



Kuriame
Lietuvos ateitį
2014–2020 metų
Europos Sąjungos
fondų investicijų
veiksmy programa



LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJA

Projektas

„Išmintingasis vaistų sąrašas“

Nr. 08.4.2-ESFA-V-613-01-0001

Projektas finansuojamas Europos socialinio fondo lėšomis

RACIONALUS VAISTŲ SKYRIMAS IR VARTOJIMAS

2023

Sveikatos priežiūros ir farmacijos specialistams skirtas elektroninis leidinys.

Leidinio bibliografinė informacija pateikiama:

Lietuvos nacionalinės Martyno Mažvydo bibliotekos Nacionalinės bibliografijos duomenų banke (NBDB);

Lietuvos integralios bibliotekų informacinės sistemos (LIBIS) portale ibiblioteka.lt

ISBN 978-609-95340-1-5

PRATARMĖ

Šis leidinys skirtas visiems gydytojams ir farmacijos specialistams, kurie domisi racionalių vaistų skyrimu ir vartojimu. Kaip žinia, vaistai yra dažniausiai pacientams taikoma terapinė intervencija. Todėl racionalių vaistų skyrimas, pagrįstas mokslo įrodymais, yra svarbus paciento gydymo garantas. Kita vertus, dažnas pacientas nevartoja vaistų taip, kaip nurodė gydytojas ar vaistininkas. Dėl to pacientams kyla problemų, dažniau pasireiškia šalutinis vaistų poveikis (nepageidaujamos reakcijos į vaistą).

Kitas iššūkis, su kuriuo susiduria sveikatos sistema, – senėjimas, kuris tampa viena didžiausių visuomenės sveikatos problemų, o ilgesnė gyvenimo trukmė padidina riziką susirgti įvairiomis lėtinėmis ligomis. Gydant lėtines ligas ilgėja gydymo laikas ir pacientai dažnai nustoja laikytis gydytojo nurodymų. Vyresnio amžiaus pacientams būdinga daug didesnė su vaistų vartojimu susijusių problemų rizika. Svarbiausias rizikos veiksnys šioje amžiaus grupėje yra polifarmacija. Vyresniems pacientams būdinga didesnė nepageidaujamų su vaistais susijusių įvykių rizika, atsirandanti dėl fiziologinių funkcijų silpnėjimo, vaistų poveikį keičiančių gretutinių ligų, vaistų tarpusavio sąveikos bei susilpnėjusios atminties, kognityvinių funkcijų ir kitų dėl vaistų netinkamo vartojimo kylančių problemų.

Ypač svarbus esti racionalių ir saugus vaistų skyrimas ir vartojimas, sergant įvairiomis lėtinėmis ligomis. Širdies ir kraujagyslių ligos, cukrinis diabetas – dažniausiai pagal analizuojamas sritis klinikinėje praktikoje sutinkamos patologijos, neabejotinai lemiančios didžiausią populiacijos ligotumą, mirtingumą bei gyvenimo kokybės blogėjimą. Todėl ypač svarbu supažindinti su naujausiomis šių ligų bei sindromų racionalių gydymo rekomendacijomis, taip siekiant skleisti aukščiausiais mokslo įrodymais grįstas žinias bei gerinti jų pritaikomumą klinikinėje praktikoje.

Leidinyje apžvelgiama ir kita opi problema – Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) atsparumą antimikrobiniais preparatais pripažino 1 iš 3 didžiausių grėsmių žmogaus sveikatai. Egzistuoja neabejotinas, tačiau labai sudėtingas ryšys tarp antimikrobinų vaistų suvartojimo ir atsparių mikroorganizmų paplitimo. Atsparūs mikroorganizmai plinta ir ligoninėse, ir visuomenėje. PSO Pasaulinė antimikrobinio atsparumo sustabdymo strategija apima tiek pacientų mokymą apie taisyklingą antibiotikų vartojimą, tiek gydymo rekomendacijų ir algoritmų taikymą praktikoje, skiriant didesnę priežiūrą ir pagalbą klinikiniam darbui, ypač diagnostikos ir racionalių gydymo strategijoms.

Skausmo valdymas – iššūkis, su kuriuo susiduria dažnas sveikatos priežiūros specialistas. Lėtinis skausmas kamuoja 20–40 proc. suaugusiųjų populiacijos. Asmenims, turintiems gretutinių susirgimų, lėtinis skausmas yra nespecifinis mirtingumo rizikos veiksnys, todėl racionalių ir saugus nuskausminamųjų vaistų parinkimas turi tapti įprasta praktika.

Leidinyje „Racionalus vaistų skyrimas ir vartojimas“ suteikia papildomų žinių apie racionalių vaistų skyrimą ir vartojimą gydant dažniausius klinikinėje praktikoje sutinkamus susirgimus bei suteikia galimybes atpažinti ir spręsti su vaistų vartojimu susijusias problemas.

Leidinio rengėjai: dr. G. Gumbrevičius, dr. R. Kubilius, dr. S. Sadauskas, dr. A. Ščiupokas, dr. E. Tamulevičienė

TURINYS

PRATARMĖ	3
1. RACIONALUS VAISTŲ VARTOJIMO PROBLEMAS IR JŲ SPRENDIMO BŪDAI. POLIFARMACIJA, VAISTŲ SAŪVEIKOS	5
Dr. G. Gumbrevičius	
2. SENYVO AMŽIAUS ŽMONIŲ FARMAKOTERAPIJOS YPATUMAI	18
Dr. G. Gumbrevičius	
3. RACIONALUS BENZODIAZEPINŲ SKYRIMAS IR VARTOJIMAS	24
Dr. G. Gumbrevičius	
4. RACIONALUS ANTIBIOTIKŲ SKYRIMAS IR VARTOJIMAS	26
Dr. E. Tamulevičienė	
5. RACIONALUS VAISTŲ NUO ŠIRDIES IR KRAUJAGYSLIŲ LIGŲ SKYRIMAS IR VARTOJIMAS	35
Dr. R. Kubilius	
6. RACIONALUS KRAUJO KREŠĖJIMĄ VEIKIANČIŲ VAISTŲ SKYRIMAS IR VARTOJIMAS	37
Dr. R. Kubilius	
7. RACIONALUS VAISTŲ CUKRINIAM DIABETUI GYDYTI SKYRIMAS IR VARTOJIMAS	41
Dr. S. Sadauskas, dr. G. Gumbrevičius	
8. RACIONALI ŪMINIO IR LĒTINIO SKAUSMO FARMAKOTERAPIJA	46
Dr. A. Ščiupokas	
9. NEPAGEIDAUJAMOS REAKCIJOS Į VAISTUS	54
Dr. G. Gumbrevičius	

RACIONALUS VAISTŲ VARTOJIMO PROBLEMAS IR JŲ SPRENDIMO BŪDAI. POLIFARMACIJA, VAISTŲ SĄVEIKOS

Dr. Gintautas Gumbrevičius

Problemos aktualumas

- 5 proc. visų besikreipiančių į medicinos įstaigas yra patyrę nepageidaujamą reakciją į vaistą (NRV).
- 15 proc. hospitalizuotų pacientų patiria NRV.
- Gydytojai ir farmacijos specialistai pripažįsta, kad apie NRV praneša labai maža dalis pacientų.
- Net 50 proc. gydytojų išrašytų bei rekomenduotų vaistų vartojami netinkamai.
- 28 proc. pacientų vizitų JAV yra dėl NRV, kurių 70 proc. galima būtų išvengti.
- Skiriant vaistus klaidų dažnis pirminės sveikatos priežiūros grandyje siekia 50 proc.
- Tik 4–21 proc. pacientų vaisto poveikis esti optimalus.

Vaistų paskyrimas – dažniausiai taikoma medicininė intervencija.

Vaistų vartojimo sukeltą mirštamumą bei ligotumą lemia įvairialypės priežastys. Nėra vieningo sutarimo dėl šių priežasčių. Pacientai kenčia ne tik dėl vaistų vartojimo sukulto sergamumo ir mirštamumo, bet ir dėl sisteminių klaidų vartojant vaistus.

Farmakoterapija turi privalumų ir trūkumų. Vaistai yra potencialiai pavojingos medžiagos. Dažnai didesnį pavojų kelia ne vaistų cheminė sudėtis, o netinkamas jų vartojimas. Vis dėlto labai dažnai problemos priežastis yra pats vaistas.

Svarbiausios problemos vartojant vaistus

- Klaidinga ligos diagnozė.
- Netinkamai parinktas vaistas.
- Netinkamai parinkta vaisto dozė.
- Netinkamas vaistų vartojimas.
- Neužtikrinamas paciento saugumas.
- Galimos kitokios klaidos.

Su vaistais susijusios problemos, kad ir kokios būtų, daugiausia yra nulemtos žmogiškojo faktoriaus.

Gydymo vaistais pavojai

- Neprognuota paciento elgsena, kurios negalima numatyti.
- Kognityvinių funkcijų sutrikimai (sudėtinga atsiminti vaisto pavadinimą, dozę, vartojimo dažnį ir kt.).
- Klaida, kurią galima apibūdinti kaip neplanuotą veiksmą, kai kas nors nepadaro (praleidžiamas gydymo etapas) arba padaro netinkamai (atliekamas klaidingas veiksmas arba veiksmai, kurie neleidžia pasiekti laukiamų rezultatų).

Klaidas galima suskirstyti į:

- *aktyvias*, kurios kyla pirminio lygio sveikatos priežiūros įstaigose dirbantiems darbuotojams ir kurių poveikį galima pastebėti beveik iš karto;
- *latentines*, kurios paprastai yra nekontroliuojamos, t. y. darbo taktika, įrenginiai, priežiūra, gydymo sprendimai ir organizaciniai trukdžiai. Latentinių klaidų dažnai išsivelia kompiuterių programose, rutiniuose procesuose, pasenusioje informacijoje, organizacijos struktūroje arba valdyme. Šios klaidos gali būti sunkiai nustatomos ir dėl to labai pavojingos, nes gali likti nepastebėtos pradedant darbą arba tiriant nelaimingo įvykio priežastis.

Cohenas C. A. išskiria šias pagrindines su vaistais susijusių klaidų priežastis:

- *komunikacines* – neaiški vaistus skiriančio žmogaus rašysena, dviprasmiškai suprantamas recepto turinys, supainioti vaistų pavadinimai, rašant ar skaitant praleistos vaisto dozės dešimtosios dalys bei klaidingas skaičių vertimas iš metrinės į vaistinėje vartojamą dozavimo sistemą;
- *vaistų platinimo kokybės* – panašiai supakuoti arba ženklinti tablečių indeliai ar medicininės adatos; nereikalingi čekiai ar patvirtinimai; nepakankamai paruoštas personalas;
- *vaisto dozės* – neteisingai parinkta vaisto dozė, ypač rašant receptus vaikams bei skiriant į veną švirkščiamus vaistus;
- *su vaistais susijusios įrangos problemos* – pakuotės, neleidžiančios aiškiai matyti ar perskaityti informacijos apie vaistą, automatiškai vaistus išduodančių įrenginių programavimo klaidos;
- *receptų rašymo* – neteisingi paciento duomenys arba supainioti su kito paciento duomenimis, klaidingas vaisto vartojimo būdas;
- *nepakankamo paciento informavimo* – neišsiaiškinama, ar pacientas supranta skirto vaisto indikaciją, vartojimą, ar žino pagrindines nepageidaujamas reakcijas į vaistą, arba pacientas nepaskatinamas klausti.

Kiekvieno vaisto farmakologinio veikimo bei galimų pavojų esmę sudaro ne tik jo cheminė struktūra, bet ir vartojimas. Ši pusiausvyra ypač svarbi kuriant naujus vaistus, kuriems keliami aukšti saugumo ir veiksmingumo reikalavimai. Todėl labai svarbu suvokti galimą žalą, su vaistais susijusias problemas, atsirandančias dėl netaisyklingo jų vartojimo.

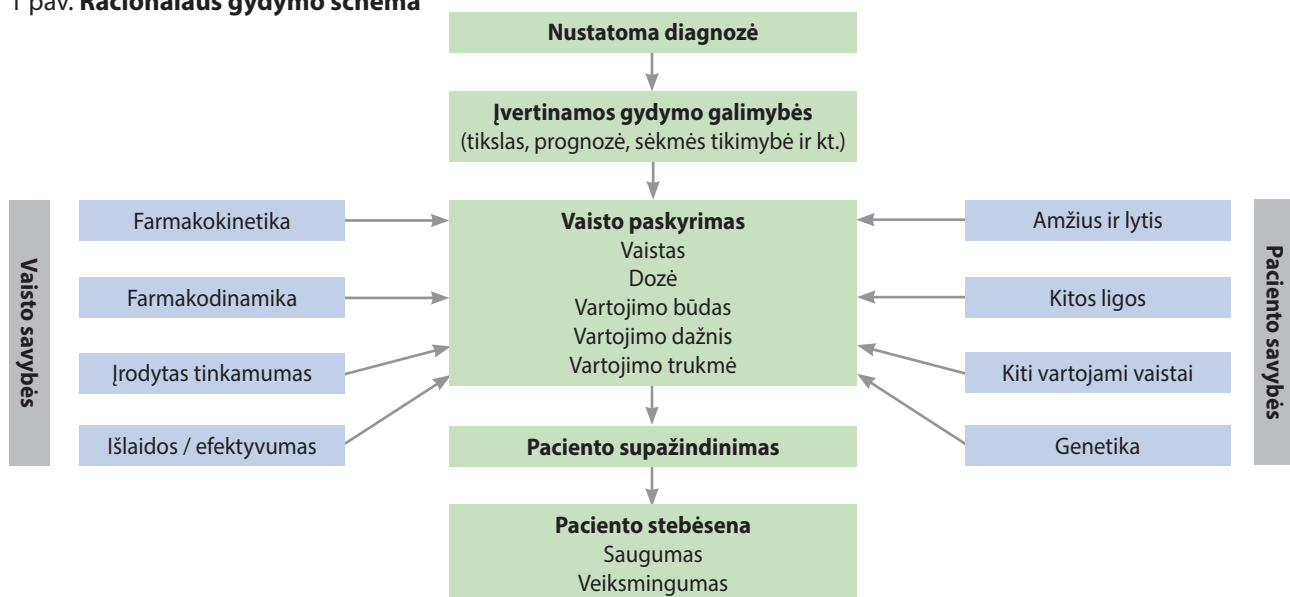
Racionalus vaistų vartojimas

Vaistų vartojimo problema iškelta dar 1985 metais PSO konferencijoje Kenijoje, Nairobyje. Pagal PSO rekomendacijas, norint išvengti nepageidaujamų reakcijų į vaistą, būtina laikytis šių pagrindinių racionalaus vaistų vartojimo principų: pasirinkti tinkamus vaistus ir jų dozę; skiriant vaistus, pacientui suteikti konsultacijas, pateikti su vaistu ir su gydymu susijusių būtiniausių informaciją ir tinkamai pacientus stebėti užtikrinant jų saugumą. Siekiant, kad gydymas būtų racionalus, patariama laikytis 1 paveikslėlyje pateiktų rekomendacijų.

Racionalaus vaistų vartojimo esmė

- Gauti maksimalų ligos gydymo efektą.
- Užtikrinti maksimalų pacientų saugumą.
- Kuo efektyviau išnaudoti sveikatos priežiūros įstaigos lėšas ir paciento lėšas.
- Gerbti paciento pasirinkimą.

1 pav. Racionalaus gydymo schema



Racionalus vaistų vartojimas prasideda nuo diagnozės nustatymo:

- diagnozė turi būti kuo tikslesnė;
- nustatytas ligos sunkumas (laipsnis, stadija ir kt.);
- nustatytos ligos komplikacijos;
- nustatytos gretutinės ligos.

Žinant diagnozę, būtina nusistatyti realų gydymo tikslą. Tikslai gali būti įvairūs:

- išgydyti ligą;
- pašalinti simptomus ir pagerinti paciento savijautą, nepakenkus kitiems organams;
- tuo pačiu vaistu paveikti pagrindinę ir gretutinę ligas;
- ilgalaikė profilaktika, apsauganti nuo ligos;
- pakaitinis gydymas;
- gydymo trukmė, kol bus pasiektas tikslas.

Būtina įvertinti tikslo pasiekimo tikimybę. Visada reikia tinkamai įvertinti gydymo prognozę. Prognozės gali būti įvairios:

- pacientas pasveiks;
- paciento būklė pagerės, kokie galimi liekamieji simptomai;
- bus laikinas pagerėjimas, liga gali nuolat sunkėti, kiek tęsis pagerėjimas;
- liga palaipsniui progresuos;
- gydymo prognozė, vartojant skirtingus vaistus.

Nustačius diagnozę ir įvertinus gydymo galimybes, privaloma apsispręsti dėl tinkamiausio vaisto ar kelių vaistų pasirinkimo siekiant numatyto tikslo. Tam būtina įvertinti vaistų ir paciento savybes. Vaistų pasirinkimą būtina pradėti nuo indikacijos. Geriausiai vaistas tinka tada, kai indikacija yra įrodyta patikimais tyrimais ir įrašyta preparato charakteristikų santraukoje. Kartais vaistas gali būti vartojamas ne pagal preparato charakteristikų santraukoje nurodytas indikacijas, tačiau jo indikacija privalo būti mokslškai pagrįsta:

- patvirtinta mažesniais, bet patikimais tyrimais;
- remiantis vaistų grupės indikacijomis;
- ekspertų susitarimu ir įrašyta patikimų institucijų dokumentuose (pvz., tarptautinių arba nacionalinių draugijų rekomendacijose).

Pasirinkus pagal indikaciją tinkamą vaistą arba kelis vaistus, būtina įvertinti jų farmakodinamines ir farmakokinetines savybes:

- Koks vaisto poveikio būdas, kaip jis veikia ligos išsivystymo procesus?
- Kokius pageidaujamus poveikius jis sukels?
- Kada paciento būklė pradės gerėti?
- Kiek laiko išliks gydymo efektas baigus vartoti vaistą?
- Kokių nepageidaujamų reakcijų galime tikėtis?
- Koks vartojimo būdas galimas?
- Kaip dažnai reikia vartoti vaistą?
- Kuris vaistas tinkamesnis inksto arba kepenų nepakankamumo atveju?

Kitas žingsnis yra įvertinti gydymo sąnaudas. Ne visada gydymas mažiau kainuojančiu vaistu yra pigesnis nei brangesniu vaistu, nes yra įvairių veiksnių, darančių įtaką bendroms gydymo sąnaudoms, todėl būtina įvertinti:

- dviejų vienodai efektyvių vaistų kainą;
- gydymo skirtingais vaistais išlaidas (poveikio monitoravimas, nepageidaujamų reakcijų stebėjimas ir gydymas, vartojimo dažnis ir kt.);
- netiesiogines sąnaudas (pakartotiniai apsilankymai gydymo įstaigose, gydymo nesėkmės padarinių gydymas bei rehabilitacija ir kt.).

Įvertinus pasirinktų vaistų savybes, reikia įvertinti paciento savybių visumos ir pasirinkto vaisto savybių santykį:

- Ar amžius, lytis, rasė, genetinės ypatybės neturi įtakos vaisto farmakokinetikai bei farmakodinamikai ir kartu vaistų dozavimui?
- Ar paciento ligos (pvz., inkstų, kepenų, širdies nepakankamumas) neturi įtakos vaisto vartojimui ir dozavimui?
- Ar galime tikėtis reikšmingų sąveikų su paciento jau vartojamais vaistais?
- Ar nėra kontraindikacijų?

Galiausiai viską apibendrinus, reikia įvertinti vaisto naudos ir rizikos santykį. Atvejai, kada vartojamo vaisto žala gali būti didesnė nei nauda:

- nėra indikacijos;
- yra kontraindikacija;
- per didelė vaisto dozė;
- per maža vaisto dozė;
- didelis pavojus, kad pasunkės gretutinė liga;
- pasireiškė reikšminga NRV, kuri yra nevaldoma arba valdoma blogai.

Nusprendus, kad vaistas yra tinkamas ir jo vartojimo nauda yra didesnė nei galima žala, reikia numatyti, kaip monitoruosime vaisto poveikį, sudaryti planą:

- kaip stebėsime vaisto veiksmingumą, kiek laiko lauksime veiksmingumo;
- ką ir kada stebėsime, siekdami išsaugoti paciento saugumą.

Tinkamiausio gydymo vaistais pasirinkimą reikia užbaigti paciento informavimu. Pacientą būtina supažindinti su tyrimo tikslu, galimais gydymo rezultatais, gydymui skiriamų vaistų savybėmis, vartojimo būdu, galimomis NRV. Gydymo tikslo, vaistų savybių bei realios prognozės žinojimas gerina vaistų vartojimą ir pacientų saugumą bei pacientų ir sveikatos priežiūros darbuotojų tarpusavio santykius.

Dažniausios neracionalaus vaistų vartojimo išraiškos

- Polifarmacija.
- Pavojingos arba dažnos vaistų sąveikos.
- Nepastebėtos ir nevaldomos NRV.
- Blogas vaistų poveikio monitoravimas.
- Netinkamai parinkti vaistai ir (arba) jų dozės sergant inkstų ir kepenų nepakankamumu.
- Neekonomiškas vaistų vartojimas.

Polifarmacijos klasifikacija

Dar 2000 m. Veehofas L. J. G. su bendraautorais paskelbė vieną pirmųjų polifarmacijos klasifikacijų, kuri atrodė taip:

- mažoji – 2–3 vaistai;
- vidutinė – 4–5 vaistai;
- didžioji – daugiau kaip 5 vaistai.

Dauguma autorių nurodė, kad reikšminga polifarmacija yra tada, kai pacientas vartoja 5 ir daugiau vaistų vienu metu. Tokių pacientų pastaruoju metu daugėja. JAV, įvertinus vyresnių nei 65 m. pacientų vartojamų vaistų kiekį, nustatyta, kad daugiau nei 5 vaistus vartoja daugiau kaip pusė senyvo amžiaus pacientų ir tokių žmonių per 5 metus padaugėjo apie 14 procentų.

Polifarmacijos rizikos veiksniai

- Poliligotumas.
- Senyvas amžius.
- Gyvenimas slaugos įstaigoje.
- Skirtingų specialistų konsultavimas.
- Šeimos gydytojų dažnas keitimas.

- Automatinis receptų pratęsimas.
- Nekokybiška medicininė dokumentacija.
- Savigyda.
- Reklama.
- Netinkamų vaistų vartojimas.
- Sudėtinių vaistų vartojimas.

Poliligotumas – tai tokia būseną, kai pacientai serga keliomis ligomis, joms gydyti reikia kelių skirtingų grupių vaistų. Tai ypač būdinga senyvo amžiaus žmonėms ir slaugos įstaigų pacientams. Polifarmacijos pavojų labai didina įvairių specialybių gydytojų konsultacijos. Kiekvienas konsultantas dažnai paskiria vaistą arba kelis vaistus savo srities ligoms gydyti. Bendras kelių specialistų paskirtų vaistų kiekis gali būti labai didelis. Tokiu atveju reikėtų pasitarti su gydančiu gydytoju arba šeimos gydytoju, kaip racionalizuoti gydymą, kad būtų išvengta pavojingos polifarmacijos.

Pavojingas ir automatinis receptų pratęsimas. Taip vartojamų vaistų sąrašė gali išlikti vaistų, kurių jau seniai vartoti nereikia. Gydytojas turi nuolat patikrinti paciento vartojamus vaistus ir jų vartojimo būtinumą. Panašų efektą gali sukelti ir netvarkinga medicininė dokumentacija, kai joje neįrašomi visi paskirti vaistai, todėl kitas gydytojas nežinodamas, ką vartoja pacientas, gali paskirti vaistų, kuriuos pacientas jau vartoja. Polifarmacijos atsiradimui svarbi savigyda, kai pacientai patys arba pasitarę su kaimynais, giminaičiais arba draugais gydo kiekvieną menkiausią negalavimą ar simptomą. Savigydą labai skatina vaistų reklama, kurios gausu su sveikata susijusiose televizijos laidose, per radiją, internete ir kitur. Reklamos paveikti pacientai įsigyja įvairių vaistų, kurių net nereikia, o jų vartojimas didina NRV pavojų. Pastebėta, kad sudėtiniai vaistai gerina vaistų vartojimą ir įvairių ligų (pvz., hipertenzijos) gydymo efektyvumą, tačiau jie taip pat didina polifarmacijos pavojų, todėl kiekvienu atveju skiriant sudėtinius vaistus būtina įsitikinti, kad vaisto sudėtyje esančios kelios veikliosios medžiagos tikrai yra reikalingos. Dažnas atvejis yra sudėtinių vaistų, kurių sudėtyje yra paracetamolio, dekongestanto ir kosulį slopinančio vaisto, skyrimas karščiuojančiam, bet nesloguojančiam ir nekossinčiam pacientui. Tokiu atveju reikalingas vien paracetamolis, o kiti vaistai tik padidina NRV ir vaistų sąveikų pavojų.

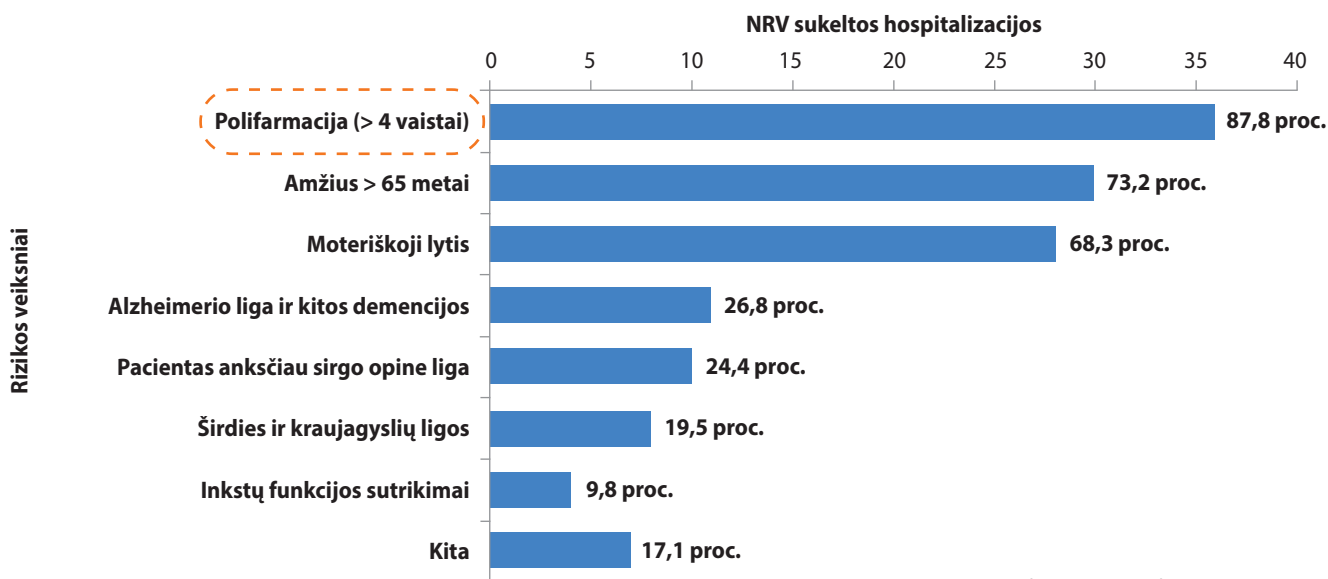
Polifarmacijos žala

- Didelės išlaidos.
- Netinkamas vaistų vartojimas.
- Vaistų sąveikos.
- Dažnesnės NRV.
- Pažintinės funkcijos blogėjimas.
- Griuvimai.
- Šlapimo nelaikymas.
- Mitybos sutrikimai.
- Sveikatos sistemos perkrovimas.

Dėl polifarmacijos didėja pacientų išlaidos. Pacientai išleidžia daugiau pinigų įsigydami vaistus, o sveikatos priežiūros institucijos išleidžia daugiau pinigų tiek kompensuodamos vaistus, tiek gydamos pacientus ligoninėse dėl NRV. Daug įvairių vaistų vartojantys pacientai dažnai pamiršta juos išgerti, vaistus vartoja netinkamai, daro daug vartojimo klaidų arba sąmoningai savo nuožiūra nereguliariai vartoja kai kuriuos vaistus ir taip blogina gydymo rezultatus. Dažniausia polifarmacijos pasekmė – dažnesnės NRV. Vartojant kelis vaistus gali pasireikšti kiekvieno vaisto sukeliamos NRV, maža to, dėl dažnų vaistų sąveikų jos padažnėja, būna stipresnės, o kartais labai pavojingos. Vartojant vienu metu 5–9 vaistus, jų sąveikos pavojus padidėja 50 proc., vartojant 20 arba daugiau vaistų – 100 proc. Lietuvoje atlikto tyrimo metu paaiškėjo, kad 87,8 proc. dėl NRV hospitalizuotų pacientų vartojo daugiau kaip 4 vaistus (2 pav.). Tai buvo svarbiausias hospitalizacijos dėl NRV rizikos veiksnys.

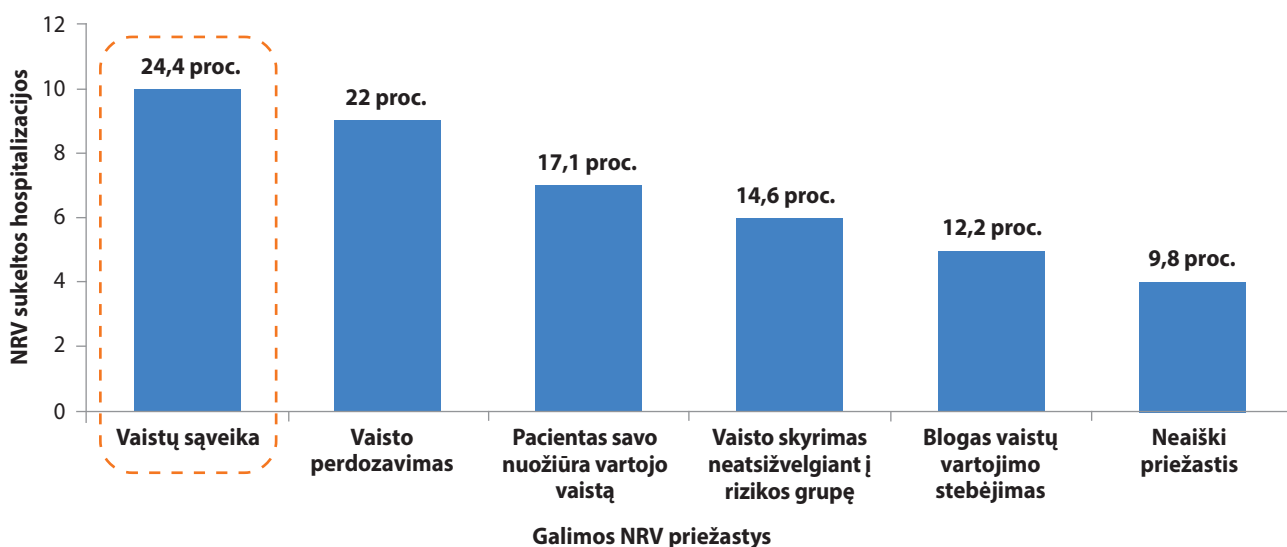
Tame pačiame tyrime buvo nustatyta, kad hospitalizacijų dėl NRV pagrindinė priežastis buvo vaistų sąveikos. 24,4 proc. pacientų NRV, dėl kurių reikėjo gydytis ligoninėje, priežastis buvo vaistų sąveikos (3 pav.).

2 pav. Pacientų, hospitalizuotų dėl NRV, rizikos veiksniai, didinantys NRV pasireiškimą



J. Stankūnaitė, G. Gumbrevičius 2014 m.

3 pav. NRV, sukėlusių hospitalizacijas, pasireiškimą skatinančios priežastys



J. Stankūnaitė, G. Gumbrevičius 2014 m.

Šiame tyrime paaiškėjo, kad tik 9,8 proc. hospitalizacijų dėl NRV priežastis yra neaiški. Visos kitos buvo dėl neracionalaus vaistų vartojimo (3 pav.):

- paskirta per didelė individuali dozė;
- savigyda, kai pacientai patys nusprendė vartoti vaistus arba savo nuožiūra keitė jų vartojimą;
- vaistų skyrimas neatsižvelgiant į tai, kad pacientai priklauso rizikos grupei (senyvo amžiaus žmonės, pacientai, sergantys inkstų arba kepenų nepakankamumu, ir kt.);
- blogas vaistų poveikio monitoravimas (pvz., per retas krešėjimo rodmenų stebėjimas vartojant varfariną).

NRV rūšys

A tipas. Priklauso nuo dozės ir vaistų sąveikos.

B tipas. Nepriklauso nuo dozės, priklauso nuo individualaus jautrumo.

C tipas. Atsiranda ilgai vartojant vaistą.

D tipas. Vėlyvos reakcijos.

E tipas. Nutraukimo reakcijos.

F tipas. Vaisto neveiksmingumas.

Lengviausiai valdomas yra A tipas. Pasirinkus tinkamą vaistų dozę ir išvengus pavojingų vaistų sąveikų, galime šių NRV išvengti. Geras vaistų sąveikų išmanymas ir prognozavimas čia yra labai svarbūs.

Vaistų sąveikos klasifikacijos

Vaistų sąveikos rūšys pagal sąveikos „dalyvius“:

- vaistas ir vaistas;
- vaistas ir maistas;
- vaistas ir liga.

Vaistų sąveikos klasifikacija pagal atsiradimo būdą:

- farmacinės;
- farmakokinetinės;
- farmakodinaminės.

Be to, sąveikos gali būti sinerginės ir antagonistinės. Tiek sinerginės, tiek antagonistinės vaistų sąveikos gali būti ir pageidaujamos (palankios), ir nepageidaujamos (nepalankios).

Farmacinės sąveikos

Farmacinės sąveikos – tai cheminis arba fizinis vaistų nesuderinamumas, vykstantis prieš vaistui patenkant į žmogaus organizmą. Priklausomai nuo to, kur ir kaip jos įvyksta, šias sąveikas galima suskirstyti į kelias grupes:

- dviejų vaistų sąveika tame pačiame infuziniame skystyje (pvz., linezolido negalima vartoti kartu su ceftriaksonu);
- sąveika su pakuotės medžiaga;
- vaisto sąveika su oru;
- vaisto sąveika su infuziniu tirpalu (pvz., praskiestą meropenemą būtina suvartoti per vieną valandą, piperacilino / tazabaktamo negalima skiesti Ringerio laktato tirpalu);
- vaisto sąveika su drėgme;
- vaisto sąveika su šviesa – šviesai jautrūs vaistai;
- vaisto sąveika su aplinkos temperatūra (pvz., neatidarytą „Lantus“ pakuotę reikia laikyti šaldytuve (2–8 °C), atidarytą švirkštinį laikyti ne ilgiau kaip 4 savaites ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje).

Farmakokinetinės vaistų sąveikos

Tai tokia vaistų sąveikos rūšis, kurios metu dėl pakitusios farmakokinetikos (rezorbcijos, pasiskirstymo, metabolizmo arba šalinimo) pakinta vaisto koncentracija kraujyje ir kartu pasikeičia vaisto poveikis. Jeigu vaisto koncentracija kraujyje padidėja, poveikis sustiprėja, jeigu koncentracija sumažėja – susilpnėja.

Farmakokinetinių vaistų sąveikų rūšys:

- absorbcijos sąveikos;
- nešiklių ir pasiskirstymo sąveikos;
- metabolizmo sąveikos;
- šalinimo sąveikos.

Absorbcijos, pasiskirstymo ir šalinimo sąveikų atveju labai svarbūs nešikliai, kurie dalyvauja šiuose farmakokinetikos procesuose. Svarbiausi vaistų nešikliai yra šie:

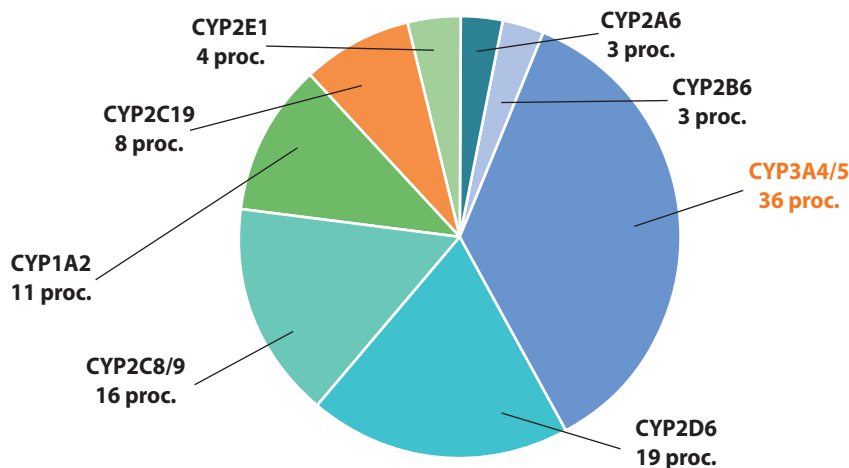
- P-glikoproteinas (P-gp);
- organinis anijonų pernašos polipeptidas (OATP);
- organinis katijonų nešiklis 2 (OCT2).

Ypač svarbus yra P-gp. Jis dalyvauja daugelyje labai reikšmingų procesų: veikia vaistų absorbciją ir bioprieinamumą, dalyvauja vaistų šalinime per inkstus, perneša vaistus į tulžį ir taip skatina jų pašalinimą, dalyvauja vaistų pernašoje, jiems skverbiantis per organizmo barjerus (pvz., kraujo ir smegenų barjerą). Užblokovavus šio nešiklio poveikį, vaistų koncentracija gali reikšmingai pasikeisti. Pvz., P-gp blokatoriai (verapamilis, amjodaronas, ketokonazolas ir kt.) gali padidinti dabigatrano koncentraciją. Vaistai, kurie stipriai blokuoja P-gp, pateikti 1 lentelėje.

1 lentelė. **Stiprūs ir vidutinio stiprumo P-gp inhibitoriai**

Vaistų grupės	Vaistai
Vaistai nuo aritmijų	Amjodaronas
Makrolidų grupės antibiotikai	Klaritromicinas, eritromicinas
Kalcio kanalų blokatoriai	Verapamilis, diltiazemas
Protonų siurblio inhibitoriai (PSI)	Omeprazolas, lansoprazolas ir kt.
Antiretrovirusiniai (vaistai nuo ŽIV)	Nelfinaviras, ritonaviras, sakvinaviras
Selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI)	Sertralinas, paroksetinas
Kiti antidepresantai	Duloksetinas
Azolų grupės vaistai nuo grybelio	Itrakonazolas, flukonazolas
Imunosupresantai	Ciklosporinas

4 pav. **Citochromo P450 (CYP) fermentų indėlis metabolizuojant vaistus**



Dažniausiai farmakodinaminės sąveikos pasireiškia dėl pakitusio metabolizmo. Dėl pakitusio metabolizmo gali pasikeisti vaistų pusinės eliminacijos laikas ($T_{1/2}$) ir plotas po kreive (AUC), vaistų bioprieinamumas arba aktyvių metabolitų susidarymas. Viso to pasekmė būna pasikeitusi vaisto koncentracija kraujyje ir kartu vaisto poveikis. Dauguma tokių sąveikų įvyksta pirmoje metabolizmo fazėje dalyvaujant citochromo P450 (CYP) fermentams. Iš viso yra daugiau kaip 50 CYP450 fermentų. 6 fermentai (CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2D6) metabolizuoja apie 90 proc. vaistų, o CYP3A4 ir CYP2D6 fermentai metabolizuoja pusę vaistų, turinčių pirmąją metabolizmo fazę (4 pav.). Būtent šie fermentai sukelia daugiausia farmakokinetinių vaistų sąveikų dėl pakitusio metabolizmo.

Vaistai gali būti CYP450 fermentų substratais (tai yra juos metabolizuoja CYP450 fermentas arba keli fermentai), blokatoriais arba aktyvatoriais. Jeigu vaistai neturi pirmosios metabolizmo fazės, CYP450 fermentai įtakos šių vaistų metabolizmui neturi.

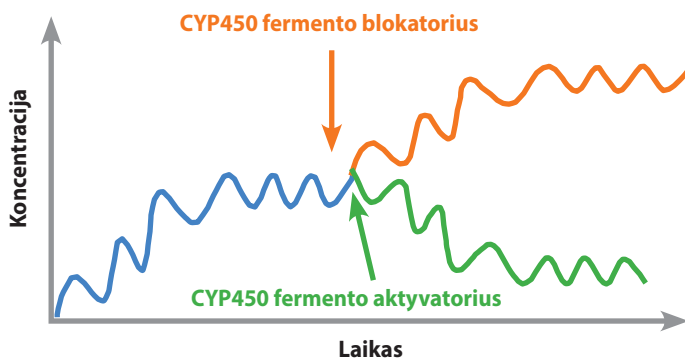
Kadangi CYP3A4 fermentas metabolizuoja trečdalį visų vaistų, verta įsidėmėti vaistų grupes ir vaistus, kurie yra vidutinio stiprumo arba stiprūs šio fermento blokatoriai:

- vaistai nuo grybelio (ketokonazolas, itrakonazolas, flukonazolas, terbinafinas);
- antiretrovirusiniai vaistai (ritonaviras ir kt.);
- fluorochinolonų ir makrolidų grupės antibiotikai (ciprofloksacinas, klaritromicinas ir kt.);
- kalcio kanalų blokatoriai (verapamilis, diltiazemas);
- selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (fluoksetinas, sertralinas);
- protonų siurblio inhibitoriai (omeprazolas);
- amjodaronas;
- statinai (atorvastatinas);
- kiti vaistai.

Vartojant vaistus, kurie yra CYP450 fermentų substratai, kartu su kitais vaistais, kurie yra šio fermento blokatoriai, vaisto koncentracija ir poveikis gali reikšmingai pasikeisti – jis gali susilpnėti arba sustiprėti. Pradėjus

vaistus vartoti, jų koncentracija kraujyje palaipsniui didėja ir po 4,5 pusinės eliminacijos laiko ($T_{1/2}$) nusistovi pusiausvyrinė koncentracija (angl. *steady-state*) ir vaisto koncentracija daugiau nedi-
dėja. Pradėjus kartu vartoti kitus vaistus, kurie yra CYP450 fermentų blokatoriai, vaisto substrato metabolizmas sulėtėja, todėl pailgėja pusinės eliminacijos laikas ($T_{1/2}$) ir po 4,5 naujo pusinės eliminacijos laiko nusistovi didesnė pusiausvyrinė koncentracija, kuri gali tapti didesnė nei terapinė (5 pav.). Tokiu atveju padaugėja NRV, jos būna stipresnės (5 pav.). Vartojant CYP450 fermentų aktyvatorius, procesas yra atvirkštinis – greitėja metabolizmas, trumpėja pusinės eliminacijos laikas, mažėja koncentracija, silpnėja vaisto poveikis.

5 pav. **Vaistų koncentracijos kitimas pradėjus vartoti kartu su CYP450 fermentų blokatoriais arba aktyvatoriais**



Farmakokinetinės sąveikos pavyzdys (klinikinis atvejis)

75 m. moteris vartojo 5 mg x1 varfarino. Protrombino aktyvumas (TNS) – 2,4. Pacientė ėmė skųstis pilvo skausmu. Atlikta gastroskopija, diagnozuotas erozinis gastritas. Papildomai skirta omeprazolo 40 mg vieną kartą per dieną.

Po 2 dienų TNS padidėjo iki 3,3. Sumažinta varfarino dozė iki 3 mg per dieną.

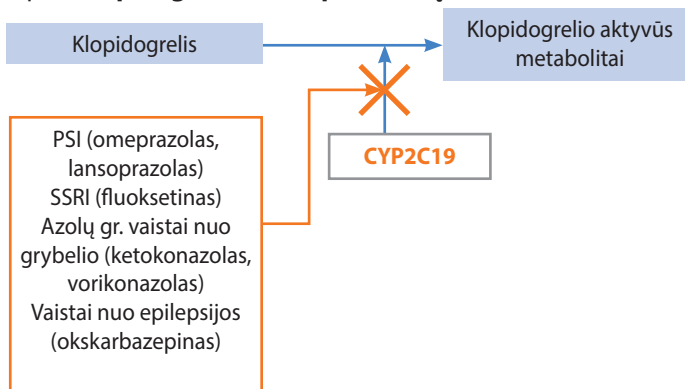
Dar po 2 dienų TNS padidėjo iki 4,5. Varfarino vartojimas nutrauktas.

Varfarino perdozavimo priežastis

Varfarinas yra CYP3A4 substratas, omeprazolas – CYP3A4 fermento blokatorius. Dėl vaistų sąveikos sulėtėjo varfarino metabolizmas, pailgėjo pusinės eliminacijos laikas ir padidėjo koncentracija kraujyje, varfarino poveikis pasidaro per stiprus.

Dar viena sąveikų rūšis – sąveika, dėl kurios nesusidaro arba susidaro mažiau aktyvių metabolitų ir todėl vaistai veikia silpniau arba yra net visai neefektyvūs. Geras tokios sąveikos pavyzdys yra klopidogrelis ir omeprazolo sąveika (6 pav.). Pats klopidogrelis yra neefektyvus. Patekęs į organizmą veikiant CYP2C19 klopidogrelis yra metabolizuojamas, dėl to susidaro efektyvūs metabolitai ir pasireiškia trombocitų agregaciją slopinantis poveikis. CYP2C19 fermento blokatoriai gali reikšmingai susilpninti klopidogrelis poveikį. Tyrimais nustatyta, kad klopidogrelį vartojant kartu su omeprazolu, klopidogrelis poveikis susilpnėja, todėl miokardo infarkto pasikartojimo rizika padidėja 40 proc., insulto – 48 proc., nestabiliosios krūtinės anginos – 70 proc.

6 pav. **Klopidogrelis ir omeprazolo sąveika**



Vaistai dažniausiai yra šalinami per inkstus ir kepenis. Vaistai šalinami per inkstus vykstant glomerulų filtracijai ir tubulinei reabsorbcijai. Vykstant tubulinei sekrecijai dažnai dalyvauja nešikliai, pvz., P-gp. Dėl vaistų sąveikos užblokavus šį nešiklį, vaistų šalinimas gali reikšmingai pablogėti, todėl gali labai padidėti vaistų koncentracija kraujyje. pH turi įtakos reabsorbcijai ir sekrecijai. Kai kurie vaistai gali pakeisti pH, labai pabloginti vaistų šalinimą ir taip padidinti vaistų koncentraciją kraujyje. Šalinimas per kepenis dažnai vyksta dalyvaujant nešikliams.

Farmakodinaminės vaistų sąveikos

Farmakodinaminė sąveika yra tokia vaistų sąveikos rūšis, kurios metu nepakitęs vaistų koncentracijai kraujyje pakinta vaistų poveikis.

7 pav. **Farmakodinaminė tiesioginė sąveika**

Doksazosinas

- Blokuoja alfa adrenoreceptorius

Amitriptilinas

- Blokuoja serotonino ir noradrenalino reabsorbiciją
- Blokuoja alfa adrenoreceptorius
- Blokuoja M cholinoreceptorius
- Blokuoja centrinius H₁ receptorius

SĄVEIKA

Didėja hipotenzijos ir ortostatinės hipotenzijos pavojus

8 pav. **Farmakodinaminė netiesioginė sąveika**

Ramiprilis

AKF inhibitorius

Furozemidas

Kilpinis diuretikas

SĄVEIKA
Hipotenzinio poveikio stiprėjimas

Farmakodinaminių sąveikų rūšys

- Tiesioginė sąveika.
Poveikis pakinta dėl tokiu pačiu būdu veikiančių vaistų (7 pav.).
- Netiesioginė sąveika.
Poveikis pakinta dėl skirtingu būdu veikiančių vaistų (8 pav.).

Doksazosinas yra alfa adrenoblokatorius, dėl tokio poveikio mažėja arterinis kraujo spaudimas. Amitriptilinas yra triciklis antidepresantas, jo nepageidaujamas poveikis yra alfa adrenoreceptorių blokavimas. Vartojant šiuos du vaistus kartu, alfa adrenoreceptoriai blokuojami stipriau, todėl pasireiškia tiesioginė farmakodinaminė sąveika – hipotenzijos ir ypač ortostatinės hipotenzijos pavojus labai padidėja.

Ramiprilis yra angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitorius, furozemidas – kilpinis diuretikas. Abu veikia skirtingais būdais, tačiau juos vartojant kartu pasireiškia netiesioginė farmakodinaminė sąveika – stiprėja hipotenzinis poveikis.

Vaistų sąveikos pagal reikšmingumą

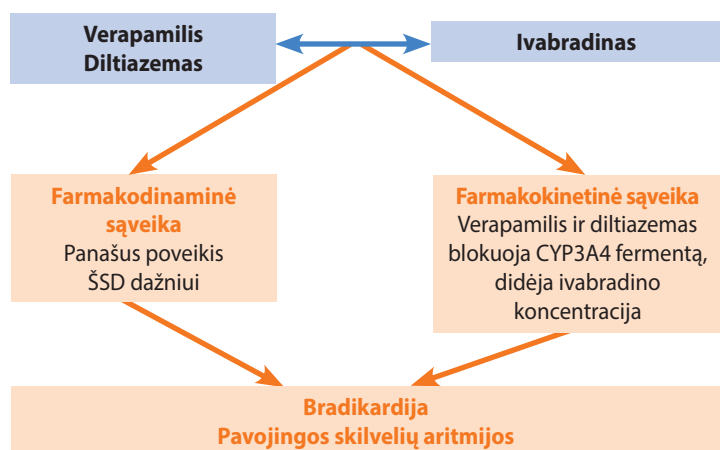
- Silpnos sąveikos.
- Vidutinio stiprumo sąveikos.
- Stiprios sąveikos.
- Kontraindikuotinos sąveikos.

Silpnomis vadinamos tokios sąveikos, kurios nesukelia reikšmingų vaistų poveikio pakitimų. Vidutinės ir stiprios sąveikos sukelia reikšmingų vaisto poveikio pakitimų. Skiriant du ar kelis vaistus, kurie gali sukelti vidutinio stiprumo arba stiprias sąveikas, būtina labai atidžiai stebėti dėl galimų NRV. Kartais vaistų sąveikos būna labai pavojingos, o jų pasireiškimo tikimybė yra didelė, tokiu atveju jos gali būti net kontraindikuotinos. Ypač pavojingi vaistų deriniai, kai du kartu vartojami vaistai tuo pačiu metu sukelia stiprią ir farmakokinetinę, ir farmakodinaminę sąveikas (9–12 pav.).

Verapamilis, diltiazemas ir ivabradinas retina širdies susitraukimo dažnį (ŠSD). Vartojant verapamilį arba diltiazemą kartu su ivabradinu pasireiškia farmakodinaminė sąveika – didėja bradikardijos pasireiškimo pavojus. Maža to, verapamilis ir diltiazemas yra stiprūs CYP3A4 fermento blokatoriai, o indapamidas yra šio fermento substratas, todėl, užblokavus CYP3A4 fermentą, indapamido koncentracija reikšmingai padidėja, o bradikardijos pavojus padidėja dar labiau. Be to, dar gali kilti gyvybei pavojingos skilvelių aritmijos (9 pav.).

Panašus amjodarono ir ivabradino sąveikos, kuri taip pat yra kontraindikuotina, mechanizmas (10 pav.).

9 pav. **Kontraindikuotina verapamilio arba diltiazemo sąveika su ivabradinu**



Labai pavojingos yra vaistų sąveikos, kai vienu metu vartojami vaistai, elektrokardiogramoje ilginantys QTc intervalą, jie gali sukelti polimorfinę skilvelių paroksizminę tachikardiją (pranc. *torsades de pointes*). Dėl tokių sąveikų didėja pacientų staigių mirčių pavojus. Dar didesnis pavojus kyla, kai tuo pačiu metu, be farmakodinaminės sąveikos, kartu pasireiškia ir farmakokinetinė sąveika, todėl padidėja vaistų koncentracija kraujyje, o kartu padidėja ir staigių mirčių pavojus (11 pav.). Tokios sąveikos dažnai būna kontraindikuotinos.

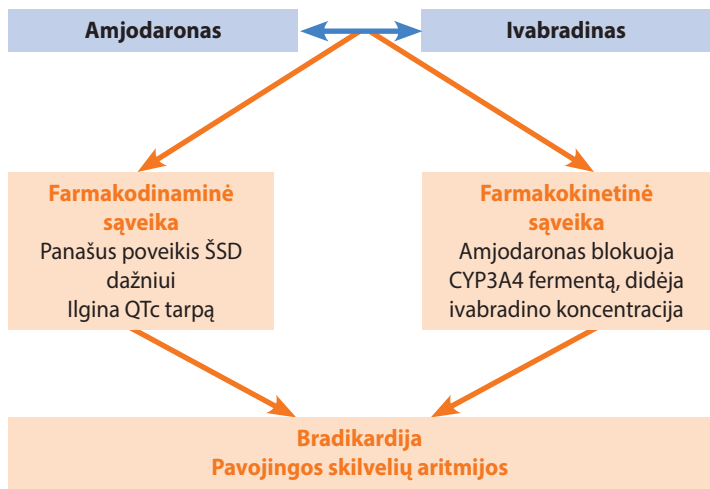
Kartu vartoti du vaistus, ilginančius QTc tarpą, visada yra pavojinga, todėl būtina atidžiai stebėti pacientų elektrokardiogramas ir stengtis pašalinti rizikos veiksnius (hipokalemija, hipomagnezemija, miokardo išemija). Taip pat tokiu atveju rekomenduojama skirti mažiausią veiksmingą vaistų dozę.

Vaistų, galinčių ilginti QTc tarpą ir sukelti *torsades de pointes*, grupės ir svarbesni vaistai:

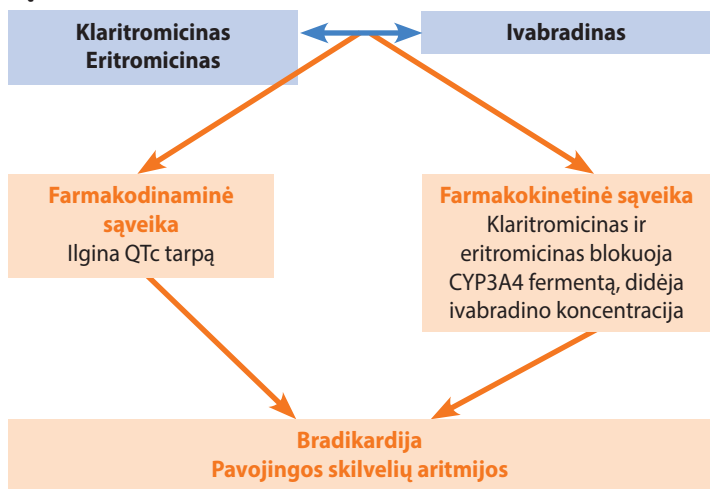
- IA ir III (IC) grupės vaistai nuo aritmijų;
- makrolidų ir chinolonų grupės antibiotikai (eritromicinas, klaritromicinas, moksifloksacinas, levofloksacinas ir kt.);
- vaistai nuo psichozės (neuroleptikai) (haloperidolis, droperidolis, klozepinas, olanzapinas, tiapridas, risperidonas ir kt.);
- antidepresantai (amitriptilinas, nortriptilinas, citalopramas, mirtazapinas ir kt.);
- vaistai nuo grybelio (ketokonazolas, itrakonazolas, flukonazolas);
- histamino H₁ receptorių blokatoriai (astemizolas, terfenadinas, difenhidraminas, hidroksizinas ir kt.);
- prokinetikai ir antiemetikai (cisapridas, granisetronas ir kt.);
- kiti (litis, fentanilis, halotanas, ivabradinas, ranolazinas ir kt.).

Dar viena pavojinga dvipusė sąveika (farmakodinaminė ir farmakokinetinė) gali pasireikšti kartu vartojant verapamilį ir digoksiną. Jie abu sukelia panašų farmakodinaminį poveikį, be to, verapamilis padidina digoksino koncentraciją kraujyje, bet šiuo atveju digoksino koncentracija kraujyje padidėja ne dėl metabolizmo sulėtėjimo blokuojant CYP450 fermentus, o verapamiliui užblokavus P-gp ir taip sulėtinus digoksino šalinimą per inkstus (12 pav.).

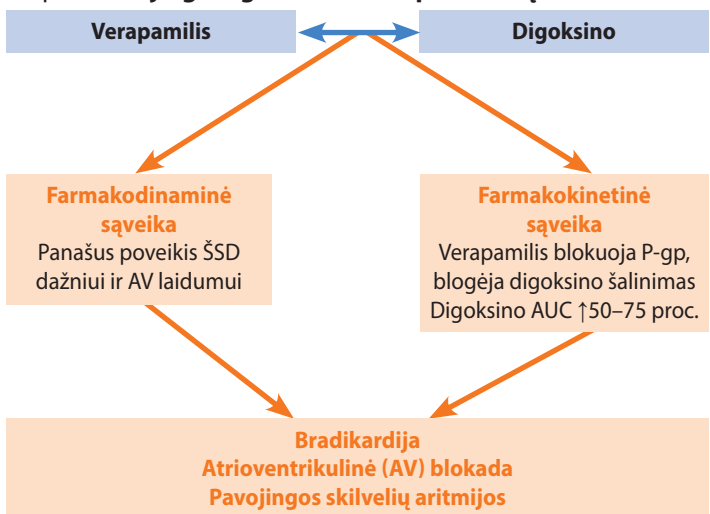
10 pav. Kontraindikuotina amjodarono sąveika su ivabradinu



11 pav. Kontraindikuotina klaritromicino arba eritromicino sąveika su ivabradinu

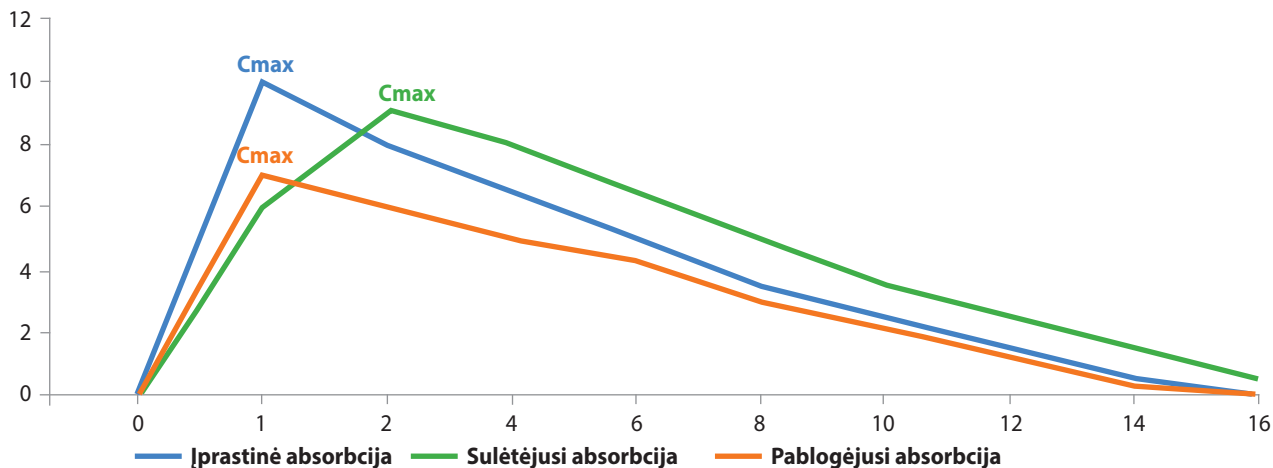


12 pav. Pavojinga digoksino ir verapamilio sąveika



Kalbant apie vaistų sąveikas dažniausiai galvojama apie sąveikas vaistas ir vaistas ir pamirštama, kad vaistai gali sąveikauti su maistu. Be to, vaistų poveikį gali keisti ligos, tai yra pasireikšti sąveika vaistas ir liga. Sąveikos vaistas ir maistas bei vaistas ir liga taip pat gali būti farmakokinetinės ir farmakodinaminės.

13 pav. Farmakokinetikos pokyčiai dėl sąveikos vaistas ir maistas



Farmakokinetinės sąveikos vaistas ir maistas gali būti susijusios tiek su absorbcija, tiek ir su pakitusiu metabolizmu. Kartu su maistu vartojamas vaistas gali keisti vaistų absorbciją (13 pav.):

- ją bloginti (pvz., ezomeprazolo, levotiroksino, perindoprilio);
- ją gerinti (pvz., vartojant didelę dozę rivaroksabano);
- ją ilginti (pvz., dabigatraną).

Blogėjant vaisto absorbcijai, sumažėja didžiausia vaisto koncentracija kraujyje (C_{max}), gali pailgėti laikas, per kurį susidaro maksimali vaisto koncentracija (T_{max}), pablogėti bioprieinamumas ir sumažėti AUC. Jeigu šie pakitimai yra reikšmingi (ypač AUC), vaistų poveikis taip pat reikšmingai susilpnėja, o tai gali būti gydymo neefektyvumo priežastimi.

Pagerėjus vaisto absorbcijai, padidėja C_{max} , AUC, pagerėja bioprieinamumas ir vaistai veikia stipriau. Jeigu absorbcija lėtėja, vaisto C_{max} gali sumažėti, T_{max} pailgėti, bet bioprieinamumas ir AUC nepakinta, todėl ir vaistų poveikis reikšmingai nepakinta.

Maistas gali sukelti farmakokinetines vaistų sąveikas dėl pakitusio metabolizmo. Tokiu atveju maiste esančios aktyvios medžiagos slopina CYP450 fermentus metabolizuojančius vaistus ir sulėtėjus vaistų metabolizmui padidėja vaisto koncentracija kraujyje bei vaistų poveikis. Pvz., varfariną vartojant kartu su granatų sultimis vaisto galime perdozuoti, nes granatų sultyse esančios medžiagos slopina CYP450 2C9 ir 3A4 izofermentus, kurie metabolizuoja varfariną.

Įvairūs maisto produktai gali sukelti ir farmakodinamines vaistų sąveikas. Akivaizdus pavyzdys yra varfarino vartojimas su įvairiais maisto produktais, kurių sudėtyje yra vitamino K, pvz., brokoliais, briuseliniais kopūstais, žaliomis lapinėmis daržovėmis, petražolėmis, sojų pupelėmis, špinatais ir kt.

Sąveikos vaistas ir liga

Vaistas ir liga sąveikos taip pat gali būti farmakodinaminės ir farmakokinetinės. Dažniausios yra farmakokinetinės vaistų sąveikos sergant inkstų arba kepenų nepakankamumu, nes yra labai daug vaistų, kurių dozė reikia reikšmingai sumažinti, o kartais net draudžiama tokius vaistus vartoti, pvz., sergant IV ir V stadijos nepakankamumu, dabigatraną vartoti draudžiama.

Farmakokinetinių sąveikų vaistas ir liga pavyzdžiai

- Inkstų nepakankamumas ir digoksinas.
Ilgėja digoksino $T_{1/2}$, didėja koncentracija, didėja perdozavimo pavojus.
- Kepenų nepakankamumas ir valpro rūgšties dariniai.
Lėtėja metabolizmas ir blogėja šalinimas, didėja valpro rūgšties koncentracija.

Farmakodinaminių sąveikų vaistas ir liga pavyzdžiai

- Hipotireozė + beta adrenoreptorių blokatoriai.
Didėja bradikardijos pavojus.
- Kepenų nepakankamumas + antikoagulantai.
Didėja kraujavimo pavojus.

- Antinksčių nepakankamumas + okskarbazepinas.
Didėja hiponatremijos pavojus.

Praktiniame darbe gydytojai dažnai susiduria su įvairiomis vaistų sąveikomis. Būtina jas pastebėti ir įvertinti jų reikšmingumą bei pasireiškimo tikimybę ir tinkamai pasirinkti vaistus bei jų dozę. Tam gali padėti įvairios internetinės vaistų ir sąveikų duomenų bazės. Informacijos apie vaistų sąveikas galima rasti:

- Preparato charakteristikų santraukoje www.vvkt.lt
- Micromedix
- www.drugs.com
- <https://vaistas.med24.lt>

Generiniai vaistai

Europos Sąjungoje (ES) taikomi aukšti vaistų kūrimo, tyrimo ir gamybos kokybės užtikrinimo standartai, o vaistų registravimo sistema užtikrina, kad visi vaistai yra įvertinti įgaliotos institucijos ir atitinka šiuolaikinius kokybės, saugumo, veiksmingumo reikalavimus. Vaistų gamyba – licencijuojama veikla. Vaistų gamintojų licencijavimo sistema užtikrina, kad ES rinkoje cirkuliuojantys vaistai yra pagaminti licencijuotų įmonių, kurių veiklą sistemingai kontroliuoja ES šalių narių įgaliotos institucijos. Gamybos licencija būtina visiems ES vaistų gamintojams neatsižvelgiant į tai, ar vaistai gaminami ES, ar trečiosioms šalims. Vaistai turi būti gaminami ir (ar) importuojami iš trečiųjų šalių laikantis ES taikomų geros gamybos praktikos principų. Gera vaistų gamybos praktika yra kokybės užtikrinimo dalis, garantuojanti vaisto nuoseklią gamybą ir kontrolę pagal taikomus kokybės standartus taip, kad pagamintas vaistas atitiktų jo paskirtį, registracijos bei specifikacijų reikalavimus.

Originalių ir generinių vaistų kokybę, saugumą ir veiksmingumą registracijos metu vertina įgaliotų institucijų ekspertai. Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba (VVKT) vaistų registracijos metu vertina pateiktą vaisto registracijos paraišką bei bylą ir tik tuo atveju, jei bylos duomenys bei atlikti tyrimai rodo vaisto kokybę, saugumą ir veiksmingumą, vaistas yra registruojamas. Generiniai vaistai registruojami remiantis originalaus, t. y. referencinio, vaisto duomenimis. Generinio vaisto sudėtyje turi būti ta pati veiklioji medžiaga, toks pat stiprumas, ta pati farmacinė forma kaip referencinio vaisto. Dėl to nereikalaujama, kad būtų atlikti generinio vaisto ikiklinikiniai ir klinikiniai tyrimai, tačiau tapatumui pagrįsti turi būti atlikti bioekvivalentiškumo tyrimai. Generiniai vaistai gali būti registruojami tik pasibaigus referencinio vaisto duomenų išimtinumo laikotarpiui (8 metai) ir tiekiami rinkai pasibaigus rinkos išimtinumo laikotarpiui (2 metai). 10 metų laikotarpis gali būti pratęstas dar 1 metams, jei nustatoma reikšminga referencinio vaisto indikacija. Taip pat originaliems vaistams taikoma patentinė apsauga (iki 20 metų ir papildoma apsauga dar iki 5 metų). Tik jai pasibaigus galima gaminti ir tiekti generinius vaistus į rinką.

LITERATŪRA

1. Veehof L J G. et al. The development of polypharmacy. A longitudinal study. *Family Practice* 2000; 17: 261-267.
2. Doan J., Zakrewski-Jakubiak H., Roy J., et al. *Ann Pharmacother.* 2013; 47:324–32.
3. Masnoon N. et al. What is polypharmacy? A systematic review of definitions *BMC Geriatrics* 2017;17:230.
4. Sherman JJ., Davis L., Daniels K. *US Pharm.* 2017;42(6):HS-14-HS-20.
5. Halli-Tierney AD., Scarbrough C., Carroll D. Polypharmacy: Evaluating Risks and Deprescribing. *Am Fam Physician.* 2019; 100(1):32-38.
6. Maher RL, Hanlon JT, Hajjar ER. Clinical Consequences of Polypharmacy in Elderly. *Expert Opin Drug Saf.* 2014 January; 13(1): doi:10.1517/14740338.2013.827660.
7. Masoodi NA. Polypharmacy: to error is human, to correct divine. *BJMP* 2008; 1(1):6-9.
8. Golchin N. et al. Polypharmacy in the elderly. *J Res Pharm Pract.* 2015; Apr-Jun 4(2): 85–88.
9. Moen J., Antonov K, Larsson CA, Lindblad U, Nilsson JL et al. Factors associated with multiple medication use in different age groups. *Ann Pharmacother.* 2009 Dec;43(12):1978-85.
10. Gumbrevičius G., Milašius A. Neracionalus vaistų vartojimas. *Medicina* 2003; 39 (6):610-616.
11. Maxwell ARJ. Rational prescribing: the principles of drug selection. *Clinical Medicine* 2016; 16(5): 459–64.

SENYVO AMŽIAUS ŽMONIŲ FARMAKOTERAPIJOS YPATUMAI

Dr. Gintautas Gumbrevičius

Kasmet senyvo amžiaus žmonių dalis visuomenėje didėja. 2020 m. Lietuvoje vyresni nei 65 m. žmonės sudarė 19,9 proc., tai nedaug skyrėsi nuo Europos Sąjungos vidurkio (1 pav.).

Senyvo amžiaus žmonės dažniau nei jaunesni serga įvairiomis ligomis, todėl jų suvartojamų vaistų dalis santykinai didesnė, palyginti su dalimi visuomenėje (2 pav.).

Airijoje ir JAV gyvena apie 13 proc. senyvo amžiaus žmonių – JAV jie suvartoja 30 proc. visų vaistų, o Airijoje – net 47 proc. Senyvo amžiaus pacientams su vaistų vartojimu susijusių problemų rizika yra daug didesnė. Šios amžiaus grupės pacientams vienas svarbiausių rizikos veiksnių yra polifarmacija. 65 metų ir vyresni pacientai dažniau hospitalizuojami dėl nepageidaujamų reakcijų į vaistą (NRV), tačiau daugelio jų buvo galima išvengti. 65 metų ir vyresniems pacientams būdinga didesnė NRV rizika yra susijusi su fiziologinių funkcijų pokyčiais, atsirandančiais senėjant, su vaistų poveikį keičiančiomis gretutinėmis ligomis, vaistų tarpusavio sąveika bei susilpnėjusios atminties ir kognityvinių funkcijų pablogėjimo nulemtu netinkamu vaistų vartojimu.

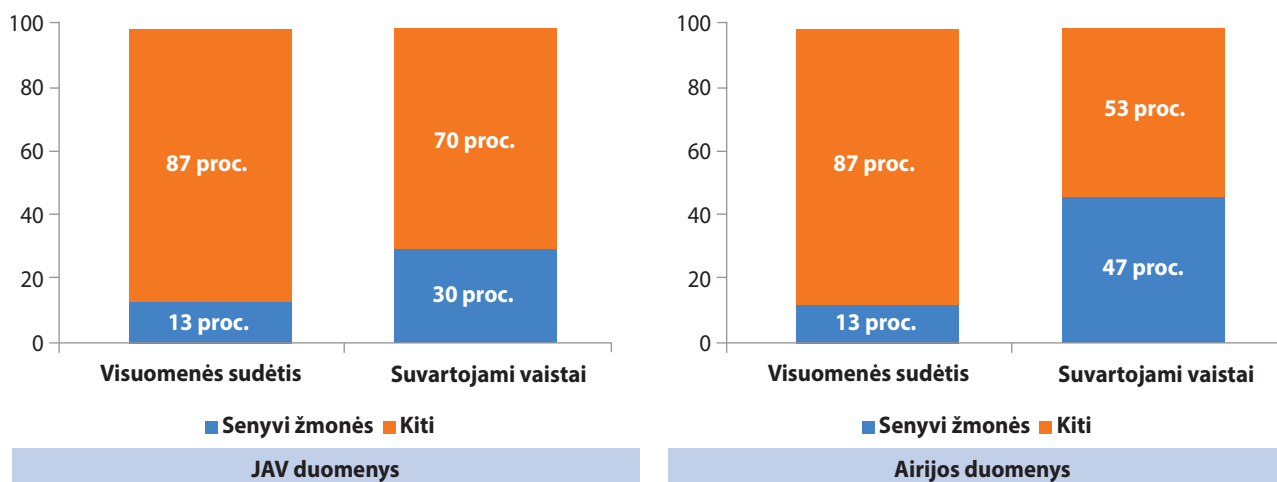
Dažniausiai vartojami vaistai

Netinkamas vaistų išrašymas senyvo amžiaus pacientams šiuo metu laikomas labai svarbia visuomenės sveikatos problema, nes NRV gali lemti didesnę mirštamumą, negalią bei didelius sveikatos priežiūros kaštus. NRV ir polifarmacijos reikšmė labai padidėja vyresniems nei 80 metų pacientams. Šiems pacientams NRV

1 pav. Senyvo amžiaus žmonių dalis Lietuvoje ir Europos Sąjungoje 2020 m.

	Lietuva	Europos Sąjunga
Gyventojų skaičius	2,794 mln.	447,32 mln.
Vyresnių kaip 65 metų gyventojų dalis (proc.)	19,9 proc.	20,6 proc.
Gimstamumo rodiklis (2019)	1,6	1,5

2 pav. Senyvo amžiaus žmonių dalis visuomenėje ir jų suvartojamų vaistų dalis



US Pharm, 2017;42(6):13–14

rizika didėja proporcingai paskirtų vaistų skaičiui. Įvairiose šalyse, atlikus senyvo amžiaus žmonių vaistų vartojimo dėsningumo tyrimus, paaiškėjo dažniausiai vartojamų vaistų grupės:

- vaistai širdies ir kraujagyslių ligoms gydyti;
- psichotropiniai vaistai;
- analgetikai ir nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo.

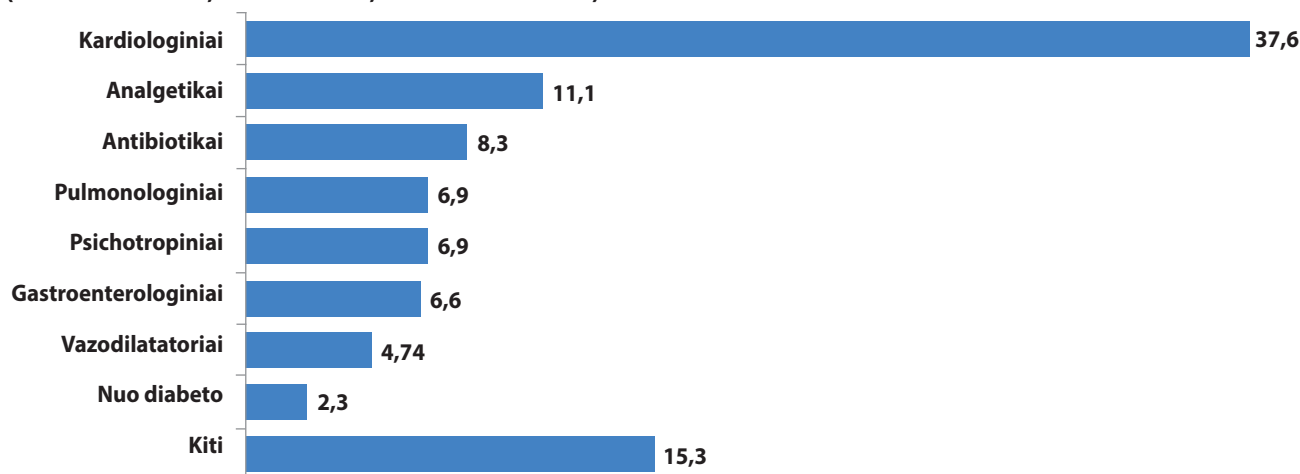
Dažniausiai yra vartojami vaistai širdies ir kraujagyslių ligoms gydyti. Tokie rezultatai nestebina, nes senyvo amžiaus pacientai labai dažnai serga įvairiomis išeminės ligos formomis, širdies nepakankamumu, aritmijomis, hipertenzija, insultu, praeinančia smegenų išemija, periferinių kraujagyslių ateroskleroze ir kt. Tuo tarpu dažnas psichotropinių vaistų vartojimas susijęs su Alzheimerio liga, kitomis demencijomis, dažnesne depresija, nerimo sutrikimu ir nemiga. Dėsningas ir analgetikų bei nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) vartojimas, nes senyvo amžiaus pacientai dažniau serga osteoartritu, onkologinėmis ligomis, patiria įvairių traumų.

Dažniausiai vartojamų vaistų tendencijos Lietuvoje yra panašios kaip ir kitose šalyse (3 pav.). Atlikus tyrimą vidaus ligų stacionare, nustatyta, kad dažniausiai buvo vartojami vaistai širdies ir kraujagyslių ligoms gydyti (37,6 proc.), vaistai nuo skausmo ir antibiotikai. Dažnesnis antibiotikų vartojimas gali būti susijęs su hospitalinio gydymo specifika, nes čia dažniau gydomi pacientai, sergantys pneumonija, pielonefritu, celiulitu ir sepsiu. Atlikus šį tyrimą taip pat buvo pastebėta, kad tirti senyvo amžiaus pacientai sirgo vidutiniškai 5,53 ligos ir per visą hospitalizacijos laiką vidutiniškai vartojo 6,79 vaisto. Toks vartojamų vaistų kiekis atitinka sunkios polifarmacijos kriterijus (5 ir daugiau vaistų).

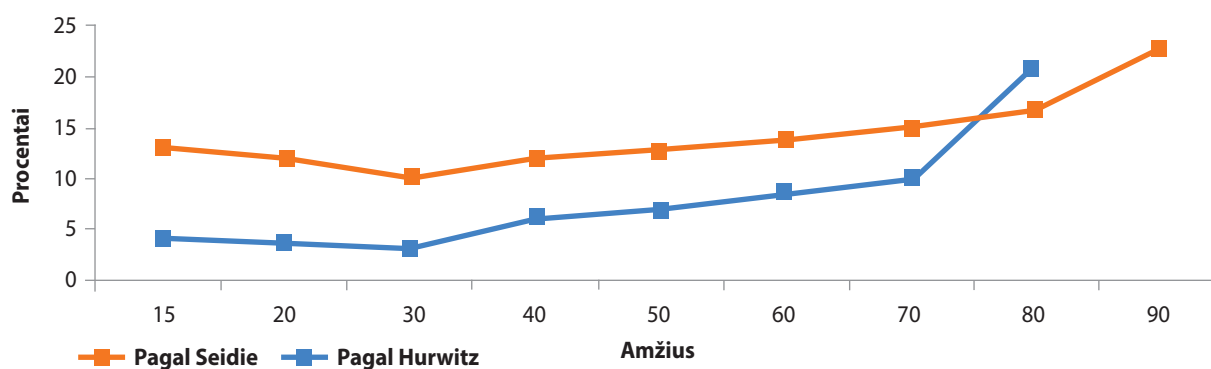
Senyvo amžiaus žmonėms NRV pasireiškia dažniau nei jaunesniems pacientams (4 pav.). NRV pasireiškimo pavojus ypač padidėja vyresniems nei 75 m. pacientams.

NRV dažnėjimas yra susijęs su senstant vykstančiais organizmo pakyčiais. Dėl šios priežasties daugelio vaistų farmakokinetinės savybės pasikeičia ir vaistų koncentracija kraujyje vartojant įprastą vaistų dozę būna didesnė nei jaunesniems pacientams. Vaisto koncentracijos padidėjimas labiausiai yra susijęs su vaistų pasiskirstymo pakyčiais ir pusinės eliminacijos laiko ($T_{1/2}$) ilgėjimu.

3 pav. Dažniausiai Lietuvos vidaus ligų stacionare senyvo amžiaus pacientų vartojami vaistai (G. Gumbrevičius, A. Makaraitė, B. Kvedaravičienė)



4 pav. Nepageidaujamų reakcijų į vaistą dažnis, priklausomai nuo amžiaus



Su amžiumi susiję vaistų pasiskirstymo pokyčiai

Senyvo amžiaus žmonių organizme įvyksta reikšmingų pakitimų, skatinančių vaistų pasiskirstymo pokyčius:

- sumažėja organizmo vandens kiekis (5 pav.);
- padidėja riebalų kiekis (6 pav.);
- sumažėja albuminų kiekis kraujyje;
- sumažėja širdies minutinis tūris;
- sumažėja raumenų masė.

Jaunų vyrų organizme yra apie 60 proc. vandens, moterų – apie 53 proc. Senstant organizmo vandens kiekis santykinai sumažėja 12–15 proc. Toks vandens kiekio sumažėjimas svarbus vandenyje tirpių vaistų pasiskirstymui. Sumažėjus pasiskirstymo tūriui, audiniuose susidaro didesnė vandenyje tirpių vaistų koncentracija. Didėjant vaisto koncentracijai, jo poveikis stiprėja, todėl NRV gali padažnėti, jos gali būti stipresnės.

Jaunų vyrų organizme yra apie 19 proc. riebalų, moterų – apie 30 proc. Senstant organizmo riebalų kiekis santykinai padidėja net 40–50 proc. Toks riebalų kiekio padidėjimas svarbus riebaluose tirpių vaistų pasiskirstymui ir šalinimui. Riebaluose tirpūs vaistai gali kauptis, nes iš riebalų jie šalinasi lėčiau, todėl gali pailgėti jų $T_{1/2}$. Riebaluose tirpūs yra benzodiazepinai, tricikliai ir tetracikliai antidepresantai, barbitūratai, narkozę sukeliantys vaistai. Šie vaistai senyvo amžiaus žmonėms gali veikti stipriau, o jų poveikis gali tęstis ilgiau dėl sulėtėjusio šalinimosi.

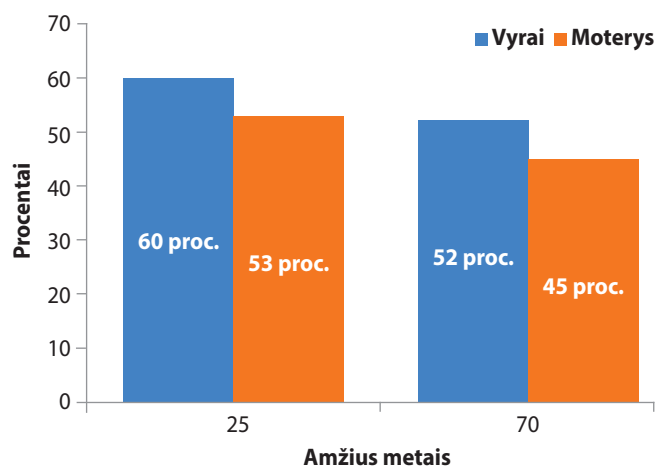
Senyvo amžiaus žmonėms sumažėja albuminų koncentracija. Vaistai patekę į kraują rišasi su albuminiais. Taip albuminai dalyvauja vaistų pernašoje. Be to, su albuminiais nesusirišę vaistai veikia stipriau.

Kitas svarbus NRV dažnio didėjimo rizikos veiksnys yra $T_{1/2}$ ilgėjimas. $T_{1/2}$ priklauso nuo metabolizmo ir šalinimo procesų. Senstant organizme įvyksta pokyčių (1 lentelė), kurie labiausiai yra susiję su inkstų ir kepenų funkcijos pokyčiais.

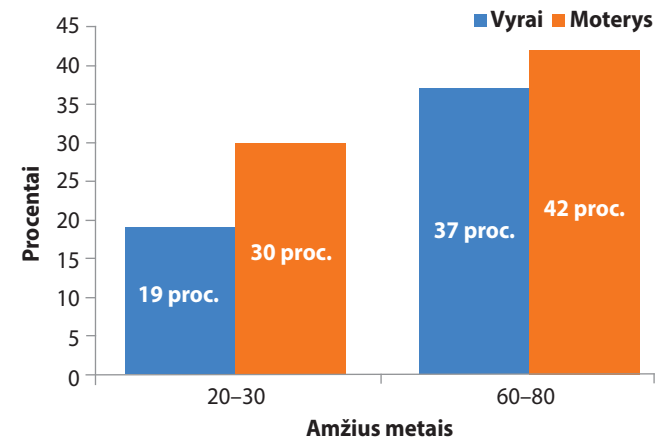
Dėl blogėjančios glomerulų filtracijos, inkstų kraujotakos, sumažėjusio inkstų svorio ir glomerulų kiekio inkstų funkcija pablogėja, tačiau atliekant tyrimus kreatinino koncentracija kraujyje dažnai išlieka normali. Ir tai yra labai apgaulinga.

Kreatininas yra raumenų produktas. Senstant raumenų masė mažėja proporcingai inkstų funkcijos blogėjimui (7 pav.), todėl kreatinino koncentracija kraujyje dažnai reikšmingai nepakinta, tuo tarpu vaistų klirensas gali reikšmingai sumažėti (2 lentelė). Dėl šios priežasties vaistų $T_{1/2}$ gali pailgėti, o vaistų koncentracija kraujyje padidėti. Vaisto koncentracijos didėjimas savo ruožtu didina NRV pasireiškimo dažnį ir stiprumą. Todėl pasirenkant vaistų dozę būtina remtis kreatinino klirensu.

5 pav. **Organizmo vandens kiekio mažėjimas senstant (pagal A. J. Pirano)**



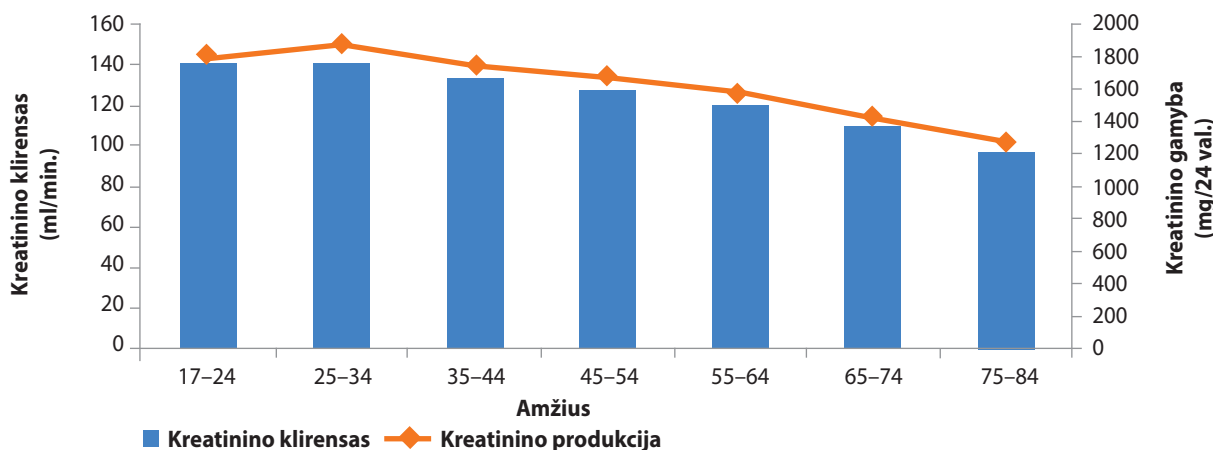
6 pav. **Organizmo riebalų kiekio didėjimas senstant (pagal B. Kazung)**



1 lentelė. **Inkstų ir kepenų pokyčiai, galintys pailginti pusinės eliminacijos laiką**

Inkstų pakitimai dėl amžiaus	Kepenų pakitimai dėl amžiaus
<ul style="list-style-type: none"> • Sumažėjusi glomerulų filtracija • Pablogėjusi inkstų kraujotaka • Sumažėjęs inkstų svoris • Sumažėjęs glomerulų kiekis 	<ul style="list-style-type: none"> • Sumažėjęs kepenų svoris • Sumažėjęs kepenų fermentų aktyvumas • Pablogėjusi kepenų kraujotaka

7 pav. Kreatinino klirensas ir kreatinino susidarymo mažėjimas senstant (pagal J. Gerontol)



2 lentelė. Skirtingo amžiaus žmonių kreatinino klirensas palyginimas

1 pacientas	2 pacientas
22 m., vyras	80 m., vyras
Svoris 70 kg	Svoris 70 kg
Ūgis 165 cm	Ūgis 165 cm
Kreatinino konc. kraujyje – 110 $\mu\text{mol/l}$.	Kreatinino konc. kraujyje – 110 $\mu\text{mol/l}$.
Kreatinino klirensas – 75 ml/min.	Kreatinino klirensas – 35 ml/min.

Kepenų vaidmuo vaistų farmakokinetikos pokyčiams taip pat yra labai svarbus, nes jos aktyviai dalyvauja tiek vaistus šalinant, tiek ir vaistų metabolizme. Senstant mažėja kepenų svoris, kepenų fermentų aktyvumas, blogėja kepenų kraujotaka, todėl gali pablogėti vaistų šalinimas per kepenis bei sulėtėti vaistų metabolizmas. Visa tai gali pailginti vaistų $T_{1/2}$. Yra dvi metabolizmo fazės: I fazė (biotransformacija) ir II fazė (konjugacija). Senstant reikšmingai gali sutrikti pirmosios fazės metabolizmas. Vaistai gali turėti abi metabolizmo fazes, gali turėti tik pirmąją, tik antrąją, gali būti visai nemetabolizuojami. Jeigu vaistas turi pirmąją metabolizmo fazę, tokio vaisto $T_{1/2}$ senstant gali reikšmingai pailgėti ir galime jo perdozuoti.

NRV dažniau pasireiškia senyvo amžiaus pacientams. Tačiau kai kurie vaistai yra labiau pavojingi.

Senyvo amžiaus žmonėms pavojingais laikomi:

- vaistai, kurių pusinės eliminacijos laikas ilgas;
- vaistai, kuriems būdingas anticholinerginis poveikis;
- CNS slopinantys vaistai;
- nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo.

Visi vaistai, kurių $T_{1/2}$ yra ilgas, senyvo amžiaus žmonėms kelia didesnę pavojų. Tokiu atveju vaistų koncentracija palaipsniui per kelias arba net keliolika dienų gali nusistovėti ties viršutine terapinės koncentracijos riba arba net viršyti saugią ribą. To pasekmė – gali labai padažnėti NRV, jos gali būti stipresnės. Gydytojams kartais būna sunku nuspręsti, ar tai paciento ligos pasunkėjimas, nauja liga, ar tai NRV, nes nuo vaistų vartojimo pradžios praėjo keliolika dienų.

Vaistai, kurie blokuoja M cholinoreceptorius, sukelia anticholinerginį poveikį. Tai gali sukelti senyvo amžiaus pacientams daug įvairių pavojų:

- akispūdžio didėjimą ir glaukomos pasunkėjimą;
- šlapimo susilaikymą;
- tachikardiją ir aritmijas;
- išeminės širdies ligos pasunkėjimą;
- žarnyno atoniją ir obstipacijas;
- pažintinės funkcijos blogėjimą, Alzheimerio ligos progresavimą;
- galvos svaigimą, apkvaišimą;
- anticholinerginę psichozę.

Anticholinerginis poveikis būdingas M cholinoblokatoriams (pvz., atropinui, triheksifenidilui) bei vaistams, kuriems anticholinerginis poveikis pasireiškia kaip NRV. Tai: tricikliai antidepresantai (amitriptilinas, doksepinas, imipraminas), I kartos antihistamininiai vaistai (difenhidraminas, klemastinas), vaistai nuo psichožės (pvz., haloperidolis, tioridazinas, risperidonas, kvetiapienas, klozapinas ir kt.), vaistas nuo Parkinsono ligos – amantadinas.

Ypač pavojingi senyvo amžiaus pacientams įvairūs vaistai, veikiantys centrinę nervų sistemą:

- vaistai nuo psichozės (neuroleptikai);
- antidepresantai;
- benzodiazepinai;
- vaistai nuo epilepsijos;
- narkotiniai analgetikai.

Visi jie, veikdami centrinę nervų sistemą, gali sukelti mieguistumą, galvos svaigimą, apkvaišimą, dezorientaciją, judesių koordinacijos sutrikimą, ortostatinę hipotenziją, gali bloginti pažintinę funkciją. Vartojant šiuos vaistus labai padidėja senyvo amžiaus žmonių griuvimo pavojus.

Nėra nė vieno vaisto nuo psichozės, kuris nesukeltų migdomojo poveikio, ekstrapiramidinių reiškinių, ortostatinės hipotenzijos, anticholinerginio poveikio (3 lentelė).

Be to, vaistai nuo psichozės gali ilginti QTc tarpą, sukelti polimorfinę paroksizminę skilvelių tachikardiją bei padidinti staigių mirčių pavojų. Toks poveikis taip pat būdingas ir daugumai antidepresantų, stipriausias – tricikliams antidepresantams. Senyvas amžius yra QTc pailgėjimo rizikos faktorius, tačiau senyvo amžiaus žmonėms dažnai būna ir kitų rizikos veiksnių: vaistų sąveika, hipokalemija, hipomagnezemija, širdies nepakankamumas, išeminė širdies liga, bradikardija. Dalies jų galime išvengti arba tinkamai juos valdyti. Todėl būtina vengti dviejų ilginančių QTc tarpą vaistų vartojimo vienu metu.

Senyvo amžiaus žmonėms visi vaistai nuo psichozės yra pavojingi, tačiau, prireikus juos vartoti, geriausia rinktis netipinius vaistus nuo psichozės, bet tik todėl, kad jie rečiau sukelia ekstrapiramidinius reiškinius.

Didžiausią pavojų senyvo amžiaus pacientams kelia tricikliai antidepresantai: jie stipriai migdo, gali sukelti apkvaišimą, ortostatinę hipotenziją, anticholinerginį poveikį, gali ilginti QTc tarpą. Prireikus senyvo amžiaus žmonėms vartoti antidepresantus, geriausiai rinktis selektyvius serotonino reabsorbcijos inhibitorius ar venlafaksiną, kurie šiuos neigiamus poveikius sukelia daug rečiau.

NVNU senyvo amžiaus žmonėms keliami pavojai

NVNU vartojantys vyrai ir moterys hospitalizuojami daug dažniau nei tie, kurie jų nevartoja. Ypač dažnai hospitalizuojami senyvo amžiaus žmonės. Senyvo amžiaus pacientų, vartojančių NVNU, hospitalizacijų dažnis buvo net kelis kartus didesnis nei nevartojančių NVNU. Su amžiumi šis skirtumas labai greitai didėja. Toks hospitalizacijų dažnio didėjimas susijęs su NVNU sukeliama NRV.

Dažniausiai pasireiškiančios NRV vartojant NVNU:

- virškinamojo trakto pažeidimas;
- kraujavimas;
- inkstų pažeidimas;
- miokardo infarktas ir insultas;
- bronchų spazmas ir odos bėrimas.

NVNU gali sukelti skrandžio ir dvylikapirštės žarnos erozijas, ūmines ir lėtines kraujuojančias ir nekraujuojančias opas. Senyvo amžiaus pacientai yra rizikos pacientai susirgti NVNU sukeltomis opomis, kurios dažnai komplikuojasi kraujavimu. Senyvas amžius 4–5 kartus padidina pavojų susirgti skrandžio arba dvylikapirštės žarnos opa pacientams, vartojantiems NVNU, o jeigu toks žmogus vartoja du NVNU vienu metu, tas pavojus padidėja iki 10 kartų. Pacientėms moterims pavojus padidėja dar 2–3 kartus. Pavojus susirgti opalige labai padidėja, jei pacientui buvo diagnozuota *Helicobacter pylori* infekcija ir ji nebuvo gydyta. Opų pavojų taip pat padidina kartu vartojami gliukokortikoidai.

3 lentelė. Vaistų nuo psichozės nepageidaujamos reakcijos

Vaistai	Mieguistumas	EKS	ACH	Ortostatinė hipotenzija	Svorio didėjimas
Tipiniai					
Chlorpromazinas	++++	+++	+++	++++	++
Haloperidolis	+	+++ ++	+	+	++
Netipiniai					
Klozapinas	++++	+	++++	++++	++++
Risperidonas	+++	+	++	+++	++
Olanzapinas	+++	+	+++	++	+++
Kvetiapinas	+++	+	++	++	++
Aripirazolas	++	+	++	++	+

EKS – ekstrapiramidiniai simptomai; ACH – anticholinerginis poveikis

Applied Therapeutics The Clinical Use of Drugs. Lippincott Williams and Wilkins. Tenth edition 2013 m.

Kraujavimo iš virškinamojo trakto pavojus labai padidėja, kai kartu su NVNU yra vartojami antikoagulantai ir trombocitų agregaciją slopinamieji vaistai.

Vartojant NVNU gali būti pažeisti inkstai. Yra duomenų, kad 5 proc. senyvo amžiaus žmonių vartojant NVNU pažeidžiami inkstai. Dažniausiai pasireiškia natrio susilaikymas, edemos, ūminis inkstų nepakankamumas, rečiau – nefrozinis sindromas. Inkstai dažniau pažeidžiami, kai kartu su NVNU vartojami AKF inhibitoriai ir diuretikai, vartojama mažai skysčių.

Farmakodinamikos pokyčiai senyvo amžiaus žmonėms

Senstant vyksta farmakodinamikos pokyčiai. Mažėja beta adrenoreceptorių kiekis ir jautrumas, todėl, vartojant beta adrenoreceptorių blokatorius, jų dozės dažniausiai keisti nebūtina. Kadangi sumažėja baroreceptorių jautrumas, padidėja ortostatinės hipotenzijos ir griuvimų pavojus, ypač vartojant vaistus nuo hipertenzijos ir psichotropinius vaistus. Dėl padidėjusio jautrumo varfarinui jo pradinė ir palaikomoji dozė senyvo amžiaus žmonėms būna mažesnė. Padidėjęs jautrumas benzodiazepinų poveikiui didina jų perdozavimo pavojų.

Senyvo amžiaus ligonių farmakoterapijos principai

- Vaistus skirti tik tada, kai tai yra labai svarbu.
- Privalu žinoti vaisto tarptautinį pavadinimą ir vaisto grupę.
- Stengtis nevartoti senyvo amžiaus žmonėms „pavojingų“ vaistų.
- Įvertinti vartojimo riziką (farmakokinetikos ir farmakodinamikos ypatumai bei vaistų sąveikos galimybė).
- Stengtis vartoti vaistus, kurie vienu metu gydo kelias ligas.
- Nurodymus apie vaistų vartojimą pateikti raštu.
- Nevartoti vaistų, kurių poveikis yra abejotinas, nereikšmingas arba mažai ištirtas.
- Nuolat įsitikinti, ar visi vartojami vaistai yra būtini.
- Žinoti vaisto kainą.

Gydymo režimo laikymasis. Intervencijos, gerinančios vaistų režimo laikymąsi

Svarbu žinoti kuo išsamesnę informaciją apie pacientą:

- ar pacientas supranta jam paskirtą gydymą vaistais, ko iš jo tikisi ir kokių klausimų jis jam kelia;
- nustatyti, ar yra kokių gydymo vaistais problemų: išsiaiškinti, ar pacientas supranta, kodėl vartoja jam paskirtus vaistus (indikacijas gydymui), ar paciento lūkesčiai atitinka vaistų veikimą ir ar pacientui kylančios abejonės atitinka vaisto saugumo duomenis;
- išsiaiškinti, ar pacientas gali tinkamai laikytis nurodymų.

Vartojant vaistus prioritetai dėstomi tokia tvarka:

- indikacijos;
- efektyvumas;
- saugumas;
- vartojimo režimo laikymasis parodo paties paciento norą ir galimybę vartoti vaistą, kaip nurodyta.

Terminas *vartojimo režimo laikymasis* (angl. *compliance*) reiškia dozavimo režimo laikymąsi, o ne nurodymų sekimą. Vartojimo režimo nesilaikymas pasireiškia dėl tam tikrų priežasčių:

- supratimo stokos (pacientas sėkmingai vykdo instrukcijas, jei jis jas supranta);
- terminologijos – gydytojai ir farmacijos specialistai dažnai kalba arba vartoja ligoniui neaiškią arba nesuprantamą terminologiją. Kartais pacientai išgirsta kelis skirtingus termino apibūdinimus;
- polinkio nevartoti tų vaistų, kurie, jų manymu, neteiks naudos;
- pacientai taip pat nevartoja vaistų, jei nerimauja dėl galimo jų nepageidaujamo poveikio;
- ligos grėsmės nesuvokimo.

Ši vaistų vartojimo problema sprendžiama taikant įvairias priemones: pacientams suprantamų vartojimo instrukcijų pateikimas, aprūpinimas vaistų vartojimo dienoraščiu, apie vartojimą primenančiomis priemonėmis, kalendoriais, tabletėms susidėti skirtomis dėžutėmis.

LITERATŪRA

1. European Observatory on Health Systems and Policies (2021) Lithuania: Country Health Profile 2021, State of Health in the EU, OECD Publishing, Paris/European Observatory on Health Systems and Policies, Brussels.
2. Alhawassi TM., Krass I., Bajorek BV., Pont LG. Clinical Interventions in Aging 2014;9:2079–2086.
3. Galvin R. et al. Prevalence of potentially inappropriate prescribing and prescribing omissions in older Irish adults: findings from The Irish Longitudinal Study on Ageing study (TILDA). Eur J Clin Pharmacol 2014;70:599–606.
4. Gumbrevičius G., Kvedaravičienė B., Makaraitė A. Senyvo amžiaus ligonių gydymo ypatybės vidaus ligų profilio stacionaruose: polimediacija ir polifarmacija. Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas. 2000; 4(3):239-243.
5. Williams BR. et al. Medication use in residential care facilities for the elderly. Ann Pharmacother 1999;33:149–155.

RACIONALUS BENZODIAZEPINŲ SKYRIMAS IR VARTOJIMAS

Dr. Gintautas Gumbrevičius

Benzodiazepinų Lietuvoje suvartojama ištis labai daug. Matuojant DDD/1000 gyventojų, Lietuvoje jų suvartojama net 2–3 kartus daugiau nei kitose Europos Sąjungos šalyse. Pastaruoju metu imtasi įvairių priemonių, siekiant sumažinti benzodiazepinų vartojimą, todėl jų suvartojimas palaipsniui mažėja, tačiau padidėjo migdomąjį ir raminamąjį poveikį turinčių į benzodiazepinus panašių vaistų suvartojimas (1 lentelė).

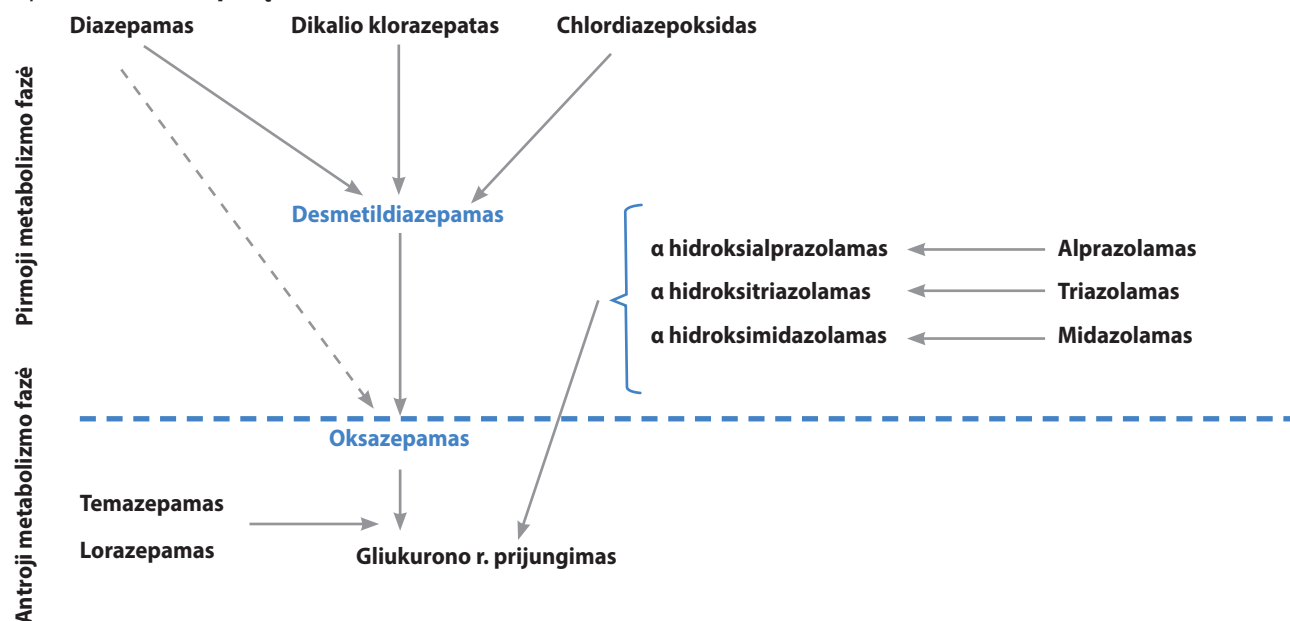
Senyvo amžiaus žmonės benzodiazepinus vartoja labai dažnai. Tai susiję su nemiga ir nerimo sutrikimu. Lyginant su vaistais nuo psichozės ir tricikliais antidepresantais, jie nesukelia QTc pailgėjimo, anticholinerginio poveikio, ekstrapiramidinių simptomų, tačiau stipriai migdo, gali sukelti galvos svaigimą, amnezijos epizodus, didina griuvimų pavojų ir gali sukelti priklausomybę. Būtent dėl šios priežasties raginama mažinti jų vartojimą.

Visi benzodiazepinai metabolizuojami kepenyse. Dauguma jų turi pirmą metabolizmo fazę, tai yra senstant jų $T_{1/2}$ ilgėja (1 pav.).

1 lentelė. Benzodiazepinų ir į juos panašių vaistų suvartojimas Lietuvoje 2016–2020 m. (DDD/1000 gyventojų per dieną)

Anksiolitikai	2016	2017	2018	2019	2020
Benzodiazepino dariniai	40,733	37,756	33,670	32,732	29,518
Diazepamas, medazepamas, oksazepamas, dikalio klorazepatas, lorazepamas, bromazepamas, alprazolamas					
Migdomieji ir raminamieji vaistai					
Benzodiazepino dariniai	2,979	2,281	2,733	3,138	3,386
Nitrazepamas, estazolamas, triazolamas, midazolamas					
Į benzodiazepinus panašūs vaistai	6,121	7,324	7,677	8,218	8,523
Zopiklonas, zolpidemas					

1 pav. Benzodiazepinų metabolizmo schema



Pirmosios metabolizmo fazės neturi tik oksazepamas, lorazepamas ir temazepamas. Dėl šios priežasties ir todėl, kad jų $T_{1/2}$ yra vidutinės trukmės, jie nekumu liuoja, juos perdozuoti yra sunkiau ir jie yra labiau tinkami senyvo amžiaus žmonėms. Tačiau senyvo amžiaus žmonėms rekomenduojama vartoti ir šių benzodiazepinų mažesnę dozę nei įprasta (2 lentelė). Be to, juos rekomenduojama vartoti tik tada, kai tikrai reikia ir kuo trumpiau.

Senyvo amžiaus žmonėms ypač pavojingi ilgo poveikio benzodiazepinai. Benzodiazepinai dažniausiai skirstomi į tris grupes pagal veikimo trukmę:

- trumpo veikimo ($T_{1/2} < 6$ val.), pvz., midazolamas ir triazolamas;
- vidutinės trukmės veikimo ($T_{1/2} - 6-24$ val.), pvz., alprazolamas, lorazepamas, bromazepamas, temazepamas;
- ilgo veikimo ($T_{1/2} > 24$ val.), pvz., diazepam, klonazepamas, dikalio klorazepatas, chlordiazepoksidai.

Diazepamo, klonazepamo, dikalio klorazepato, chlordiazepoksido $T_{1/2}$ yra ilgesnis nei 24 val., o senyvo amžiaus pacientams dar pailgėja, jų pusiausvyrinė koncentracija nusistovi po kelių ar net keliolikos dienų, todėl šių vaistų galima pavojingai perdozuoti.

Renkantis benzodiazepiną, būtina atsižvelgti į individualias vaistų savybes ir pasirinkti pagal indikaciją tinkamiausią (3 lentelė).

Būtina prisiminti, kad priklausomybę sukelia ne tik visi benzodiazepinai, bet ir į juos panašūs vaistai (zolpidemas, zopiklonas).

2 lentelė. **Rekomenduojamos benzodiazepinų dozės senyvo amžiaus pacientams**

Vaistas	Senyvo amžiaus pacientai
Nitrozepamas	½ D
Bromazepamas	½ D
Triazolamas	½ D
Klonazepamas	0,5 mg
Diazepamas	½ D
Lorazepamas	½ D
Oksazepamas	A, D↓
Alprazolamas	½ D
Chlordiazepoksidai	A, MVD
Dikalio klorazepatas	½ D
Midazolamas i. v.	A, D↓
Zolpidemas	½ D
Zopiklonas	½ D
Eszopiklonas	A, D↓

3 lentelė. **Benzodiazepinų sukiamas poveikis**

Vaisto pavadinimas	Migdomasis poveikis	Anksiolitinis poveikis	Raumenis atpalaiduojantis poveikis	Prieštraukulinis poveikis
Nitrazepamas	+++	+	+	+
Estazolamas	+++	+	++	+++
Triazolamas	+++	+	+	+
Temazepamas	++	++	+++	+
Klonazepamas	++	+++	+	+++
Diazepamas	++	+++	++	+++
Lorazepamas	+	+++	++	+
Oksazepamas	+	++	+	+
Alprazolamas	+	+++	+	+
Chlordiazepoksidai	+	++	++	+
Zolpidemas	+++	+/-	+/-	+/-
Zopiklonas	+++	+/-	+/-	+/-
Eszopiklonas	+++	+/-	+/-	+/-

+/- abejotinas, + silpnas, ++ vidutiniškai stiprus, +++ stiprus.

A – vartoti atsargiai; MVD – mažiausia veiksminga dozė; D↓ – mažinti dozę; ½ D – vartoti pusę dozės;

LITERATŪRA

2. Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie LR SAM 2021 metų veiklos ataskaita. vvk.lt/ataskaitos.
4. Adomaitienė V., Gumbrevičius G., Steiblienė V. Benzodiazepinai ir į benzodiazepinus panašūs preparatai psichikos sutrikimų gydymui. Kaunas: Lietuvos Biologinės psichiatrijos draugija, 2021.

RACIONALUS ANTIBIOTIKŲ SKYRIMAS IR VARTOJIMAS

Dr. Eglė Tamulevičienė

Žodis *racionalus* reiškia protu pagrįstas, tikslingas, tinkamas ir gerai atspindi šios sudėtingos problemos esmę.

Pagrindiniai veiksniai, turintys įtakos antibiotikų pasirinkimui, dozei, vartojimo būdai, gydymo trukmei bei kombinuotam gydymui, yra:

- infekcijos pobūdis: generalizuota ar vietinė, įgyta visuomenėje ar hospitalinė, jos lokalizacija;
- pacientas: amžius, gretutiniai susirgimai, atliktos operacijos, svetimkūniai, imuninės sistemos būklė, polinkis alergijoms, prieš tai taikytas antibakterinis gydymas;
- farmakokinetinės, farmakodinaminės vaisto savybės: dozė, suderinamumas, nepageidaujamos reakcijos, gydymo trukmė, efektyvumo vertinimas;
- infekcijos sukėlėjas: jei tik tikėtinas – empiriškai (skiriamas platesnio spektro antimikrobinis vaistas), kai sukėlėjas žinomas – gydoma siauriausio spektro pagal antibiotikogramą vaistu (etiotropinis gydymas);
- chirurginės intervencijos, kontaktas su sergančiuoju ar besikartojančios infekcijos reikalauja profilaktinio (trumpalaikio ar ilgalaikio) gydymo.

Nors pagrindinė atsakomybė skiriant vaistus tenka gydytojui, bet kartu veikia ir įvairūs socialiniai veiksniai:

- profesinės kvalifikacijos tobulinimosi galimybės;
- tyrimų prieinamumas bei tinkamas jų interpretavimas: žinau sukėlėją – žinau gydymą;
- klaidos kaina – žalos atlyginimas;
- darbinė aplinka – nuotolinė konsultacija, administracijos ar vaistų gamintojų norai, vaistų trūkumas, nuovargis baigiantis pamainai ir pan.;
- pasitikėjimas gydytoju, paciento reikalavimai.

Pakeisti pacientų lūkesčius nelengva. Tai rodo JAV atliktas tyrimas, atskleidęs, kad suaugusiems pacientams antibiotikai buvo paskirti be bakterinės infekcijos požymių 60 proc. atvejų, kai jie „norėjo gydymo“, ir tik 30 proc. atvejų, kai pacientų „spaudimo“ nebuvo ($p < 0,05$). Panašiai nutiko ir su vaikais, kuriems kliniškai buvo diagnozuota virusinė kvėpavimo takų infekcija: antibiotikai skirti 62 proc. atvejų, kai šio gydymo tikėjosi tėvai, ir tik 7 proc. atvejų, kai jokio tėvų spaudimo nebuvo.

Pacientams labai svarbu laikytis antibiotikų vartojimo nurodymų, kurie užtikrina racionalią antibiotikoterapiją:

- vartoti antibiotikus, net jeigu jaučiatės geriau (visą nurodytą gydymo kursą);
- antibiotikais nesidalinti su kitais;
- nevartoti kitam skirtų antibiotikų.

Antibiotikų atradimas ir atsparumo jiems problema

A. Flemingo 1928 m. atrastas penicilinas padarė perversmą medicinoje. Ne veltui jam ir gaminimo technologiją sukūrusiems H. Florey ir E. Chain 1945 m. paskirta Nobelio premija. Antibiotikų pavadinimas (gr. *anti* – prieš, *biotikos* – gyvybinis) pasiūlytas S. Waksmano 1942 m. Pradžioje taip vadinti tik natūralios kilmės antibiotikai, dabar – ir sintetinės medžiagos, sukurtos pagal natūralius analogus. Beje, S. Waksmanas 1952 m. gavo Nobelio premiją už streptomicino atradimą – pirmą veiksmingą vaistą nuo tuberkuliozės. Atrodė, kad ši infekcija suvaldyta. Deja, tuberkuliozės paplitimas ir šiuo metu išlieka didžiulė problema – Europos Sąjungoje 2020 m. registruota 33 148 atv. (7,3 atvejo/100 000 gyventojų). Didžiausias paplitimas stebimas Rumunijoje – 39,8 atvejo/100 000 gyventojų. Lietuvoje registruojama 26 atve-

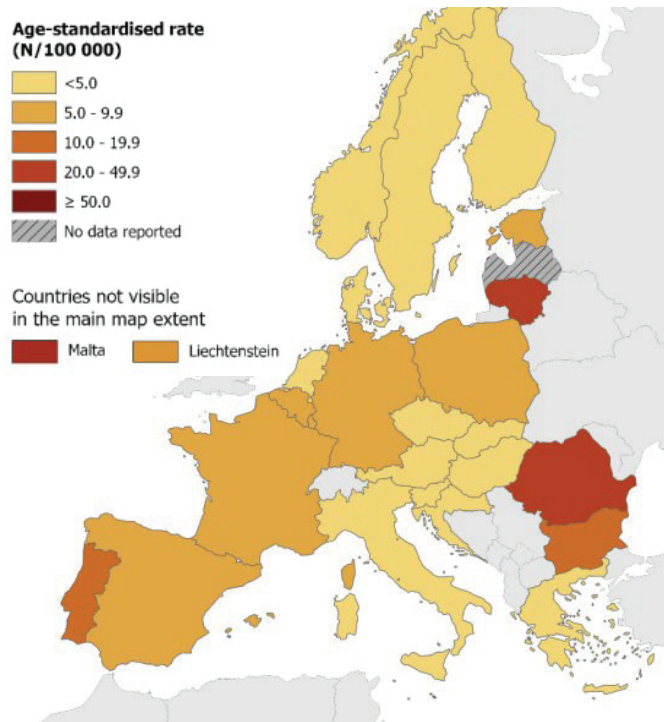
jai/100 000 gyventojų ir mes pirmaujame pagal atsparios ir ypač vaistams atsparios tuberkuliozės atvejus (1 pav.)

Per 30 metų buvo sparčiai atrandami ir kuriami nauji antibiotikai (2 pav.). Deja, didėjo ir atsparumas jiems. Didžiausi iššūkiai šiuo metu susiję su *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter species* atsparumu antibakteriniams vaistams.

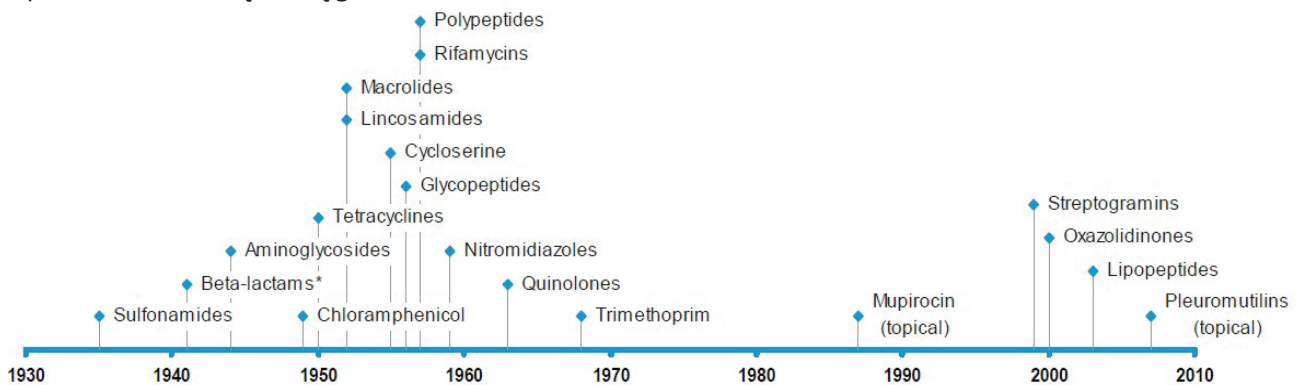
Kodėl sudėtinga sukurti naujus antibakterinius vaistus?

Nepavyksta sukurti naujos klasės antibakterinių vaistų, kuriems mikroorganizmai neturėtų bendro atsparumo mechanizmo. 2019 m. PSO nustatė 32 antibakterinius vaistus, pagal prioritetinių patogenų sąrašą, iš kurių tik 6 buvo inovatyvūs. Analizuojant antibakterinių vaistų racionalų skyrimą, būtina suprasti vaisto veikimo bei mikroorganizmų atsparumo jiems mechanizmus (1 lentelė).

1 pav. Tuberkuliozės atvejų pasiskirstymas 100 000 gyventojų pagal šalis, ES/EEE, 2020 m.



2 pav. Antibakterinių vaistų genezė



*Beta laktaminiai: penicilinai, cefalosporinai, karbapenemai

1 lentelė. Antibiotikų veikimo bei atsparumo jiems mechanizmas

Antibiotikai	Veikimo mechanizmas	Atsparumo mechanizmas
β laktaminiai Penicilinai, cefalosporinai, Karbapenemai	Bakterijų sienelės sintezės slopinimas	β laktamazės Penicilinazė, cefalosporinazė, karbapenemazė
β laktamazių inhibitoriai	Blokuoja β laktamazes	Plataus spektro β laktamazės
Aminoglikozidai, chloramfenikolis, makrolidai, tetraciklinai	Stabdo baltymų sintezę	Daugiafunkcis – kinta fermentai, prisijungimo receptoriai
Fluorochinolonai	Stabdo DNR replikaciją	Daugiafunkcis – prisijungimo vietos geno mutacijos, kinta fermentai
Sulfonamidai ir trimetoprimas	Slopina folinės rūgšties metabolizmą	Pasikeitimas atsparumo genu horizontalus, susijęs su plazmidėmis, atsparūs prisijungimui receptoriai

Bakterijų atsparumą antibiotikams lemia:

- įgimtos jų savybės;
- mikroorganizmų genų mutacijos;
- keitimasis genetinė medžiaga su atsparumo genu (vertikalus / horizontalus):
 - transpozicija – mikroorganizmai ja pasikeičia per DNR konjugaciją,
 - transdukcija – bakteriofagai perduoda genus infekuodami bakterijas,
 - transformacija – gyvi mikroorganizmai inkorporuoja genus, išskirtus žuvusių mikroorganizmų;
- antibakterinių vaistų vartojimas.

PSO pabrėžia, kad antibiotikų rezistentiškumas yra viena iš 10 didžiausių visuomenės sveikatos grėsmių žmonijai. Šios problemos sprendimui nuo 1985 m. paskelbti svarbiausi dokumentai:

- Kopenhagos rekomendacijos (*The Copenhagen Recommendations*), patvirtintos Europos Sąjungos konferencijoje „Mikrobinė grėsmė“ („Microbial Threat“), 1998;
- Pasaulio sveikatos organizacijos Pasaulinė antimikrobinio atsparumo sustabdymo strategija (*WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance*), 2001;
- Tarybos rekomendacija dėl išmintingo antimikrobinų medžiagų vartojimo medicinoje (*Council Recommendation on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine (2002/77/EC)*), 2001;
- Tarybos išvados dėl antimikrobinio atsparumo (AMR) (*Council conclusions on antimicrobial resistance (AMR)*), 2876-asis Tarybos pasitarimas, 2008;
- Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2017 m. liepos 7 d. įsakymas Nr. V-857 „Dėl antimikrobinėms medžiagoms atsparių mikroorganizmų plitimo prevencijos ir kontrolės 2017–2021 metų veiksmų plano patvirtinimo“.

Pagal šias rekomendacijas stebimas antibakterinių medžiagų suvartojimas ambulatorinėje grandyje bei ligoninėse ir mikroorganizmų atsparumas antibiotikams. Tokia stebėseną vykdoma ir veterinariniame sektoriuje, nes čia suvartojama 2/3 visų antibiotikų. Europos Sąjungoje (ES) nuo 2006 m. uždrausta gyvulininkystės sektoriuje antibiotikus naudoti gyvulių augimui skatinti.

Antibakterinių medžiagų suvartojimo Europos regione stebėjimas

Sisteminiam vartojimui skirtų antibakterinių medžiagų (grupė J01) suvartojimas Europos regione pagal šalį 2020 m., palyginti su 2019 m., skaičiuojant pagal vidutinę terapinę paros dozę, 1 000 gyventojų per dieną sumažėjo:

- bendrai (ambulatoriškai ir ligoninėse) nuo 19,9 iki 16,4 (sumažėjo 17,6 proc.);
- ambulatoriškai – nuo 18,3 iki 15,0 (sumažėjo 18,3 proc.);
- ligoninėse nuo 1,64 iki 1,57 (sumažėjo 4,5 proc.).

Lietuvoje ambulatorinėje grandyje suvartojama mažiau antibiotikų, nei Europos regiono vidurkis, deja, ligoninėse jų suvartojama daugiausia iš visų regiono šalių. Ekspertai atkreipia dėmesį, kad didėja glikopeptidų, III–IV kartos cefalosporinų, monobaktamų, karbapenemų, fluorochinolonų, polimiksinų, piperacilino, linezolido, tedizolino, daptomicino vartojimas.

Atsparumo antibiotikams stebėjimas Europos regione

Atsparios bakterijos kasmet sukelia daugiau nei 670 000 infekcijų ir apie 33 000 žmonių mirčių. Ekspertai išskiria šių grėsmingas infekcijas sukeliančių bakterijų atsparumą antibiotikams:

Karbapenemams:

- *Escherichia coli*;
- *Klebsiella pneumoniae*;
- *Acinetobacter*;
- *Pseudomonas aeruginosa*.

Vankomicinui: *Enterococcus faecium*.

III kartos cefalosporinams: *Klebsiella pneumoniae*.

Vienas svarbių rodiklių – reanimacijos skyriuose atsparių antibiotikams bakterijų sukeltos infekcijos. Net 5 ES šalyse daugiau nei 50 proc. su sveikatos priežiūra susijusių infekcijų reanimacijos skyriuose sukelia atsparūs antibiotikams patogenai (3 pav.).

Empirinis gydymas antibiotikais. Kada pradėti?

- Pakilus temperatūrai, ypač vaikams, dominuoja virusinė infekcija.
- Lengva ligos eiga: pvz.: saiki dizurija, serga pirmą kartą, nėra šlapimo takų anomalijų.
- Tik patogeno išskyrimas, nesant infekcijos klinikos, pvz., bakteriurija, esant kateteriui šlapimo pūslėje be šlapimo organų infekcijos klinikos.
- Dauguma viduriavimo atvejų (išskyrus *C. difficile*, keliautojų – *Shigella*).
- Nustatytų antikūnų „gydymas“ – dažnai blogai interpretuoti tyrimo rezultatai, pvz., Laimo liga, atsitiktinai nustačius G klasės antikūnus, nesant ligos simptomų.

Empirinis gydymas antibiotikais. Kada pradėti?

- Yra pagrįsta bakterinės infekcijos klinika, padidėjusios uždegiminiai rodikliai – CRP, prokalcitonino koncentracijos.
- Sunki bakterinė infekcija: sepsis, endokarditas, meningitas, osteomielitas, pneumonija, pielonefritas, tonzilitas, celiulitas.
- Paciento imunosupresinė būklė: neutropenija, humoralinio ar ląstelinio imuniteto sutrikimai.

Empirinis gydymas antibiotikais. Ką skirti? Kuo remtis?

Gydymo algoritmai:

- draugijų – pagrįsti mokslo įrodymais, sutarimais;
 - vietiniai – ligoninių.
- Gairės pagal numanomą mikroorganizmo jautrumą / rezistentiškumą:
- Nacionalinė antimikrobinio atsparumo stebėseną;
 - Europos antimikrobinio atsparumo stebėsenos sistema;
 - Dažnai skiriamas platesnio spektro antibiotikas, veikiantis kelis tikėtinius ligos sukėlėjus.

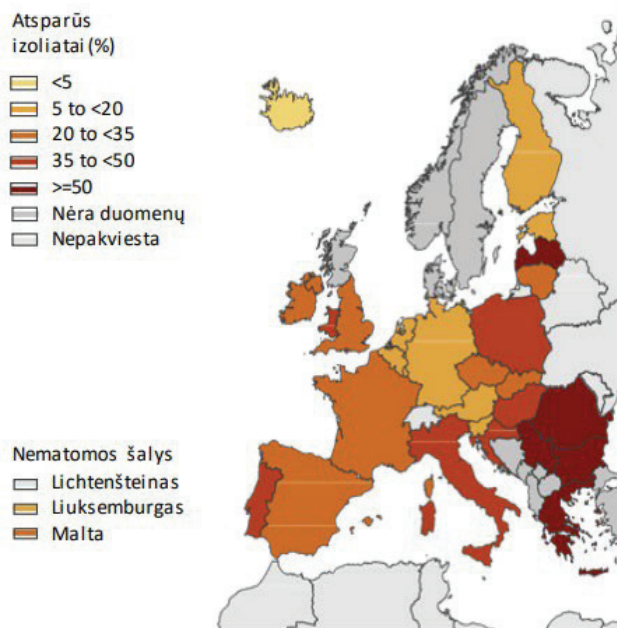
Protokolai – projektas „Asmens sveikatos priežiūros kokybės gerinimas reglamentuojant rizikingiausius pacientų saugai diagnostikos ir gydymo protokolus“:

- Infekcinio endokardito gydymas;
- Vaikų tuberkuliozės diagnostika ir gydymas;
- Vaikų ūminio gastroenterito diagnostika ir gydymas;
- Vaikų ūminio pielonefrito diagnostika ir gydymas;
- Vaikų bendruomenėje įgytos pneumonijos diagnostika ir gydymas.

Metodinės rekomendacijos:

- Antimikrobinė profilaktika chirurgijoje;
- Viršutinių kvėpavimo takų infekcijų diagnostika ir gydymas antibiotikais;
- Tinkamas antibiotikų vartojimas ir atsparumo antibiotikams prevencija.

3 pav. ES reanimacijos skyriuose atsparių antibiotikams bakterijų sukeltos infekcijos (ECDC, 2018 m.)



Empirinis gydymas antibiotikais. Ką skirti?

Pagal infekcijos pobūdį:

- visuomenėje įgyta ar hospitalinė;
- ūminė / lėtinė / kartotinė infekcija (ar gydyta antibiotikais? kokiais?);
- pagal prieš tai vartotus antibiotikus kitai infekcijai gydyti.

Priklausomai nuo paciento (pagal vaisto charakteristikų santrauką): amžiaus, alergijų, inkstų / kepenų funkcijos, nėštumo, imunosupresinės būklės (2 lentelė).

Skiriamos antibiotikų saugumo kategorijos (A, B, C, D, X) nėštumo metu pagal JAV Maisto ir vaistų administraciją:

- A – saugu;
- B – atlikti tyrimai su gyvūnais – rizikos nėra; su žmonėmis tyrimų nėra.

Penicilinas, ampicilinas, amoksicilinas, amoksicilinas su klavulano rūgštimi, cefaleksinas, klindamicinas, eritromicinas, vankomicinas *per os*, nitrofurantoinas, metronidazolas, azitromicinas;

- C – tyrimai su gyvūnais – galima rizika ar nebuvo atlikti tyrimai su gyvūnais ar žmonėmis.

Nauda didesnė nei rizika (klaritromicinas, ciprofloksacinas, norfloksacinas, imipenemas, sulfonamidai, rifampicinas, vankomicinas į veną);

- D – tyrimai su gyvūnais – pavojus vaisiui, skiriami tik esant gyvybinėms indikacijoms (amikacinas, tetraciklinai, gentamicinas);
- X – tyrimai su gyvūnais rodo aiškią riziką – neskiriami.

Empirinis gydymas antibiotikais. Kaip skirti?

Daugumai infekcijų gydyti tinka geriamasis antibakterinis vaistas.

Skyrimo problemos:

- paciento kontrolė – kiek kartų per dieną, gydymo trukmė;
- netoleruoja – skonis, sunkiai ryja, antibiotikų sukeltas viduriavimas.

2 lentelė. Imunosupresijos pobūdis, ją sukeliančios būklės, potencialūs pneumonijos sukėlėjai

Neutropenija ≤0,5 x 10 ⁹ /l	Imuniteto nepakankamumas	
	Humoralinio γ globulino ≤5 g/l ar specif. Ak gamybos sutrikimas	Ląstelinio
<ul style="list-style-type: none"> • Leukemija • Chemoterapija • Vaistų sukelta • AIDS • Virusinė infekcija 	<ul style="list-style-type: none"> • Mielominė liga • Ūminė leukemija • Po splenektomijos • Vaistai (rituksimabas, azatioprinas, mikofenolatas, gliukokortikoidai) 	<ul style="list-style-type: none"> • AIDS • Limfoma • Po transplantacijos • Imunosupresiniai vaistai (gliukokortikoidai, nuo vėžio) • Virusinė infekcija
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Aspergillus spp.</i> • <i>Pjirovecii</i> • CMV • <i>M. tuberculosis</i> • <i>Candida spp.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>S. pneumoniae</i> • <i>H. Influenzae</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Virusai (CMV, HSV, VZV, <i>Adenovirus</i>, <i>Para-influenza</i>) • <i>L. pneumophila</i> • <i>M. tuberculosis</i> • Netuberkuliozinės mikobakterijos • Grybai (<i>Pneumocystis jirovecii</i>, <i>Cryptococcus spp.</i>, <i>Histoplasma capsulatum</i>) • <i>Nocardia</i> • <i>S. pneumoniae</i> (sergant AIDS)
<p><i>S. aureus</i> (MRSA); <i>P. aeruginosa</i>; <i>Klebsiella spp.</i>; <i>Enterobacter spp</i></p>		

Parenteraliai:

- visada, kai sunki, išplitusi infekcija: sepsis, endokarditas, neuroinfekcija, osteomielitas;
- pakankama koncentracija infekcijos židinyje, pvz., geriamas cefuroksimas netinka abdominalinei infekcijai, otitui gydyti;
- kai pacientas negali išgerti;
- yra imunosupresinės būklės.

Empirinis gydymas antibiotikais. Ką skirti?

Auksinis standartas – pagal pasėlio rezultatus parenkant tinkamą antibiotiką. Kombinuotos terapijos pasirinkimas: išplės antibiotikų veikimo spektrą, didins poveikį, mažins atsparumo riziką.

Kiti tyrimai, patvirtinantys sukėlėją – be antibiotikogramos, pvz.:

- antigeno nustatymas (PGR ir kiti metodai);
- toksinų nustatymas (*Clostridium difficile*);
- imunoglobulinų nustatymas (reikia laiko, kad antikūnų atsirastų, klaidingai neigiami atsakymai, neteisingas vertinimas).

Pasėlis gali būti neinformatyvus:

- mikroorganizmai kliniškai nesvarbūs – mikroorganizmo nešiotojai-turėtojai (kai nėra ligos klinikos);
- sunku atskirti sukeliančius infekciją ir kolonizuojančius mikroorganizmus;
- tyrimo paėmimo kokybė:
 - užterštumas – pvz., nustatyti kelių rūšių mikroorganizmai,
 - neteisingai paimtas,
 - neteisingai neigiamas – paimtas jau gydant antibiotikais,
 - ne iš infekcijos židinio.

Empirinis gydymas antibiotikais. Kiek skirti?

- Siauriausio spektro antibiotikų dozė koreguojama pagal antibiotikogramą: mikroorganizmas jautrus / mažai jautrus / atsparus.
- Nustatoma pagal minimalią inhibicinę koncentraciją (MIC) – mažiausia antibiotikų koncentracija mg/l stabdanti mikroorganizmo matomą augimą.
- Vertinant skirtingų antibiotikų MIC tam pačiam patogeniui:
 - yra skirtingos,
 - nėra tiesiogiai palyginamos: pvz., prieš *Pneumococcus*, amoksicilino MIC=0,5 mg/l ir penicilino V MIC=0,03 mg/l. Amoksicilinas nėra blogesnis nei penicilinas V – jautrumas esti abiem antibiotikams skiriant rekomenduojamas dozes.
- Gydyti paprastai skiriamos didesnės antibiotikų koncentracijos, nei MIC.
- Svarbu! Jokių subterapinių dozių, būtini optimalūs skyrimo intervalai.

Taip pat svarbu žinoti infekcijos vietą, reikalingą joje antibiotikų koncentraciją: pvz. *S. aureus*, išskirtas iš smegenų skysčio, jautrus cefazolinui. *N. meningitidis*, išskirta iš smegenų skysčio, jautri penicilinui – antibiotikas skiriamas kas 4 val., dozės 3–5 k. didesnės, nei gydant tonzilitą ar pneumoniją.

Vien MIC negali prognozuoti gero atsako į antibiotiko terapiją. MIC ne visada tiriamos, bet tikslinga tirti sunkioms infekcijoms.

Antimikrobinė farmakokinetika ir farmakodinamika

Farmakokinetika nurodo antibiotiko koncentraciją serume, audiniuose ir kituose kūno skysčiuose ir priklauso nuo vaisto absorbcijos, metabolizmo, pasiskirstymo ir pašalinimo. Farmakokinetiką lemia paciento veiksniai.

Farmakodinamika žymi farmakologinį antibiotikų poveikį tam tikrai ekspozicijai. MIC yra farmakodinamikos parametras, naudojamas kliniškai apibūdinti antibiotikų poveikį mikroorganizmui.

Antibiotikų efektyvumas priklauso nuo farmakokinetikos / farmakodinamikos (4 pav.):

- laiko ($T > MIC$), pvz.: β laktaminiai, klaritromicinas;
- didžiausios koncentracijos (C_{max}/MIC), pvz.: aminoglikozidai, metronidazolas;
- didžiausios koncentracijos ir laiko (AUC/MIC), pvz.: fluorochinolonai, azitromicinas.

Gydymas antibiotikais. Kaip padidinti efektyvumą?

Antibiotikų efektyvumo didinimas priklausomai nuo farmakokinetikos ir farmakodinamikos:

- $T > MIC$ – dažninant skyrimą ar ilginant antibiotikų infuzijos laiką;
- C_{max}/MIC – didinant dozę;
- AUC/MIC – didinant dozę bei dažninant skyrimą (ar ilginant antibiotikų infuzijos laiką).

Pvz. β laktaminių antibiotikų efektyvumas priklauso nuo laiko ir MIC turi būti viršyta gydant:

- penicilinais, cefalosporinais daugiau kaip 50 proc. laiko;
- karbapenemais daugiau kaip 40 proc. laiko;
- sunkiai sergančius ir su imunosupresija pacientus daugiau kaip 60–70 proc. laiko;
- gydant Gram (-) infekcijas daugiau kaip 60–70 proc. laiko.

Kada reikalinga kombinuota antibiotikų terapija?

- Tikimės sinerginio poveikio: *Enterococcus* sukeltas infekcinis endokarditas – skiriamas penicilino ir gentamicino derinys. Skiriant tik gentamiciną, enterokokai neveikiami.
- Kritinės būklės pacientų empiriniam gydymui.
- Esant mišriai infekcijai, pvz.: intraabdominalinė infekcija – anaerobai + Gram (+/-) derinys – gali būti farmakoekonomiškesnis ceftriaksonas su metronidazolu vietoj meropenemo.
- Vengiant atsparumo atsiradimo – ilgai gydomos tuberkuliozės atveju.

Gydymas antibiotikais. Kaip vertinti efektą?

Geras atsakas į gydymą:

- kai temperatūra sumažėja po 24 val., mažėja uždegiminiai rodikliai;
- intraveniniai vaistai keičiami geriamaisiais po 48–72 val. (išskyrus sunkias, išplitusias infekcijas);
- jei pacientas gali išgerti vaistą, rekomenduojamas ambulatorinis gydymas, nes mažėja hospitalinės infekcijos rizika;
- gydymas koreguojamas – kombinuotas gydymas keičiamas monoterapija.

Nėra atsako į gydymą, tai tikėtina:

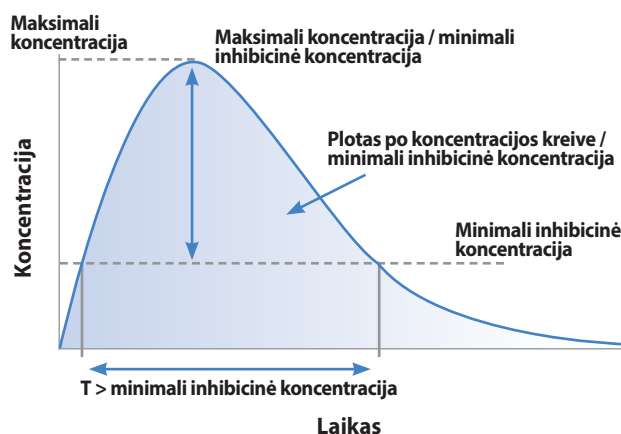
- mikroorganizmai atsparūs antibiotikams – kartojami tyrimai, pasėliai;
- neteisinga diagnozė – pvz.: sukėlėjas ne bakterija, o virusas;
- yra kitas infekcijos židiny – pvz., infekuotas svetimkūnis – kateteris;
- nepasiekiamas židiny – pvz., reikalingas chirurginis pūlinio atvėrimas;
- reikia kombinuotos terapijos – dėl mikroorganizmų atsparumo ar mišrios infekcijos.

Profilaktika antibiotikais

Trumpalaikė:

- prieš chirurgines intervencijas;
- prieš burnos gleivinės procedūras (gleivinės ir periapikalinių audinių sritis ar burnos gleivinės perforacija), pvz., persirgus infekciniu endokarditu;
- poekspozicinė (po kontakto su sergančiuoju).

4 pav. Antibiotikų efektyvumo priklausomybė nuo laiko ir koncentracijos



Ilgalaikė:

- esant imunodeficitui;
- esant kartotinei šlapimo organų infekcijai ir anatominiams šlapimo takų anomalijoms;
- persirgus reumatu, infekciniu endokarditu;
- po transplantacijų.

Chirurginė profilaktika antibiotikais

- Operacinių žaizdų infekcija: iki 15 proc. pacientų, dažniausia po storosios žarnos operacijų.
- Chirurginė profilaktika:
 - būtina (širdies kraujagyslių šuntavimo, storosios žarnos, cezario pjūvio, ortopedinės operacijos, jei serga onkologine, įgimta ar įgyta imunodeficitine liga, jei yra septinio endokardito rizika);
 - neskiriama – pvz., kirkšnies išvaržos operacijai, minkštųjų audinių ir limfmazgių biopsijai, diagnostinei laparoskopijai;
 - dreno buvimas, kateterizacija nėra indikacija tęsti profilaktiką antibiotikais po operacijos;
 - skiriama atsižvelgiant į papildomas indikacijas (pvz., apendektomijos metu).

Chirurginė profilaktika – svarbu laikas, dozė ir trukmė

- Antibiotikas skiriamas įvadinės narkozės metu, t. y. 15–30 min. iki operacinio pjūvio. Jei operacija trunka ilgiau nei 4 val., skiriama papildoma antibiotiko dozė, priklausomai nuo antibiotiko pusinės eliminacijos laiko, pvz., cefazolinas, amoksicilinas su klavulano rūgštimi po 4 val. nuo operacijos pradžios, gentamicinas, metronidazolas – po 8 val., vankomicinas – po 12 val.
- Operacijos metu nukraujavusiam daugiau kaip 1500 ml ligoniui papildoma antibiotiko dozė skiriama po to, kai atkuriamas skysčių tūris.
- Užterštų, nešvarių operacijų atvejais gydymo antibiotiku trukmė gali būti nuo vienkartinės injekcijos iki 1–5 parų ir ilgiau, t. y. trukmė priklauso nuo infekcijos sunkumo, pobūdžio (pvz., osteomielitas, pankreatitas ir t. t.).
- Traumų atvejais gydymo antibiotiku trukmė priklauso nuo žaizdos pobūdžio.

Chirurginė profilaktika: ką skirti?

- Pagrindiniai sukėlėjai: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, aerobiniai streptokokai, anaerobiniai kokai.
- Kai nėra anaerobinės infekcijos rizikos, skiriama oksacilinas arba cefazolinas, gentamicinas.
- Yra anaerobinės infekcijos rizika (prieš storosios, tiesiosios žarnos, tarpvietės, ginekologines operacijas) – metronidazolas.
- Endokardito rizika: 1 val. prieš burnos gleivinės procedūrą geriamieji amoksicilinas / cefaleksinas;
- Alergiškiems β laktaminiams antibiotikams: klindamicinas, trimetoprimas / sulfametoksazolas, rečiau vankomicinas.
- Netinkami: III kartos cefalosporinai ir kiti plataus veikimo spektro antibiotikai.

Poekspozicinė profilaktika: kada skirti?

Gydymas po kontakto su sergančiu asmeniu priklauso nuo:

- sukėlėjo;
- ligos plitimo būdo ir naudotų apsaugos priemonių – pvz., plinta per kraują ir operuojant įsidūrė;
- ar kontaktas artimas, kiek truko – pvz., sėdi viename suole, gyvena viename kambaryje;
- sergančiojo ligos stadijos, pvz., sergant kokliušu 3 sav., jau nebeužkrečia.

3 lentelė. Gydymo trukmė priklauso nuo infekcijos lokalizacijos, sukėlėjo ir parinkto antibakterinio gydymo

Sukėlėjas	Gydymas (dienomis)
Endokarditas <i>S. pyogenes</i>	28
Pneumonija <i>S. pneumoniae</i>	7
<i>M. pneumoniae</i>	14
<i>L. pneumoniae</i>	21
Septinis artritas	14–21
Sinusitas	10–14
Otitas	5 – vyresniems, nei 3 m. amžiaus 10 – jaunesniems
Tonzilitas <i>S. pyogenes</i>	10
Meningitas <i>N. meningitidis</i>	7
<i>S. pneumoniae</i>	10–14
<i>E. coli</i>	21
Žarnyno infekcijos	3–5

Poekspozicinė profilaktika: ką skirti?

- Meningokokinė infekcija – vienkartinai ceftriaksonas į raumenis ar ciprofloksaciną per burną.
- Kokliušas – eritromicinas 14 dienų ar klaritromicinas 7 dienas, ar azitromicinas 5 dienas.
- Difterija – eritromicinas 7–10 dienų + skiepai.
- Naujagimių B gr. streptokokinis sepsis – penicilinas į veną mamai 4 val. iki gimdymo.
- Gonorėja – vienkartinai ceftriaksonas ar azitromicinas.
- Sifilis – vienkartinai penicilinas į veną (per 3 mėn.) ar 2 tabl. doksiciklino (per 24 val.).
- Gonorėja / sifilis / chlamidiozė – vienkartinai azitromicinas ar doksiciklino 7 dienas.
- Tuberkuliozė (TM+) – izoniazidas 2 mėnesius ir kartojami tyrimai.

Ilgalaikė profilaktika: ką skirti?

- Reumatas – penicilinas į veną ar per burną kas 4 savaites (5–10 m. ar nuolatinai), eritromicinas. Infekcinis endokarditas ar esant didelei jo rizikai (pvz., protezuoti vožtuvai).
- AIDS – *Pneumocystis jirovecii* pneumonijos profilaktika, trimetoprimas / sulfametoksazolas, jei < 200 ląstelių/μl CD4⁺.
- Šlapimo takų infekcijos:
 - kartotinės be / su šlapimo organų anomalijomis (pvz., refluksas) – nitrofurantai ar trimetoprimas / sulfametoksazolas, ar trimetoprimas 6–12 mėnesių;
 - besimptomė bakteriurija nėščiajai – nitrofurantoinas ar amoksicilinas 3–7 dienas. Jei po antro antibiotikų kurso bakterijų išlieka, skiriamas palaikomasis gydymas.

LITERATŪRA

1. 2019 Antibiotic Resistance Threats Report (CDC) in the United States, 2019, <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/Select-Germs-Develop-Resistance-Over-Time.pdf>
2. Talkington K. A Scientific Roadmap for Antibiotic Discovery. <https://www.pewtrusts.org/en/research-and-analysis/reports/2016/05/a-scientific-roadmap-for-antibiotic-discovery>
3. Mancuso G., Midiri A., Gerace E., Biondo C. Bacterial Antibiotic Resistance: The Most Critical Pathogens, *Pathogens* 2021, 10(10), 1310; <https://doi.org/10.3390/pathogens10101310>
4. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) Annual Epidemiological Report for 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ESAC-Net%20AER-2020-Antimicrobial-consumption-in-the-EU-EEA.pdf>
5. Antimikrobinių vaistinių preparatų vartojimas Lietuvoje 2020 m. ataskaita. https://www.hi.lt/uploads/pdf/antibiotikai/atsparumo%20ataskaitos/AB_ataskaita_2020.pdf
6. Antimicrobial resistance surveillance in Europe, 2022 – ECDC, <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Joint-WHO-ECDC-AMR-report-2022.pdf>
7. Antimikrobinių vaistinių preparatų suvartojimas ir stebimų mikroorganizmų atsparumas antimikrobiniams vaistiniams preparatams medicinos ir veterinarijos sektoriuose, Bendra 2018 m. ataskaita, [https://hi.lt/uploads/pdf/antibiotikai/2020/Bendra_metine_AB_suvartojimo_ir_AMR%20ataskaita%20\(atnaujinta%202020-01-20\).pdf](https://hi.lt/uploads/pdf/antibiotikai/2020/Bendra_metine_AB_suvartojimo_ir_AMR%20ataskaita%20(atnaujinta%202020-01-20).pdf)
8. WHO model list of essential medicines - 22nd list, 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>
9. WHO Model List of Essential Medicines for Children - 8th list, 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.03>
10. Rational use of antibiotics – Implement the plan – ReAct (Action on Antibiotic Resistance) <https://www.reactgroup.org/toolbox/policy/implement-the-national-action-plan/rational-use-of-antibiotics>
11. Diagnostikos ir gydymo protokolai. <https://sam.lrv.lt/diagnostikos-gydymo-metodikos-ir-rekomendacijos/diagnostikos-ir-gydymo-protokolai>
12. Vizujė G., Jurkevičienė A. Operacinių žaizdų infekcijų prevencija. https://hi.lt/uploads/pdf/leidiniai/Rekomendacijos/2022/Rekomendacijos_Operaciniu_zaizdu_infekciju_prevencija_WEB.pdf
13. Sakalauskas R. Suaugusiųjų pneumonijos diagnostika ir gydymas. https://www.chest.lt/uploads/leidiniai/docs/2353_ccedd8b0b5b27e5f4bc38ed73cce8519.pdf
14. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2017 m. liepos 7 d. įsakymas Nr. V-857- Dėl antimikrobinėms medžiagoms atsparių mikroorganizmų plitimo prevencijos ir kontrolės 2017–2021 metų veiksmų plano patvirtinimo. <https://eseimas.lrs.lt/portal/legalActPrint/lt?jfwid=pd6eq2cif&documentId=0e6c38d13d2111eabd71c05e81f09716&category=TAP>

RACIONALUS VAISTŲ NUO ŠIRDIES IR KRAUJAGYSLIŲ LIGŲ SKYRIMAS IR VARTOJIMAS

Dr. Raimondas Kubilius

Įvairūs tyrimai rodo, kad vaistų vartojimo problemos lemia 4,3–7,7 proc. išvengiamų stacionarizavimo atvejų. Įvairių tyrėjų duomenimis, dažniausiai 12 vaistų grupių sąlygoja įvairias vaistų vartojimo problemas (nepageidaujamas reakcijas, vaistų parinkimo, dozavimo, vaistų vartojimo ir sąveikos), daugiau nei 50 proc. tokių atvejų sukelia širdies ir kraujagyslių sistemą veikiantys vaistai:

- antiagregantai (16 proc.);
- diuretikai (16 proc.);
- antikoagulantai (8 proc.);
- beta adrenoblokatoriai (4,6 proc.);
- adrenoblokatoriai (4,6 proc.);
- širdį veikiantys glikozidai (3,2 proc.);
- kalcio kanalo blokatoriai (2,8 proc.);
- nitratai (1,7 proc.).

Keturios vaistų grupės (antiagregantai, diuretikai, NVNU ir antikoagulantai) nulemia daugiau nei 50 proc. visų su vaistų vartojimu susijusių stacionarizavimo atvejų.

Dažniausiai vaistų vartojimo problemos buvo susijusios:

- su vaistų skyrimu (30,6 proc.);
- vaistų vartojimu (33 proc.);
- nepakankama stebėseną ir reikiamu monitoravimu (22,2 proc.).

Nepageidaujamos reakcijos į vaistą yra kliniškai reikšmingos, kai:

- vartojami mažo terapinio indekso vaistai (vaistai, kurie turi neigiamos įtakos ligai (pvz., geriamųjų antikoagulantų vartojimas, digoksinas, skiriamas širdies susitraukimo dažnio kontrolei);
- vaistai skiriami pažeidžiamiems pacientams (vyresnio amžiaus pacientai arba turintys daug gretutinių susirgimų, įskaitant kepenų, inkstų funkcijos nepakankamumą);
- vartojami naujos kartos vaistai, kurių veikimo mechanizmas, galimos vaistų sąveikos nėra žinomos, pvz., tikagreloras, geriamieji naujos kartos antikoagulantai).

Absorbcijos reikšmė vaistų tarpusavio reakcijoms:

- plonųjų žarnų kraujotaka/peristaltika (pvz., prokinetikų, metoklopramido, skatinančio virškinamojo trakto peristaltiką, vartojimas gali pabloginti kai kurių vaistų absorbciją);
- skrandžio rūgštingumas (pvz., protonų siurblio inhibitoriai, H₂ receptorių antagonistai, didinantys skrandžio pH, gerina lengvai rūgštinių vaistų, acetilsalicilo rūgšties absorbciją);
- vaisto technologinės formos ypatumai;
- vienu metu vartojami vaistai (pvz., kai kurie antacidiniai vaistai gali inhibuoti tetraciklinų grupės antibiotikus);
- mikrobiotos reikšmė (plataus spektro antibiotikai gali paveikti žarnyno mikrobiotą, galinčią įtakoti, moduluoti kai kurių vaistų bioprieinamumą).

Vaisto sąveika su vaistu: vaisto pasiskirstymo reikšmė

- Veikimo vieta, susijusi su atitinkamu vaisto poveikiu (pvz., inotropiniai vaistai, įtakoiantys širdies kairiojo skilvelio inotropinę funkciją arba audinių perfuziją (vazodilatatoriai arba vazokonstriktoriai), kai atitinkamai nuo vaisto priklauso, pvz., gerėjanti inotropinė funkcija ir/arba vazodilatacija, ir, priešingai, sumažėjusi vaisto ekspozicija lemia sumažėjusį minutinį širdies tūrį ir/arba vazodilataciją).

- Vaisto veikimui būtina konjugacija su baltymu (pvz., varfarinas 99 proc. konjuguojasi su baltymu) ir jeigu pacientas greta vartoja kitą tokiu pat veikimu pasižymintį vaistą, pvz., tizoksanidą, tai, tikėtina, padidės nekonjuguoto varfarino dalis, galinti padidinti farmakodinaminį atsaką.
- Vaisto metabolizmą lemia citochromo P450 (P450 arba CYP) kepenų metabolizmo izoenzimai (dažniausiai susiję su CYP3A4 fermentu).
- Išskiriami induktoriai arba inhibitoriai, galintys atitinkamai pagerinti ar slopinti metabolizmą (pvz., antiaritminis vaistas amjodaronas padidina varfarino koncentraciją kraujyje inhibuojant CYP2C9) arba sąveika su kitos klasės vaistais gali lemti išaugusią nepageidaujamą vaistų sąveikos riziką (pvz., flukonazolas, inhibuojant CYP2C19, potencijuoja varfarino antikoaguliacinį efektą arba makrolidų grupės antibiotikas klaritromicinas, inhibuodamas CYP3A-4, medijuoja antilipidinio vaisto simvastatino metabolizmą, padidindamas galimos miopatijos/rabdomiolizės išsivystymo riziką).
- Svarbu pabrėžti, kad kai kurie skiriami vaistai yra provaistai, pvz., klopidogrelis (metabolizuojamas CYP fermentų sistemos ir paverčiamas į aktyvų vaistą arba, jeigu vienu metu vartojami 2 provaistai – klopidogrelis ir omeprazolo darinys, tikimybė, kad liks neaktyvuotas klopidogrelis, taip nesukeldamas antitrombocitinio poveikio).
- Priešingai, rifampicinas indikuoja CYP2C19 aktyvumą, sukeldamas klopidogrelis aktyvaus metabolito aktyvumą, taip galintis sąlygoti pakraujavimą ir hemoragijas.

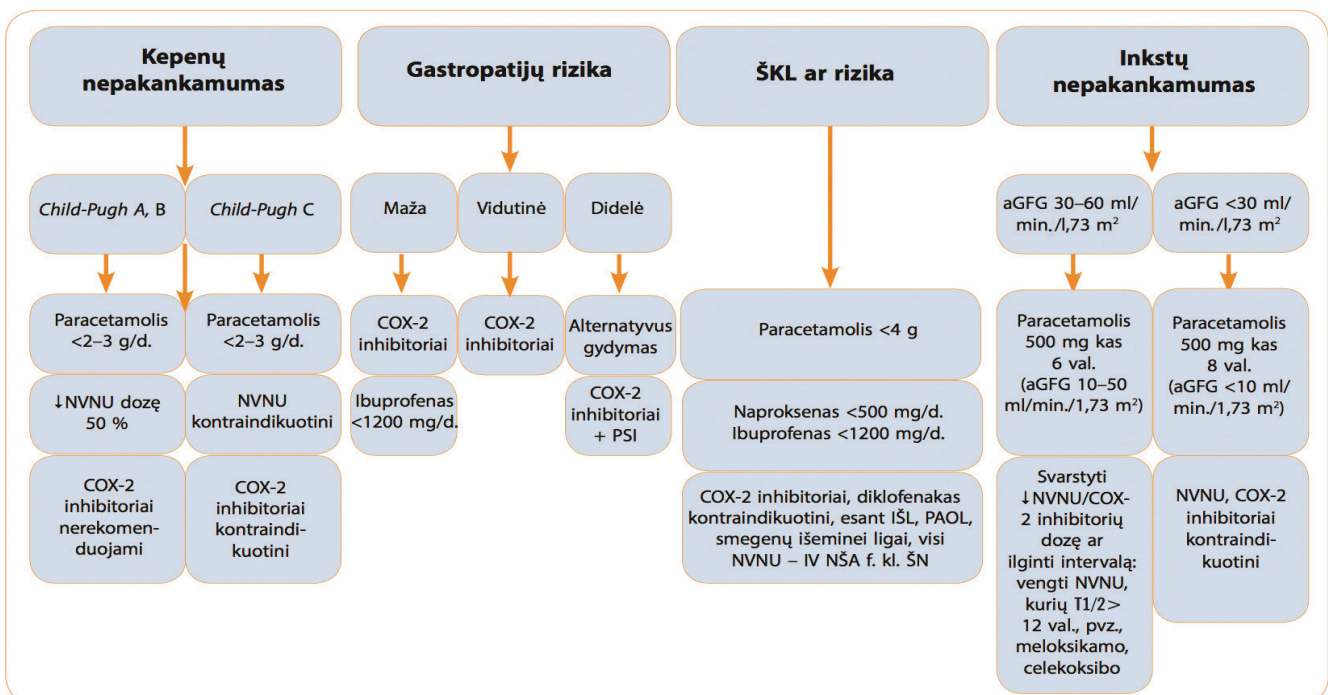
Širdies ir kraujagyslių ligos (ŠKL) ir gretutiniai susirgimai: skausminis sindromas. Saugaus NVNU parinkimas

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU) dėl nepageidaujamo poveikio virškinamajam traktui reikšmingai didina kraujavimo riziką (sergantieji ŠKL iki gyvenimo pabaigos privalo vartoti antiagregantus bei kitus kardioprotekcinis vaistus) (1 pav.).

NVNU pasižymi neigiamu poveikiu ŠKL, nes didina trombozių išsivystymo riziką, blogina širdies nepakankamumo klinikinę eigą (1 pav.). ŠKL rizikos padidėjimas priklauso nuo vartojamų NVNU, kurie gali sukelti kepenų pažeidimą, bloginti inkstų funkciją.

1 pav. NVNU, paracetamolio skyrimo pakopinis algoritmas malšinant skausmą

	Maža virškinimo sistemos sutrikimų rizika	Vidutinė virškinimo sistemos sutrikimų rizika	Didelė virškinimo sistemos sutrikimų rizika
Maža širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizika	Paracetamolis, NVNU (pasirenkamas mažiausia gastropatijų rizika pasižymintis NVNU mažiausia veiksminga doze)	Paracetamolis arba NVNU + PSI	Alternatyvus gydymas, jei įmanoma, arba COX-2 inhibitorius + PSI
Didelė širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizika/ŠKL	Paracetamolis, naproksenas, maža ibuprofeno dozė + PSI	Paracetamolis, naproksenas, maža ibuprofeno dozė + PSI	Venkite NVNU ar COX-2 inhibitorių; skirti alternatyvų vaistą



RACIONALUS KRAUJO KREŠĖJIMĄ VEIKIANČIŲ VAISTŲ SKYRIMAS IR VARTOJIMAS

Dr. Raimondas Kubilius

Kraujavimo rizikos stratifikavimas

Naujų antitrombocitinių vaistų atsiradimas sumažino širdies ir kraujagyslių išeminių komplikacijų dažnį, bet sukėlė daugiau nepageidaujamų reakcijų, pirmiausia, kraujavimų. Rizikos stratifikavimas gali būti naudingas apsaugant nuo išeminių įvykių ir sumažinant kraujavimo riziką. Daugelis rizikos balų skaičiuoklių yra sukurtos ir patvirtintos prognozuojant įvykius, kurie atsiranda gydymo ligoninėje metu arba artimiausiu metu išvykus iš jos (skaičiuoklės GRACE, TIMI, CRUSADE). Dabar sukurtos ir patvirtintos rizikos balų skaičiuoklės DAPT, PREDISE-DAPT, padedančios numatyti gydymo dviem antitrombocitiniais vaistais trukmę, siekiant pacientą maksimaliai apsaugoti nuo išeminių komplikacijų ir sumažinti kraujavimo riziką (1 pav.). PRECISE-DAPT skaičiuoklėje buvo įvertinta kraujavimo ir išemijos rizika pacientams, kuriems buvo skirta skirtinga gydymo dviem antitrombocitiniais vaistais trukmė (12–24 mėnesiai arba 3–6 mėnesiai). Buvo pastebėta, jog pacientams su didele kraujavimo rizika (PRECISE-DAPT ≥ 25 balai) ilgalaikis gydymas dviem antitrombocitiniais vaistais nesumažino išemijos rizikos, bet sukėlė žymius kraujavimus. Pacientams, kurie neturėjo didelės kraujavimo rizikos (PRECISE-DAPT < 25 balai), ilgalaikis gydymas dviem antitrombocitiniais vaistais nesukėlė didesnio kraujavimo, bet buvo žymus išeminių įvykių sumažėjimas.

Antitrombocitinių vaistų ir antikoagulantų derinio skyrimas

Pacientams, patyrusiems ūminius vainikinių arterijų sindromus (ŪVAS), pirmo pasirinkimo antiagregantai yra tikagreloro arba prazugrelolio derinys su acetilsalicilo rūgštimi (1 lentelė). Tačiau tais atvejais, kai ŪVAS yra komplikuotas prieširdžių virpėjimu, pirmo pasirinkimo antiagregantas yra klopidogrelis dėl galimybės derinti su vitamino K antagonistu ar naujaisiais geriamaisiais antikoaguliantais. Todėl labai svarbu numatyti ir savalaikį P2Y₁₂ inhibitorių keitimą, kad pacientui galėtume užtikrinti saugų antiagregantų ir antikoagulantų

1 pav. NVNU vartojimo rekomendacijos atsižvelgiant į ŠKL ir gastrointestinę riziką

Patvirtintos rizikos vertinimo skaičiuoklės DATG trukmei numatyti		
	PRECISE-DAPT skaičiuoklė	DATG skaičiuoklė
Vertinimo laikas	PTVAI metu	Po 12 mėnesių DATG nesant kraujavimo komplikacijų
DATG skyrimo trukmės įvertinimas	Trumpas (3–6 mėnesiai) ar standartinis/ilgas DATG (12–24 mėnesiai)	Standartinis (12 mėnesių) ar ilgas DATG (30 mėnesių)
Rizikos skaičiavimas	<p>Hb ≥ 12 11-5 11 10-5 ≤ 10</p> <p>WBC ≤ 5 8 10 12 14 16 18 ≥ 20</p> <p>Amžius ≤ 50 60 70 80 ≥ 90</p> <p>GFG ≥ 100 80 60 40 20 0</p> <p>Ankstesnis kraujavimas Ne Taip</p> <p>Balų skaičius 0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30</p>	<p>Amžius ≥ 75 m. -2 balai 65–75 m. -1 balas <65 m. 0 balų</p> <p>Rūkymas +1 balas Cukrinis diabetas +1 balas Miokardo infarktas +1 balas PTVAI ar MI anamnezėje +1 balas Paklitakselij išskiriantis stentas +1 balas Stento skersmuo <3mm +1 balas ŠN ar KSIF <30 proc. +2 balai Stentas veniniame šunte +2 balai</p>
Rezultato įverčiai	Nuo 0 iki 100 balų	Nuo -2 iki 10 balų
Siūlomas vertinimas	≥ 25 balai – trumpas DATG <25 balai – standartinis/ilgas DATG	≥ 2 balai – ilgas DATG <2 balai – standartinis DATG

1 lentelė. **Trombocitų P2Y₁₂ inhibitoriai**

	Klopidogrelis	Prazugrelis	Tikagreloras	Kangreloras	Elinogrelis
Farmacinė forma	Geriamasis	Geriamasis	Geriamasis	i. v.	i.v. ir geriamasis
Veikimo pradžia	4–6 val. (300–600 mg)	1 val. (60 mg)	2–3 val.	Iš karto	Iš karto
Veikimo trukmė	11 d.	2–4 d.	12 val.	3–5 min.	i.v. – 8 val., geriamasis – 12–24val.
TA(5uM ADP)	~ 45 proc.	~ 60 proc.	~ 60 proc.	> 95 proc.	i.v. > 95 proc., geriamasis – 45–60 proc.
Metabolinė fermentų aktyvacija	2C19, 2B6, 2C9, 3A4, 3A5	2C19, 2B6, 2C9, 3A4	Nėra	Nėra	Nėra
Vaistų sąveika	PSI	Pavienės	Maža	Maža	Maža
Nepageidaujamų reakcijų į vaistą pasireiškimo rizika	Maža	Maža	Dusulys, bradikardija	ATP/ Adenozinas	Pavienės

derinio vartojimą. Pavyzdžiui, pacientui, patyrusiam ūminį miokardo infarktą su ST segmento pakilimu, atvykusi greitoji medicinos pagalba, siekdama maksimalaus antiagregacinio efekto, sugirdo įsotinamąsias 500 mg acetilsalicilo rūgšties ir 180 mg tikagreloro dozes. Taip pacientas yra paruošiamas širdies vainikinių arterijų intervencijų procedūrai, po kurios jau tęs įprastinėmis terapinėmis dozėmis acetilsalicilo rūgšties ir tikagreloro kasdieninį vartojimą bent vienerius metus nesant didelės kraujavimo rizikos. Tačiau tais atvejais, kai paciento būklė komplikuojasi prieširdžių virpėjimu ar plazdėjimu ir būtina pradėti vartoti antikoaguliantus, būtina tikagrelorą keisti klopidogreliu: pacientui, praėjus 24 val. po paskutinės tikagreloro dozės išgėrimo, skiriama įsotinamoji 600 mg klopidogrelio dozė. Toliau pacientas vartoja trigubą terapiją: acetilsalicilo rūgštį, klopidogrelį ir antikoaguliantą.

Tais atvejais, kai pacientas, vartojantis klopidogrelį, patiria ūminę miokardo išemiją ir pacientui numatoma atlikti perkutaninę vainikinių arterijų intervenciją, priešingai, būtina inicijuoti tikagreloro skyrimą. Tokiais atvejais skiriama įsotinamoji 180 mg tikagreloro dozė, neatsižvelgiant į klopidogrelio skyrimo laiką ir dozę, vėliau tęsiamas tikagreloro vartojimas 2 kartus per dieną kartu su acetilsalicilo rūgštimi.

NAUJŲJŲ GERIAMŲJŲ ANTIKOAGULIANTŲ SKYRIMAS IR JUOS VARTOJANČIŲ PACIENTŲ STEBĖSENA

Antikoagulianto pasirinkimas ir skyrimo pradžia

Prieš skiriant naujuosius geriamuosius antikoaguliantus (NGAK) prieširdžiu virpėjimu (PV) sergantiems pacientams, reikia išsiaiškinti, ar gydymas antikoaguliantais tikslingas – įvertinti tikėtinos naudos/rizikos santykį. Būtina nustatyti inkstų funkciją (apskaičiuoti kreatinino klirensą (KrKl) pagal Cockroft-Gault formulę ir, esant jos sutrikimui, būtina koreguoti dozę. Kai kurių NGAK skyrimas, kada sutrikusi inkstų funkcija, yra kontraindikuotinas (2 lentelė).

Europos kardiologų draugijos rekomendacijose insulto prevencijai sergantiejiems PV, įvertinus klinikinę naudą, pirmenybė teikiama NGAK.

2 lentelė. **Sisteminės embolijos ar insulto prevencijai patvirtinti NGAK, kai yra ne vožtuvinės kilmės PV**

	Dabigatranas	Apiksabanas	Edoksabanas	Rivaroksabanas
Poveikis	Tiesioginis trombino inhibitorius	Aktyvuoto Xa faktoriaus inhibitorius	Aktyvuoto Xa faktoriaus inhibitorius	Aktyvuoto Xa faktoriaus inhibitorius
Dozė	150 mg 2 k./d. 110 mg 2 k./d. (75 mg x 2/d.)	5 mg 2 k./d. 2,5 mg 2 k./d.	60 mg 1 k./d. 30 mg 1 k./d.	20 mg 1 k./d. 15 mg 1 k./d.
Klinikiniai tyrimai	RE-LY	ARISTOTLE AVERROES	ENGAGE-AF	ROCKET-AF

Kai kuriose šalyse NGAK skiriami, kai vartojant vitamino K antagonistus (VKA) nepasiekiamas tikslinė tarptautinio normalizuoto santykio (TNS) vertė. Yra įrodymų, kad skalės, pvz., SAME-TT2R2, gali padėti prognozuoti blogą kraujo TNS kontrolę. SAME-TT2R2 skiriami daugiausiai 8 balai už lytį, amžių (< 60 metų), anamnezės duomenis (kai nustatomos mažiausiai 2 patologijos: arterinė hipertenzija, cukrinis diabetas, išeminė širdies liga, periferinių arterijų liga, širdies nepakankamumas, buvęs insultas, plaučių, kepenų ar inkstų ligos), gydymo ypatumus (vaistų sąveikos, pvz., vartojantys amjodaroną), rūkymą paskutinius 2 metus, rasę. SAME-TT2R2 gali padėti atrinkti pacientus, kuriems tikėtina bloga antikoaguliacijos kontrolė skiriant VKA, t.y. tikslinės krešumo tyrimų reikšmės palaikomos < 65%, o apskaičiuotas balas statistiškai reikšmingai susijęs su VKA vartojančiųjų baigtimis. Sukurtas praktinis SAME-TT2R2 pritaikymo algoritmas parenkant antikoagulantą – VKA ar NGAK: VKA nereikėtų pradėti, kai suskaičiuojami > 2 balai, tuo tarpu esant 0–2 balams, galima gydyti VKA ir keisti antikoagulantą tik jeigu nesilaikoma vartojimo nurodymų ir/ar terapinės antikoaguliacijos laikotarpis <65%.

Konkrečiau NGAK ir jo dozės parinkimas

Svarstant, kurį NGAK pasirinkti ir kokią dozę skirti, svarbu atsižvelgti į paciento jau vartojamus vaistus – NGAK gali būti kontraindikuotini dėl reikšmingų vaistų sąveikų. Pasirinkimą taip pat lemia paciento amžius, kūno masė ir kitos gretutinės ligos. Kai kuriems pacientams kraujavimo rizikai sumažinti gali būti skiriami protonų siurblio inhibitorių (PSI), ypač jeigu anksčiau buvo kraujavimų ar nustatyta opa.

NGAK vartojančio paciento informacinė kortelė

VKA vartojantiems pacientams patariama stebėti savo krešumo sistemos rodmenis ir informuoti bet kurį sveikatos priežiūros specialistą, kad vartoja krešumo sistemą veikiančius vaistus. Svarbu, kad ir vartojantieji NGAK turėtų duomenis apie savo gydymą:

- kiekvieno vizito metu labai svarbu mokyti pacientus tinkamai vartoti vaistus (pvz., vieną ar du kartus per dieną, su maistu ar užgeriant didesniu kiekiu vandens);
- priminti tinkamo vartojimo svarbą ir įtikinti nenutraukti krešėjimo sistemą veikiančių vaistų vartojimo (nes nutraukus vaistą greitai išnyksta antikoaguliacinis poveikis);
- pacientai taip pat turi būti mokomi, kaip nepamiršti kasdien išgerti vaisto, nepriklausomai nuo pasikeitusių gyvenimo aplinkybių (pvz., išvykstant į kelionę);
- mokymą gali palengvinti paciento kontrolinis užduočių sąrašas.

Klinikinis atvejis

Į Kardiologijos intensyvios terapijos skyrių dėl ūminio miokardo infarkto su ST segmento pakilimu priekinėje sienelėje stacionarizuotas 90 metų amžiaus pacientas. Greitosios medicinos pagalbos medikai sugirdė 500 mg acetilsalicilo rūgšties ir 180 mg tikagreloro, ruošiantis skubiai vainikinių arterijų intervencijos procedūrai.

Apžiūros metu ligonis skundžiasi labai stipriu 2 val. trunkančiu skausmu už krūtinkaulio.

Iš anamnezės: serga 2 tipo cukriniu diabetu, koreguojamu dieta ir metforminu, II* arterine hipertenzija, kurios korekcijai vartoja fosinoprilį. Prieš 3 m. diagnozuota skrandžio kraujuojanti opa. Kitas ligas ir susirgimus neigia.

Objektyviai: svoris 88 kg, širdies veikla ritmiška, kardiomonitoriuje – sinusinis ritmas, plaučiuose alsavimas vezikulinis, kojose edemų nestebima.

Ligoniu atliekama skubi vainikinių arterijų angiografija ir kairiosios priekinės tarpstilvelinės šakos angioplastika ir stentavimas. Poprocedūrinė būklė sklaidi, skausmas atlėgo, hemodinamika stabili. AKS 140/90 mmHg, ŠSD 76 k./min., dvimatės širdies echoskopijos tyrime stebima saikiai sumažėjusi KS IF – 45 proc.

Pacientui paskirtas gydymas:

- Acetilsalicilo rūgštis 100 mg, tikagreloras 90 mg x 2 k./d.;
- Fosinoprilis 10 mg x 2 k./d., metoprololis 12,5 mg, atorvastatinas 60 mg;
- Sol. Heparini* 1000 VV/val. automatinė švirkštine pompa (AŠP) i.v. pirmąją parą, dozę titruojant pagal ADTL;
- Sol. Famotidini* 20 mg 2 k./d., skiriamas virškinamojo trakto protekcijai;
- Jeigu būtų stebima hiperglikemija, ji būtų koreguojama trumpo veikimo insulinu.

Antrą gydymo parą skyriuje pacientui stebimas prieširdžių virpėjimo paroksizmas. Sinusinio ritmo atkūrimui skirta 900 mg amjodarono į.v. AŠP – gražintas sinusinis ritmas. Po 6 val. ritmas vėl sutriko, papildomai skirta *sol. amjodaroni* 600 mg į.v. AŠP, kardiomonitoriuje kartojasi savaime nutrūkstantis PV paroksizmai.

Laboratoriniuose tyrimuose: K_{Cr}K_l – 152 μmol/l.

Ligoniui koreguojama diagnozė:

MIC. Infarctus myocardii cum ST elevatione anterior VSC. Cl. f. I (Killip). PTCA et stenti S6 (20221212). Hypertensio primaria II (R4). Cardiopathia hypertensyva. Dyslipidaemia. Fibrillatio atriorum recens recurrens. CHADS₂-Vasc (4).

Atitinkamai koreguojamas antiagregantų skyrimas:

1. Vietoj tikagreloro skiriama klopidoirelio įsotinamoji 600 mg dozė, praėjus 24 val. po paskutinės išgertos tikagreloro dozės. Vėliau tęsiama po 75 mg klopidoirelio geriant vieną kartą per dieną.
2. Apiksabanas 2,5 mg x 2 k./d. (skiriama mažesnė dozė, nes amžius > 80 m., kreatinino klirensas 152 μmol/l).
3. Acetilsalicilo rūgštis 100 mg.
4. Fosinoprilis, metoprololis 25 mg, amjodaronas 200 mg 2 k./d., atorvastatinas 60 mg. Po mėnesio kartojama lipidograma ir atorvastatino dozė koreguojama pagal mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL Ch) vertę, siekiant tikslinės MTL Ch < 1,4 mmol/l.
5. Skrandžio apsaugai skiriamas pantoprazolas 20 mg.

LITERATŪRA (6-7 SKYRIŲ)

1. Asimwe I, Pirmohamed M. Drug-drug-gene interactions in cardiovascular medicine. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 2022; 15, 879-911.
2. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2021.
3. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery. *European Heart Journal*, 2020.
4. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, 2018.
5. S. Kasciuškevičiūtė, A. Ščiupokas, K. Petrikonis, E. Kaduševičius. Paracetamolis ir nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo ūminiam ir lėtiniam skausmui malšinti. Kaunas, 2018.
6. Al Hamid A. A systematic review of hospitalization resulting from medicine-related problems in adult patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2017.
7. Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S, Royal S, Pipe G, Lucassen P. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. *British Journal of clinical Pharmacology*, 2006.

RACIONALUS VAISTŲ CUKRINIAM DIABETUI GYDYTI SKYRIMAS IR VARTOJIMAS

Dr. Saulius Sadauskas, dr. Gintautas Gumbrevičius

Cukrinis diabetas (CD) – įvairių paveldimų ir (ar) įgytų priežasčių sukeltas medžiagų apykaitos sutrikimas – lėtinė liga, kuria sergant dėl insulino gamybos ir (ar) sekrecijos ir (ar) jo poveikio pakitimų (audinių atsparumo insulinui) organizme sutrinka medžiagų (angliavandenių, baltymų, riebalų) apykaita, atsiranda lėtinė hiperglikemija ir daugelio organų (dažniausiai – akių, inkstų, nervų, širdies ir kraujagyslių sistemos) ilgalaikis pažeidimas ir (ar) disfunkcija.

CD pagal Tarptautinės statistinės ligų ir sveikatos sutrikimų klasifikacijos dešimtąją pataisytą ir papildytą leidimą „Sisteminis ligų sąrašas“ (Australijos modifikacija, TLK-10-AM) (toliau – TLK-10-AM) klasifikuojamas ir žymimas šiais kodais:

1. pirmojo tipo cukrinis diabetas (1TCD) – E10;
2. antrojo tipo cukrinis diabetas (2TCD) – E11;
3. kitas patikslintas CD – E13;
4. nepatikslintas CD – E14;
5. hipoinsulinemija, išsivysčiusi po procedūros – E89.1;
6. nėščiųjų 1TCD, prasidėjęs iki nėštumo – O24.0;
7. nėščiųjų 2TCD, prasidėjęs iki nėštumo – O24.1;
8. nėščiųjų kito patikslinto tipo CD, prasidėjęs iki nėštumo – O24.2;
9. nėščiųjų nepatikslintas CD, prasidėjęs iki nėštumo – O24.3;
10. nėščiųjų (gestacinis) cukrinis diabetas – O24.4;
11. CD nėštumo laikotarpiu, nepatikslintas – O24.9.

CD valdymas apima glikemijos kontrolę (vertinant gliukozės koncentracijos kraujyje ir glikozilinto hemoglobino rodiklius), lipidų kontrolę (vertinant lipidogramos rodiklius), arterinio kraujo spaudimo (toliau – AKS) ir kūno masės valdymą.

Individualizuotas CD valdymas apima kraujotakos sistemos (širdies ir kraujagyslių) ligų (ŠKL) ir cukrinio diabeto mikrokraujagyslinių pakitimų (retinopatijos, nefropatijos, neuropatijos) profilaktikos, psichikos sveikatos stiprinimo ir gyvenimo kokybei ir darbingumui palaikyti bei gerinti skirtų priemonių taikymą, atsižvelgiant į bendrą sveikatos būklę, individualias paciento savybes ir gebėjimus.

CD terminologija

Glikemija – gliukozės koncentracija kraujyje, matuojama milimoliais litre (mmol/l).

Glikozilintas hemoglobinas (HbA1c) – hemoglobino, esančio eritrocituose, dalis, susijungusi su gliukoze, atspindinti 3 mėn. laikotarpio glikemiją.

Hiperglikemija – esant gliukozės apykaitos sutrikimui per didelę gliukozės koncentracija kraujyje: suaugusiesiems – 6,1 mmol/l ir didesnė, vaikams – 5,6 mmol/l ir didesnė.

Hipoglikemija – 3,9 mmol/l ar mažesnė CD sergančių pacientų gliukozės koncentracija kraujyje, lemianti vegetacinius, nervinius ir psichikos sutrikimus, kurie praeina suvartojus maisto ar gėrimų, turinčių angliavandenių, gliukozės ar gliukagono.

Hipoglikemijos rizikos veiksniai sergantiesiems 2TCD – asmens amžius 60 ir daugiau metų, pažintinė disfunkcija, insulino vartojimas, gydymas sulfonilkarbamido (SK) dariniais, anksčiau buvusios sunkios,

vidutinio sunkumo ar dažnos lengvos ar naktinės hipoglikemijos būklės, neatpažinta hipoglikemija, maža kūno masė, kai kūno masės indeksas (KMI) yra mažesnis kaip $18,5 \text{ kg/m}^2$, autonominė polineuropatija, inkstų ir (ar) kepenų funkcijos sutrikimas, depresija.

Hipoinsulinemija, išsivysčiusi po procedūros – sveikatos būklė, kai pašalinus kasą ar jos dalį pasireiškia CD ar tarpinė hiperglikemija, pagal TLK-10-AM žymima kodu E89.1.

Individualizuota tikslinė HbA1c reikšmė – individualiai, atsižvelgiant į CD trukmę, hipoglikemijos, CD komplikacijų, ŠKL riziką bei kitus sveikatos veiksnius (pvz., nustatytas CD komplikacijas, gretutines ligas ir pan.), konkrečiam pacientui nustatyta HbA1c reikšmė, vertinama kaip gero CD valdymo rodmuo.

Nėščiųjų (gestacinis) cukrinis diabetas – pirmą kartą nėštumo laikotarpiu nustatytas gliukozės apykaitos sutrikimas, neatitinkantis CD diagnostinių kriterijų reikšmių, TLK-10-AM žymimas kodu O24.4.

Tarpinė hiperglikemija – praeinantis arba nepraeinantis pagal TLK-10-AM kodu E09 žymimas medžiagų apykaitos sutrikimas: glikemijos sutrikimas nevalgius arba sutrikęs gliukozės toleravimas.

CD diagnozė

CD diagnozė patvirtinama atlikus glikemijos veninio kraujo plazmoje tyrimus šiais atvejais:

1. esant CD būdingiems simptomams:

- 1.1. esant glikemijai veninio kraujo plazmoje nevalgius $\geq 7,0 \text{ mmol/l}$;
- 1.2. esant atsitiktinei glikemijai veninio kraujo plazmoje $\geq 11,1 \text{ mmol/l}$;
- 1.3. atliekant gliukozės tolerancijos mėginį.

Vaistų cukriniam diabetui gydyti klasifikacija

- Biguanidai (metforminas (Met)).
- Sulfonilkarbamido dariniai (SK).
- Tiazolidinedionai (TZD).
- Dipeptidilpeptidazės 4 inhibitoriai (DPP-4 inhibitoriai).
- Į gliukagoną panašaus peptido-1 analogai (GLP-1 analogai).
- Natrio gliukozės 2 nešiklio inhibitoriai (SGLT-2 inhibitoriai).
- Insulino preparatai.

1 TCD sergančiųjų farmakoterapijos ypatumai

1TCD sergantys pacientai insulino preparatais praddami gydyti iš karto nustačius ligą, įvertinus paciento gyvenimo būdą ir insulino preparato skyrimo indikacijas bei kontraindikacijas. Vidutinio veikimo biosintetinis žmogaus insulinas, ilgo veikimo insulino analogai skiriami vartoti vieną arba du kartus per dieną, pagal gydytojo paskyrimą, kartu skiriant trumpo veikimo biosintetinį žmogaus insuliną arba greito veikimo insulino analogus. Greito veikimo insulino analogai gali būti skiriami injektoriais arba nuolatine poodine insulino infuzija insulino pompomis.

Insulinų klasifikacija

- Trumpo ir greito veikimo žmogaus insulinai bei insulino analogai (insulinas lispro, insulinas aspartas).
- Vidutinio veikimo žmogaus insulinai ir insulino analogai (insulino lispro protamino suspensija).
- Ilgo veikimo insulino analogai (insulinas glarginas, insulinas detemiras).
- Mišraus veikimo insulinai ir insulino analogai (pvz., 25 proc. insulinas lispro + 75 proc. insulino lispro protamino suspensija, 30 proc. insulinas aspartas + 70 proc. insulino asparto protamino suspensija).

2TCD sergančiųjų farmakoterapijos ypatumai

2TCD sergantiems suaugusiesiems skiriami vaistai, mažinantys gliukozės kiekį kraujyje (1 pav.). Visiems sergantiems 2TCD padedama gyvenimo būdo korekcija: fizinio aktyvumo, įpročių, ypač žalingų, keitimas, dieta ir kūno masės mažinimas bei gyvenimo būdo kontrolė, glikemijos kontrolė.

1 lentelė. **Vaistų (ne insulinų) privalumai ir trūkumai**

	HbA _{1c} ↓	Forma	Hipoglikemijos rizika	Svoris	Poveikis VT	Kiti trūkumai
Sulfonilkarbamido dariniai	0,8–2,0 proc.	<i>Per os</i>	Taip	↑	Ne	
Biguanidai (metforminas)	1,0–1,5 proc.	<i>Per os</i>	Ne	↑↓	Taip	Laktatinė acidozė (labai retai)
Glukozidazės inhibitoriai	0,5–0,8 proc.	<i>Per os</i>	Ne	-	Taip	
TZD (pioglitazonas)	0,8–1,0 proc.	<i>Per os</i>	Ne	↑	Ne	Edema, ŠN, lūžimai, KN, ŠP Ca
GLP-1 analogai	0,6–1,0 proc.	Injekcijos	Taip	↓	Taip	Pankreatito rizika
DPP-IV inhibitoriai	0,5–0,9 proc.	<i>Per os</i>	Ne	-	Taip	Pankreatito rizika
Meglitinidai	0,8–1,5 proc.	<i>Per os</i>	Maža	↑	Ne	

Skiriant vaistus 2TCD gydymui svarbu atsižvelgti į galimas rizikas – hipoglikemiją, svorio didėjimą, galimus šalutinius vaistų poveikius (1 lentelė).

Dažniausios hospitalizacijų priežastys dėl vaistų sukeltų nepageidaujamų reakcijų:

- kraujodarą ir krešėjimą veikiantys vaistai – įvairūs kraujavimai ir krešėjimo sutrikimai – 95 proc.;
- **vaistai endokrininėms ligoms gydyti – hipoglikemija – 94,7 proc.;**
- širdies ir kraujagyslių sistemą veikiantys vaistai:
 - elektrolitų apykaitos sutrikimai – 33,2 proc.,
 - aritmijos, hipotenzija ir alpimai – 27,8 proc.;
- CNS veikiantys vaistai:
 - neuropsichoziniai sutrikimai – 51,9 proc.,
 - griuvimai ir alpimai – 27,0 proc.;
- Antibiotikai – alergija – 36 proc.

2 lentelė. **Vaistai, galintys sukelti hipoglikemiją**

Vaistai, kurie linkę sukelti hipoglikemiją	Vaistai, kuriems nebūdinga sukelti hipoglikemiją (rizika maža)
Insulinai	Biguanidai
Sulfonilkarbamido dariniai	DPP-4 inhibitoriai
GLP-1 agonistai (ypač kartu su insulinu)	SGLT-2 inhibitoriai
Meglitinidai	

Labai pavojinga būklė sergant CD – hipoglikemija. Todėl svarbu atkreipti dėmesį į pagrindines vaistų grupes, kurios gali sukelti šią būklę (2 lentelė). Jeigu pacientams, gydomiems metforminu ir minimalios sulfonilkarbamido (SK) dozės deriniu arba tik SK grupės vaistais, išsivysto hipoglikemija, SK keičiami vaistais, neturinčiais hipoglikemijos rizikos.

Esama tam tikrų specifiškumų vartojant vaistus CD gydyti ir tam tikroms klinikinėms būklėms, pvz. sergant kepenų arba instų funkcijos nepakankamumu (3, 4 lentelės).

2 tipo cukrinio diabeto epidemija siejama su įvairiomis gretutinėmis ligomis (5 lentelė). Pacientai, sergantys 2TCD, paprastai gydomi keliais vaistais, todėl jiems kyla didesnė farmakodinaminių ir farmakokinetinių sąveikų rizika (6 lentelė, 2–3 pav.).

3 lentelė. **Vaistų nuo CD dozavimas sergant inkstų nepakankamumu**

	KrKI >50 ml/min.	KrKI 30–49 ml/min.	KrKI <30 ml/min.
Gliklazidas	Dozės keisti nereikia	Dozės keisti nereikia	Kontraindikacija
Pioglitazonas	Dozės keisti nereikia	Dozės keisti nereikia	Dozės keisti nereikia. Hemodializuojamiesiems yra kontraindikuotinas
Saksagliptinas	5 mg x 1	2,5 mg x 1	2,5 mg x 1 hemodializuojamiesiems nerekomenduojama
Eksenatidas	Nuo 5 mkg x 2 iki 10 mkg x 2	Dozę didinti atsargiai	Nerekomenduojama

4 lentelė. **Vaistų nuo CD dozavimas sergant kepenų funkcijos nepakankamumu**

	A klasė	B klasė	C klasė
Gliklazidas	–	-	Kontraindikacija
Pioglitazonas	Kontraindikacija	Kontraindikacija	Kontraindikacija
Saksagliptinas	Dozės keisti nereikia	Vartoti atsargiai	Nerekomenduojamas
Eksenatidas	Dozės keisti nereikia	Dozės keisti nereikia	Dozės keisti nereikia
Metforminas	Vartoti draudžiama	Vartoti draudžiama	Vartoti draudžiama

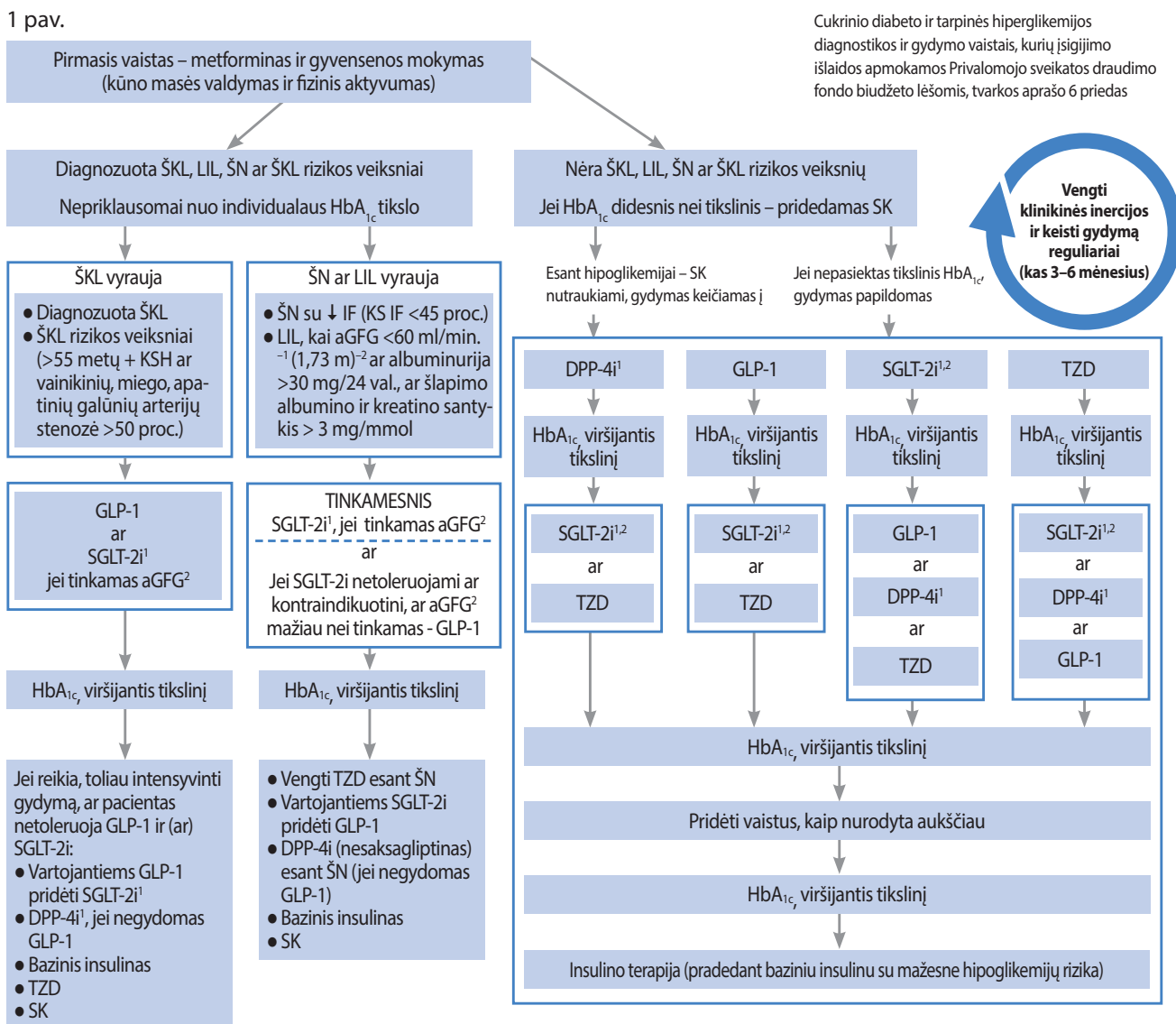
5 lentelė. **Antrojo tipo cukriniam diabetui gydyti skiriamų vaistų grupės, esant gretutinių ligų ar sveikatos sutrikimų**

Eil. Nr.	Liga ar sveikatos sutrikimas	Patvirtinantys duomenys	Vaistų grupės
1.	Kraujotakos sistemos (širdies ir (ar) kraujagyslių) liga (ŠKL)	Nustatyta: persirgta miokardo infarktas, insultas, praeinantis galvos smegenų kraujotakos sutrikimas, vainikinių arterijų liga, atliktas vainikinių arterijų plėtimas, trombolizė, stentavimas ar šuntavimas (-ai), periferinių kraujagyslių liga, nestabilioji krūtinės angina, esant pakitimų elektrokardiogramoje, miokardo išemija krūvio mėginio metu.	GLP-1 SGLT-2 inhibitoriai
2.	ŠKL rizikos veiksniai	Amžius ≥ 55 metai ir kairiojo skilvelio hipertrofija arba vainikinių, miego ar kojų arterijų stenozė > 50 proc., aGFG < 60 ml/min./1,73 m ² , arba albuminurija.	GLP-1 SGLT-2 inhibitoriai
3.	Širdies nepakankamumas (ŠN)	Nustatytas ŠN, kai sumažėjusi išstūmio frakcija (IF < 45 proc.).	SGLT-2 inhibitoriai
4.	Lėtinė inkstų liga (LIL)	LIL kai aGFG < 60 ml/min./1,73 m ² arba albuminurija > 30 mg/24 val., arba albumino ir kreatinino santykis > 3 mg/mmol.	SGLT-2 inhibitoriai GLP-1

6 lentelė. **Galimos geriamųjų vaistų nuo CD ir įvairių vaistų farmakokinetinės sąveikos**

	CYP fermentų slopinimas					CYP fermentų aktyvavimas
	CYP2C8	CYP2C9	CYP3A4	P-gp	OATP1B3	CYP2C, CYP3A, P-gp
	Gemfibrozilis	Amjodaronas, flukonazolas, mikonazolas, metronidazolas	Itrakonazolas, ketokonazolas, makrolidai, ŽIV proteazės inhibitoriai	Dauguma CYP3A4 inhibitorių	Ciklosporinas (gemfibrozilis)	Rifampicinas, karbamazepinas, fenitoinas, jonažolių ekstraktas
Sulfonilkarbamido dariniai		↑↑				↓
Repaglinidas	↑↑		↑		↑↑	↓
Nateglinidas		↑	↑			↓
Pioglitazonas	↑↑					↓
Rozigliptazonas	↑↑	↑				↓
Linagliptinas				↑		↓
Saksagliptinas			↑			↓

1 pav.

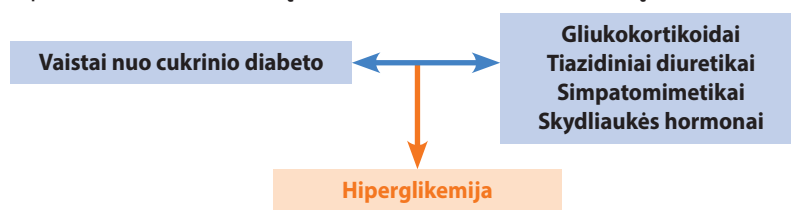


1. Nurodytų kompensuojamųjų vaistų, kurių metinė paciento gydymo kaina mažiausia, pavadinimai skelbiami pažymose apie vaistų, įrašytų į kompensuojamųjų vaistinių preparatų kainyną, VLK interneto svetainėje.
 2. SGLT-2 indikacijos esant inkstų funkcijos sutrikimui bei aGFG rodiklis, kada pradėti ir tęsiami vaistai, skiriasi.
- ŠKL – kraujotakos sistemos (širdies ir (ar) kraujagyslių) liga, KSH – kairiojo skilvelio hipertrofija, ŠN – širdies nepakankamumas, LIL – lėtinė inkstų liga, KS IF – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija, aGFG – apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis.
- Parengta pagal Buse JB, Wexler DJ., Tsapas A. et al; 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018 A. Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) Diabetologia, December 2019.

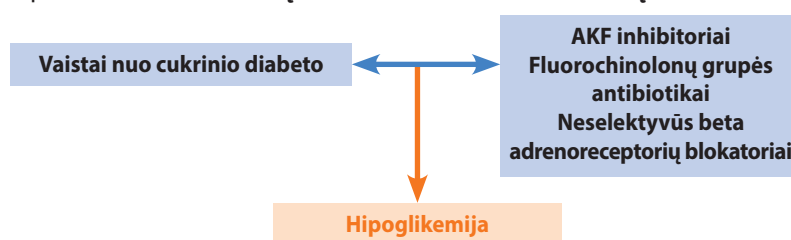
LITERATŪRA

1. Dėl cukrinio diabeto ir tarpinės hiperglikemijos diagnostikos ir gydymo vaistais, kurių įsigijimo išlaidos apmokamos Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšomis, tvarkos aprašo patvirtinimo. LR SAM įsakymas, 2012 m. vasario 28 Nr. V-159.
2. Pagal Buse JB, Wexler DJ., Tsapas A. et al; 2019. Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018.A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) Diabetologia, December 2019.

2 pav. Svarbesnės vaistų nuo CD farmakodinaminės sąveikos



3 pav. Svarbesnės vaistų nuo CD farmakodinaminės sąveikos



Kiti literatūros šaltiniai redakcijoje (iš viso 10)

RACIONALI ŪMINIO IR LĒTINIO SKAUSMO FARMAKOTERAPIJA

Dr. Arūnas Ščiupokas

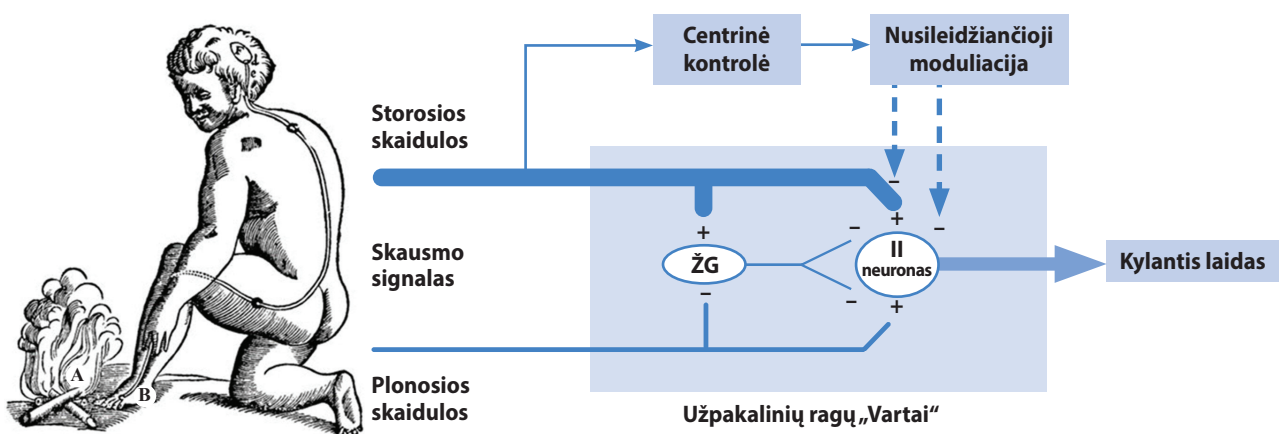
Skausmas – nemalonus sensorinis ir emocinis patyrimas, susijęs su esamu ar galimu audinio pažeidimu ar nusakomas tokio pažeidimo terminais. Skausmas visuomet subjektyvus (Tarptautinė skausmo studijų asociacija, 1979). Skausmą visuomet turime malšinti individualiai. Kitas svarbus bendras klausimas yra lėtinis skausmas – didžiausiu paplitimu tarp suaugusių gyventojų (apie 25 proc.) pasižyminti išsivysčiusių šalių ne tik medicininė, bet ir socialinė, ekonominė problema. Pagal Europos skausmo draugijų federacijos deklaraciją: „Skausmas yra didžiausia sveikatos priežiūros problema Europoje. Nors ūminis skausmas pagrįstai laikomas ligos arba pažeidimo simptomu, lėtinis ir pasikartojantis skausmas yra specifinė sveikatos priežiūros problema, savarankiška liga“ (Europos skausmo draugijų federacija (EFIC), 2001). Ši deklaracija 2004 m. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) pripažįstama atskaitos tašku visapusiškai valdant lėtinio skausmo problemas.

Pagrindinės skausmo teorinės žinios

Skausmo kaip biologinio signalo buvimą pirmas paskelbė žymusis prancūzų filosofas Rene Dekartas 1644 m. Jis įrodė, kad šis signalas kyla audiniuose ir toliau specifiniu keliu pasiekia galvos smegenis, kuriose suvokiamas (1 pav.). Ši skausmo signalo specifiškumo teorija galiojo ilgiau nei 300 metų nepakeista, kol galiausiai 1965 m. neurofiziologas P. D. Wallas ir neuropsichologas R. Melzackas paskelbė naują teoriją, nusakančią, kad skausmo signalas nervų sistemoje yra keičiamas (moduliuojamas), kad tai atlieka nugaros smegenų užpakalinių ragų sensorinė plokštelė, per kurią signalas patenka į centrinę nervų sistemą („skausmo vartai“) ir galvos smegenys moduliuoja signalą jau nusileidžiančiu slopinimu, pasiekiančiu nugaros smegenų užpakalinio rago sensorines plokšteles (1 pav.).

Netrukus po naujos skausmo teorijos paskelbimo buvo įrodyta, kad skausmo signalas yra nevienalytis, kad jis turi atskirus komponentus: sensorinį diskriminacinį, afektinį-motyvacinį, kognityvinį-vertinantį. Sensorinis-diskriminacinis – jį valdo kylanti greitai laidži sistema (tr. *spinothalamicus lateralis*), afektinis-motyvacinis – jį valdo kylanti lėtai laidži sistema (tr. *spinothalamicus medialis*), o kognityvinis-vertinantis komponentas yra galvos smegenų funkcija, pagal ankstesnę patirtį kontroliuojanti tiek diskriminacinį, tiek

1 pav. Skausmo signalo teorijos



A. Skausmo teorija pagal R. Dekartą (1744) B. Naujoji skausmo teorija pagal P. D. Wallą ir R. Melzacką (1965)

motyvacinį komponentus. Visi trys komponentai sąveikauja vienas su kitu, kad pateiktų visapusišką skausmo suvokimo informaciją. Visi trys komponentai turi aiškią sąsają su galvos smegenų struktūromis. Afektinė-motyvacinė dimensija yra susijusi su smegenų kamieno tinkliniu dariniu, limbine sistema ir nusileidžiančia NS sistema. Kognityvinis komponentas (žievė) veikia per skausmo patirtį, ir jutiminės įvesties metu darydamas įtaką jutimui įvedimui atmintyje, prieš tai suaktyvina diskriminacinį ir motyvacinį komponentus. Skausmo valdymo komponentų sąveika padeda nustatyti skausmo intensyvumą bei kokybę ir sudaro sąlygas individualiai moduluoti skausmą.

Skausmas pagal kilmę skiriamas į:

- nocicepcinį;
- neuropatinį;
- nociplastinį.

Nocicepcinis skausmas kyla dėl poveikio audiniuose esantiems skausmo receptoriams (nociceptoriams) ir yra tiesiogiai proporcingas nociceptorių stimuliacijai. Neuropatinis skausmas yra skausmas, kylantis dėl somatinio nervinio audinio pažeidimo ar ligos ir nepriklausantis nuo nociceptorių stimuliacijos. Nociplastinis skausmas (nauja sąvoka) – skausmas, atsirandantis dėl pakitusios nocicepcijos, nesant aiškių faktinių įrodymų apie audinių pažeidimą, sukeltą nociceptorių suaktyvėjimą, ar įrodymų apie somatosensorinės sistemos pažeidimą, sukeltą skausmą. Nociplastinę skausmo kilmę nėra paprasta suprasti. Skausmas yra ne tik audinių ar nervų pažeidimo rezultatas, jis gali atsirasti ar būti moduluojamas funkcinų pokyčių, vykstančių nervų sistemoje. Net jei skausmą sukelia audinių pažeidimas, šio skausmo sunkumas, kokybė ir anatomija gali skirtis priklausomai nuo neuronų funkcijos. Audiniai be patologijos irgi gali būti suvokiami kaip skausmingi. Nociplastinis skausmas apibūdina nenocicepcinį ir neneuropatinį skausmo komponentą. Nociplastinis skausmas gali būti klasifikuojamas tuomet, jei nustatomas padidėjęs jautrumas arba ši jautrumą gali išprovokuoti mechaniniai ar šiluminiai dirgikliai. Žmogus taip pat turi turėti padidėjusį jautrumą garsui, šviesai ar kvapams, miego sutrikimų, nuovargį ar pažintinių funkcijų sutrikimų. Nociplastinis skausmas gali būti klasifikuojamas nepaisant to, yra ar nėra nocicepcinis ar neuropatinis skausmas.

Skausmo signalo plitimas ir jo trukmė nervų sistemos tiek periferinėje, tiek centrinėje dalyse turi didelės reikšmės ir klinicinei skausmo patirčiai, ir jos išeičiai. Skausmo signalas audiniuose atsiranda dėl įvairios kilmės poveikio audiniams, bet paprastai tai visada lydi uždegiminis komponentas, iš ko kyla nocicepcinis skausmas, nes esantys audiniuose nociceptoriai (specialūs skausmui receptoriai) aktyvuojami. Kai skausmo signalas kyla tiesiogiai paveikus skausmo signalo laidinę sistemą (neuropatinis skausmas), mechanizmas gali būti įvairus – kompresinis, ischeminis, uždegiminis, toksinis ir kt. Bet, kaip jau minėta, gali jokio poveikio einamuojų metu audiniams ar laidinei sistemai ir nebūti, bet pacientas patiria nuolatinių, ilgai trunkančių skausmą. Kodėl taip yra? Ogi todėl, kad sutrinka fiziologinis skausmo valdymas, natūrali jo moduliacija. Kas tai lemia? Tai įvyksta dėl ilgalaikės skausminės impulsacijos audiniuose ir signalą perduodančiuose laiduose, dėl ko kyla du svarbiausi skausmo signalo patologiniai mechanizmai: periferinė sensibilizacija ir centrinė sensibilizacija. Periferinė sensibilizacijos metu nociceptorius aktyvuoja: K, H, serotoninas, bradikininas, histaminas, naviko nekrozės faktorius, o nociceptorius sensibilizuoja: prostaglandinai, medžiaga P, nervų augimo faktoriai, leukotrienai, interleukinas, endotoksinai. Centrinė sensibilizacija kyla, kai skausmo signalo moduliavimas sutrinka nugaros smegenų užpakalinių ragų („skausmo vartų“) o zonoje, tuomet veikiant skausmo signalo mediatoriumi glutamatui įvyksta NMDA- (N-metyl-D-aspartato) receptorių aktyvinimas, šie receptoriai netenka signalo moduliavimo funkcijos ir nmoduluotas signalas pasiekia CNS, žievę. Jei viskas tęsiasi ilgai, galiausiai sutrinka ir galvos smegenų moduliacinė funkcija, vykstanti nusileidžiančiu slopinimu, skausmas patiriamas nuolat. Vystosi lėtinis skausmas, skausmo liga.

Kliniškai turime skirti ūminį ir lėtinį skausmą, nes lėtinis skausmas yra „skausmas, kuris tęsiasi ilgiau nei sveikimas po audinių sužalojimo ar ligos, arba skausmas, kuris vis pasikartoja epizodais mėnesiais ar metais“. Ūminis skausmas yra dėl žalingo poveikio audiniams atsirandantis signalas, sukeltas periferinę ir centrinę sensibilizaciją. Skausmo intensyvumas kinta priklausomai nuo uždegimo, audinių gijimo, judesių. Laikas, per kurį ūminis skausmas praeina, yra svarbiausias jo požymis. Vidutiniškai ūminio skausmo trukmė yra ne daugiau kaip 3 mėn. Užtrukus ilgiau, CNS jau nesuvaldo ir nesumoduliuoja skausmo signalo fiziologiškai, skausmo signalas įgauna pataloginio skausmo išraišką. Lėtinis skausmas suprantamas kaip bet kokios etiologijos skausmas, tiesiogiai nesusijęs su onkologine liga, turintis ryšį su lėtine medicinine būkle

ar užtrunkantis ilgiau, nei tikėtinas audinių sužalojimo gijimas, pažeidžiantis paciento funkcionavimą ar gyvenimo pilnatvę (kokybę).

Paskutiniai skausmo tyrimai, ypač vaizdiniai, suteikė daug naujos informacijos, kaip skausmas paveikia galvos smegenis. Tyrimų rezultatai rodo, kad suvokimas, jog skausmo signalas veikia tik sensorinę sistemą lėtinio skausmo atveju, keičiasi į konceptualų supratimą, jog lėtinis skausmas yra sudėtinga CNS būklė, kai sensorinės sistemos aktyvacija integruoja kitas galvos smegenų sistemas ir veikia emocinius, pažintinius, moduliacijos procesus. Lėtinio skausmo būklė paveikia įvairias smegenų sritis. Todėl lėtinis skausmas turi būti suprantamas kaip galvos smegenų liga, kurios metu pakitę nerviniai ryšiai paveikia įvairias smegenų funkcijas, struktūras, neurochemiją.

Skausmo diagnostika

Ūminio skausmo diagnostika ir jo įvertinimas turi būti greitas, racionalus ir dažnas, nes to reikalauja klinikinė situacija ir analgetikų dozės titravimas. Lėtinį skausmą diagnozuoti ir gydyti reikia išsamiai, apimant visus skausmo signalo komponentus.

Skausmo diagnostikos metodika ir įrankiai yra šie:

- skausmo anamnezė, farmakoanamnezė;
- lydintieji požymiai ir ligos;
- psichofizinis skausmo matavimas (sensorinis ir emocinis potyris);
- ligonio apžiūra;
- vaistų testai;
- diagnostinės blokados;
- psichologinis tyrimas;
- kineziologinis tyrimas.

Kaip ir kitose disciplinose – anamnezė, arba ligos istorija, yra pirmas ir svarbiausias diagnostikos etapas. Svarbiausi klausimai, kuriuos reikia patikslinti, yra: skausmo lokalizacija, skausmo trukmė, skausmo pobūdis, skausmo intensyvumas. Labai svarbu yra skausmą stiprinantys ir skausmą mažinantys veiksniai. Šių klausimų išaiškinimas labai padeda klinikistui nustatyti skausmo diagnostikos ir gydymo planą.

Skausmo diagnostikos ir gydymo procesui labai praverčia naudojami skausmo dienynai, kai pacientas reguliariai vertina savo patiriamą skausmą ir jį žymi pagal dažniausiai vartojamą skaitmeninės analogijos skalę.

Skausmo farmakoterapija

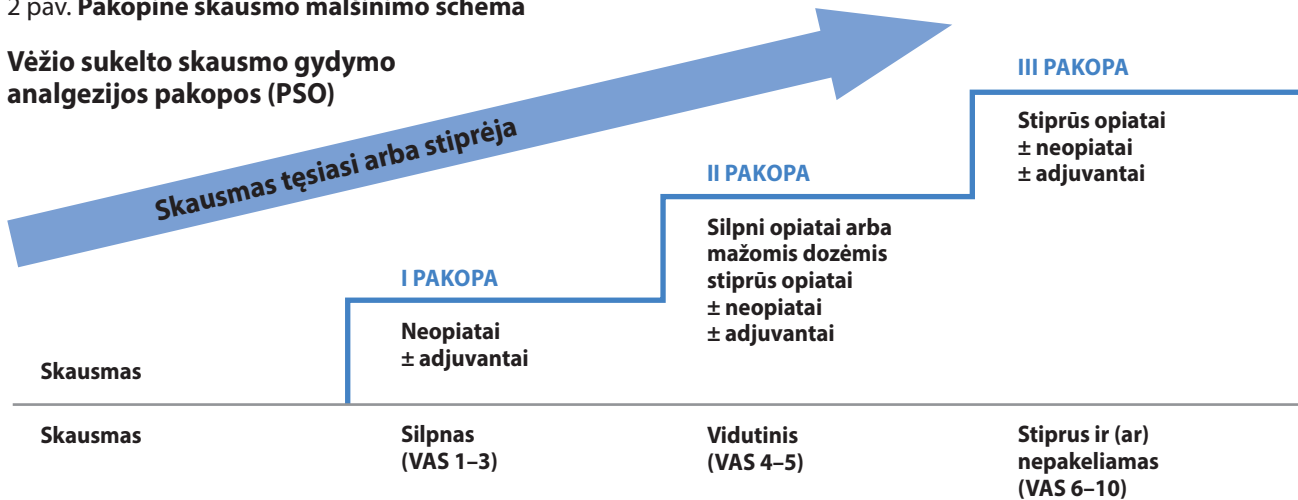
Skausmo farmakoterapijos pagrindinis principas yra pakopinė skausmo malšinimo schema (2 pav.). Skausmo malšinimo pakopas pirmą kartą paskelbė PSO 1986 m. ir tai buvo skirta malšinti onkologiniam skausmui. Skausmo malšinimo pakopos yra trys, tai nusakoma pagal skausmo intensyvumą; vaistų klasės (analgetikai) taip pat yra trys, tad principą suprasti ir įsiminti gana nesunku.

Gydant vaistais, svarbiausia yra malšinti skausmą, bet kartu ir nesukelti ryškių vaistų nulemtų nepageidaujamų reakcijų. Todėl, gydant vaistais, vadovaujamosi šiais principais:

- Individualumo principas. To paties vaisto skausmą malšinantis poveikis įvairiems pacientams gali būti skirtingas. Todėl vaisto dozės, vartojimo būdas ir forma turi būti parenkama individualiai.
- Pakopinis skausmo malšinimas (laipsniškas skausmo malšinimas – „analgezinės pakopos“). Silpnas skausmas pradedamas malšinti paprastuoju analgetiku, vidutinis – NVNU, stiprus ar nepakeliamas – silpnuoju ar tikroju opiatiniu analgetiku. Kartu skiriami kelių grupių vaistai, vadinamieji adjuvantai, koanalgetikai (pvz., antidepressantai), kuriuos reikia vartoti bet kuriuo gydymo etapu. Tokiu būdu kiekvienoje pakopoje derinami kelių grupių vaistai.
- Vaisto skyrimo tinkamu laiku („pagal laikrodį“) principas. Intervalus tarp vaisto dozių vartojimo reikia nustatyti atsižvelgiant į skausmo intensyvumą ir vaisto farmakokinetines savybes bei vaisto formą. Vaistas turi būti vartojamas reguliariai, nes siekiama, kad skausmas neatsinaujintų, o ne mažinti skausmą tik tada, kai jis jau atsirado. Dozę reikia parinkti tokią, kad pacientas nejustų skausmo visą laiką iki kitos dozės, todėl labai svarbu reguliariai vertinti skausmo intensyvumą ir pagal tai koreguoti gydymą.
- Tinkamas vaisto vartojimo būdas. Rekomenduojama, esant galimybei, skirti geriamuosius vaistus, nes toks vaisto vartojimo būdas daugumai pacientų yra pats paprasčiausias, veiksmingiausias ir mažiausiai

2 pav. Pakopinė skausmo malšinimo schema

Vėžio sukkelto skausmo gydymo analgezijos pakopos (PSO)



1 lentelė. Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo klasifikacija

Klasifikacija	Selektyvumas ciklooksigenazėms	Atstovai
Selektyvūs COX-1 inhibitoriai	Neslopina ar silpnai veikia COX-2	Mažos acetilsalicilo rūgšties dozės, ketoprofenas
Neselektyvūs COX inhibitoriai	Panašiai slopina tiek COX-1, tiek COX-2	Didelės acetilsalicilo rūgšties dozės, diklofenakas, indometacinas, ibuprofenas, naproksenas, mefenamo rūgštis, tolfenamo rūgštis, meklofenamo rūgštis, sulindakas, diflunisalis, oksaprozinas, fenoprofenas, flurbiprofenas, tolmetinas, piroksikamas, lornoksikamas, tenoksikamas, nabumetonas
Iš dalies selektyvūs COX-2 inhibitoriai	Stipriau slopina COX-2 nei COX-1	Meloksikamas, piroksikamas, nimesulidas
Selektyvūs COX-2 inhibitoriai	COX-1 neslopina arba slopina silpnai	Rofekoksibas, celekoksibas, valdekoksibas, lumirakoksibas, etodolakas, diklofenakas, aceklofenakas

skausmingas. Kai negalima ar nepakanka skirti geriamųjų vaistų, jie gali būti vartojami rektaliai, leidžiami po oda ar į veną. Jei įmanoma, reikėtų vengti injekcijų.

- Vartojimas ribotą laiką (gydymo trukmės principas). Reikia stengtis analgetikus skirti ribotą laiką, gydyti skausmą pagal vyraujantį mechanizmą ir maksimaliai efektyvia doze. Tai ypač svarbu esant ūminiam skausmui, kai skausmą reikia suvaldyti per tam tikrą laiką, kad jis netaptų lėtiniu. Vertinamas veiksmingumo / saugumo santykis („nepakenk“ principas). Kiekvienas analgetikas, kaip ir bet koks vaistas, turi savo šalutinius poveikius, todėl į tai labai svarbu atsižvelgti. Ši taisyklė ypač galioja skiriant nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU).

Skiriamos šios analgetikų klasės:

I klasė – neopiatai: paracetamolis, NVNU, COX-2 inhibitoriai;

II klasė – opiatai: silpnieji (kodeinas, tramadolis); stiprieji (morfinas, fentanilis, buprenorfinas);

III klasė – adjuvantai: antidepresantai, vaistai nuo epilepsijos, kiti.

Neopiatiniai analgetikai. Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo yra nespecifiniai analgetikai, jų dažniausiai skiriama esant audinių uždegimui. Jiems būdingas nuo dozės priklausantis skausmą malšinantis poveikis, o atsakas į skausmo gydymą šiais vaistais labai įvairus. NVNU veikimo mechanizmas paremtas ciklooksigenazių (COX) baltymų inhibicija ir prostaglandinų susidarymo slopinimu. NVNU įvairovė ir skausmą malšinantis poveikis bei šalutiniai reiškiniai priklauso nuo COX-1/COX-2 selektyvumo. Acetilsalicilo rūgštis – pirmas NVNU (1899). Visi NVNU (įskaitant selektyviuosius COX-2 inhibitorius), skiriami ekvivalentinėmis dozėmis, yra vienodai veiksmingi (1 lentelė).





NVNU veiksmingumas gali kisti tarp skirtingų pacientų ir indikacijų, tačiau nereikšmingai. Jei vienas NVNU neveiksmingas, tikslinga jį pakeisti kitos cheminės klasės NVNU. Paracetamolis šiek tiek silpniau nei

NVNU slopina skausmą, tačiau jis kelia mažesnę nepageidaujamų reakcijų riziką. Vertinant tam tikrų NVNU saugumą, pirmaeiliai vaistai yra mažos ibuprofeno dozės (≤ 1200 mg parai) arba naprokseno ≤ 550 mg parai. NVNU skyrimas (ypač ilgesnį laiką) yra susijęs su reikšmingomis ir sunkiomis skrandžio bei žarnyno, širdies ir kraujagyslių, inkstų, kepenų nepageidaujamomis reakcijomis. Vertindama NVNU nepageidaujamų reakcijų svarbą, Europos vaistų agentūra riboja tam tikrų NVNU vartojimą: diklofenako preparatų neskiriama pacientams, sergantiems staziniu širdies nepakankamumu (II–IV klasės pagal NŠA), išemine širdies liga, periferine arterijų liga ir (arba) galvos kraujagyslių sutrikimais. COX-2 inhibitoriai neskiriami pacientams, patyrusiems insultą arba sergantiems išemine širdies liga. Etorikoksibas neskiriamas pacientams, sergantiems sunkiai valdoma arterine hipertenzija. Didelių ibuprofeno dozių (>1200 mg parai) turi būti vengiama skirti pacientams, sergantiems širdies ir kraujagyslių ligomis (nevaldoma arterine hipertenzija, staziniu širdies nepakankamumu (II–III klasės pagal NŠA), išemine širdies liga, periferine arterijų liga, galvos kraujagyslių liga). Nimesulidas gali būti vartojamas tik kaip antraeilis vaistas, jeigu kiti vaistai neveiksmingi ir tik esant ūminiam dismenorėjos skausmui, ne ilgiau kaip 15 dienų. Ketorolako injekcijos yra skiriamos tik trumpalaikiam ūminiam pooperaciniam skausmui mažinti. Ketorolaką injekcijomis galima skirti tik lignoninėje. Ilgiausia gydymo trukmė injekcine ketorolako forma yra dvi dienos, o bendra gydymo injekcijomis ir tabletėmis trukmė negali būti ilgesnė kaip 5 dienos. Panašiai yra ir skiriant deksketoprofeno. Keleto skirtingų NVNU (įskaitant tiek geriamąsias, tiek vietines formas) vartojimas vienu metu yra neracionalus dėl padidėjusios nepageidaujamų reakcijų rizikos ir įrodymų stokos, kad toks gydymas gali sustiprinti analgezinį poveikį. Kita vertus, paracetamolio ir NVNU skyrimas kartu lemia didesnę skausmo malšinimą ūminio skausmo atveju nei skiriant šiuos vaistus atskirai ir gali padėti sumažinti opiatinių analgetikų dozes arba pakeisti mažas stipriųjų opiatinių analgetikų dozes (2 lentelė).

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo yra labai stiprus ginklas kovai su skausmu. Tačiau jie turi ir ryškių nepageidaujamų poveikių. Į tai svarbu atsižvelgti gydant pacientus, turinčius lydinčių susirgimų, ypač hepatologinių, kardiologinių, nefrologinių, gastroenterologinių.

Opiatiniai analgetikai. Tai sintetiniai, pusiau sintetiniai ar natūralūs vaistai, veikiantys opiatinius receptorių (miu, delta, kapa) ląstelės membranoje; presinapsiniame tarpe jie slopina neuromediatoriaus glutamato ir P medžiagos išskyrimą; posinapsiniame tarpe jie slopina neuronus, atidarydami kalio kanalus ir sukeldami ląstelės hiperpolarizaciją. Pagal poveikį receptoriams opiatai skiriami į tikruosius agonistus, dalinius agonistus, agonistus / antagonistus ir antagonistus; tikrieji agonistai, jautrindami receptorių, sukelia analgeziją (3

2 lentelė. Paracetamolio ir NVNU vartojimas, esant gretutinių ligų

Paracetamolio ir NVNU vartojimo rekomendacijos, esant gretutinių ligų ir nepageidaujamų reakcijų rizikai								
Kepenų nepakankamumas 		Gastropatijų rizika 			Širdies ir kraujagyslių liga arba rizika 		Inkstų nepakankamumas 	
Child-Pugh A, B	Child-Pugh C	Maža	Vidutinė	Didelė	Paracetamolis ≤ 4 g		aGFG 30–60 ml/min./1,73 m ²	aGFG <30 ml/min./1,73 m ²
Paracetamolis $\leq 2-3$ g	Paracetamolis $\leq 2-3$ g	COX-2 inh	COX-2 inh	Alternatyvus gydymas	Naproksenas ≤ 500 mg/d.	Paracetamolis 500 mg kas 6 val. (aGFG 10–50 ml/min./1,73 m ²)	Paracetamolis 500 mg kas 6 val. (aGFG 10 ml/min./1,73 m ²)	
NVNU dozė \downarrow 50 proc.	NVNU kontraindikuotini	Ibuprofenas ≤ 200 mg/d		COX-2 inh. – PSI	COX-2 inh., diklofenakas kontraindikuotini, esant IŠL, PAOL, smegenų išeminei ligai; visi NVNU – esant IV NŠA f. kl. ŠN	Svarstyti – mažinti NVNU, COX-2 inh. dozę arba ilginti intervalus; vengti NVNU, kurių T1/2 >12 val., pvz., meloksikamo, celekoksibo		NVNU, COX-2 inh. kontraindikuotini
COX-2 inh. nerekomenduojami	COX-2 inh. kontraindikuotini							

lentelē). Šalutiniai poveikiai: kvėpavimo, virškinamojo trakto slopinimas, mieguistumas, vestibulinio aparato jautrumas su pykinimu ir vėmimu, bradikardija. Obstipacija – dažniausias šalutinis poveikis, visuomet reikalinga jos prevencija ir korekcija.

Opiatinių analgetikų dozavimo principai

- Pradinė dozė priklauso nuo anksčiau vartotų opiatinių analgetikų, paciento amžiaus, gretutinių ligų, skausmo intensyvumo.
- Nėra maksimalios ar tikslios opiatinių analgetikų dozės, ji turi būti nustatyta laipsniškai titruojant vaisto dozę, kol palengvės skausmas ar atsiras nepakeliami nepageidaujami poveikiai.
- Jei kartu su pagrindiniu opiatiniu analgetiku papildomai skiriamas vaistas skausmo proveržiui slopinti (pvz., fentanilio trumpo ir greito veikimo formos), jo dozė paprastai turėtų būti 5–15 proc. pagrindinio vaisto dozės.
- Tikslinga vartoti tą patį vaistą ir pagrindiniam skausmui gydyti, ir skausmo proveržiui malšinti.
- Jei skausmo protrūkiui malšinti opiatinių analgetikų dozės didėja, reikia didinti pagrindiniam skausmui gydyti skiriamą dozę.
- Jei pagrindinė opiatinio analgetiko dozė didėja, o skausmas nemažėja, spręsti, ar nėra tolerancijos fenomeno.
- Jei, didinant pagrindinę opiatinio analgetiko dozę, daugėja šalutinių poveikių, reikia: papildomai skirti nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, adjuvantinių analgetikų arba pasirinkti kitą vaisto formą arba rotuoti opiatų. Opiatų rotacija – vieno opiatinio analgetiko keitimas kitu siekiant kiek įmanoma pagerinti analgeziją ir sumažinti nepageidaujamus poveikius. Opiatai rotuojami naudojant opiatų keitimo lentelę pagal ekvianalgeziją morfinui. Opiatiniai analgetikai yra nepakeičiami onkologinio skausmo atvejais.

Adjuvantiniai analgetikai yra vaistai, turintys kitą pagrindinę paskirtį, bet tam tikrais klinikiniais atvejais malšinantys ir gydantys skausmą. Jie gerai dera su kitais analgetikais ir gali būti skiriami bet kurioje PSO analgezijos schemos pakopoje. Adjuvantiniams analgetikams priskiriami šie vaistai: vaistai nuo epilepsijos (VNE), antidepresantai, vietiniai anestetikai, gliukokortikoidai. Adjuvantiniai analgetikai vartojami esant: neuropatiniam skausmui, griaučių ir raumenų skausmui, onkologiniam skausmui, galvos skausmui.

Vaistų nuo epilepsijos skausmui malšinti pagrindinis veikimo mechanizmas, pažabojantis skausmą, yra natrio kanalų blokavimas. Vaistai: fenitoinas, karbamazepinas, valpro rūgštis, lamotriginas. Gabapentinas yra vienas naujaujų VNE. Veikimo mechanizmas skiriasi nuo kitų VNE, gabapentinas galvos smegenyse jungiasi prie vietų, susijusių su nuo įtampos priklausomų kalcio kanalų pagalbinais subvienetais (alfa2-delta). Kitas vienas naujųjų VNE yra pregabalinas, kuris sutrikdo kalcio jonų patekimą į nervų ląsteles. Dėl to susilpnėja kai kurių galvos ir nugaros smegenų ląstelių veikla ir sumažėja neuromediatorių, sukeliančių nerimą, epilepsiją ir skausmą, išsiskyrimas.

Antidepresantų skausmui malšinti veikimo mechanizmas paremtas serotonino ir noradrenalino reabsorbcijos slopinimu centrinės nervų sistemos neuronų sinapsėse. Dažniausiai skiriami tricikliai antidepresantai (amitriptilinas, nortriptilinas, klomipraminas), rečiau – selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI) ar selektyvieji noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai (SNRI) (4 lentelė). Tricikliai antidepresantai geriausiai malšina skausmą (amitriptilinas, dezipraminas, nortriptilinas), nes jie turi poveikį ir Na kanalų blokavimui. Amitriptilinas (auksinis standartas) – pirmas antidepresantas skausmui gydyti (1968).

Apibendrinimas

Skausmo farmakoterapija ir pagrindinio analgetiko parinkimas priklauso nuo daugelio klinikinių aplinkybių:

- skausmo kilmės: nocicepcinis, neuropatinis, nocioplastinis (3 pav.);
- skausmas ūminis ar lėtinis. Pacientui, kenčiančiam ūminį skausmą, paprastai iš pradžių skiriama greito veikimo vaistų, o nustačius paros dozę ar esant lėtiniam skausmui geriau vartoti ilgesnio veikimo vaistų – taip palaikoma nekintama vaisto koncentracija ir tolygiai malšinamas skausmas;

3 lentelė. Opiatinių analgetikų klasifikacija

Cheminis vaisto pavadinimas	MU	Delta	Kapa
Morfinas	+++		+
Hidromorfonas	+++		
Oksimorfinas	+++		
Metadonas	+++		
Meperidinas	+++		
Fentanilis	+++		
Sufentanilis	+++	+	+
Alfentanilis	+++		
Remifentanilis	+++		
Levorfanolis	+++		
Kodeinas	+/-		
Hidrokodeonas	+/-		
Oksikodonas	++		
Pentazocinas	+/-		+
Nalbufinas	-		++
Buprenorfinas	+/-	-	-
Butorfanolis	+/-		+++

Schumacher MA, Basbaum Ai, Naidu RK, Opioid Agonists & Antagonists In: Katzung BG, eds. Basic & Clinical Pharmacology, 14e New York, NY: McGraw-Hill;

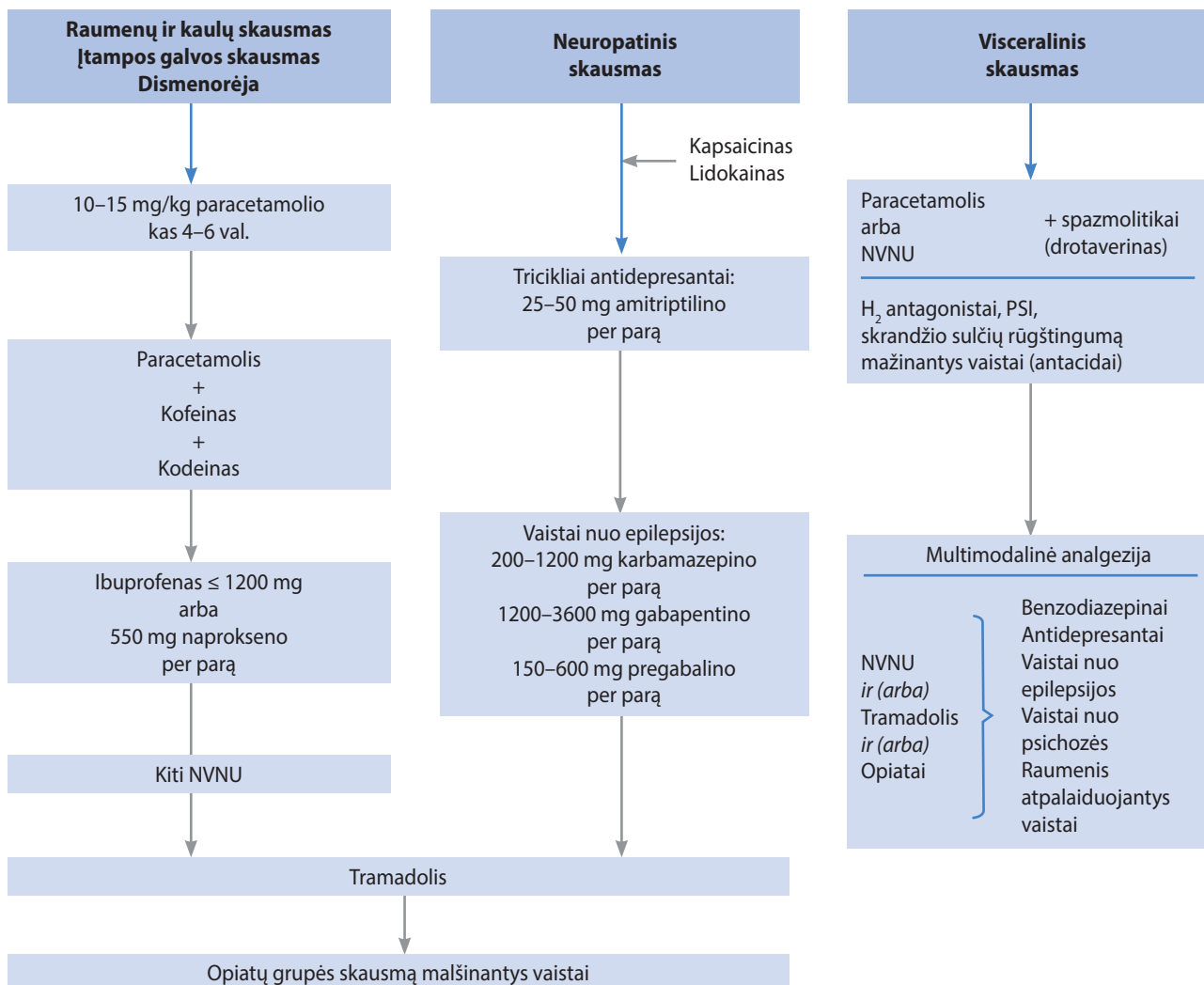
- skausmo intensyvumo ir sindromo: pagrindinis vaistas ūminiam stipriam ir nepakeliamam skausmui malšinti yra opiatinis analgetikas. Ilgalaikis opiatinių analgetikų skyrimas priklauso nuo: amžiaus, kepenų ir inkstų funkcijų, paciento pasirinkimo, sąnaudų, polinkio priprasti, narkomanijos pavojaus, piktnaudžiavimo.

4 lentelė. **Triciklių antidepresantų klasifikacija**

Vaistas	Dozė, mg/d.	Anticholinerginis poveikis	Centrinis poveikis	Hipotenzija	Sedacija
<i>Tretiniai aminai</i>					
Imipraminas*	10–300	Vidutinis	N/S	Vidutinė	Vidutinė
Amitriptilinas*	10–300	Stiprus	S (N)	Didelė	Didelė
Klomipraminas*	25–300	Vidutinis	S (N)	Didelė	Lengva
Doksepinas	10–300	Vidutinis	S	Didelė	Lengva
<i>Antriniai aminai</i>					
Dezipraminas*	10–300	Minimalus	N	Nedidelė	Minimali
Nortriptilinas*	10–200	Švelnus	N/S	Vidutinė	Lengva
Protriptilinas*	10–60	Vidutinis	N	Minimali	Lengva
Amoksapinas	50–400	Minimalus	N	Nedidelė	Minimali

* Vartojami neuropatiniam skausmui gydyti. Sveikia serotoning; N - veikia noradrenaliną; (N) - silpnai veikia noradrenaliną.

3 pav. **Dažniausių skausmo sindromų farmakoterapija**



LITERATŪRA

1. WHO | WHO's cancer pain ladder for adults [Internet]. WHO. [cited 2017 Sep 15]. <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>
2. Jensen MP, Chen C, Brugger AM. Interpretation of visual analog scale ratings and change scores: a reanalysis of two clinical trials of postoperative pain. *J Pain Off J Am Pain Soc.* 2003 Sep;4(7):407–14.
3. Tseng AS, Weiss K, Harrison T, Hansen D, Bruce B. Pain relief as a primary treatment goal: At what point does functioning and well-being become more important? A case study of an adolescent with debilitating chronic pain. *Pain Res Manag J Can Pain Soc.* 2014;19(4):219–23.
4. Pasero C. Around-the-Clock (ATC) Dosing of Analgesics. *J Perianesth Nurs.* 2010 Feb 1;25(1):36–9.
5. Saedder EA, Brock B, Nielsen LP, Bonnerup DK, Lisby M. Identifying high-risk medication: a systematic literature review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014 Jun;70(6):637–45.
6. S. Kasciuskevičiūtė, A. Ščiupokas, K. Petrikonis, E. Kaduševičius. Paracetamolis ir nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo ūminiam ir lėtiniam skausmui malšinti. Kaunas, 2018.
7. A. Ščiupokas. Skausmo diagnostika ir sindromologija. Kaunas, 2012.
8. A. Ščiupokas, L. Brogienė, A. Kinderytė. Paciento konsultacija skausmo klinikoje. Kaunas, 2020.

NEPAGEIDAUJAMOS REAKCIJOS Į VAISTUS

Dr. Gintautas Gumbrevičius

Svarbiausi terminai

- Nepageidaujama reakcija į vaistą.
- Netikėta nepageidaujama reakcija į vaistą.
- Sunkius padarinius sukėlusį nepageidaujama reakcija.

Nepageidaujama reakcija į vaistą – nenorimas neigiamas žmogaus organizmo atsakas į vaistą.

Netikėta nepageidaujama reakcija į vaistą – nepageidaujama reakcija, kurios pobūdis, padariniai arba jų sunkumas neatitinka nurodytų to vaisto charakteristikų santraukoje.

Sunkius padarinius sukėlusį nepageidaujama reakcija – nepageidaujama reakcija, dėl kurios asmenį ištiko mirtis, kilo pavojus jo gyvybei, teko jį hospitalizuoti ar pailginti jo stacionarinio gydymo trukmę, jam išsivystė ilgalaikis ar reikšmingas neįgalumas, nedarbingumas arba apsigimimas.

Nepageidaujamų reakcijų į vaistą (NRV) klasifikacija

A tipas. Priklauso nuo dozės ir vaistų sąveikos.

B tipas. Nepriklauso nuo dozės, priklauso nuo individualaus jautrumo.

C tipas. Atsiranda ilgai vartojant vaistą.

D tipas. Vėlyvos reakcijos.

E tipas. Nutraukimo reakcijos.

F tipas. Netikėta gydymo nesėkmė.

Lengviausiai valdomos yra A tipo NRV. Didėjant vaisto dozei, didėja nepageidaujamo poveikio pasireiškimo pavojus, todėl, tinkamai parinkus dozę, NRV pasireiškimo pavojus labai sumažėja. Šios rūšies NRV pasireiškimas yra tiesiogiai priklausomas nuo vaisto koncentracijos kraujyje – didėjant koncentracijai, didėja ir NRV dažnis bei stiprumas. Būtina kiekvienam pacientui parinkti individualią vaisto dozę, kuri priklauso nuo paciento amžiaus, lyties, rasės, svorio, inkstų ir kepenų nepakankamumo, kitų ligų, vaistų sąveikos.

Farmakologinis budrumas

Valstybės narės ir vaistų registruotojai turi turėti farmakologinio budrumo sistemas, kuriomis būtų užtikrinama vaisto saugumo stebėseną, siekiant nustatyti, ar atsirado nauja vaisto rizika, ar rizika pakito, ar pakito vaisto naudos ir rizikos santykis, kad būtų nustatytos ir įgyvendintos vaisto rizikos mažinimo ir prevencijos priemonės. Už šių uždavinių vykdymą Lietuvoje atsako Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba. Vykdam šiuos uždavinius, bendradarbiaujama su kitų valstybių įgaliotomis institucijomis, Europos vaistų agentūra ir Europos Komisija.

Farmakologinis budrumas reikalingas, nes:

- tyrimų su gyvūnais nepakanka vaisto saugumui įvertinti;
- klinikiniai tyrimai yra ribotos trukmės, o jų metu vaisto vartojimo sąlygos skiriasi nuo įprastinės klinikinės praktikos. Dažnai į klinikinius tyrimus neįtraukiami pacientai, sergantys sunkiu inkstų ar kepenų nepakankamumu;
- klinikiniuose tyrimuose dalyvaujančių pacientų skaičius yra sąlyginai nedidelis, todėl galima nustatyti tik dažniausiai pasireiškiančias nepageidaujamas reakcijas. Norint įsitikinti, jog nepraleidome nė vieno paciento, kuriam galėjo pasireikšti labai reta NRV (1 iš 10 000 vartojusių asmenų), vaistą turi vartoti bent 30 000 pacientų;
- duomenys apie lėtinį toksiškumą, teratogeniškumą ar kancerogeniškumą, ar vaistų sąveiką pacientų grupėse, kuriose būtų vaikai, senyvi žmonės, nėščios moterys, dažnai yra neišsamūs arba jų trūksta;
- trūksta žinių apie vaistų perdozavimo klinikinės išraiškas ir perdozavimo valdymą.

Atvejai, kada būtina išsiųsti pranešimą apie įtariamą NRV:

- vartojant vaistą laikantis vaisto informacinių dokumentų nurodymų;
- vartojant vaistą nesilaikant vaisto registracijos sąlygų;
- dėl perdozavimo;
- dėl piktnaudžiavimo vaistu;
- dėl netinkamo vaisto vartojimo;
- dėl vaisto vartojimo klaidos;
- dėl ekspozicijos vaistu darbo aplinkoje;
- kai pastebima, kad vaistas, vartojamas gyvybei pavojingoms ar kitoms ligoms gydyti, taip pat vakcinoms ir kontraceptiniais vaistais yra neveiksmingi.

Pranešime apie įtariamą NRV turi būti nurodomas jos priskyrimas prie sunkius padarinius sukėlusių nepageidaujamų reakcijų ar nesunkius padarinius sukėlusių nepageidaujamų reakcijų ir jos baigtis.

Pareiga pranešti apie įtariamą NRV taikoma sveikatos priežiūros ir farmacijos specialistams, valstybės institucijoms, atsakingoms už sveikatos priežiūrą ir farmacinę veiklą, asmens sveikatos priežiūros įstaigoms ir farmacinę veiklą vykdančioms juridiniams asmenims.

Apie pastebėtas įtariamąs NRV būtina pranešti kuo greičiau, bet ne vėliau kaip per 15 kalendorinių dienų nuo pastebėjimo. Jei visa informacija apie įtariamą NRV nežinoma, pradžioje pranešama apie patį įvykį ir tai, kas žinoma, o po to per mėnesį išsiunčiamas pakartotinis papildytas pranešimas. Apie įtariamą NRV turi būti pranešta ir tais atvejais, kai kyla abejonų dėl nepageidaujamos reakcijos ir vaisto priežastinio ryšio.

Pranešimas išsiunčiamas į Valstybinę vaistų kontrolės tarnybą, kuri jį perduoda į Europos Sąjungos „Eudravigilance“ duomenų bazę. Į šią duomenų bazę pranešimus apie įtariamąs NRV siunčia ir vaistų registruotojai, todėl joje kaupiama visa informacija apie vaisto saugumą. Šią informaciją vertina valstybių narių kompetentingos institucijos, registruotojai ir Europos vaistų agentūra (EVA). Jei reikia, valstybė narė arba EVA imasi reikalingų saugumo priemonių.

Priemonės, kurių gali imtis EVA arba valstybė narė įvertinus saugumo informaciją apie vaistą:

- sustabdyti registracijos pažymėjimo galiojimą;
- panaikinti registracijos pažymėjimo galiojimą;
- pakeisti registracijos pažymėjimo sąlygas.

Priklausomai nuo taikomos priemonės, vaistas gali būti atšaukiamas iš rinkos, sustabdomas jo tiekimas, keičiamas dozavimas, nurodomos naujos kontraindikacijos ir įspėjimai, inicijuojami nauji papildomi klinikiniai tyrimai, atliekamos naujos anksčiau atliktų klinikinių tyrimų metaanalizės, vaistas įtraukiamas į stebimų vaistų sąrašą ir kt.

Registruotojai taip pat privalo pateikti informaciją apie įtariamąs NRV į „Eudravigilance“, o pacientai skatinami apie jas pranešti VVKT.

2013 m. EVA paskelbė pradinį papildomos vaistų stebėsenos sąrašą. Papildomai stebimi vaistai yra pažymėti apverstu juodojo trikampio simboliu ▼ vaisto charakteristikų santraukos bei pakuotės lapelio pradžioje. Informacijoje apie vaistą įtrauktas juodasis simbolis nereiškia, kad vaistas yra nesaugus. Naudojant juodojo trikampio simbolį yra siekiama aktyviai paraginti sveikatos priežiūros specialistus ir pacientus pranešti apie pastebėtas įtariamąs NRV, kadangi į rinką tiekiamų vaistų saugumo duomenų yra nepakankamai.

Pranešimas apie pastebėtas įtariamąs NRV gali būti teikiamas šiais būdais:

- tiesiogiai užpildant formą internetu Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos Vaistų informacinėje sistemoje <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/nrvSpecialist>;
- užpildant Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialisto pranešimo apie įtariamą NRV formą, kuri skelbiama <https://www.vvkt.lt/index.php?1399030386>, ir atsiunčiant elektroniniu paštu (adresu NepageidaujamaR@vvkt.lt).

Kaip turi būti pildomas pranešimas apie įtariamą NRV ir kaip jį pateikti, galima rasti 2013 m. vasario 20 d. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakyme Nr. V-185.

Visi pranešantys apie įtariamą NRV prisideda prie saugesnio bei racialesnio vaistų vartojimo.

LITERATŪRA

1. Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos. Pranešimų apie nepageidaujamas reakcijas į vaistus metinė ataskaita. Laikotarpis 2021-01-01 – 2021-12-31. vvkt.lt/farmakologinis_budrumas/INR_ataskaitos
2. Stephens' Detection and Evaluation of Adverse Drug Reactions: Principles and Practice 6th Edition by John Talbot (Editor), Jeffrey K. Aronson (Editor). Chichester, U.K. : John Wiley & Sons, 2012.
3. Mascolo A. at al. Can causality assessment fulfill the new European definition of adverse drug reaction? A review of methods used in spontaneous reporting. Pharmacological Research 2017;123:122–129.
4. Edwards IR., Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet 2000; 356: 1255–59.

Racionalus vaistų skyrimas ir vartojimas

Leidiny „Racionalus vaistų skyrimas ir vartojimas“ suteikia žinių apie racionalų vaistų skyrimą ir vartojimą gydant dažniausius klinikinėje praktikoje sutinkamus susirgimus bei suteikia galimybes atpažinti ir spręsti su vaistų vartojimu susijusias problemas.

ISBN 978-609-95340-1-5

Leidinio rengėjai:

dr. G. Gumbrevičius, dr. R. Kubilius, dr. S. Sadauskas, dr. A. Ščiupokas, dr. E. Tamulevičienė.

Leidėjas „Klinikinės medicinos ir farmacijos draugija“

Tel. 8 618 87321, redakcija@emedicina.lt

Karaliaus Mindaugo pr. 7, Kaunas