, nefarmakološki ukrepi pa niso bili učinkoviti, je lipidni konzilij ocenil, da bolnica izpolnjuje kriterije za uvedbo biološkega zdravila evolokumab. Z zdravljenjem je pričela v začetku januarja 2025. Zdravilo si je aplicirala sama in pri tem ni imela težav, pred aplikacijo pa je zdravilo pravilno shranjevala v hladilniku do 8°C . Težava je nastopila 10 dni po prvem odmerku, ko so se začeli pojavljati neželeni učinki, ki so prikazani v preglednici 1.

Terapija marca 2025:

- fosinopril 20 mg , 1 tableta zjutraj
- esomeprazol 20 mg , 1 tableta zjutraj
- evolokumab 140 mg , 1 napolnjena injekcijska brizga vsakih 14 dni, subkutano v trebuh

V pogovoru z bolnico je magistra farmacije ugotovila, da je le-ta v dvomih, če bi zdravljenje z evolokumabom sploh nadaljevala, saj moteči neželeni učinki močno vplivajo na kakovost življenja. Magistra farmacije se je odločila, da o neželenih učinkih obvesti osebnega zdravnika. Osebni zdravnik v tistem trenutku ni ukrepal, saj je bolnica imela čez tri tedne prvi kontrolni pregled pri zdravniku speciali-

Preglednica 1: Domnevni neželeni učinki, ki so se pojavili pri bolnici v obdobju štirimesečnega zdravljenja z evolokumabom.
Table 1: Suspected adverse reactions reported by the patient during four months of evolocumab therapy.

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki po prvem odmerku (januar 2025)	Pogostost in opis neželenega učinka po poročanju bolnice	Neželeni učinki po enem namerno izpuščenem odmerku (april 2025)	Neželeni učinki po ponovni uvedbi zdravila (maj 2025)
infekcijske in parazitske bolezni	nazofaringitis; obilen voden izcedek iz nosu	pogosto; 10 dni po prvi aplikaciji; veliko izcedka iz nosu (prisoten ves čas, nosna sluznica razdražena); ni drugih znakov prehlada ali gripe	brez težav	občasno
bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija	zelo pogosto; 14 dni po prvi aplikaciji; bolečine v mišicah ves čas (predvsem meča, ramenski obroč in stegna)	občasno v precej manjši meri; blaga bolečina v mečih	občasno
	artralgija	pogosto; 21 dni po prvi aplikaciji; bolečine drobnih sklepov	brez težav	občasno
	bolečina v hrbtu	občasno; dve močni bolečini v hrbtu (onesposobljenje za tisti dan); takšnih težav predhodno ni bilo	brez težav	brez težav

Opomba: V obdobju od januarja do maja je bolnica ves čas enako telesno aktivna.
MedDRA – Medicinski slovar za regulativne namene (angl. Medical dictionary for regulatory activities)

stu, ki je predpisal zdravilo. Zdravnik je predal informacijo, naj se bolnica po pregledu oglasi pri njem. Prav tako je magistra farmacije naročila bolnici, naj jo po pregledu kontaktira, do takrat pa naj še naprej upošteva zdrav življenjski slog in po potrebi ob hujših bolečinah vzame paracetamol 500 mg 1–2 tableti do 3-krat na dan. Magistra farmacije je zabeležila farmacevtsko intervencijo in izdelala osebno kartico zdravil v sistemu Zdravje – Vse na enem mestu (zVEM), kjer je pod opombe zabeležila pojav neželenih učinkov.

2.1 STANJE PO SPECIALISTIČNEM PREGLEDU

V aprilu 2025 je imela bolnica prvi kontrolni pregled pri specialistu za žilne bolezni. Opravili so laboratorijske meri-

tve: S-Holesterol 6,0 mmol/L, S-LDL 3,7 mmol/L, S-HDL 1,9 mmol/L, S-Trigliceridi 0,8 mmol/L, S-kreatin kinaza 3,06 µkat/L in S-Glukoza 4,9 mmol/L. Kljub neželenim učinkom se je specialist odločil za nadaljevanje zdravljenja z evolokumabom, saj se je lipidni status izboljšal. Predlaga ji, da izpusti naslednji odmerek in opazuje stanje. Na naslednji kontrolni pregled jo je naročil čez eno leto. Predlagal ji je tudi odmerjanje 1-krat mesečno 420 mg, ki je klinično popolnoma enakovredno (5), vendar je bolnica odklonila nov režim odmerjanja. V času brez odmerka se ji je stanje bistveno izboljšalo. Občasno je še občutila blage bolečine v mišicah. Po ponovnem odmerku so se težave spet pojavile, a v manjši meri kakor prej, zdravilo si je spet redno aplicirala na vsakih 14 dni. Bolnica je bila ves čas v kontaktu z magistro farmacije.

Konec meseca maja 2025 se je osebni zdravnik po pogovoru z magistro farmacije odločil za kontrolne laboratorijske meritve in izmerjene so bile naslednje vrednosti: S-Holesterol 4,3 mmol/L, S-LDL 2,32 mmol/L, S-HDL 1,66 mmol/L, S-Trigliceridi 0,91 mmol/L, S-kreatin kinaza 2,93 μ kat/L in S-Glukoza 5,55 mmol/L.

3 RAZPRAVA

Iz opisanega primera je razvidno, da je kritična točka v poteku zdravljenja pojav neželenih učinkov. Vsi neželeni učinki, ki so navedeni v preglednici 1, so navedeni tudi v povzetku značilnosti zdravila in so bili zaznani kot pogosti, kar pomeni pojavnost $\geq 1/100$ do $< 1/10$ (5). Bolnica je vsa zdravila jemala pravilno in redno, med zdravili nismo našli znanih interakcij. Po enem izpuščenem odmerku zdravila sta se jakost in trajanje bolečin v mišicah in sklepih bistveno zmanjšala, vodenega izcedka iz nosu ni bilo več, zato menimo, da so opisane težave z veliko verjetnostjo posledica zdravljenja z evolokumabom. Za oceno vzročne povezanosti smo uporabili tudi lestvico Naranjo in dobili vrednost 7, kar pomeni verjetni neželeni učinek (6).

Calapai s sodelavci je v podatkovni bazi za beleženje domnevnih neželenih učinkov EudraVigilance analiziral resne domnevne neželene učinke evolokumaba v letih 2020–2023 (po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom). Zabeleženih je 209 primerov resnih neželenih učinkov evolokumaba, kot so simptomi podobni gripi, močne bolečine v hrbtu, bolečine v mišicah in sklepih, diareja, utrujenost, srčno-žilne motnje, rdečica in oteklina na mestu vboda. Bolečine v mišicah, tako kot pri naši bolnici, so predstavljale 23/209 (8,9 %) resnih neželenih učinkov. Zanimivo je tudi dejstvo, da so se resni neželeni učinki pogosteje pojavljali pri ženskah in v starostni skupini nad 65 let, a razlike med spoloma in starostnima skupinama (do in nad 65 let) niso bile statistično značilne. Po drugi strani je izračun razmerja obetov za tveganje pojava več kot enega resnega neželenega učinka pri posameznem bolniku pokazal, da so ženske bolj izpostavljene temu tveganju. Zdravilo ocenjujejo še vedno kot varno, vendar opozarjajo na redno spremljanje bolnikov med terapijo (7).

Mehanizem nastanka mišično-skeletnih bolečin pri zaviralcih PCSK9 še ni popolnoma znan, za razliko od statinov, ki zavirajo encim HMG-CoA reduktazo, povzročijo manjšo sintezo koencima Q10, posledično kopičenje prostih radi-

kalov, ki poškodujejo membrane mišičnih celic in s tem povzročijo mišične bolečine ter šibkost mišic, redkeje rabdomiolizo (8). Vendar pa pri zdravljenju z evolokumabom ugotavljajo povišane vrednosti laboratorijskih meritev kreatin kinaze, glede na vrednosti pred zdravljenjem. Stanja, kot so razgradnja mišičnega tkiva, vnetje mišic ali mišična distrofija, lahko povzročijo povišane vrednosti encima kreatin kinaze. V eni izmed metaanaliz je imel evolokumab glede na druge predstavnike zaviralcev PCSK9 in glede na inklsiran, najmanjše tveganje za povišane vrednosti kreatin kinaze in s tem najboljši varnostni profil (9).

Glede na ostale skupine zdravil za zniževanje serumskih lipidov se pri evolokumabu nakazuje manjša pojavnost mišičnih neželenih učinkov. V klinični študiji GAUSS-3 so se mišični simptomi pojavili pri 20,7 % bolnikov zdravljenih z evolokumabom in pri 28,8 % zdravljenih z ezetimibom, pri čemer pa zmanjšanje tveganja za te neželene učinke ni bilo statistično značilno. Zaradi mišičnih simptomov je zdravljenje z ezetimibom prekinilo 6,8 % bolnikov, z evolokumabom pa le 0,7 % (10). Chunmei in sodelavci so določili pojavnost mialgije pri 13,3 % zdravljenih z alirokumabom in 9,4 % pri evolokumabu. Hkrati obe učinkovini približno enako (50–60 %) zmanjšujeta serumski holesterol LDL (11). Domnevamo, da se zato zdravnik specialist ni odločil za zamenjavo evolokumaba, saj na podlagi raziskav le-ta izkazuje najmanjšo pojavnost mišičnih bolečin in najmanjše zvišanje kreatin kinaze. Prav tako statinov in ezetimiba bolnica ne prenaša.

Evolokumab, kot zaviralec encima PCSK9, dokazano učinkovito zniža koncentracijo holesterola LDL v serumu, že 1. teden za približno 55–75 % (5). Takšne vrednosti se ohranijo tekom dolgotrajnega zdravljenja (10. in 12. teden znižanje holesterola LDL ≥ 50 %). Zato ocenjujejo, da ima evolokumab ključno vlogo pri zmanjšanju srčno-žilnega tveganja in s tem preprečevanju možganske kapi, miokardnega infarkta ali periferne arterijske bolezni, česar se zaveda tudi naša bolnica (12). Podobne rezultate opazimo v primeru naše bolnice, saj se je po 12 tednih holesterol LDL znižal za 33 % (3,7 mmol/L) in po 18 tednih za 58 % (2,32 mmol/L), kar nakazuje na učinkovito zdravljenje, a bolnica še vedno ne dosega ciljne vrednosti holesterola LDL, ki naj bi bila po najnovejših evropskih smernicah pri visoko ogroženih srčno-žilnih bolnikih pod 1,4 mmol/L (13).

3.1 UKREPANJE S SVETOVANJEM IN VLOGA FARMACEVTA

Pri naši bolnici je zdravljenje ocenjeno kot uspešno in nujno potrebno, kar pretehta neželene učinke. Zdravljenje z bio-

loškimi zdravili je samo po sebi zelo kompleksno, še posebej kadar pride do težav kot v našem primeru, kjer je imel pomembno vlogo farmacevt z usmerjenim pristopom, z namenom zmanjšanja negativnih vplivov zdravila. Bolnico smo seznanili o dobrobiti zdravljenja in neželenih učinkih ter ji razložili, da bolečine niso nevarne in so pogosto prehodne ter sčasoma lahko izzvenijo. Prav tako smo ji razložili, da bolniki z zgodovino intolerance na statine z večjo verjetnostjo poročajo o mišičnih bolečinah tudi pri zaviralcih PCSK9 (14).

Svetovali smo ji uporabo prehranskega dopolnila z magnezijevim citratom 1-krat dnevno 450 mg, ki je indiciran za krče v mečih in mišično prenapetost (15), kar bi lahko na podlagi preteklih izkušenj lekarniškega farmacevta domnevno zmanjšalo bolečine v mišicah. V tem primeru se nismo odločili za svetovanje prehranskega dopolnila s koencimom Q10, kakor pri statinih, saj za razliko od teh evolokumab kot monoklonsko protitelo ne vpliva na encime v sintezi holesterola. Evolokumab torej ne zmanjša količine mevalonata in s tem ne zmanjša sinteze ubiquinona, zato dodatek koencima Q10 nima dokazane vloge pri preprečevanju ali zdravljenju mišičnih bolečin, ki bi bile povezane z evolokumabom (5, 8). Svetovali pa smo ji dermalne pripravke s toplotnim učinkom z namenom sproščanja mišic ob hujših bolečinah, uporabo paracetamola 500 mg 1-2 tableti do 3-krat dnevno ter izvajanje aerobnih vaj in mediteransko prehrano z namenom ohranjanja zdravega življenjskega sloga. V sodelovanju z osebnim zdravnikom smo spremljali zdravljenje, bolnica nam je poročala o svojem počutju in neželenih učinkih, ki so bili obvladljivi in se niso intenzivirali. Pri njej smo opazili zadovoljstvo in voljo za nadaljevanje zdravljenja. Ob morebitnem stopnjevanju bolečin bi jo napotili k osebnemu zdravniku.

Vloga lekarniškega farmacevta je bila:

- ozaveščanje o bolezni in dejavnikih tveganja,
- ozaveščanje o zdravem življenjskem slogu, ki je pri takšnih bolnikih še posebej pomemben,
- natančen pregled vseh predpisanih zdravil, morebitnih interakcij, preverjanje njihove pravilne uporabe (aplikacija in odmerjanje) in pogojev shranjevanja,
- izdelava osebne kartice zdravil, vključevanje pacienta v brezšivno skrb,
- odkrivanje in poročanje o neželenih učinkih in svetovanje z namenom blaženja ali odprave le-teh,
- sodelovanje z osebnim zdravnikom in drugimi zdravstvenimi delavci, biti aktiven član multidisciplinarnega tima,
- spremljanje poteka zdravljenja,
- beleženje farmacevtskih intervencij.

4 SKLEP

Kompleksnost zdravljenja z biološkimi zdravili zahteva aktivno sodelovanje bolnika in različnih zdravstvenih delavcev oz. timski pristop k reševanju zdravstvenih težav, zlasti ob pojavu neželenih učinkov. Na primeru smo želeli predstaviti pojav neželenih učinkov biološkega zdravila evolokumab, kjer je bolečina močno okrnila kakovost življenja bolnika. Ko korist zdravila odtehta neželene učinke, je ključno spremljanje zdravljenja in svetovanje lekarniškega farmacevta z namenom ohranjanja bolnikovega sodelovanja pri zdravljenju.

5 LITERATURA

1. Slovensko farmacevtsko društvo. O pravilni in varni uporabi zdravil. Biološka zdravila [Internet]. 2013 [citirano 15 april 2025]. Dostopno na: <https://www.sfd.si/wp-content/uploads/2021/06/o-pravilni-in-varni-uporabi-zdravil-bioloska-zdravila.pdf>
2. Društvo za zdravje srca in ožilja Slovenije. Družinska hiperholesterolemija [Internet]. 2017 [citirano 7. april 2025]. Dostopno na: <https://zasrce.si/clanek/druzinska-hiperholesterolemija/>
3. Yadav K, Sharma M, Ferdinand KC. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors: Present perspectives and future horizons. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2016 Oct;26(10):853–62.
4. Pucci G, Cicero AF, Borghi C, Schillaci G. Emerging biologic therapies for hypercholesterolaemia. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2017 Jun 15;17(9):1077–87.
5. Centralna baza zdravil [Internet]. [citirano 7. april 2025]. Podrobni podatki o zdravilu Repatha 140 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku, informacije o zdravilu. Dostopno na: www.cbz.si
6. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30(2):239–245.
7. Calapai F, Mannucci C, Currò M, Cardia L, Esposito E, Calapai G, et al. Adverse Reactions to Evolocumab: Analysis of Real-World Data from EudraVigilance. *Pharmaceuticals*. 2024 Mar 11;17(3):364.
8. Ahmad K, Manongi NJ, Rajapandian R, Moti Wala S, Al Edani EM, Samuel EA, et al. Effectiveness of Coenzyme Q10 Supplementation in Statin-Induced Myopathy: A Systematic Review. *Cureus*. 2024 Aug 31
9. Li W, Sun L, Yan S. PCSK9 inhibitors and inclisiran with or without statin therapy on incident muscle symptoms and creatine kinase: a systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2024 Jul 8;11.

10. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, et al. Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance. *JAMA* [Internet]. 2016 Apr 19;315(15):1580. Dostopno na: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2511043>
11. Ji C, Bai J, Zhou J, Zou Y, Yu M. Adverse event profiles of PCSK9 inhibitors alirocumab and evolocumab: Data mining of the FDA adverse event reporting system. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2022 Jul 20
12. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2017 May 4;376(18):1713–22. Dostopno na: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1615664>
13. Guasti L, Lupi A. Lipidology update: targets and timing of well-established therapies [Internet]. www.escardio.org. 2024. Dostopno na: [https://www.escardio.org/Councils/Council-for-Cardiology-Practice-\(CCP\)/Cardiopactice/lipidology-update-targets-and-timing-of-well-established-therapies](https://www.escardio.org/Councils/Council-for-Cardiology-Practice-(CCP)/Cardiopactice/lipidology-update-targets-and-timing-of-well-established-therapies)
14. Newman CB. Safety of Statins and Nonstatins for Treatment of Dyslipidemia. *Endocrinology and Metabolism Clinics* [Internet]. 2022 Jul 8;0(0). Dostopno na: [https://www.endo.theclinics.com/article/S0889-8529\(22\)00004-4/fulltext](https://www.endo.theclinics.com/article/S0889-8529(22)00004-4/fulltext)
15. Centralna baza zdravil [Internet]. [citirano 17. maj 2025]. Navodila za uporabo Magnesol 150 mg šumeče tablete. Dostopno na: www.cbz.si



NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA PLJUČNEGA RAKA S TARCINIMI ZDRAVILI PROTI ANAPLASTIČNI LIMFOMSKI KINAZI

ADVERSE DRUG REACTIONS OF TARGETED THERAPY WITH ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE INHIBITORS IN PATIENTS WITH LUNG CANCER

AVTORICA / AUTHOR:

Mateja Stopinšek Rajšp, mag. farm., spec.

*Univerzitetni klinični center Maribor,
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: mateja.stopinsekrajsp@ukc-mb.si



POVZETEK

S pomočjo tarčnih zdravil je bil v zadnjih letih dosežen velik napredek v zdravljenju raka, predvsem pljučnega raka, saj so ta zdravila pomembno podaljšala čas preživetja bolnikov z rakom. Tarčna zdravila imajo drugačen način delovanja kot kemo-terapija ali imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk, posledično imajo tudi drugačne neželene učinke, ki prav tako pomembno vplivajo na varnost zdravljenja in kakovost življenja bolnikov. Zaradi delovanja na različne tarče imajo različne skupine zaviralcev tirozin kinaz tudi različno toksičnost, razlike v neželenih učinkih pa obstajajo tudi med različnimi zdravilnimi učinkovinami znotraj skupine zaviralcev anaplastične limfomske kinaze. Ukrepi se razlikujejo glede na vrsto in stopnjo izraženosti neželenega učinka, poznavanje potencialnih neželenih učinkov tarčnih zdravil pa je nujno za pravilno in pravočasno ukrepanje, kar bo v prispevku prikazano na kliničnem primeru.

KLJUČNE BESEDE:

neželeni učinki, pljučni rak, tarčna zdravila proti anaplastični limfomski kinazi

ABSTRACT

In recent years, major advances in oncology have been achieved with the introduction of targeted therapies, particularly in the treatment of lung cancer, as these agents have significantly prolonged survival in cancer patients. Unlike chemotherapy or immunotherapy with immune checkpoint inhibitors, targeted therapies act through distinct mechanisms and therefore display a different spectrum of adverse drug reactions. These adverse drug reactions can have a profound impact on both treatment safety and patients' quality of life. Because targeted therapies act on different molecular pathways, various classes of tyrosine kinase inhibitors are associated with specific toxicity profiles. Moreover, differences in adverse drug reactions are also observed among individual agents within the class of anaplastic lymphoma kinase inhibitors. Management approaches must therefore be tailored to the type and severity of adverse drug reactions. Awareness and a thorough understanding of the potential toxicities associated with targeted

therapies are crucial for prompt and effective intervention. This article illustrates these principles through a clinical case, highlighting the importance of early recognition and appropriate management of adverse drug reactions in optimizing patient outcomes.

KEY WORDS:

adverse drug reactions, lung cancer, targeted therapy with anaplastic lymphoma kinase inhibitors

1 UVOD

Tarčna zdravila so ena izmed oblik sistemskega zdravljenja raka, med drugim tudi raka pljuč. Delujejo drugače kot klasični citostatiki ali imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk, posledično imajo tudi drugačne neželene učinke. Njihova prednost je v tem, da delujejo na točno določeno tarčo, ki je značilna predvsem za rakavo celico. To vodi v večjo učinkovitost zdravljenja, vsekakor pa se tudi pri zdravljenju s tarčnimi zdravili soočamo z neželenimi učinki, ki pomembno vplivajo na varnost zdravljenja in kakovost življenja bolnikov (1, 2). V nadaljevanju prispevka bo prikazan primer obvladovanja neželenih učinkov ob zdravljenju pljučnega raka s tarčnimi zdravili iz skupine zaviralcev anaplastične limfomske kinaze (angl. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK).

ALI STE VEDELI?

- V onkologiji neželene učinke ocenjujemo po veljavnih merilih za poenoteno terminologijo neželenih dogodkov CTCAE 5.0, ukrepanje je odvisno od vrste in stopnje izraženosti neželenega učinka.
- Zaviralci tirozin kinaze receptorja ALK so pogostejše povezani z gastrointestinalno toksičnostjo in povišanimi jetrnimi encimi, obstajajo pa razlike med varnostnimi profili posameznih zdravilnih učinkovin znotraj skupine zaviralcev ALK.
- Medtem ko daljše prekinitve tarčnega zdravljenja niso zaželeni, saj lahko vodijo v napredovanje bolezni, pa uporaba zaviralcev ALK v zmanjšanem odmerku ob pojavu neželenih učinkov ne izkazuje negativnega vpliva na učinkovitost zdravljenja.

2 PRIKAZ PRIMERA

2.1 PRVIČ PRI ONKOLOGU

Primer prikazuje 60-letno bolnico, pri kateri je bil z računalniško tomografijo prsnega koša ugotovljen tumor v desnem pljučnem režnju s patološkimi bezgavkami v prsnem košu in trebuhu ter zasevki v pljučih obojestransko. Z biopsijo pljučnega tumorja je bil patohistološko potrjen adenokarcinom s prisotno translokacijo v genu za ALK. Postavljena je bila diagnoza primarno razsejanega ALK-pozitivnega pljučnega raka. Ob postavitvi diagnoze je bila gospa brez pridruženih bolezni in brez redne terapije.

2.2 ZDRAVLJENJE S KRIZOTINIBOM

Glede na lastnosti tumorja je bila pri gospe uvedena terapija s krizotinibom, in sicer v odmernem režimu 250 mg dvakrat na dan neodvisno od hrane. V dveh tednih po uvedbi terapije je prišlo do pojava hepatopatije. V laboratorijskem izvidu je bil opažen porast aminotransferaz (S-AST 1,25 μ kat/L, S-ALT 3,00 μ kat/L), pomembnih odstopanj v preostalih jetrnih testih ni bilo, gospa je bila ob tem asimptomatska. Ker je bilo zabeleženo več kot petkratno zvišanje vrednosti S-ALT nad zgornjo mejo normale, kar predstavlja neželeni učinek stopnje 3 po veljavnih merilih za poenoteno terminologijo neželenih dogodkov v onkologiji (angl. *Common terminology criteria for adverse events*, CTCAE 5.0), je bila pri gospe terapija s krizotinibom začasno prekinjena (3). Po treh tednih prekinitve je prišlo do izboljšanja vrednosti aminotransferaz na izhodiščno stopnjo, terapija s krizotinibom je bila ponovno uvedena, tokrat v znižanem odmerku, in sicer 250 mg enkrat na dan. Do ponovnega poslabšanja vrednosti aminotransferaz ni prišlo. Gospa je terapijo v znižanem odmerku prejela do napredovanja bolezni, celokupno 4 mesece.

2.3 ZDRAVLJENJE S CERITINIBOM

Ob napredovanju bolezni je bila pri gospe terapija s krizotinibom zamenjana za ceritinib v odmernem režimu 750 mg enkrat dnevno ob jemanju zdravila na prazen želodec. Takoj po uvedbi zdravljenja s ceritinibom je pri gospe prišlo do pojava slabosti, bruhanja in diareje. Tekoče odvajanje blata je bilo prisotno do največ petkrat dnevno, kar

predstavlja neželeni učinek stopnje 2 po merilih CTCAE. Uvedeno je bilo simptomatsko podporno zdravljenje z antiemetiki in antidiaroiiki, gospa je zdravljenje s ceritinibom nadaljevala v nespremenjenem odmernem režimu. Po mesecu dni zdravljenja s ceritinibom so laboratorijske preiskave ponovno pokazale porast aminotransferaz stopnje 3 (S-AST 1,92 μ kat/L, S-ALT 4,59 μ kat/L), tokrat so bile zabeležene tudi povišane vrednosti gama glutamil transferaze in alkalne fosfataze, vrednost bilirubina je bila v mejah normale, prisotna je bila bolečina pod desnim rebrnim lokom. Terapija s ceritinibom je bila začasno prekinjena, gospa je potrebovala hospitalizacijo in uvedbo glukokortikoidov. Doseženo je bilo takojšnje klinično izboljšanje, vrednosti jetrnih testov pa so tokrat upadale zelo počasi, terapija s ceritinibom je bila ponovno uvedena šele po dveh mesecih prekinitev (S-AST 0,67 μ kat/L, S-ALT 1,17 μ kat/L), in sicer v dodatno zmanjšanem odmerku 450 mg enkrat dnevno na prazen želodec. Ker je po tednu dni terapije ponovno prišlo do porasta vrednosti aminotransferaz (S-AST 1,47 μ kat/L, S-ALT 2,43 μ kat/L), tokrat v obsegu do dvakratnika izhodiščnih vrednosti oziroma do petkratnika zgornje meje normale, torej stopnje 2, je bil odmerek ceritiniba dodatno znižan na 300 mg enkrat dnevno na prazen želodec. Gospa je terapijo s ceritinibom v tem odmernem režimu prejemala do ponovnega napredovanja bolezni, tokrat z zasevanjem v centralni živčni sistem, celokupno 3 leta in 5 mesecev.

2.4 ZDRAVLJENJE Z ALEKTINIBOM

Ob napredovanju bolezni v centralni živčni sistem je bila terapija s ceritinibom zaključena, gospa je bila obsevana, uvedeno je bilo sistemsko onkološko zdravljenje z alektinibom. Glede na predhodne hepatopatije je gospa alektinib že v začetku prejela v znižanem odmerku, in sicer 450 mg dvakrat dnevno ob jemanju s hrano, namesto polnega odmerka 600 mg dvakrat dnevno. Na kontrolnem pregledu je gospa od neželenih učinkov navajala otekanje spodnjih okončin in zaprtje, v podporni terapiji je prejela torasemid in osmozno odvajalo z laktulozo. Omenjeni neželeni učinki so bili ob podporni terapiji ustrezno obvladovani, tekom celotnega zdravljenja pa je bila prisotna mejna bradikardija s srčnim utripom 50–60 /min; gospa je bila ob tem asimptomatska. Po nekaj več kot dveh letih terapije z alektinibom je bila gospa hospitalizirana zaradi prehodne motnje zavesti. Postavljen je bil sum na epileptični napad, z računalniško tomografijo glave pa je bil potrjen novonastali zasevek v možganih z manjšim okolnim edemom. Gospa je prejela antiedematozno zdravljenje z deksametazonom, v redno

terapijo je bil uveden levetiracetam. Zaplet je bil najverjetneje posledica napredovanja bolezni v centralnem živčnem sistemu in ne zdravljenja z alektinibom. Gospa je alektinib celokupno prejemala 2 leti in 3 mesece.

2.5 ZDRAVLJENJE Z LORLATINIBOM

Sistemsko onkološko zdravljenje z alektinibom je bilo glede na napredovanje bolezni v centralnem živčnem sistemu zamenjano za lorlatinib, in sicer v odmernem režimu 100 mg enkrat dnevno. Na prvi kontroli po dveh tednih od uvedbe terapije je gospa navajala neželene učinke v smislu prisluhov, kar je bilo po merilih CTCAE ocenjeno kot psihotični neželeni učinek stopnje 2, pojavil se je tudi občutek teže v glavi in občasne vrtoglavice. V laboratorijskem izvidu je bil opazen pojav hiperholesterolemije (S-holesterol 10,34 mmol/L, S-LDL-holesterol 5,5 mmol/L), pri gospe je bila prisotna tudi bradikardija s srčnim utripom 41 /min. Glede na izražene neželene učinke je bila terapija z lorlatinibom začasno prekinjena, zaradi hiperholesterolemije je bil uveden rosuvastatin. Ob prekinitvi zdravljenja so neželeni učinki na osrednji živčni sistem v tednu dni povsem izzveneli, pri gospe je bilo ponovno uvedeno zdravljenje z lorlatinibom, tokrat v znižanem odmerku 75 mg enkrat dnevno. Kljub zmanjšanju odmerka lorlatiniba pa je bila gospa po dveh tednih terapije hospitalizirana zaradi blodnjave motnje, ocenjene kot psihotični neželeni učinki stopnje 3. Po ukinitvi lorlatiniba in uvedbi podporne terapije je simptomatika tudi tokrat izzvenela v tednu dni. Pri gospe je bil nato lorlatinib ponovno uveden, tokrat v še dodatno zmanjšanem odmerku 50 mg enkrat dnevno. Zdravljenje v prilagojenem odmerku gospa dobro prenaša, med neželenimi učinki navaja občasne motnje vida, glavobol in utrujenost. Zaradi neurejene hiperholesterolemije ob lorlatinibu je bil odmerek rosuvastatina dodatno povečan. Zdravljenje z lorlatinibom trenutno prejema 2 leti, zadnja opravljena računalniška tomografija prsnega koša in trebuha potrjuje stagnacijo bolezni.

3 RAZPRAVA

Neželeni učinki zdravljenja s tarčnimi zdravili so odvisni od vrste tarčnega zdravila, delovanja na eno ali več tarč, obstoja enakih tarč v zdravih tkivih itd. Ko govorimo o toksičnosti zdravljenja z zaviralci tirozin kinaz, razlikujemo ne-

želene učinke kot posledico tarčnega delovanja in neželene učinke, ki so posledica sočasnega delovanja na druge protein kinaze, posledično je spekter neželenih učinkov širok (4–7). Zaviralci tirozin kinaze receptorja ALK so pogostejše povezani z gastrointestinalno toksičnostjo in povišanimi jetrnimi encimi, analiza pogostnosti poročanja posameznih neželenih učinkov pa kaže na razlike tudi med varnostnimi profili posameznih zdravilnih učinkovin znotraj skupine zaviralcev ALK (8).

Kot je bilo v prispevku že omenjeno, ocenjujemo neželene učinke v onkologiji po merilih CTCAE, ki neželene učinke glede na stopnjo resnosti posameznega simptoma deli v 5 kategorij. Toksičnost se ocenjuje kot blaga (stopnje 1), zmerna (stopnje 2), huda (stopnje 3) ali življenje ogrožajoča (stopnje 4), s posebnimi parametri glede na vpleteni organski sistem, medtem ko stopnja 5 pomeni smrt zaradi izraženega neželenega učinka (3). Ukrepanje je odvisno od vrste in stopnje izraženosti neželenega učinka, pri čemer neželeni učinki stopnje 3 in 4 običajno zahtevajo prekinitev zdravljenja. Ko neželeni učinek izzveni ali se stopnja resnosti neželenega učinka zniža na stopnjo 1, lahko zdravljenje ponovno uvedemo, običajno v znižanem odmerku (9–12).

Neželeni učinki se lahko pojavijo kadarkoli med zdravljenjem, njihovo obvladovanje pa je nujno za zagotavljanje optimalnega zdravljenja in ustrezne kakovosti življenja bolnikov. Pogosto je potrebno zmanjšanje odmerkov ali prehodna prekinitev zdravljenja, redkeje pa je potrebno zdravljenje tudi trajno ukiniti. Medtem ko daljše prekinitve tarčnega zdravljenja niso zaželeni, saj lahko vodijo v napredovanje bolezni, pa uporaba zaviralcev ALK v zmanjšanem odmerku ob pojavu neželenih učinkov ne izkazuje negativnega vpliva na učinkovitost zdravljenja (14–17). Omogočanje nadaljevanja zdravljenja s tarčnimi zdravili je prav zaradi njihove učinkovitosti za bolnika zelo pomembno. Za primerjavo – analiza rezultatov klinične študije zdravljenja bolnikov z ALK-pozitivnim pljučnim rakom s kemoterapijo ali krizotinibom v prvi liniji zdravljenja, je ob upoštevanju zasnove študije z možnim prehajanjem med obema skupinama pokazala daljše celokupno preživetje ob krizotinibu (59,8 meseca) v primerjavi s kemoterapijo (19,2 meseca) (18). Še spodbudnejši so rezultati študije, ki je pri bolnikih z ALK-pozitivnim pljučnim rakom primerjala učinkovitost zdravljenja s krizotinibom in lorlatinibom v prvi liniji zdravljenja, pri čemer po petletnem obdobju spremljanja mediana časa do napredovanja bolezni v skupini z lorlatinibom še ni bila dosežena (19). V nadaljevanju so podrobneje opisani nekateri neželeni učinki, ki so bili predstavljeni v kliničnem primeru.

3.1 GASTROINTESTINALNI NEŽELENI UČINKI

Med gastrointestinalnimi neželenimi učinki zaviralcev ALK je driska sicer pogosta, vendar redko predstavlja resen neželeni učinek. Blago drisko obvladujemo z nefarmakološkimi ukrepi, v kolikor driska kljub dieti vztraja dlje časa ali če bolnik odvaja tekoče blato več kot trikrat nad njegovo dnevno normalo, bo najverjetneje potreben predpis zdravila loperamid za umiritev driske. Odvajanje tekočega blata več kot šestkrat nad dnevno normalo je opredeljeno kot neželeni učinek stopnje 3 po merilih CTCAE, stopnja 4 pa že predstavlja življenje ogrožajoče stanje. Huda driska, stopnje 3 ali 4, zahteva prehodno prekinitev zdravljenja, dokler se simptomi ne razrešijo, nato se zdravljenje običajno nadaljuje z zmanjšanim odmerkom zdravila. Večje tveganje za pojav driske je prisotno pri bolnikih, ki so zdravljeni s ceritinibom, krizotinibom in brigatinibom, med njimi pa obstajajo tudi razlike v stopnji resnosti izražene driske. V primeru ceritiniba bomo ob jemanju manjšega odmerka s hrano dosegli manj gastrointestinalnih neželenih učinkov ob nespremenjeni učinkovitosti v primerjavi z večjim odmerkom zdravila na tešče. Za razliko od ceritiniba, krizotiniba in brigatiniba je ob zdravljenju z alektinibom prisotno večje tveganje za pojav zaprtja, pogosto lahko olajšanje dosežemo že s povečanim vnosom tekočin, spremembo prehrane in redno telesno aktivnostjo. V kolikor to ne zadostuje, bolniku svetujemo uporabo odvajal (predvsem osmозна in kontaktna odvajala). V primeru slabosti stopnje 1–2 odmerka zdravila ni potrebno prilagajati, prilagodi se zgolj antiemetična terapija, bruhanje stopnje 2 ali več pa zahteva začasno prekinitev zdravljenja, ki se nato nadaljuje v enakem ali zmanjšanem odmerku (20–26).

3.2 NEŽELENI UČINKI NA JETRA

Hepatopatija je pogosto poročan resen neželeni učinek, značilen za celotno skupino zaviralcev ALK. Klinična slika sega od asimptomatskega porasta jetrnih encimov do akutnega poslabšanja z izraženo zlatenico in predstavlja vodilni vzrok za ukinitve zdravljenja. Večina neželenih učinkov zaviralcev ALK na jetra se izrazi kot asimptomatski porast jetrnih encimov, pojavnost neželenih učinkov stopnje 3 ali 4 je manj kot 30 %. Visoko tveganje za pojav hepatopatije imajo predvsem bolniki, zdravljeni s ceritinibom in krizotinibom. Ukrepanje je odvisno od stopnje resnosti izražene hepatopatije, v večini primerov je prekinitev zdravljenja potrebna ob več kot petkratnem zvišanju vrednosti

aminotransferaz nad zgornjo mejo normale, kar predstavlja neželeni učinek stopnje 3 po merilih CTCAE. Prekinitev zdravljenja je potrebna tudi ob zgolj trikratnem zvišanju vrednosti aminotransferaz nad zgornjo mejo normale, v kolikor je temu pridružen tudi porast vrednosti celokupnega bilirubina ali klinični simptomi (utrujenost, slabost, bruhanje, bolečina pod desnim rebrom, povišana telesna temperatura, izpuščaji). V primeru neželenega učinka stopnje 4 je zabeležen porast vrednosti aminotransferaz dvajsetkrat nad zgornjo mejo normale. Ponovna uvedba tarčnega zdravila je možna ob izboljšanju aminotransferaz na stopnjo 1 (manj kot trikratna vrednost zgornje meje normale) ali izhodiščno vrednost. Zaradi potencialnega dodatnega vpliva na vrednost jetrnih encimov je odsvetovana uporaba vseh prehranskih dopolnil in rastlinskih pripravkov s predvidenim delovanjem na jetra, tudi pegastega badlja (20–27).

3.3 BRADIKARDIJA

Med zaviralci tirozin kinaze receptorja ALK je pojavnost bradikardije večja pri zdravljenju z alektinibom, krizotinibom in brigatinibom. V splošnem velja, da v primeru asimptomatske bradikardije prilagoditev odmerjanja ni potrebna. V kolikor je bradikardija simptomatska, je potrebno zdravljenje prekiniti do izboljšanja simptomov oziroma dviga srčnega utripa nad 60 /min. Ob tem je potrebno preveriti, ali bolnik sočasno jemlje zdravila, ki lahko dodatno slabšajo bradikardijo. Previdnost je potrebna pri bolnikih z znano bradikardijo, podaljšanjem intervala QT ter v primeru pojava bruhanja ali diareje, ki lahko vodijo v elektrolitske motnje (20–24, 26, 28).

3.4 HIPERHOLESTEROLEMIJA

Hiperholesterolemija je najpogostejši neželeni učinek zdravljenja z lorlatinibom, pojavi se pri 70 % bolnikov in je v večini primerov blaga do zmerna. Obvladujemo jo z uporabo statinov, glede na interakcije sta najprimernejši izbiri rosuvastatin in pravastatin. Zdravljenje je potrebno začasno prekiniti zgolj v primeru hiperholesterolemije stopnje 4 po merilih CTCAE, ki je opredeljena kot vrednost celokupnega holesterola nad 12,92 mmol/l. Ponovna uvedba lorlatiniba je možna ob izboljšanju hiperholesterolemije na stopnjo 2, ki je opredeljena kot vrednost holesterola do največ 10,34 mmol/l, lorlatinib se uvede v nespremenjenem odmerku. Ob ponovnem izrazitem poslabšanju hiperholesterolemije je potrebno odmerek lorlatiniba zmanjšati (20–24, 29).

3.5 NEŽELENI UČINKI NA CENTRALNI ŽIVČNI SISTEM

Tudi neželeni učinki na osrednji živčni sistem so povezani predvsem z uporabo lorlatiniba in zajemajo kognitivne spremembe, motnje razpoloženja, motnje govora, halucinacije in blodnje. V kolikor gre za neželeni učinek stopnje 1 z blago simptomatiko, se zdravljenje lahko nadaljuje ali začasno prekine. V primeru neželenih učinkov višje stopnje je zdravljenje potrebno začasno prekiniti in po razrešitvi simptomov nadaljevati v zmanjšanem odmerku, ob neželenem učinku stopnje 4 pa je zdravljenje z lorlatinibom potrebno ukiniti (20–24, 29).

4 SKLEP

Čeprav so neželeni učinki ob zdravljenju z zaviralci tirozin kinaze v splošnem obvladljivi, se v določenih primerih lahko izrazijo kot resni neželeni učinki in bistveno poslabšajo kakovost življenja bolnikov. Ker večina bolnikov to zdravljenje prejema dolgotrajno, je obvladovanje neželenih učinkov nujno za zagotavljanje optimalnega zdravljenja in ustrezne kakovosti življenja. Bolnik, njegovi svojci in zdravstveni delavci, ki prihajamo v stik z bolnikom, moramo poznati neželene učinke tarčnih zdravil, da lahko pravilno in pravočasno ukrepamo.

5 LITERATURA

1. Dolinar P. O pravilni in varni uporabi zdravil – tarčna zdravila [Internet]. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo, Sekcija farmacevtov javnih lekarn, 2024 [citirano 5.7.2025]. Dostopno na: https://www.sfd.si/wp-content/uploads/2024/08/tarcna-zdravila-dsl2024_zs_splet.pdf.
2. Janžič U, Mohorčič K. Zdravljenje raka pljuč s tarčnimi zdravili – informacije za bolnike [Internet]. Golnik: Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, 2021 [citirano 5.7.2025]. Dostopno na: https://www.klinika-golnik.si/storage/_sites/golnik/app/media/Onkološka%20dejavnost%20-%20zdravljenje%20z%20imunoterapijo/Tarcna_knjizica_za_pacientne_informacije.pdf.
3. Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 5.0. [Internet]. National Cancer Institute; 2017 [citirano 5.7.2025]. Dostopno na:

- https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
4. Shyam Sunder S, Sharma UC, Pokharel S. Adverse effects of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy: pathophysiology, mechanisms and clinical management. *Sig Transduct Target Ther*. 2023 Jul;8:262.
 5. Liu S, Kurzrock R. Understanding Toxicities of Targeted Agents: Implications for Anti-tumor Activity and Management. *Semin Oncol*. 2015 Dec;42(6):863-75.
 6. Mencinger M. Stranski učinki ob zdravljenju rakavih bolezni z zaviralci tirozinskih kinaz. *Onkologija*. 2018;22(1):24-27.
 7. Grašič Kuhar C. Tarčna terapija pri zdravljenju raka. *Pomurska Obzorja*. 2022;1(1):37-42.
 8. Jugović, T. Analiza izbranih neželenih učinkov zaviralcev anaplastične limfomske kinaze, poročanih v farmakovigilančni bazi Eudravigilance [Internet]. Ljubljana, Fakulteta za farmacijo, 2024 [citirano 5.7.2025]. Dostopno na: <https://repozitorij.uni-lj.si/Dokument.php?id=190104&lang=slv>
 9. Povzetek temeljnih značilnosti – Xalkori 250 mg trde kapsule [Internet]. Centralna baza zdravil [citirano 5.7.2025]. Dostopno na: https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/xalkori-epar-product-information_sl.pdf.
 10. Povzetek temeljnih značilnosti – Zykadia 150 mg trde kapsule [Internet]. Centralna baza zdravil [citirano 5.7.2025]. Dostopno na: https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/zykadia-epar-product-information_sl.pdf.
 11. Povzetek temeljnih značilnosti – Alecensa 150 mg trde kapsule [Internet]. Centralna baza zdravil [citirano 5.7.2025]. Dostopno na: https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/alecensa-epar-product-information_sl.pdf.
 12. Povzetek temeljnih značilnosti – Lorviqua 100 mg filmsko obložene tablete [Internet]. Centralna baza zdravil [citirano 5.7.2025]. Dostopno na: https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/lorviqua-epar-product-information_sl.pdf.
 13. Povzetek temeljnih značilnosti – Alunbrig 180 mg filmsko obložene tablete [Internet]. Centralna baza zdravil [citirano 11.9.2025]. Dostopno na: https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/alunbrig-epar-product-information_sl.pdf.
 14. Naito, M. et al. The efficacy of dose reduced crizotinib for advanced ALK-positive non-small cell lung cancer. *Annals of Oncology*, Volume 28, x133.
 15. Geoffrey Liu et al. Impact of lorlatinib dose modifications on adverse event outcomes in the phase 3 CROWN study. *JCO*. 2025;43:8590-8590.
 16. Thummalapalli R, et al. Lorlatinib Tolerability and Association With Clinical Outcomes in Patients With Advanced ALK- or ROS1-Rearranged NSCLC: A Brief Report. *JTO Clin Res Rep*. 2023 Jun 30;4(8):100546.
 17. To, B. et al. Patterns and Clinical Impact of Alectinib Dose Reduction in Patients with ALK-Positive Non- Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Journal of Thoracic Oncology*, Volume 19, Issue 10, S644-S645.
 18. Solomon BJ, et al. Final Overall Survival Analysis From a Study Comparing First-Line Crizotinib Versus Chemotherapy in ALK-Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2018 Aug 1;36(22):2251-2258.
 19. Cc Benjamin J. Solomon et al. Lorlatinib Versus Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase III CROWN Study. *JCO*. 2024;42:3400-3409.
 20. Zhou F, Yang Y, Zhang L, Cheng Y, Han B, Lu Y, et al. Expert consensus of management of adverse drug reactions with anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors. *ESMO Open*. 2023 Jun;8(3):101560.
 21. Rothenstein JM, Letarte N. Managing treatment-related adverse events associated with Alk inhibitors. *Curr Oncol*. 2014 Feb;21(1):19-26.
 22. Kassem L, Shohdy KS, Lasheen S, Abdel-Rahman O, Ali A, Abdel-Malek RR. Safety issues with the ALK inhibitors in the treatment of NSCLC: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019 Feb;134:56-64.
 23. Hou H, Sun D, Liu K, Jiang M, Liu D, Zhu J, et al. The safety and serious adverse events of approved ALK inhibitors in malignancies: a meta-analysis. *Cancer Manag Res*. 2019 May 7;11:4109-4118.
 24. Sopaj S, Mrak L. Zdravljenje raka pljuč s tarčnimi zdravili proti ALK – napotki bolnikom [Internet]. Golnik: Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, 2021 [citirano 5.7.2025]. Dostopno na: https://www.klinika-golnik.si/storage/_sites/golnik/app/media/Onkološka%20dejavnost%20-%20zdravljenje%20z%20imunoterapijo/ALK_knjizica_za_pacient_e_napotki.pdf.
 25. Califano R, Greystoke A, Lal R, Thompson J, Popat S. Management of ceritinib therapy and adverse events in patients with ALK-rearranged non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2017 Sep;111:51-58.
 26. George S, Shahi SR, Ali Z, Abaza A, Jamil A, Gutlapalli SD, et al. Adverse Side Effects of Crizotinib in the Treatment of Anaplastic Lymphoma Kinase-Mutated Non-small Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *Cureus*. 2023 Sep 19;15(9):e45517.
 27. Memorial Sloan Kettering Cancer Center [Internet]. [citirano 5.7.2025]. Dostopno na: <https://www.mskcc.org>.
 28. Dziadziuszko R, Peters S, Ruf T, Cardona A, Guerini E, Kurtsikidze N, et al. Clinical experience and management of adverse events in patients with advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer receiving alectinib. *ESMO Open*. 2022 Dec;7(6):100612.
 29. Liu G, Mazieres J, Stratmann J, Ou SI, Mok T, Grizzard M, et al. A pragmatic guide for management of adverse events associated with lorlatinib. *Lung Cancer*. 2024 May;191:107535.

DRUŠTVENE VESTI

ACTIVITIES FROM THE SOCIETY

MAGISTRA BREDA KOSIRNIK PRAZNOVALA 90 LET

Darja Frankič

Magistra Breda Kosirnik (rojena Škerjanc) je 26. septembra 2025 praznovala svoj 90. rojstni dan. Sama rada reče: »Farmacija mi je bila položena v zibelko.« To ni naključje, saj je njen rojstni dan prav na god svetih Kozme in Damijana, zavetnikov farmacevtov, ko v Sloveniji obeležujemo tudi dan slovenskih lekarn.

Magistro Kosirnik poznajo generacije farmacevtov, farmacevtskih tehnikov in drugega strokovnega osebja, ki so delovali v 60., 70., 80. in 90. letih prejšnjega stoletja. Znana je bila kot oseba z avtoriteto – toda to avtoriteto je izkazovala s svojim znanjem, strokovnostjo in spoštljivim odnosom do ljudi. Nikoli ni povzdigovala glasu, temveč je s pomirjenimi, jasnimi in odločnimi besedami navdihovala zaupanje. Le redki vedo, da je magistra Kosirnik, ki živi v Kranju na Gorenjskem, po rodu Dolenjka. Rodila se je v številčni družini ob Krki. Ko je bil oče premeščen v Kranj, je tam obiskovala osnovno šolo in gimnazijo. Študij farmacije je, kot večina predvojnih in povojnih generacij farmacevtov, zaključila na Univerzi v Zagrebu. Na čase študija ima lepe, a tudi zahtevne spomine. Rada pove, kako so poleti s pevskim zborom potovali v Dalmacijo, a hkrati so bile razmere za bivanje in prehrano skromne. Včasih je bila celo lačna, bivalni prostori so ostajali neogrevani, obiski doma pa so bili redki – največ dvakrat na leto. Po končanem študiju se je zaposlila v kranjski lekarni, kjer je hitro dokazala svoje sposobnosti. V Zagrebu je opravila specializacijo iz analitične farmacije in nekaj let kasneje še specializacijo iz oblikovanja zdravil v Ljubljani. Na podlagi teh znanj je vzpostavila galenski laboratorij in skupaj s sodelavci razvijala dobre prakse, ki so bile pomembne tudi v jugoslovanskem merilu. Bila je ena od pobudnic in organizatork srečanj slovenskih analitikov in galenikov.

Ob osamosvojitvi Slovenije je imela vrsto pomembnih funkcij v okviru Združenja lekarn in pozneje Lekarniške zbornice Slovenije. Aktivno je sodelovala pri pripravi predpisov za



lekarniško dejavnost, vrednotenje dela v lekarnah in tudi pri pripravi prvega Zakona o zdravilih v Republiki Sloveniji. Kot predsednica komisije pri Lekarniški zbornici je sodelovala pri pripravi predlogov za specializacije in pripravništva. Za svoje delo je leta 1995 prejela najvišje odlikovanje Slovenskega farmacevtskega društva – Minaříkovo odličje. Naj v nadaljevanju navajam nekaj dejstev, ki izhajajo iz temeljitve za odličje:

Po letu 1972, ko je prevzela organizacijo in vodenje galenskega laboratorija v lekarni Kranj, se je aktivno ukvarjala z organizacijo in kakovostjo dela v galenskih laboratorijih. Na tem področju je bila posebno aktivna v času, ko se je

gradil in uvajal storitveni sistem v lekarnе. Bila je v delovni komisiji pri Združenju lekarn Slovenije, ki je pripravljala in urejevala ter določala strokovno-časovni normativ za vsa dela v lekarni od magistralnih do galenskih pripravkov. Leta 1982, ko je postala predsednica strokovne komisije pri Združenju lekarn se je pričela aktivno vključevati v strokovna izpopolnjevanja farmacevtskih kadrov. Leta 1985 je pri strokovni komisiji Združenja lekarn pričela aktivnosti za strokovna srečanja delavcev galenskih in analitskih laboratorijev. Na vsakem srečanju se je obravnavala po ena galenska oblika, poleg organizacije srečanj je zbirala in urejevala recepture, pridobivala strokovna mnenja in zbirala tehnološke postopke izdelave. V tem času je sodelovala pri uvajanju kakovosti dela v lekarnah. Sprejete so bile dobre prakse (lekarniška in laboratorijska), kar je predstavljalo velik premik v kakovosti dela v lekarnah. Delala je na uvajanju dokumentacije v lekarnе in dopolnjevanju obvezne strokovne evidence o zdravilih in zdravilnih učinkovinah (obrazec za proizvodni list, spremni list, analizni postopek in analizni izvid, poročilo o opaženih nepravilnostih in evidenčni karton). Med leti 1988 in 1992, ko je bila predsednica strokovne komisije pri Slovenskem farmacevtskem društvu, je bila vključena tudi v delovno skupino za pripravo seznama zdravil, ki se lahko izdajajo brez recepta po posvetu s farmaceutom. Od leta 1991 naprej je aktivno sodelovala v Farmaceutski sekciji pri Slovenskem združenju za kakovost, kjer so prevajali in pripravljali izdajo dobre proizvodne prakse.

Svojo aktivno kariero je zaključila kot direktorica Gorenjskih lekarn leta 2000. Magistro Kosirnik sem osebno bolje spo-

znala v letih 1995–2000, ko je bila predsednica strokovne komisije pri Lekarniški zbornici Slovenije. Kasneje sem bila počaščena, da je pristala na sodelovanje pri pripravi Farmaceutskega terminološkega slovarja in kasneje še pri pripravi poglavja o lekarniški dejavnosti v knjigi Zgodovina zdravstva in medicine na Slovenskem. Bila je ena redkih, ki je bila pripravljena svoj prosti čas posvetiti pripravi tako zahtevnih strokovnih gradiv. Pri pregledu njene bibliografije sem ugotovila, da se je že pred upokojitvijo pričela ukvarjati z zgodovino farmacije na Gorenjskem. S temi aktivnostmi je nadaljevala tudi kasneje. Bila je med pobudniki za ustanovitev Sekcije za zgodovino farmacije pri Slovenskem farmacevtskem društvu leta 2014. Prav to umsko delo je, kot sama rada poudari, del recepta za kakovostno in aktivno starost. Drugi dve sestavini tega recepta pa sta redno gibanje v naravi in bogata socialna mreža, ki povezuje različne generacije – vključno z vnuki in pravnuki.

Draga Breda, ob tvojem častitljivem jubileju ti želim še mnogo življenjske energije, novih podvigov in predvsem dovolj časa, da boš z nami še naprej delila svoj dragoceni recept za bogato življenje.

Viri:

1. *Utemeljitev za odličje leta 1995*
2. *Osebni pogovori*
3. *Bibliografija Cobiss*



IN MEMORIAM

JOŽICA BENKIČ (1937–2025)

Franc Kozjek

Draga kolegica Jožica!

Težko se je sprijazniti s smrtjo, še zlasti s smrtjo osebe, s katero si sodeloval in prijateljeval več kot petdeset let. Prav to se je zgodilo ob letošnji vesti, da nas je za vedno zapustila draga kolegica mag. Jožica Benkič iz Murske Sobote. Ob tem smo se spomnili mnogih radostnih srečanj in dejanj, ki so nas povezovali in krepili naše medsebojno spoštovanje in razumevanje.

Jožica se je kot edinka rodila očetu Maksu in materi Katarini. Otroštvo in osnovnošolska ter srednješolska leta je preživela na Ptuj. Po končani gimnaziji se je odločila za študij farmacije na zagrebški farmacevtski fakulteti. Ker pa so prav takrat začeli študij farmacije v Ljubljani, je prestopila na Odsek za farmacijo v Ljubljani in tu nadaljevala s študijem. Vendar ne za dolgo, ker se je že po drugem letniku morala vrniti v Zagreb. Med študijem je spoznala sošolca Milana Benkiča in mu ostala zvesta vse do njegove prezgodnje smrti leta 2003.

Njena farmacevtska pot se je začela leta 1962 z diplomom na zagrebški farmacevtski fakulteti. Bila je magistra farmacije v Lekarni Gornja Radgona, Lekarni Pri Gradu in od leta 1966 v Lekarni Murska Sobota. Od leta 1976 je delala kot magistra farmacije v galenskem laboratoriju Lekarne Murska Sobota in leta 1977 postala vodja tega laboratorija. Leta 1991 je bila imenovana za direktorico Galexa, kjer je delala do svoje upokojitve leta 1996. Bila je zaslužna za nastanek sodobnega galenskega laboratorija in skrbela za njegov razvoj.

Veselila se je, da so njena prizadevanja in cilji rodili sadove. Bila je polna pozitivne energije, s katero je postavljala načrte, delo in ljudi na pravo mesto. Leta ji niso bila kos. Sodelavci so povedali, da je bila pri svojem delu na videz neizprosna, pa vendar v svoji duši topla in človeška. Odsev te toplote so čutili vsi, ki so z njo delali. Medsebojni odnosi so sloneli na popolnem razumevanju.

V vseh vlogah je nase prevzemala odgovornost za reševanje skupnih nalog. Bila je voditeljica in mentorica. S sodelavci je znala doseči harmonijo farmacevtskih misli, dejanj in uspehov. Verjela je v mladi rod in v njem videla napredek, izvirnost in željo po izboljšavah. Prepričana je bila, da mora vsak strokovni delavec s svojim znanjem in izkušnjami doprinesti k še večji strokovnosti in boljšim rešitvam.



V letih, ko je bila v pokoju, sva se večkrat srečala. Obiskal sem jo ponavadi okrog novoletnih praznikov. Ponosna je bila na svoje preteklo delo, še vedno jo je zanimalo, kako so njeni nekdanji sodelavci. Vedno pa je rada pomagala z nasveti in izkušnjami. Rada je imela svojo družino, ponosna je bila na svoja otroka Natašo in Primoža s soprogo in na svoje vnuke Mihaela, Katarino in Valentino ter hvaležna svojemu Milanu, ki ji je pomagal prepotovati večino njene življenjske poti.

Sedaj nam vsem postajaš nedosegljiva, mi pa si želimo, da ti izrečemo zahvalo in priznanje.

HVALA TI in počivaj v miru v svoji domači zemlji, ki si jo imela tako rada.

RAZPIS ZA PODELITEV PRIZNANJ SLOVENSKEGA FARMACEVTSKEGA DRUŠTVA V LETU 2026

Odbor za podeljevanje društvenih priznanj objavlja

RAZPIS ZA PODELITEV PRIZNANJ SFD V LETU 2026.

Predloge za podelitev Minařikovega odličja, Minařikovega priznanja ali priznanja častnega člana Društva lahko podajo podružnice in sekcije, potem ko je kandidate potrdil občni zbor podružnice oz. sekcije.
Rok za prijavo kandidatov teče od objave razpisa v Farmacevtskem vestniku do vključno

16. januarja 2026.

- Predlagatelji morajo najkasneje do vključno 16. januarja 2026 na naslov **Slovensko farmacevtsko društvo, Dunajska cesta 184A, 1000 Ljubljana (za OPDP)**, predložiti ustrezno datirano, podpisano in žigosano dokumentacijo, ki jo zahteva 7. člen Pravilnika o podeljevanju priznanj Slovenskega farmacevtskega društva:
- izpolnjen obrazec za podelitev odličja/priznanja/priznanja častnega člana (dostopen na povezavi: <https://www.sfd.si/o-drustvu/drustvena-priznanja/obrazci/>),
 - utemeljitev,
 - pri predlogu za Minařikovo odličje tudi bibliografijo,
 - sklep organa, ki je predlog potrdil,
 - izjavo predlagatelja, da jamči za verodostojnost podatkov, vključenih v predlog za podelitev odličja in priznanj, ter da zagotavlja, da je pri izboru upošteval Kodeks farmacevtske etike članov SFD (del obrazca),
 - soglasje kandidata (pridobi predlagatelj).

Dodatno se pošlje elektronski izvod vloge, ki naj vsebuje zgoraj zahtevano dokumentacijo, pri čemer naj bo besedilo utemeljitve v wordu, in sicer na naslov **pisarna@sfd.si**.

Slovensko farmacevtsko društvo podeli vsako leto 1 Minařikovo odličje in največ 5 Minařikovih priznanj.

POZOR: Spremenjen rok za oddajo vlog!

NAPOVEDNIK DOGODKOV

STROKOVNI DOGODKI

-  **11. ŠSSFD SIMPOZIJ – KRONIČNE NENALEZLJIVE BOLEZNI: IZZIVI DANAŠNJEGA ČASA**
11. oktober 2025, Ljubljana
-  **17. MEDNARODNI SIMPOZIJ SEKCIJE BOLNIŠNIČNIH FARMACEVTOV PRI SFD – ZDRAVILA V PEDIATRIJI**
21. oktober 2025, Ljubljana
-  **SIMPOZIJ HOMEOPATSKE SEKCIJE – INTEGRATIVNI IN HOLISTIČNI PRISTOPI PRI KREPITVI DUŠEVNEGA ZDRAVJA**
15. november 2025, Ljubljana

DRUŽABNI DOGODKI

-  **FARMAJESEN**
Martinovanje 2025, 18. oktober 2025, Goriška Brda

Za več informacij in prijavo na dogodke spremljajte spletno stran **www.sfd.si**!





Q10VITAL®
WORLD'S BEST COQ10



Valens – z vami na poti do zdravja že 20 let

Že 2 desetletji razvijamo in proizvajamo vrhunska prehranska dopolnila, ki temeljijo na kakovosti in znanstvenih dokazih in so v skladu z najvišjimi standardi in certifikati. Od vsega začetka ostajamo zvesti svojim temeljnim vrednotam, hkrati pa nenehno razvijamo nove rešitve za sodoben način življenja. Naše izkušnje, integriteta, transparentnost in zaupanje farmacevtov so zagotovilo, da bo ime Valens tudi v prihodnje sinonim za prehranska dopolnila najvišje kakovosti.

Predani zanesljivosti, kakovosti in inovacijam.

www.valens.si





Prinašamo zdravje

Zdravje in dobro počutje ljudi sta za nas na prvem mestu.
Kot vodilna slovenska veletrgovina z zdravili, ki zagotavlja široko ponudbo izdelkov, smo zavezani, da svoje delo opravljamo zanesljivo, varno in učinkovito.

V vse, kar počnemo, vlagamo srčnost in predanost.
Z nenehnim razvojem naših storitev gradimo zaupanje ter trdne partnerske odnose za bolj zdravo prihodnost.

www.kemofarmacija.si

 **KEMOFARMACIJA**
a PHOENIX company

