

# JA HRONISKAI KAITEI PIEVIENOJAS AKŪTA SLIMĪBA

## ZĀĻU LIETOŠANA AKŪTU SLIMĪBU LAIKĀ

Cilvēks, kas regulāri lieto kādas konkrētas zāles, saslimstot ar akūtu slimību, var piedzīvot zāļu mijiedarbību. Parasti tie ir hroniski slimnieki. Nereti medikamenti tiek lietoti citiem mērķiem, piemēram, kontracepcijai. Šādiem pacientiem akūtu slimību periodā jāordinē zāles, rūpīgi vērtējot viņu pastāvīgi lietoto zāļu īpatnības, vispārējo stāvokli, akūtās situācijas ilgumu. Šo darbību mērķis ir pēc iespējas mazināt varbūtējo zāļu mijiedarbību un blakņu risku.

Atsevišķos gadījumos pastāvīgi lietojamās zāles uz kādu laiku jāpārtrauc uzņemt (piemēram, metformīns, diurētikas un nātrijs/glikozes kotransportvielas-2 inhibitori, ja pastāv hipovolēmijas risks). Hroniskiem nieru slimniekiem var rasties akūtas problēmas, jo ir ierobežotas nieru funkcionēšanas rezerves. Var gadīties, ka akūtu slimību laikā pacientiem jāpalielina insulīna un kortikosteroīdu deva.

Uz laiku pārtraucot lietot pastāvīgi ordinētās ilgstošas darbības zāles, piemēram, dopamīna agonistus, antidepresantus, analgētikas, lai mazinātu nepietiekamu uzsūkšanos akūtu slimību dēļ lietotām zālēm, pacients var saskarties ar tā saucamo zāļu lietošanas atceļšanas sindromu. Tomēr šāda izvēle ārstam jāveic un par to saprotami jāpastāsta pacientam. Veselības aprūpes speciālistam

vai farmaceitam arī jābrīdina sieviete, kas ikdienā lieto hormonālās kontracepcijas tabletes, par potenciālo to iedarbības mazināšanos sakarā ar dažu ordinēto zāļu mijiedarbību.

Dažreiz akūtu slimību gadījumā kādu laiku jālieto zāles, kas pastiprina regulāri lietojamo zāļu efektu, piemēram, ikdienā tiek lietotas hipertensijas ārstēšanai paredzētās zāles, bet akūtā periodā tiek ordinētas zāles, kam arī piemīt antihipertensīva iedarbība. Tāpēc pacients var ciest no hipotensijas. Ārstam, parakstot zāles papildus akūtu slimību ārstēšanai, rūpīgi jāvērtē visu vienlaikus lietojamo zāļu sastāvs, farmakokinētika, paredzamais akūtās situācijas ilgums un potenciālās blaknes.

### PATOFIZIOLOGIJA

Saprodot zāļu farmakokinētiku, tās nozīmi zāļu mijiedarbībā, iespējams pacientu pasargāt no daudziem nelabvēlīgiem riska faktoriem. Smagu slimību gadījumā dažāda veida pārmaiņas zāļu uzsūkšanās, izkliedes, metabolisma un eliminācijas procesā ir pietiekami labi izpētītas. Diemžēl vieglāku slimību gadījumā bieži vien šādu datu trūkst.

Tradicionālie simptomi, kas liecina, ka pacientam varētu būt hipovolēmija, ir anoreksija, caureja, vemšana un drudzis. **Hipovolēmija** ir samazināts cirkulējošo asiņu daudzums organismā, izraisot neatbilstību starp asiņsvadu ietilpību un cirkulējošo asiņu tilpumu. Atkarībā no akūtās slimības smaguma pakāpes un organismā fizioloģiskām īpatnībām, kaut

kādā pakāpē var attīstīties kopējā asins daudzuma samazināšanās un nieru disfunkcija.

Šādas pārmaiņas ietekmē zāļu izdalīšanos caurnierēm, kas var izraisīt lietojamo zāļu uzkrāšanos un saindēšanos ar tām. Ja pacients cieš no gastroenterīta, uzņemtām zālēm samazinās to biopieejamība, jo saīsinās to tranzīta laiks caur kuņģa un zarnu traktu un vājinās to uzsūkšanās kvalitāte. Tādēļ dažreiz nepieciešams uz laiku palielināt lietojamo zāļu devu.

Ja akūta slimība ir īslaicīga un relatīvi maznozīmīga, maz ticams, ka vairumam cilvēku varētu rasties problēmas nelielu zāļu farmakokinētisko un organisma fizioloģisko pārmaiņu dēļ. Šādā situācijā īpaši jutīgi pacienti varētu piedzīvot kādu nelabvēlīgu izpausmi, tādēļ viņus nepieciešams novērot.

### BŪTISKĀKĀS BLAKNES

Īpaši blakņu riskam, saslimstot ar kādu akūtu slimību, pakļauti **hroniski nieru slimnieki**. Apstākļi, kas veicina hipovolēmiju, paaugstina nieru slimību uzziesmojumu tiem cilvēkiem, kam jau ikdienā trūkst veselīgas nieru homeostāzes rezerves. To pastiprina tādu zāļu lietošana, kas vēl vairāk apdraud šo vājināto līdzsvaru, piemēram, renīna-angiotensīna sistēmas inhibitori (AKE inhibitori un sartāni). Dažās valstīs, piemēram, Lielbritānijā, tiek ieteikts pacientiem ar nieru slimības paasinājuma risku, ja viņi cieš no vemšanas, caurejas, drudža vai svīšanas, šajā periodā nelietot renīna-

Zāles, kas vairāk izraisa blaknes, ārstējot kādu citu akūtu slimību

Zāļu grupa	Zāles	Problēmas saistībā ar citu akūtu slimību ārstēšanu	Varbūtējā nelabvēlīgā ietekme
Analgētikas	Morfins, oksikodons, tramadols	Samazināta ilgstošas darbības zāļu uzsūkšanās vai apzināta lietošanas pārtraukšana	Sāpju pastiprināšanās, opioīdu lietošanas atcelšanas sindroms (disforija, nemiers, siekalosanās, sliktā dūša, vēdera sāpes, caureja)
	Morfīns, hidromorfons	Pazemināts klīrenss niero disfunkcijas dēļ ar uzkrāšanās un toksiskuma risku	Saindēšanās ar opioīdiem
Antidepresanti	Venlafaksīns	Samazināta ilgstošas darbības zāļu uzsūkšanās vai apzināta lietošanas pārtraukšana	Lietošanas atcelšanas sindroms – uzbudinājums, nemiers, caureja, muskuļu raustīšanās, sensoriski traucējumi (vertigo, trice, vemšana, šokam līdzīgs sindroms)
Antihipertensīvie līdzekļi	Ilgstošas darbības metoprolols	Samazināta uzsūkšanās vai apzināta lietošanas pārtraukšana	Aritmija, stenokardijas paasinājums
	Renīna-angiotensīna sistēmas inhibitori	Traucēta fizioloģiskā homeostāze, traucēta niero perfūzija	Akūti niero bojājumi, hiperkaliēmija
	Diurētikas	Hipovolēmija un mainīta elektrolītu ekskrēcija	Dehidratācija, elektrolītu līdzsvara traucējumi
	Klonidīns vai moksonidīns	Samazināta uzsūkšanās vai apzināta pārtraukšana, tāpēc pārtrūkst centrālā inhibīcija	Tahikardijs un hipertensija
Parkinsonisma zāles	Levodopa ar karbidopu vai benserazīdu	Samazināta ilgstošas darbības zāļu uzsūkšanās vai apzināta lietošanas pārtraukšana	Pavājinās motoriskās funkcijas, akūts drudzis pēc lietošanas atcelšanas, mainīts mentālais stāvoklis, rabdomiolīze, stīvums
Garastāvokļa stabilizatori	Litijs	Pazemināts klīrenss niero disfunkcijas dēļ ar uzkrāšanās un toksiskuma risku	Litijs toksiskums – sliktā dūša, apjukums, muskuļu vājums, apātija, hiperrefleksija, dizartrija, lēkmes, miokloniska muskuļu raustīšanās
Antikoagulantī	Varfarīns, rivaroksabāns, apiksabāns, dabigatrāns	Samazināta uzsūkšanās vai apzināta lietošanas pārtraukšana	Pavājināta antikoagulatīvā darbība paaugstina trombozes risku
	Rivaroksabāns, apiksabāns, dabigatrāns	Uzkrāšanās risks niero disfunkcijas dēļ	Pastiprināta antikoagulatīvā darbība veicina asiņošanu
	Varfarīns	K vitamīna nepietiekamība	
	Varfarīns, rivaroksabāns, apiksabāns	Vienlaicīga pretinfekcijas zāļu lietošana, kas samazina zāļu klīrensu (piemēram, eritromīcīns, ciprofloksacīns, flukonazols)	
Antiaritmiski līdzekļi	Flekainīds, sotalols, digoksīns	Samazināta uzsūkšanās vai apzināta lietošanas pārtraukšana	Pavājināta antiaritmiskā darbība, var būt dzīvību apdraudoša aritmija
	Sotalols, digoksīns	Pazemināts klīrenss niero disfunkcijas dēļ	Bradikardija (sotalols, digoksīns), hiperkaliēmija (digoksīns)
Antiepileptikas	Karbamazepīns, valproāts, fenitoīns, levetiracetāms, topiramāts	Samazināta uzsūkšanās vai apzināta lietošanas pārtraukšana	Pazemināta koncentrācija serumā, paaugstināts lēkmju risks
Pretdiabēta zāles	Nātrija/glikozes kotransportvielas-2 (SGLT-2, sodium/glucose cotransporter-2) inhibitori	Pastiprināta hipovolēmija, elektrolītu zudums	Dehidratācija, elektrolītu līdzsvara traucējumi
	Metformīns	Pazemināts klīrenss niero disfunkcijas dēļ ar uzkrāšanās un toksiskuma risku	Sliktā dūša, anoreksija, laktātacidoze
	Insulīns, sulfonilurīnielas līdzekļi	Līdzīgi kā būtu uzņemta nepareiza deva, hormonāla pretreakcija vai pazemināts klīrenss niero disfunkcijas dēļ ar uzkrāšanās un toksiskuma risku (glibenklamīds, glimepirīds)	Hipo- vai hiperglikēmija
Perorālie kontraceptīvie līdzekļi	Estrogēna un progestagēna kombinācijas	Samazināta uzsūkšanās vai apzināta lietošanas pārtraukšana	Kontraceptīvā efekta pavājināšanās

angiotensīna sistēmas inhibitorus, diuretikas, nesteroidālos pretiekaisuma līdzekļus, metformīnu vai sulfonilurīnvielas preparātus (kas izdalās caur nierēm), lai vēl vairāk nejauktu organisma iekšējo šķidruma līdzsvaru (1).

Arī diabēts un sastrēguma sirds mazspēja var inhibēt normālu organisma atbildreakciju uz traucētu šķidruma līdzsvaru. Turklat papildus organisma iekšējā hormonālā reakcija uz akūto stāvokli kā stresa faktoru var ietekmēt glikēmisko kontroli diabēta slimniekiem. Organisma hormonālā atbildreakcija uz stresa faktoru (akūtu slimību) var būt atšķirīga, ja pacients cieš no virsnieru mazspējas vai arī no hipotalāma – hipofizes – virsnieru nomākuma, ko izraisa kortikosteroīdi.

Ilgstošas darbības zāles ir vairāk pakļautas samazinātai biopieejamībai, ja pacients cieš no caurejas (2). Dažos gadījumos šīs pārmaiņas var izpausties līdzīgi zāļu lietošanas pārtraukšanai vai atcelšanas sindromam. Šādu situāciju var paredzēt un no tās izvairīties.

#### Renīna-angiotensīna sistēmas inhibitori

Ja asins apjoms ir samazināts, parstiprināta angiotensīna II reabsobcija, aldosterona sintēze un slāpju sajūta kopīgi darbojas, lai aizsargātu nieru perfūziju un glomerulārās filtrācijas ātrumu. Slimības, kas ierosina hipovolēmiju, var vājināt nieru perfūziju. Tā kā AKE inhibitori un sartāni traucē veidoties normālai organisma pretreakcijai pret hipovolēmiju, paaugstinās akūtu nieru bojājumu risks. Tādēļ ieteikts šīs zāles uz laiku pārtraukt lietot, ja pacients cieš no caurejas, vemšanas, hipotensijas vai kādas nozīmīgas infekcijas, kas izraisa dehidratāciju, līdz brīdim, kad cietējs ir būtiski atlabis (3).

Ja pacients turpina lietot AKE inhibitorus un sartānus, tiek ieteikts šajā periodā pastiprināti novērot kālija daudzumu serumā un nieru funkcijas. Apkopojot metaanalīžu datus, var secināt, ka lēmums kādu laiku nelietot renīna-angiotensīna sistēmas inhibitorus ir pretrunīgs: jo tas var paaugstināt akūtu

kardiovaskulāru, postoperatīvu akūtu nieru bojājumu un nāves risku (4). No otras puses, ņemot vērā šo zāļu pietiekami ilgstošo eliminācijas pusperiodu, dažās dienās bez šo zāļu lietošanas iepriekš minētā riska paaugstinājums ir nebūtisks.

**Diurētikas** veicina hipovolēmiju, kas savukārt var ierosināt nieru disfunkciju un elektrolītu pārmaiņas. Šīs stāvoklis var pastiprināties, ja pacients cieš no kādas akūtas slimības, īpaši tādas, kuras laikā notiek intensīva organisma dehidratācija. Retrospektīvā pētījumā ar vecākiem ļaudīm, kas lietoja spironolaktonu kombinācijā ar AKE inhibitoriem pret sirds mazspēju, atklāts, ka pievienojusies cita akūta slimība paaugstina smagas nieru mazspējas un hiperkaliēmijas risku, kā arī pastiprināti var izpausties hipotensija. Tāpēc ieteikts šādā gadījumā uz laiku pārtraukt diurētiku lietošanu (5).

**Centrālas darbības antihipertensīvās zāles** (piemēram, klonidīns): pacientiem, kas tās lieto, parasti netiek novērota atsitiena hypertensija vai citas komplikācijas, ja uz šīu periodu tās pārtrauc lietot, bet tās var izpausties, ja papildus tiek lietoti bēta blokatori. Tomēr šajā gadījumā netiek ieteikts uz dažām dienām pārtraukt centrālas darbības antihipertensīvo zāļu lietošanu (6), bet biežāk mērīt asinsspiedienu, lai kontrolētu situāciju.

**Bēta blokatori** – pēkšņa to lietošanas pārtraukšana var izraisīt atsitiena hypertensiju, dažos gadījumos konstatēts akūts koronārais sindroms (7). Uzskata, ka tas var būt saistīts ar šo zāļu eliminācijas pusperiodu un receptoru vājinātu regulāciju.

**Pretdiabēta zāles** – pacientiem, kas paši kontrolē savu glikozes līmeni, jābūt izglītotiem, kā rīkoties, ja viņi saslimuši ar akūtu infekciju. Savukārt tiem, kas to neveic, saslimšanas gadījumā obligāti jāvēršas pie ārsta.

**Insulīns** – papildus akūtas slimības gadījumā parasti nepieciešama lielāka insulīna deva, jo tiek mainīts tā līmeni regulējošo hormonu daudzums (īpaši kortizola). Pat ja cilvēks akūtas slimības periodā mazāk ēd, insulīnu nevajadzētu pārtraukt lietot abu diabēta veidu ga-

dījumā. Ja pacienti paši lieto glikometru, tad glikozes līmenis un (ja aparāts tam paredzēts) arī asins ketonvielu līmenis jāmēri biežāk. Ja līmenis ir paaugstinājies, papildus jālieto ūcas darbības insulīns, pat ik pēc 2-4 stundām (8). Šajā laikā glikozes līmeni vajadzētu mērīt vismaz 3-4 reizes dienā.

**Metformīns** – jāpārtrauc lietot metformīns smagāku slimību gadījumā, lai mazinātu diabetisko acidozī (9). Novērojuma pētījumos konstatēts, ka šāds risks vairāk pastāv, ja diabēta slimniekam ir akūta vemšana, caureja vai akūtu nieru bojājumu simptomi. Maz ticams, ka metformīns ierosina hipoglikēmiju, bet tas var padarīt smagāku sliktu dūšu, vemšanu un caureju, kas savukārt var paaugstināt akūtu nieru bojājumu risku.

**Sulfonilurīnvielas līdzekļi** – parasti pacientiem ar smagu papildu slimību paaugstinās glikēmija. Ja šajā laikā lieto sulfonilurīnvielas līdzekļi, tiek ierobežota hiperglikēmija un hiperosmolārā sindroma risks. Tajā pašā laikā var samazināties glikozes līmenis asinīs, ja slimnieks cieš no smagas anoreksijas un gastroenterīta, kas krietni mazina uzņemto kaloriju daudzumu. Tāpēc šādā situācijā paaugstinās hipoglikēmijas risks un pacientiem jāpārtrauc uz laiku lietot sulfonilurīnvielu saturošās zāles, ja mērījumos glikozes līmenis noslīdējis zem minimālās normas robežas. īpaši situācija būtu kontrolējama, ja pacients lieto glibenklamīdu, glimepirīdu, kam ir aktīvi caur nierēm izvadāmi metabolīti (10).

**Glikagonam līdzīgā peptīda-1 analozi un dipeptidilpeptidāzes-4 inhibitori** – glikagonam līdzīgā peptīda-1 analoziem raksturīgas kuņģa un zarnu trakta blaknes, bet tie tiek uzskatīti par drošiem, kad pacients saslimis ar kādu papildu akūtu slimību, jo neveicina hipoglikēmiju vai tādas komplikācijas kā diabetiskā acidoze vai nieru mazspēja (11). Arī dipeptidilpeptidāzes-4 inhibitori tiek uzskatīti par drošiem: tie potencē glikagonam līdzīgā peptīda-1 analogu efektivitāti, jo inhibē to metabolismu. Tomēr, ja pacients akūtās slimības laikā cieš no

stiprām vēdera sāpēm, viņš jāizmeklē, lai noteiktu varbūtēju zāļu ierosinātu pankreatītu.

**Nātrijs/glikozes kotransportvielas-2 inhibitori** (piemēram, empagliflozīns) – šīm zālēm piemīt osmotisko diurētiku īpašības, tāpēc šo zāļu grupu uz laiku jāpārtrauc lietot, lai izvairītos no pastiprinātās dehidratācijas, kā arī lai neveicinātu diabētisko ketoacidozi.

**Kortikosteroīdi** – pacientiem, kas lieto kortikosteroīdus, ir nomākta hipotalāma-hipofīzes-virsneru ass, tāpēc normālas organismā atbildbreakcijas uz smagu slimību trūkst. Lai nodrošinātu normālu fizioloģisku atbildi un aizsargātu no hemodinamiskas nestabilitātes, uz dažām dienām jāpalielina kortikosteroīdu deva. Ja cilvēks cieš no smagas caurejas vai vemšanas, varētu rasties nepieciešamība parenterāli ievadīt hidrokortizonu. Šādos gadījumos nav jāpievieno minerālkortikoīdi (12).

**Digoksīns.** Ja pacients cieš no caurejas un vemšanas, intoksikācija ar digoksīnu var veidoties divos ceļos:

- gastroenterīts var beigties ar hipokaliēmiju, kas potencē digoksīna iedarbību;
- hipovolēmijas veicinātā vājinātā glomerulārā filtrācija pazemina digoksīna klīrens.

Saindēšanās ar digoksīnu var izpaušties ar vemšanu un caureju, kas vēl vairāk pastiprina hipovolēmiju un hipokaliēmiju.

Nemot vērā pietiekami ilgo digoksīna eliminācijas pusperiodu un, ja pacientam niero funkcijas ir normas robežās, smaga gastroenterita gadījumā būtu saprātīgi uz 1-2 dienām pārtraukt digoksīna lietošanu vai arī mazināt tā devu (13).

**Perorālā kontracepcija.** Konstatēti gadījumi, kad caurejas laikā kombinētās un tikai progestagēnu saturošās perorālās kontracepcijas efektivitāte pazeminās, jo tiek traucēta hormonu absorbcija, tāpēc pazeminās to līmenis sievietes organismā. Ar kombinētu līdzekli smagākas akūtas slimības gadījumā (īpaši caurejas laikā) 1-2 dienas var pārtraukt perorālo kontracepciju, pēc tam, atsākot to lietot,

pirmajā dienā var ieņemt 2 devas. Papildu kontracepcija nav nepieciešama.

Ja akūtā slimība ir ilgstošāka, perorālās kontracepcijas lietošanu atjauno pēc simptomu izbeigšanās ar pēdējo neieņemto tabletē pēc dienu skaits un turpmāko 7 dienu laikā papildus vēlama arī barjeras kontracepcija (13). Šādā situācijā var gadīties, ka kontraceptīvās tabletes būs jālieto arī tukšajā periodā. Ja sieviete lieto tikai progestagēnu saturošu perorālo kontracepciju, bet akūtā slimība ilgst vairāk nekā 3 dienas, tad nākošā tablete ir jāieņem tiklīdz slimības simptomātika beigusies. Pirmajā lietošanas atsākšanas dienā var ieņemt divas tabletes, papildus tiek ieteikts vismaz 2 nākamās dienas lietot arī barjeras kontraceptīvos līdzekļus (14).

**Citu zāļu lietošana.** Iepriekš tabulā norādītas arī citas zāļu grupas, kuru darbību organismā ieteikmē akūtu slimību pievienošanās. Ja slimība ir smaga un pietiekami ilgstoša, regulāri lietojamo zāļu iedarbība mainās, jo traucēta elektrolītu aprite, var izpaušties akūts niero bojājums. Tādēļ aktuāla ir savlaicīga elektrolītu līmeņa serumā un niero funkciju pārbaude un novērošana, lai spētu novērst potenciālo problēmu. Pacientiem, kas ilgstoši lieto antibakteriālo un antivirālo terapiju, piemēram, HIV nēsātāji, tā jāturpina, lai nodrošinātu infekcijas kontroli un mazinātu infekcijas rezistences risku. MM

Sagatavojuusi Iveta Gintere  
pēc Lea-Henry T. N., Baird-Gunning J., Petzel E., Roberts D. M. Medication management on sick days. Aust. Prescr., Oct 2017; 40: 168-733.

#### Vēres

1. Griffith K., Ashley C., Blakeman T. et al. 'Sick day rules' in patients at risk of acute kidney injury: an interim position statement from the Think Kidneys Board. V. 6: July 2015.
2. Hebbard G., Sun W., Bochner F., Horowitz M. Pharmacokinetic considerations in gastrointestinal motor disorders. Clin. Pharmacokinet., 1995; 28: 41–66.
3. National Clinical Guideline Centre (UK).
4. Yacoub R., Patel N., Lohr J. W., Rajagopalan S., Nader N., Arora P. Acute kidney injury and death associated with renin angiotensin system blockade in cardiothoracic surgery: a meta-analysis of observational studies. Am. J. Kidney Dis., 2013; 62: 1077–1086.
5. Dinsdale C., Wani M., Steward J., O'Mahony M. S. Tolerability of spironolactone as adjunctive treatment for heart failure in patients over 75 years of age. Age Ageing, 2005; 34: 395–398.
6. Lilja M., Jounela A. J., Juustila H. J., Paalzow L. Abrupt and gradual change from clonidine to beta blockers in hypertension. Acta Med. Scand., 1982; 211: 375–380.
7. Psaty B. M., Koepsell T. D., Wagner E. H., LoGerfo J. P., Inui T. S. The relative risk of incident coronary heart disease associated with recently stopping the use of beta-blockers. JAMA, 1990; 263: 1653–1657.
8. Australian Diabetes Educators Association. Clinical guiding principles for sick day management of adults with type 1 and type 2 diabetes. Canberra: Australian Diabetes Educator Association; 2016.
9. Salpeter S. R., Greyber E., Pasternak G. A., Salpeter E. E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst. Rev., 2010.
10. Harrower A. D. Pharmacokinetics of oral antihyperglycaemic agents in patients with renal insufficiency. Clin. Pharmacokinet., 1996; 31: 111–119.
11. Pendergrass M., Fenton C., Haffner S. M., Chen W. Exenatide and sitagliptin are not associated with increased risk of acute renal failure: a retrospective claims analysis. Diabetes Obes. Metab., 2012; 14: 596–600.
12. Sick day rules for patients taking long-term steroid therapy (hydrocortisone, prednisolone & cortisone acetate). Sick Day Rules 6.0.2. Norfolk and Norwich University Hospitals NHS Foundation Trust; 2016.
13. NHS Choices. Contraception guide. What should I do if I miss a pill (progestogen-only pill)? Gov.UK; 2016.