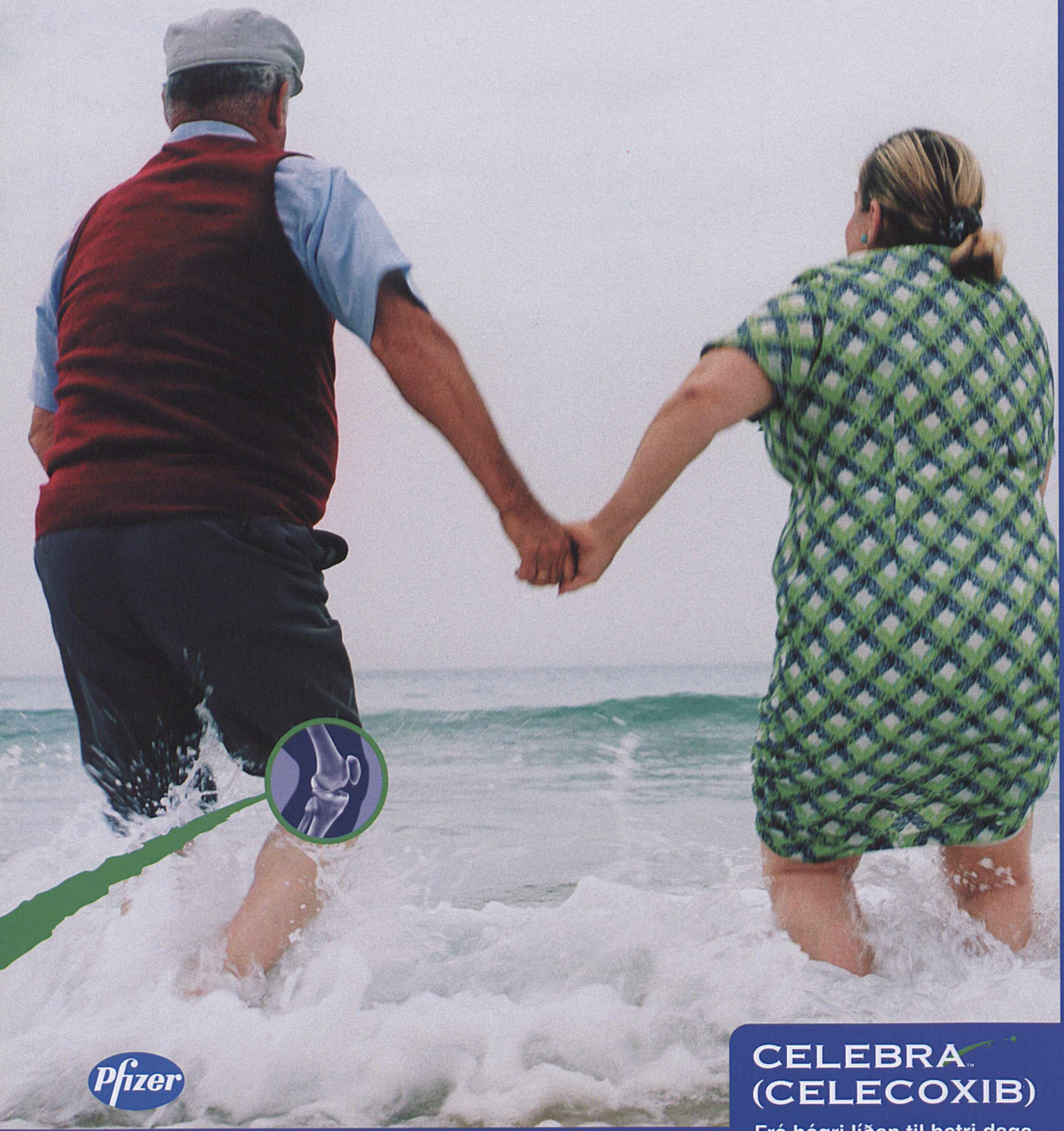
Læknablaðið

THE ICELANDIC MEDICAL JOURNAL



7-8/2004

Vellíðan án verkja
- njótum lífsins



Pfizer

CELEBRA™
(CELECOXIB)

Frá bágri líðan til betri daga

PharmaNor hf.
Hörgatún 2, 210 Garðabæ
Sími: 535 7000
Fax: 565 9292

Sérlyfjatexti á bls. 592

Læknablaðið
THE ICELANDIC MEDICAL JOURNAL

535 Ritstjórnargreinar:
Tölfræði er nauðsynleg lífvísindum
Vilhjálmur Rafnsson

536 **Blessuð sólin elskar allt ...**
Bárður Sigurgeirsson

539 **Offita – hvað er til ráða?**
Ludvig Árni Guðmundsson

545 **Meingerð og greiningarleiðir salílyfjaofnæmis og -óþols**
Kristján Dereksson, Björn Rúnar Lúðvíksson

Þekking á hliðarverkunum lyfja er mikilvæg í læknisfræði en talið er að um 25% slíkra verkana stafi af ræsingu ónæmiskerfisins. Ónæmisviðbrögð við lyfjum eru ólík flestum öðrum hliðarverkunum lyfja, þau eru oft ófyrirséð og að engu eða aðeins litlu leyti tengd skammti lyfsins. Ræsingin er ekki einvörðungu háð gerð lyfsins heldur ýmsum umhverfisþáttum og erfðauppbyggingu sjúklingsins. Hér er fjallað um orsakir og meingerð sjúkdómsmynda sem hljótast af ónæmisviðbrögðum vegna töku bólgueyðandi gigtarlyfja, salílyfja.

553 **Skimun fyrir algengi geðraskana 1984 og ávísanir geðlyfja 1984 og 2001**
Tómas Helgason, Kristinn Tómasson, Eggert Sigfússon, Tómas Zoëga

Er skýringa á aukinni geðlyfjanotkun að leita í auknu algengi geðraskana eða einkenna sem benda til þeirra? Höfundar greinarinnar notuðu gögn frá árunum 1984 og 2001 til að ná samanburði tveggja ára þar sem tæp 20 ár skilja á milli. Algengi geðraskana virðist lítið hafa breyst þrátt fyrir gagngerar þjóðfélagsbreytingar en magn geðlyfja, annarra en svefnlyfja, sem ávísað var til fólks á aldrinum 20-59 ára tvöfaldaðist.

561 **Algengi gáttatifs og notkun warfaríns hjá sjúklingum með heiladrep eða blóðþurrðarkast í heila**
Pétur Pétursson, Sigurlaug Sveinbjörnsdóttir, Gísli Einarsson, Guðmundur Þorgeirsson, Páll Torfi Önundarson, Davíð O. Arnar

Gáttatif er algengasta viðvarandi hjartsláttartruflunin og getur haft afgerandi áhrif á lífsgæði. Heiladrep er einn alvarlegasti fylgikvilli gáttatifs og fjölmargar rannsóknir á síðasta áratug sýna að draga má úr tíðni þess með warfarín blóðþynningarmeðferð. Tilgangur þessarar rannsóknar var að kanna algengi gáttatifs hjá sjúklingum með heiladrep og skammvinnt blóðþurrðarkast í heila og hvernig staðið var að blóðþynningu hjá þeim sem höfðu áður þekkt gáttatif.

Skrifstofa Læknablaðsins
verður lokuð 3. júlí til 3. ágúst vegna sumarleyfa.
Blaðið kemur næst út í byrjun september.

7./8. tbl. 90. árg. Júlí/ágúst 2004

Aðsetur
Hlíðasmári 8, 201 Kópavogi

Útgefandi
Læknafélag Íslands
Læknafélag Reykjavíkur

Símar
Læknafélög: 564 4100
Læknablaðið: 564 4104
Bréfasími (fax): 564 4106

Læknablaðið á netinu
www.laeknabladid.is

Ritstjórn
Emil L. Sigurðsson
Hannes Petersen
Jóhannes Björnsson
Karl Andersen
Ragnheiður Inga Bjarnadóttir
Vilhjálmur Rafnsson ábm.

Ritstjórnarfulltrúi
Védís Skarphéðinsdóttir
vedis@lis.is

Auglýsingastjóri og ritari
Brynja Bjarkadóttir
brynja@lis.is

Blaðamennska/umbrot
Þröstur Haraldsson
throstur@lis.is

Upplag
1.600

Áskrift
6.840,- m.vsk.
Lausasala
700,- m.vsk.

© Læknablaðið
Læknablaðið áskilur sér rétt til að birta og geyma efni blaðsins á rafrænu formi, svo sem á netinu. Blað þetta má eigi afrita með neinum hætti, hvorki að hluta né í heild án leyfis.

Prentun og bókband
Prentsmiðjan Gutenberg hf.,
Síðumúla 16-18,
108 Reykjavík

Pökkun
Póstdreifing ehf.,
Dugguvogi 10,
104 Reykjavík

ISSN: 0023-7213



Laxá í Kjós

Ljósmyndari: Haukur Snorrason, www.snorrason.is

Seroxat® paroxetin

Sérlyfjatexti á bls. 591

gsk GlaxoSmithKline

Umræða & fréttir

568 **Af sjónarhóli stjórnar: Nefnd Jónínu Bjartmarz**
Sigurbjörn Sveinsson

570 **Viljum eyða allri tortryggni**
Rætt við Jóhannes M. Gunnarsson framkvæmdastjóra lækninga á Landspítala um nýjar samskiptareglur starfsfólks við lyfjakynna og fleiri
Þröstur Haraldsson

572 **Glæsilegt orlofshús risið í Húsafelli**
Þröstur Haraldsson

573 **Bæklingur frá Hjartavernd**

574 **Samstarf norrænu læknablaðanna**
Védís Skarphéðinsdóttir

576 **34 læknar útskrifaðir frá Háskóla Íslands**
Þröstur Haraldsson

577 **Sprenging í íslensku vísindasamfélagi**
Rætt við Hans Kristján Guðmundson forstöðumann Rannís
Þröstur Haraldsson

579 **Það var spurt um hugmyndir og árangur**
– segir Vilmundur Guðnason forstöðulæknir Hjartaverndar um ástæður þess að samtökin fengu styrk frá National Institute of Health í Bandaríkjunum
Þröstur Haraldsson

Fastir pistlar

581 **Íðorðasafn lækna 168. Nokkrar fyrirspurnir**
Jóhann Heiðar Jóhannsson

583 **Faraldsfræði 39. Ferilrannsóknir IV**
María Heimisdóttir

585 **Broshorn 50. Kvef, sveppir og spakmæli**
Bjarni Jónasson

587 **Lyfjamál 127. Þunglyndislyf enn og aftur**
Frá heilbrigðis- og tryggingamálaráðuneytinu

588 **Lausar stöður**

589 **Þing/Okkar á milli**

591 Sérlyfjatextar með auglýsingum

595 **Minnisblaðið**

LISTAMAÐUR MÁNAÐARINS



Ljósm. Einar Falur

© Margrét H. Blöndal

Hvernig á að nálgast verk sem liggur á gólfinu eins og hvert annað dótarí – og ber ekki einu sinni titil? Við vitum að það er eftir listakonuna **Margréti H. Blöndal** (1970), gert á þessu ári, 2004, og búið til úr veggfóðursrifrildi, gerviungum og spýtum. Margrét er mjög athyglisverður fulltrúi ungra, íslenskra listamanna. Hún nam í Myndlista- og handíðaskólanum og síðan í Bandaríkjunum þar sem hún lauk meistaraprófi frá Rutgers-háskóla. Hún hefur sýnt víða, í Evrópu, vestanhafs og hér heima og m.a. unnið til Richard Serra-verðlaunanna árið 2002.

Myndlist Margrétar er nánast ómögulegt að lýsa með orðum. Hún notar ólíka miðla eins og ljósmyndir, teikningar, texta og skúlptúr. Iðulega eru skúlptúrar hennar samsettir úr leifum einhvers sem áður hafði annað gildi, til dæmis svampi, múrbrotum, boltum, gúmmíslöngum og blöðrum. Hún setur verkin þannig fram að mikilvægt er að sjá með eigin augum, gaumgæfa frá ýmsum hliðum og gefa nægan tíma. Þau eru fyrirtaks dæmi um „óskiljanlega" myndlist, að því leyti að ef áhorfandinn leitast við að skilja þau með rökrænum hætti fær hann að öllum líkindum lítið sem ekkert út úr þeim. Sjálf líkir Margrét list sinni við svæðanudd. Eins og nuddari þrýstir á ólík svæði líkamans til þess að ná tilætluðum áhrifum hreyfir hún við áhorfandanum á tilfinningalegan hátt með öðrum hætti, til dæmis kunnuglegum hlutum, litum og efniskennd. Kannski mætti segja að hún bjóði áhorfendum að upplifa verkin?

Í skúlptúrnum á forsíðunni leynast fuglsungar innan um gamalt veggfóður sem er í mörgum lögum frá ýmsum tímum. Þeir minna á biðukollur eða rykhnoðra, eru að fóta sig en gætu fokið burt. Upp úr bingnum rísa mjóar stangir festar saman með bleiku límbandi. Sem fyrr segir er ætlun listakonunnar ekki að leggja þraut fyrir áhorfandann, það er ekkert „Aha! Nú skil ég!!" fólgið í samsetningu hlutanna. Ef til vill má skynja gang tímans í lagskiptu veggfóðrinu sem skýlir ófleygum ungum, nýskriðnum úr eggi. Hafa þeir reist sperrurnar sem rísa upp eins og fánastangir og flaggað bleikum fána? Hvaða upplifun kann að felast í þessu „svæðanuddi"?

Markús Þór Andrésson

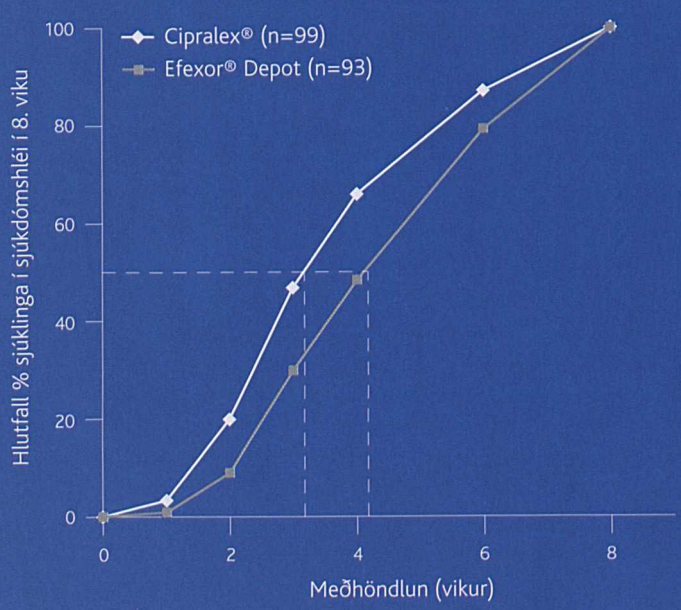
Nýjar niðurstöður

rannsóknar í heilsugæslu í meðhöndlun á miðlungs til alvarlegu þunglyndi...



Niðurstöður fyrstu beinu samanburðarrannsóknarinnar á Cipralex® escitalopram 10 - 20 mg og Efexor® Depot venlafaxin 75 - 150 mg[1]

Tími að sjúkdómshléi



Unnið samkvæmt Montgomery et al.[1]

Rannsóknin sýndi:

- að þeir sjúklingar sem náðu sjúkdómshléi þá náði Cipralex® hópurinn (n=99) viðvarandi sjúkdómshléi* næstum einni viku (6,6 dögum) fyrr en Efexor® Depot hópurinn (n=93) ($p < 0,001$)
- Cipralex® hefur í það minnsta jafn góð áhrif og Efexor® Depot gegn miðlungs til alvarlegu þunglyndi (mælt á MADRS skalanum)
- Cipralex® hafði marktækt minni aukaverkanir þegar um var að ræða ógleði, aukna svitamyndun og hægðartregðu ($p<0,05$)

* MADRS skor ≤ 12

Heimild 1: Montgomery, SA et al. A Randomised Study Comparing Escitalopram with Venlafaxine XR in Primary Care Patients with Major Depressive Disorder. Neuropsychobiology 2004;50:57-64

Lundbeck Cipralex escitalopram

Sérlyfjatexti á bls. 592

Tölfræði er nauðsynleg lífvísindunum



Vilhjálmur Rafnsson

Mikilvægi stærðfræði, sérstaklega tölfræði, í lífvísindum fer vaxandi (1). Umfang vísindarannsókna lækna og líffræðinga hafa aukist verulega á síðustu áratugum og hefur þessi aukning haldist í hendur við vaxandi fjölda lífvísindamanna hér á landi og bætta aðstöðu til vísindastarfa. Gagnsemi þessara rannsókna snerta mörg svið, allt frá því að bæta meðferð sjúklinga til þess að skjóta stoðum undir arðvænleg fyrirtæki og árangur rannsóknarstarfs hefur fengið mikla umfjöllun í fjölmiðlum síðustu árin.

Tölfræði er fræðigrein sem fyrir löngu er orðin óaðskiljanlegur þáttur vísindarannsókna og tölfræðiráðgjöf fyrir vísindamenn og nema er veitt við alla læknaskóla og meiriháttar rannsóknarstofnanir á Vesturlöndum.

Mikil og vaxandi áhersla hefur verið á vandaða tölfræðiráðgjöf, en hér á landi höfum við hins vegar lengi verið fáliðuð á þessum vettvangi þó að við höfum átt nokkra brautryðjendur í tölfræðiráðgjöf fyrir lífvísindamenn. Síðustu 10 árin hefur stærðfræðingur unnið við tölfræðiráðgjöf á Landspítala. Auk þessa hefur hann sinnt kennslu læknanema og aðstoð við úrvinnslu námstengdra rannsóknarverkefna. Öllum sem að þessu hafa komið er ljóst mikilvægi þess að skjóta frekari stoðum undir greinina, en samt gerðist það í sparnaðarhrinu sem gekk yfir Landspítala fyrr á þessu ári að ákveðið var að leggja þessa einu stöðu tölfræðiráðgjafa niður. Ákvörðunin er lítt skiljanleg og getur orðið afdrifarík fyrir vísindarannsóknir og kennslu við læknadeild og Landspítala.

Vaxandi áhersla er á fullnægjandi og rétta notkun tölfræði í vísindarannsóknum og helstu vísindatímarit hafa gert þá kröfu að rannsóknarniðurstöður og tölfræðiútreikningar séu yfirfarnir af kunnáttumanni áður en til birtingar greina kemur. Þrátt fyrir þetta hafa birtar greinar verið talsvert gagnrýndar fyrir ófullnægjandi úrvinnslu og á síðustu mánuðum kom fram í rannsókn þar sem litið var gagnrýnið á tölur og tölfræði í greinum birtum í tveimur heimskunnum breskum vísindatímaritum, Nature og British Medical Journal, að hvoru tveggja væri verulega áfátt í báðum tímaritunum (2). Þessi rannsókn hefur vakið mikla athygli og fékk meðal annars umfjöllun í breskum fjölmiðlum. Engin slík athugun hefur farið fram hér á landi en hætt er við að athugun á birtum greinum í íslenskum vísindatímaritum og það jafnvel í Læknablaðinu myndi sýna svipaðar niðurstöður eða að minnsta kosti sambærileg vandkvæði.

Í dag er nær algilt að töluleg vinnsla rannsókna kalli á einhverja tölfræðilega úrvinnslu. Í þessu sambandi minnast menn stundum uppgötvunar penicillínsins árið 1941 og notkunar þess við lungnabólgu. Þá var árangurinn svo augljós að ekki þurfti á neinni tölfræði að halda. Því miður er sjaldgæft að sjá jafn afgerandi niðurstöður í daga og þarf að leita annað til þess. Í árskýrslu Landspítala fyrir síðasta ár kemur fram að meðalfjöldi starfsmanna í mánuði með viðskipta- og hagfræðimenntun var 45 og hafði þeim fjölgað um sex frá árinu 2002 (3). Þrátt fyrir þennan góða mannafla töldu ráðamenn spítalans sig ekki þurfa á tölfræðisérþekkingu að halda og lögðu í sparnaðarskyni niður einu stöðu tölfræðiráðgjafa sjúkrahússins og læknadeildar .

Fleiri ástæður eru til þess að tryggja þarf aðgengi lækna að tölfræðiráðgjöf. Á síðustu árum hefur þátttaka lækna í lyfjarannsóknum farið vaxandi og einstaka rannsóknir eru í auknum mæli fjárhagslega styrktar af viðskiptafyrirtækjum, einkareknum sjóðum og yfirvöldum. Slíkur fjárhagsstuðningur felur í sér hættu á hagsmunaárekstrum. Oft hafa slíkir styrktaraðilar séð um úrvinnslu gagna en nú er vaxandi krafa um að læknar sjálfir hafi beinan aðgang að gögnum rannsóknanna og geti tekið þátt í úrvinnslu. Þetta kallar á að læknar hafi aðgang að óháðri tölfræðiráðgjöf (4).

Nauðsynlegt er að efla kennslu og þjálfun í tölfræði við læknadeild og tryggja aðgengi vísindamanna læknadeildar og Landspítala að tölfræðiráðgjöf. Annars standast þessar höfuðstofnanir okkar í læknisfræði ekki samanburð við neina þá stofnun á Vesturlöndum sem við viljum bera okkur saman við. Vandi þessarar greinar er ef til vill tengdur því að ekki er skilningur meðal ráðamanna á þessari grein og undirstrikar það sem á undan er rakið mikilvægi þess að læknar og læknadeild Háskóla Íslands taki þátt í stefnumörkun. Mikilvægt er að læknar og læknadeild hafi forystu um að efla þekkingu lækna og læknanema á söfnun og úrvinnslu tölulegra upplýsinga í vísindarannsóknum.

Heimildir

1. Chin G, Coontz R, Helmuth L. Biology by the numbers. Science 2004; 303: 781.
2. The Economist June 5th-11th pp. 71-722004. *www.economist.com*
3. *www.landspitali.is*
4. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication. *www.icemje.org/*

Höfundur er prófessor í heilbrigðisfræði við læknadeild Háskóla Íslands.

Blessuð sólin elskar allt ...

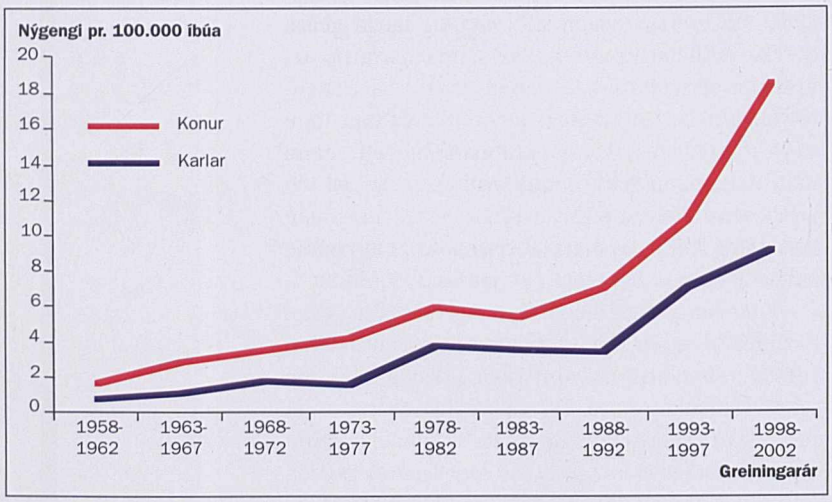


Bárður Sigurgeirsson

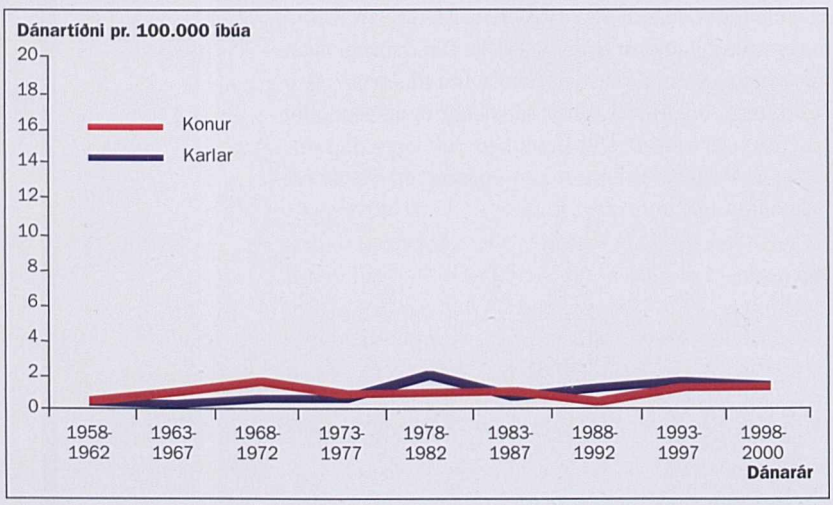
Höfundur er húðlæknir.

Nú er tími sumarleyfa, sólarlandaferða, sólbaða, útivistar og vonandi eigum við eftir að njóta margra góðviðrisdaga á þessu sumri. Í tilefni af þessu er ekki úr vegi að huga að því að „blessuð sólin" hefur einnig aðrar hliðar, skuggahliðar sem mun verða fjallað um hér á eftir.

Sólargeislar geta valdið sólbruna, öldrun húðar og húðkrabbameini (1). Faraldsfræðilegar rannsóknir hafa sýnt að flöguþekjukrabbamein tengjast heildargeislamagni, en sortuæxli og grunnfrumukrabbamein hafa verið tengd við óreglulega sólun (2, 3). Sortuæxli hafa einnig verið tengd sólbrunum og sólböðum í æsku (2). Þrátt fyrir þessar staðreyndir eru margir tilbúnir að greiða dýru verði fyrir brúnan húðlit (3, 4). Talið er að sólargeislarnir geti valdið húðkrabbameini með því að valda stökkbreytingum í mikilvægum stjórngenum eins og p53 og með bælingu ónæmiskerfisins (5). Jafnvel minni háttar roði í húðinni eftir sólbað er merki um DNA skemmdir bæði í litarfrumum og hornfrumum (6). Húð flestra einstaklinga býr yfir öflugu viðgerðarkerfi sem oftast lagfærir slíkar skemmdir. Sjúklingar sem hafa meðfædda viðgerðargalla fá hins vegar fjölda húðkrabbameina, strax á fyrstu árum ævinnar. Margt bendir til þess að sá lífstíll sem við tömdum okkur á tuttugustu öldinni valdi svo miklu álagi á viðgerðarkerfi húðarinnar að í mörgum tilvikum nái húðin ekki að laga skemmdirnar og að afleiðingarnar séu ört vaxandi nýgengi húðkrabbameina. Þó talið sé að flest húðkrabbamein megi rekja til geisla sólarinnar hafa nýlegar rannsóknir einnig sýnt fram á tengsl húðkrabbameina við notkun ljósabekkja (6, 7).



Mynd 1. *Sortuæxli í húð. Árlegt aldursstaðlað nýgengi miðað við 100.000 íbúa (8).*



Mynd 2. *Sortuæxli í húð. Árleg aldursstöðluð dánartíðni miðað við 100.000 íbúa (8).*

Undanfarna ártugi hefur nýgengi húðkrabbameina, sérstaklega sortuæxla, aukist hratt hérlendis (mynd 1) (8). Samkvæmt upplýsingum frá Krabbameinsskrá Krabbameinsfélagsins greinast að meðaltali 45 manns á ári með sortuæxli í húð, 45 með önnur húðæxli og um 170 manns með svonefnd grunnfrumuæxli í húð. Tíðni húðæxla í heild hefur tvöfaldast á síðustu tíu árum og mest er aukningin hjá ungum konum. Sortuæxlum hefur fjölgað mest, en þau eru alvarlegasta tegund húðkrabbameina og algengasta krabbameinið hjá konum á aldrinum 15-34 ára. Á síðastliðnum tuttugu árum hefur nýgengi sortuæxla hjá konum farið úr 5,3 tilvikum í 18,5 (miðað við 100.000 íbúa) (8).

Til að draga úr tíðni húðkrabbameina og dauðsföllum af þeirra völdum er talið árangursríkast að beita fyrirbyggjandi aðgerðum og að greina meinin snemma.

Það virðist vera að hérlendis gangi betur að greina meinin snemma en áður. Til marks um þetta er að dánartíðni (mynd 2) hefur ekki aukist að sama skapi og nýgengi og að í flestum löndum greinast nú þynnri æxli en áður (8). Mikilvægt er að allir læknar hugi að greiningu húðkrabbameina. Kjörið tækifæri gefst til að skoða húðina við flestar læknisheimsóknir þó sjúklingurinn leiti ekki læknis vegna húðbreytinga. Sýnt hefur verið fram á að mörg húðkrabbamein greinast þegar sjúklingarnir leita læknis vegna annarra vandamála (9). Í mörgum tilvikum þurfa sjúklingarnir að afklæðast til að læknisskoðun geti farið fram og tekur þá ekki langan tíma að skoða húðina samhliða. Á þennan hátt geta greinst mein á frumstigi sem hefðu annars hugsanlega greinst síðar og getur þannig skilið á milli feigs og ófeigs. Vakni grunur um húðkrabbamein er

Tafla I. *Áhættuhegðun 1918 Íslendinga völdum af handahófi úr þjóðskrá (4). Engin börn eða unglingar tóku þátt í þessari rannsókn.*

Áhættuþáttur	Karlar (%)	Konur %
Saga um sólbruna fyrir 19 ára aldur	65,0	70,8
Saga um sólbruna eftir 19 ára aldur	71,8	83,4
Notkun ljósabekkja	58,4	87,8
Nota alltaf sólvörn	13,4	35,2
Sólarlandaferðir	76,7	80,3

sjálfsagt að vísa sjúklingnum til læknis sem hefur reynslu af meðferð og greiningu húðkrabbameina. Sé þess ekki kostur og grunur er um sortuæxli, ber að fjarlægja meinið í heild sinni með 2 mm hreinum brúnum ásamt fitulagi (10). Reynist meinið illkynja þarf að framkvæma útvíkkaða skurðaðgerð. Ekki er ásættanlegt að taka eingöngu sýni úr æxlinu því slíkt getur leitt til falskrar neikvæðrar niðurstöðu og tafið greiningu (10).

Hin aðferðin byggir á fræðslu til almennings og áhættuhópa. Almenn ráð fela í sér að forðast sólbruna, klæða af sér sólina, nota sólvörn, vera ekki í sólskini um miðjan daginn og síðast en ekki síst að nota ekki ljósabekki (10). Þrátt fyrir að sterk rök séu gegn sólböðum bendir flest til þess að brúnn húðlitur sé í tísku hérlendis (4). Nýleg könnun hérlendis bendir til að áhættuhegðun hér sé algeng (tafla), þannig að fræðslan virðist ekki komast nægilega vel til skila (4). Áberandi er að flestir hafa brunnið í sólinni og að regluleg notkun sólvarnarkrema er ekki almenn. Læknar eru í lykilstöðu og ættu að nota tækifærið og ræða sólvarnir við sjúklinga sína, sérstaklega þá sem eru mjög brúnir, hafa mikið af fæðingarblettum eða þar sem má finna merki sólsköddunar í húð. Einnig má benda á að sólböð, sérstaklega sólbruni barna og unglinga, virðast hafa í för með sér meiri hættu á myndun sortuæxla, en slík hegðun síðar á ævinni. Það er því sérstaklega mikilvægt að huga að sólvörnum barna og unglinga.

Hérlendis er sérstakt áhyggjuefni hve ljósbekkjanotkun virðist algeng hjá börnum og unglingum. Í tengslum við nýlegt fræðsluátak (Hættan er ljós), Geislavarna ríkisins, Krabbameinsfélagsins, Landlæknisembættisins og Félags íslenskra húðlækna var ljósbekkjanotkun könnuð (11). Tekjulágt fólk með litla menntun fer frekar og oftar í ljósabekki heldur en aðrir. Af þeim sem fóru í ljós síðustu tólf mánuðina fór fjórði hver oftar en tíu sinnum. Um 24,1% unglinga á aldrinum 12-15 ára fór í ljós á því tímabili.

Mun algengara er að konur fari í ljós heldur en karlar, 39,3% samanborið við 21,9%. Yngri konur fara frekar í ljós en þær sem eldri eru. Samkvæmt könnuninni má áætla að dag hvern fari um átján hundruð Íslendingar í ljós.

Könnunin leiddi einnig í ljós að um 70% kvenna á aldrinum 16-24 ára fóru í ljós síðustu tólf mánuði, um 54% 25-34 ára, um 24% 35-44 ára og 23% á aldrinum 45-75 ára. Um 35% karla á aldrinum 16-24 ára fóru í ljós síðustu tólf mánuði, um 38% 25-34 ára, um 19% 35-44 ára og 9% á aldrinum 45-75 ára. Samanburður við önnur lönd bendir til þess að fleiri Íslendingar en Svíar, Bretar og Kanadamenn fari í ljós.

Fyrstu sólbaðsstofurnar hér á landi tóku til starfa fyrir aldarfjórðungi. Lausleg athugun leiðir í ljós að á höfuðborgarsvæðinu séu nú um þrjátíu sólbaðsstofur, auk þess sem ljósabekkir eru á mörgum líkamsræktarstöðvum og á sundstöðum (12). Í ljósi sterkra raka um skaðsemi ljósbekkja verður það að vera sjálfsögð krafa að ljósabekkir verði fjarlægðir úr opinberum stofnunum, svo sem sundstöðum og öðrum íþróttamannvirkjum. Það skýtur mjög skökku við að á stöðum sem ætlað er að bæta heilbrigði landsmanna sé seldur aðgangur án takmörkunar að ljósabekkjum sem geta valdið húðkrabbameini.

Útfjólublá ljósi má skipta í stutta geisla (UVB, 295-320 nm) sem valda sólbruna og langa geisla (UVA, 320-400 nm) sem bæla ónæmiskerfið og valda hrukkumyndun. Ljósabekkir gefa frá sér nánast eingöngu UVA geisla. Í fyrstu voru eingöngu UVB geislar tengdir húðkrabbameini, en seinni tíma rannsóknir hafa einnig sýnt sterk tengsl við UVA geisla. Fyrstu sólvarnirnar veittu eingöngu vörn gegn UVB geislum og bruna og gátu þannig aukið UVA geislamengun þeirra sem notuðu sólvarnarkrem. Flestar sólvarnir í dag veita vörn gegn bæði UVA og UVB geislum, en sólvarnarstuðullinn segir eingöngu til um vörn gegn UVB geislum og mælir í raun og veru hve miklu lengri tíma það tekur að mynda roða í húð sem hefur verið borin á sólvarnarkrem, samanborið við ómeðhöndlaða húð. Er þá miðað við að borið sé nokkuð þykkt lag á húðina. Rannsóknir hafa sýnt að flestir bera mun þynnra laga á húðina og að svæði eins og háls, vangar og eyru gleymast oft alveg (13). Rannsóknir sýna að margir nota sólarvörn með röngu hugarfari, það er til þess að lengja tímann sem hægt er að vera í sól án þess að brenna (13). Þetta kann að leiða til óhóflega mikillar UVA geislunar. Það er því mikilvægt að fræða fólk um rétta notkun sólvarnarkrema og leggja áherslu á að notkun sólvarnarkrema á ekki að leiða til aukins tíma í beinu sólskini. Mikilvægt er að leggja áherslu á að samhliða notkun sólvarnarkrema, sé sólin klædd af sér og reynt að halda sig í skugga eftir því sem kostur er.

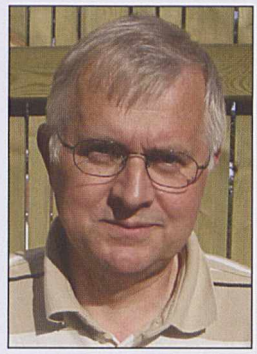
Að lokum; algengi húðkrabbameina, sérstaklega sortuæxla, hefur aukist mjög mikið hérlendis. Læknar eru í lykilaðstöðu til að greina slík mein snemma og einnig til að veita fræðslu um sólvarnir.

Ljósabekkjanotkun hérlendis er með því hæsta sem þekkist og vil ég nota tækifærið og skora á yfirvöld að setja reglugerð sem geri notkun ljósabekkja hjá unglingum háða skriflegu leyfi foreldra.

Heimildir

1. Green A, Williams G. Ultraviolet radiation and skin cancer: epidemiological data from Australia. In: Environmental UV Photopiology (Young A, Bjorn L, Moan J et al., eds). New York: Plenum, 1993: 223-54.
2. IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. In: IARC, Lyon: 1992.
3. Rosso S, Zanetti R, Pippione M, Sancho-Garnier H. Parallel risk assessment of melanoma and basal cell carcinoma: skin characteristics and sun exposure. Melanoma Res 1998; 8: 573-83.
4. Rafnsson V, Hrafnkelsson J, Tulinius H, Sigurgeirsson B, Ólafsson JH. Risk factors for cutaneous malignant melanoma among aircrews and a random sample of the population. Occup Environ Med 2003; 60: 815-20.
5. Matsumura Y, Ananthaswamy HN. Molecular mechanisms of photocarcinogenesis. Front Biosci 2002; 7: d765-83.
6. Young AR, Chadwick CA, Harrison GI, Hawk JL, Nikaido O, Potten CS. The *in situ* repair kinetics of epidermal thymine dimers and 6-4 photoproducts in human skin types I and II. J Invest Dermatol 1996; 106: 1307-13.
7. Koh HK, Geller AC, Miller DR et al. Prevention and early detection strategies for melanoma and skin cancer. Current status. Arch Dermatol 1996; 132: 436-43.
8. Jónason J, Tryggvadóttir L, eds. Krabbamein á Íslandi. Krabbameinsskrá Krabbameinsfélags Íslands 50 ára. Reykjavík: Krabbameinsfélagið, 2004.
9. Lindelof B, Hedblad MA, Sigurgeirsson B. Melanocytic naevus or malignant melanoma? A large-scale epidemiological study of diagnostic accuracy. Acta Derm Venereol 1998; 78: 284-8.
10. SIGN. Cutaneous Melanoma. A national clinical guideline. In: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Edinburgh: 2003.
11. Gallup. Ljósabekkir – Viðhorfskönnun. Geislavarnir ríkisins, 2004.
12. Krabbameinsfélagið. Fjórði hver unglingur fór í ljós síðasta árið. In: Krabbameinsfélagið, Reykjavík: 2004: *www.krabb.is/2004frettir/0330gallup*
13. Azurdia R, Rhodes L. Has the sun protection factor had its day? Sunscreen users need education in application technique. BMJ 2000; 320: 1275.

Offita – hvað er til ráða?



Ludvig Árni Guðmundsson

„Þeir sem guðirnir elska deyja þungir."
(Har. Á. Sigurðsson leikari)

Aukin þekking og tækniframfarir nútímans hafa leitt til þess að „brauðstrit" forfeðra okkar er nánast úr sögunni. Í dag hafa nær því allir nóg að bíta og brenna, allan ársins hring. Tími skorts og hungurs er úr sögunni. Samtímis þessu hafa öll störf orðið léttari og vinnutími styst, híbýli gjörbreyst til batnaðar og lengi mætti enn telja. Lífið snýst ekki lengur um það eitt að afla sér fæðu og halda á sér hita. Í augum forfeðra okkar líkjast aðstæður okkar eflaust því himnaríki sem þá dreymdi um. Það er í þessu himnaríki sem offitufaraldur nútímans hefur náð að vaxa og dafna. Ekki sér fyrir endann á þeirri þróun.

Afleiðingar offitu eru margvíslegar. Lífsgæði versna til muna bæði með tilliti til heilsufars og félagslegra þátta. Dánartíðni offitusjúklinga (BMI>30; Body Mass Index, líkamsþyngdarstuðull) er tvöföld miðuð við þá sem eru í „kjörþyngd". Aukning er á vissum krabbameinum. Hjarta- og æðasjúkdómar, stoðkerfisverkir, slitgigt tvö- til þrefaldast, sykursýki og kæfisvefn tugfaldast. Frjósemi minnkar. Andleg vanlíðan, svo sem þunglyndi, kvíði og vanmetakennd, eykst. Það dregur úr félagslegri þátttöku og einangrun vex (1).

Englum himinsins fatast flugið.

Hvað veldur því að vopnin hafa snúist svo illa í höndum okkar?

Þegar forfeður okkur sáu fyrir sér himnaríki beindist hugur þeirra vafalítið framar öllu að því hvernig aðstæður þar væru, nóg að bíta og brenna, hlýtt og notalegt, frelsun frá striti og þrældómi. Þeir leiddu sennilega ekki hugann að því hvernig lífi þeir myndu lifa þegar þangað kæmi. Þarna liggur vafalítið hluti af skýringu á þeirri þróun sem á sér stað. Alltof margir láta hjá líða að marka sér stefnu um hvernig þeir ætla að lifa lífinu og lenda því af leið án þess að ætla sér það. Eins og Laó Tse orðaði það. „Ef þú ekki veist hvert þú ætlar getur þú lent einhvers staðar annars staðar."

Í allsnægtaþjóðfélagi er ofþyngd eða offita nánast sjálfgefin lending þeirra sem ekki velja sjálfir stefnuna. Ætla má að um 60% fullorðinna Íslendinga séu yfir æskilegri þyngd og ríflega 20% með offitusjúkdóm. Og þetta virðist enn eiga eftir að versna. Ofþyngd ungmenna er í enn örari vexti en fullorðinna en hún eykur líkur á ævilangri offituáþján (2-6).

Hér er því um að ræða risavaxið samfélagslegt vandamál sem þarf að nálgast sem slíkt. Samfélagslegar aðgerðir þurfa fyrst og fremst að beinast að því að auðvelda fólki að lifa heilbrigðu lífi. Varast þarf mikil boð og bönn og stýringu í þessu samhengi en meira að leitast við að veita leiðsögn, hvatningu og stuðning. Hafa þarf í huga að „heilbrigðu lífi haga má á hundruð vegu".

Eitt er það sem einkennir lífshætti margra offitusjúklinga en það er óreiða og óskipulag einkum hvað varðar næringu og hreyfingu en líka hvað varðar þætti eins og svefn og hvíld.

Þeim væri mörgum hjálp í að til væru norm sem gætu verið þeim til hjálpar og skapað þeim ramma um daglegt líf. Æskilegt er að fólk taki upp reglulegar máltíðir, 4-6 alls, jafnt dreifðar yfir daginn og nærist ekki þess utan. Þeir sem ekki hafa reglu á máltíðum en borða út og suður í tíma og ótíma hafa enga hugmynd um hvað þeir hafa borðað og botna ekkert í því af hverju þeir hafa fitnað. Þeir sem hafa skipulag á mataræði sínu eiga auðveldara með að leiðrétta það ef í óefni stefnir.

Hvað fólk borðar verður einstaklingsbundið og háð smekk og aðstæðum. Þó þarf að vera fjölbreytni í matarvali og fólk ætti að reyna að stilla sætindum og feitmeti í hóf. Í þessu samhengi má einnig benda á að matvendni er algengt vandamál meðal of feitra sem leiðast hennar vegna oft út í skyndilausnir og óheppilegt mataræði.

Sama gildir um hreyfingu, hún þarf helst að vera í tiltölulega föstum skorðum ef hún á ekki að fjara út með tímanum. Hún, líkt og mataræði fólks, þarf að taka mið af getu, aðstæðum og áhuga þess. Æskilegt er að fullorðnir hreyfi sig í „frjálsri hreyfingu" allt að eina klukkustund á dag og þeir sem þurfa að grennast eða viðhalda megrun ívið meira. Börn þurfa hreyfingu í leik, ærslum og íþróttum allt að tvær til þrjár klukkustundir á dag (7). Nauðsynlegt er að fá stuðning skóla og atvinnulífs við þessar lífsháttabreytingar. Þau hafa beinan hag af því þar sem frammistaða og afköst aukast ef næring og hreyfing eru í góðu lagi auk þess sem heilsufar batnar.

Enda þótt brýnast sé að fyrirbyggja offitu verður líka að mæta offituvanda þeim sem kemur upp hverju sinni. Til skamms tíma var það ekki talið sjálfgefið að heilbrigðisþjónustan ætti að koma að því verkefni og enn ber talsvert á fordómum gegn offitu meðal heilbrigðisstarfsfólks sem telur hana ekki eiga þar heima.

Helstu rök fyrir því að heilbrigðisþjónustan eigi að fást við þennan vanda eru annars vegar þau að utan hennar er ekki að vænta nægilega skipulagðra vinnubragða né framfara í meðferð. Þá hefur sýnt sig að of feitt fólk verður endurtekið fórnarlömb „lukkuriddara" sem telja sig hafa skotleyfi á það með hvers kyns prangi og illa grunduðum kenningum og fullyrðingum um leiðir til lausnar. Í þessu umhverfi

Höfundur er sérfræðingur í heimilislækningum og endurhæfingu.

hafa margir orðið algjörlega ruglaðir og misst fótanna í viðureign sinni við offituna.

Hins vegar eru rökin fyrir aðkomu heilbrigðisþjónustunnar að offituvandanum þau að ef ekki tekst að hamla gegn henni mun sjúkleiki og vanheilsa sem offita veldur vaxa hröðum skrefum og vandinn verða enn stærri og illleysanlegri en ella.

Offitumeðferð er enn ekki mjög þróuð og mikil vinna framundan á því sviði. Þekking fer þó hratt vaxandi og framfara að vænta í náinni framtíð. Það eru allmörg atriði sem menn telja sig þó vita að skipti máli fyrir meðferð og uppbyggingu hennar. Almennt er talið að atferlismeðferð sem nær til næringar, þjálfunar og hreyfingar og fleiri þátta sé nauðsynlegur grundvöllur að megrunarmeðferð, hvaða aðrar leiðir sem kunna að bætast þar við.

Offitumeðferð þarf að skoða sem langtímaverkefni ef ekki ævilangt og skyndilausnir eru ekki vænlegar til árangurs. Mikil hætta er á bakslagi í offitumeðferð. Draga má úr þeirri hættu með stuðningi til langs tíma. Atferlisbreytingar þurfa oftast langan tíma til að festast í sessi, oft er talað um tvö til þrjú ár í því samhengi. Megrunarmeðferð sem byggir á þverfaglegri teymisvinnu er líklegri til árangurs en afmörkuð inngrip sömu aðila. Meðferð í hópum skilar betri árangri en einstaklingsmeðferð. Hópurinn getur veitt innbyrðis aðhald og stuðning. Alvarlega offitu (BMI>35-40) getur þurft að meðhöndla í sérstökum offituteymum en vægari offitu ætti að meðhöndla „heima".

Nauðsynlegt er að vinna með markmiðssetningu sem ekki nær aðeins til þyngdartaps heldur jafnframt til annars ávinnings af megruninni. Einnig þarf að vera ljóst hverju þarf að fórna fyrir megrunina og vera tilbúinn til að færa þá fórn. Markmið þurfa að vera raunhæf og gera ráð fyrir tímabilum þar sem lítið gerist og að bakslag geti komið (muni koma) og hvernig verði tekið á því. Fæstir munu ná að komast niður í reiknaða kjörþyngd. Verulegur heilsufarslegur ávinningur er af hægfara þyngdartapi sem tekst að varðveita. Þeim sem taka upp reglubundna hreyfingu og þjálfun gengur betur að halda fengnum hlut en hinum.

Viðurkennd megrunarlyf hafa engin áhrif án atferlisbreytinga. Þyngdartap vegna þeirra er tiltölulega lítið en þau geta haft góð áhrif á fylgikvilla offitu, svo sem sykursýki, blóðfitubrenglun og fleira.

Megrunarskurðaðgerðir, einkanlega hjáveituaðgerð á maga og efri hluta mjógirnis, eru áhrifaríkasta meðferð gegn svæsinni offitu (BMI>40) sem þekkt er í dag. Þeir sem jafnframt aðgerð breyta sínum lífsháttum til betri vegar geta vænst þess að missa 60-80% af umframþyngd sinni í kjölfar aðgerðarinnar. Langtímaárangur af aðgerðinni er betri en vitað er um af annarri meðferð (1, 8).

Offitumeðferð barna og unglinga þarf helst að vera fjölskyldumeðferð. Bestur árangur næst þar sem foreldrar ná sjálfir að breyta sínum lífsháttum og grennast (eru oftast of þungir). Hæfileg markmið offitumeðferðar hjá börnum og unglingum sem ekki eru fullvaxin eru oftast að hætta að þyngjast á meðan þau „vaxa upp í þyngdina" (9).

Nauðsynlegt er að heilsugæslan komi í auknum mæli að skipulagðri offitugreiningu og meðferð. Það þyrfti að verða föst regla að reikna þyngdarstuðul allra sem þangað leita á sama hátt og blóðþrýstingur er mældur og skráður. Þannig mætti grípa fljótt inn ef í óefni stefnir. Meðferð þarf að leggja upp sem samvinnuverkefni margra aðila á svæðinu, svo sem skóla, íþróttafélaga, líkamsræktarstöðva, bæjaryfirvalda auk heilbrigðisstarfsfólks. Þekkingu heilbrigðisstarfsfólks í næringarfræðum þarf að auka verulega og að fjölga næringarfræðingum/ráðgjöfum. Hlutur sálfræðimeðferðar við offitu þarf að aukast. Þar er einkum horft til hugrænnar atferlismeðferðar sem ætla má að gagnist ekki aðeins til að bæta andlega líðan heldur sérstaklega við að hindra bakslag í meðferðinni. Efla þarf og fjölga meðferðartilboðum offituteyma og koma á skipulögðu samstarfi við heilsugæslu. Mikil þörf er á að efla rannsóknir á offitu, bæði faraldsfræðirannsóknir og rannsóknir sem miða að því að bæta meðferð.

Það á að vera hægt að snúa offituþróuninni við. Takist það er mikilli heilsuvá afstýrt. Þetta þyrfti að vera eitt af forgangsverkefnum samfélagsins.

Heimildir

1. National Health & Medical Research Council, Ástralíu. Clinical Practice Guidlines for the Management of Overweight and Obesity in Adults. Sept. 2003.
2. Þorgeirsdóttir H, Steingrímsdóttir L, Ólafsson Ö, Guðnason V. Þróun ofþyngdar og offitu meðal 45-64 ára Reykvíkinga á árunum 1975-1994. Læknablaðið 2001; 87: 699-704.
3. Briem B. Hæð og þyngd 9 ára skólabarna í Reykjavík 1919-1998. Reykjavík: Háskóli Íslands 1999.
4. Jóhannsson E, og samverkamenn. Holdafar, líkamsástand, hreyfimynstur og lífnaðarhættir 9 ára barna í Reykjavík haustið 2002. Rannsóknastofnun Kennaraháskóla Íslands, apríl 2003.
5. Steingrímsdóttir L, og samverkamenn. Könnun á mataræði Íslendinga 2002. Rannsóknir Manneldisráðs Íslands v. Lýðheilsustöð 2003.
6. Guðmundsdóttir SL, Óskarsdóttir D, Franzson L, Indriðason ÓS, Sigurðsson G. Samband líkamlegrar þjálfunar við þyngdarstuðul, fitumassa og gripstyrk í íslensku þýði. Læknablaðið 2004; 90: 479-86.
7. Saris WHM, Blair SN, van Baak MA, Eaton SB, Davies PS, Di Pietro L, et al. How much physical activity is enough to prevent unhealthy weight gain. Outcome of the IASO 1st Stock Conference and consensus statement. Obes Rev 2003; 4: 101-14.
8. Gíslason HG, Leifsson BG. Aðgerðir vegna alvarlegrar offitu. Læknaneminn 2004; 32-36.
9. Klínískar leiðbeiningar um offitu barna. Landlæknir; 2004.

Fólk í fasteignaviðskiptum sem þú getur treyst

FÉLAG FASTEIGNASALA



• ÁRANGUR • HAGKVÆMNI • FAGMENNSKA

- **Árangur:** Við seljum fasteignir fyrir 2 til 3 milljarða króna árlega.
- **Hagkvæmni:** Sanngjörn söluþóknun.
  Ekkert skoðunargjald.
  Þú greiðir ekkert nema við seljum fyrir þig.
  Auglýsingar í fasteignablaði Mbl. og á Netinu fríar.
- **Fagmennska:** Áralöng metnaðarfull og vönduð ráðgjöf við sölu fasteigna.

Spurðu þá sem til okkar þekkja

FBJ
FASTEIGNASALA
Brynjólfs Jónssonar

Sætúni 8 • 105 Reykjavík • Sími 511 1555 • fbj@fbj.is • www.fbj.is



Hetjur hversdagsins...

...CRESTOR (rósúvastatín) markar tímamót í lækkun á kólesteróli. Í krafti einstakra eiginleika leggur lyfið sitt af mörkum til að fólk geti lifað auðugu og innihaldsríku hversdagslífi.

CRESTOR lækkar LDL-C um 52-63% með skráðum 10-40 mg styrkleika.[1,2] CRESTOR gerir marktækt fleiri sjúklingum fært að ná LDL-C meðferðarmarkmiðum en atorvastatín, símvastatín og pravastatín.[2] Auk þess hækkar CRESTOR 10 mg HDL-C marktækt meira en atorvastatín 10 mg.[3,4] Hækkunin á HDL-C viðhelst með 10-40 mg styrkleika.[5] *Sjá lyfjatexta og heimildir.*

AstraZeneca



CRESTOR
rósúvastatín

Sérlyfjatexti á bls. 594

Lífið á leik!



HVÍTA HÚSIÐ / SÍA / ACTAVIS 406051

Lóritín® – *Kröftugt ofnæmislyf*

Lóritín
Hver tafla inniheldur: Loratadinum INN 10 mg.
Töflurnar innihalda laktósu.

Ábendingar: Ofnæmiseinkenni, sem stafa af histamínlosun, sérstaklega ofnæmisbólgur í nefi og augum, ofsakláði og ofnæmiskvef. **Skammtar og lyfjagjöf:** *Skammtastærðir handa fullorðnum:* Venjulegur skammtur er 10 mg á dag. *Skammtastærðir handa börnum:* Börn 15 ára og eldri: Venjulegur skammtur er 10 mg á dag. Börn 2-14 ára: Þyngd >30 kg: 10 mg einu sinni á dag. Þyngd <30 kg: 5 mg einu sinni á dag. Lyfið er ekki ætlað börnum yngri en 2 ára. **Frábendingar:** Ofnæmi eða óþol fyrir innihaldsefnum lyfsins. **Varnaðarorð og varúðarreglur við notkun:** Gæta þarf sérstakrar varúðar hjá börnum með alvarlega nýrna- og lifrarsjúkdóma. Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi þurfa minni skammta. Mælt er með því að gefa helming af ráðlögðum dagskammti (5 mg) á dag eða 10 mg annan hvern dag. **Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir:** Sýnt hefur verið fram á í klínískum rannsóknum að styrkur lyfsins hækkar í blóðvökva við samtímis gjöf ketókonasólz, eryhrómýcins eða címetidíns en án þess að valda aukaverkunum eða breytingum á hjartarafriti. Gæta skal varúðar við samtímis gjöf lyfsins og annarra lyfja sem vitað er að draga úr niðurbroti í lifur þar til endanlegar athuganir á milliverkunum hafa farið fram. Hætta skal gjöf lyfsins 48 tímum áður en sjúklingur gengst undir húðofnæmispróf til að útiloka að lyfið hafi áhrif á niðurstöður prófsins. **Meðganga og brjóstagjöf:** Reynsla af gjöf lyfsins á meðgöngu er takmörkuð og á því ekki að gefa lyfið barnshafandi konum nema að vel íhuguðu máli. Lyfið skilst út í brjóstamjólk en ólíklegt er að lyfjaáhrifa gæti hjá barni við venjulega skömmtun lyfsins. **Áhrif á hæfni við akstur og notkun véla:** Stjórnið ekki tækjum né vélum. Ekki er útilokað að lyfið hafi þau áhrif á einstaka sjúklinga að það skerði hæfni þeirra til að aka vélknúnum ökutækjum. **Aukaverkanir:** Algengar (>1%): Almennar: Munnþurrkur. Miðtaugakerfi: Höfuðverkur. Sjaldgæfar (0,1-1%): Almennar: Svimi. Mjög sjaldgæfar (<0,1%): Hjarta- og æðakerfi: Hraður hjartsláttur. Alvarlegum takttruflunum frá sleglum hefur verið lýst. Meltingarfæri: Ógleði. Húð: Útbrot. Miðtaugakerfi: Depurð. Kynfæri: Truflun á tíðum. **Ofskömmtun:** Svefnhöfgi, hjartsláttartruflanir og höfuðverkur hafa komið fyrir við ofskömmtun. Leitið strax læknis eða hafið samband við sjúkrahús ef grunur leikur á ofskömmtun eða ef barn hefur tekið töflur í ógáti. **Lyfhrif:** Lyfið hefur kröftuga og langvarandi andhistamínverkun. Það blokkar H1 viðtaka en hefur hvorki andkólínvirk, adrenvirk né serótónínlík áhrif. Slævandi verkun á heilann er mjög væg. **Lyfjahvörf:** Áhrif lyfsins koma fram u.þ.b. 1 klst. eftir inntöku og ná hámarki á 8 klst. Lóratadín frásogast vel frá meltingarvegi en umbrot í lifur eru veruleg strax við fyrstu umferð. Aðgengi eykst um 20% ef lyfið er tekið með mat. Aðalumbrotsefnið er dekarbóetoxýlóratadín sem er virkt og veldur klínískum áhrifum lyfsins að talsverðu leyti. Próteinbinding í blóði er nálægt 98%. Helmingunartími í blóði er mjög einstaklingsbundinn en er að meðaltali 14 klst. fyrir lóratadín og 19 klst. fyrir umbrotsefnið. Skert nýrnastarfsemi hefur ekki áhrif á brotthvarf lyfsins en skert lifrarstarfsemi getur lengt helmingunartímann. Pakkningar, verð og afgreiðslutilhögun: Lóritín 10 mg töflur. 10 stk. (L), 30 stk. 1889 kr.(R), 100 stk. 4717 kr.(R). Greiðsluþátttaka: E. Markaðsleyfishafi: Actavis hf. 15.06.04

actavis
hagur í heilsu

Meingerð og greiningarleiðir salílyfjaofnæmis og -óþols

Kristján Dereksson[1]
LÆKNANEMI

Björn Rúnar Lúðvíksson[2]
SÉRFRÆÐINGUR Í ALMENNRI LYFLÆKNISFRÆÐI OG KLÍNÍSKRI ÓNÆMISFRÆÐI

Ágrip

Þekking á hliðarverkunum lyfja er stór þáttur í nútíma læknisfræði en talið er að um 25% allra hliðarverkana stafi af ræsingu ónæmiskerfisins. Ólíkt flestum öðrum hliðarverkunum eru ónæmisviðbrögð við lyfjum iðulega ófyrirséð og að litlu eða engu leyti tengd skammti lyfsins. Slík ræsing er ekki einungis háð gerð lyfsins heldur líka ýmsum umhverfisþáttum og erfðauppbyggingu einstaklingsins.

Ofnæmi er samkvæmt venju skipt í fjóra meginflokka Gell og Coombs. Slíkt ofnæmi byggir oftast á sértækri virkjun vissra frumna gegnum mótefnaviðtaka á yfirborði frumnanna en að auki getur ónæmiskerfið ræsts ósértækt framhjá mótefnaviðtökum gegnum lyfhrif eða eftir óþekktum leiðum. Salílyf (Non-steroidal anti inflammatory drugs, bólgueyðandi gigtarlyf) geta valdið ofnæmiseinkennum bæði með sértækum og ósértækum hætti. Vegna umfangsmikillar notkunar og notagildis salílyfja í læknisfræði er því oft um mikið og erfitt vandamál að ræða.

Í þessari grein er fjallað ítarlega um orsakir og meingerð hinna mismunandi sjúkdómsmynda sem hljótast af slíkum ónæmisviðbrögðum. Einnig er sérstaklega fjallað um helstu ástæður fyrir því að sumir einstaklingar með asma geta fengið alvarlega, tímabundna versnun á sínum sjúkdómi eftir töku salílyfja. Að endingu er gerð grein fyrir aðferðum sem í boði eru til greiningar salílyfjaofnæmis.

Inngangur

Hliðarverkanir af völdum lyfja eru almennt taldar vera mjög algengar, til dæmis sýndi rannsókn frá árinu 2003 tíðni hliðarverkana vegna lyfja vera 25% utan spítala (1). Talið er að um 25% hliðarverkana stafi af óæskilegri ræsingu einhverra af bólguferlum ónæmiskerfisins en einungis hluti þessara ferla geta með réttu kallast lyfjaofnæmi (2). Nákvæma tíðni ofnæmisviðbragða er erfitt að meta þar sem tilkynningar um slíkt hafa verið gloppóttar gegnum árin. Algengasta form lyfjaofnæmis eru húðútbrot og bandarísk rannsókn sýndi að 2,2% legudeildarsjúklinga á árunum 1975-82 höfðu fengið ofnæmisútbrot sem hægt var að tengja lyfjagjöf (3). Af þeim hóp höfðu um 5% einnig verið greind með ofsakláða (urticaria).

Ólíkt flestum öðrum hliðarverkunum eru ónæmisviðbrögð við lyfjum iðulega ófyrirséð og að litlu eða engu leyti tengd skammti lyfsins. Slíkar hliðarverkanir koma ekki alltaf fyrir í lyfjaprófunum heldur einungis eftir að lyf eru komin á markað. Hliðarverkanirnar virðast ekki einungis háðar gerð lyfsins, heldur ráða þar umhverfisþættir og erfðauppbygging einstaklingsins einnig nokkru (4).

Óæskileg ónæmisviðbrögð af völdum lyfja má greina í þrjá megin flokka: sértækt ofnæmi, ósértæka ræsingu á ónæmiskerfinu (óþol, gerviofnæmi, pseudoallergy) og sjálfsofnæmi af völdum lyfja. Í þessari grein verður fjallað um fyrstu tvo flokkana.

[1]Læknadeild Háskóla Íslands, [2]Rannsóknastofnun, ónæmisfræðideild. Landspítala Hringbraut.

Fyrirspurnir og bréfaskipti: Björn Rúnar Lúðvíksson, rannsóknastofnun, ónæmisfræðideild, Landspítala Hringbraut, 101 Reykjavík. Sími: 5435800. *bjornlud@landspitali.is*

Lykilorð: *salílyfjaofnæmi, lyfjaóþol, asmi, ofsakláði, greining lyfjaofnæmis.*

ENGLISH SUMMARY

Dereksson K, Lúðvíksson BR

The diagnosis and mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug allergy and intolerance

Læknablaðið 2004; 90: 545-51

The knowledge of drug side-effects is an important part of modern medicine and it is thought that about 25% of all side effects are based on activation of the immune system. Unlike most other side effects, immune responses to drugs are usually unforeseen and minimally or not at all related to their dosage. Such activation is not only based on the pharmacological character of the drug but also various environmental factors and the individual's genetic makeup.

Allergy is traditionally categorized into the four groups of Gell and Coombs. Such allergy is usually based upon specific activation of certain cells through antibody receptors on the cell-surface but the immune system can also be activated unspecifically, irrespective of antibody receptors, through pharmacological actions or by unknown mechanisms. Non-steroidal anti inflammatory drugs (NSAIDs) can cause allergic reactions either directly or indirectly. Because of the extensive usage and usefulness of NSAIDs in medicine, these allergic side effects cause a large and difficult problem within the health system.

This article discusses in depth the causes and pathology of the different disease forms caused by immune reactions to NSAIDs, with emphasis on describing why some people with asthma may feel a serious, temporary worsening of the disease after ingestion of NSAIDs. Finally, diagnostic approaches to NSAID allergies are discussed.

Keywords: *NSAID intolerance, pseudoallergy, asthma, urticaria, diagnosis of drug allergy.*

Correspondence: Björn Rúnar Lúðvíksson, *bjornlud@landspitali.is*

Table I. *Hypersensitivity reactons to drugs; Gell and Coombs classification*

Type	Immune mechanism	Drug Example
I	Soluble antigen binds to IgE on mast cells and granulocytes causing them to exocytose preformed granules	Any drug may hypothetically have this effect
II	Cell-, or matrix-associated antigen serves as a target for IgG antibody and, subsequentially, phagocytes and NK-Cells	Penicillin
III	Soluble antigen and corresponding IgG antibody creates immune complexes that activate the complement pathway	Streptokinase and some other foreign proteins
IV	Soluble or cell bound antigen activates antigen-specific T-cells that release chemokines and cytokines	Tuberculin, as per the Mantoux-test

The table shows the definitions of the four hypersensitivity types with an example of drugs causing allergy applicable to each of the four types. Based on Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M (5) and on Coombs R, Gell PG (6).

Ofnæmisviðbrögðum er að öllu jöfnu síðan hægt að skipta í fjórar gerðir, samkvæmt flokkakerfi Gell og Coombs (sjá Table I (5, 6). Fyrsti flokkurinn er háður sértækum IgE-mótefnum, annar flokkur byggist á frumudrepandi áhrifum, sá þriðji byggir á útfellingu ónæmisflækja og fjórði flokkurinn byggir á virkjun T-eitilfrumna (6).

Þótt þessi flokkun virðist skýr og afgerandi þá falla ofnæmisviðbrögð við lyfjum ekki alltaf vel að þessu kerfi. Sum lyf hafa áhrif framhjá venjulegum viðtökum og boðefnum og virkja þannig markfrumur sínar til ofnæmisviðbragða ósértækt (svokölluð „anaphylactoid" viðbrögð). Sum tilvik byggjast á versnun á ástandi sem þegar er til staðar, til dæmis asma og langvinnum ofsakláða, og í mörgum tilvikum er ferli ofnæmisins lítið eða ekkert þekkt.

Öll lyf geta hugsanlega valdið ofnæmi en sum lyf eru gjarnari á það en önnur, bæði vegna þess hve oft þau eru notuð og vegna þess að þau eru betur fallin til þess að ræsa ofnæmisviðbrögð í útsettum einstaklingum. Sýklalyf eru stærsti einstaki flokkurinn í þessu sambandi (22% lyfjaofnæmis, (3)) en ofnæmi gegn salílyfjum (NSAID-lyfjum, bólgueyðandi gigtarlyfjum) er einnig áberandi vegna mikillar notkunar þeirra, viðkvæmni vissra sjúklingahópa og mismunandi birtingaforma ofnæmisins. Tilgangur þessarar greinar er að gefa skýra mynd af salílyfjaofnæmi og hugsanlegum leiðum til greiningar þess.

Virkni, gagnsemi og útbreiðsla salílyfja

Eiginleikar salicýlata hafa verið að nokkru kunn í þúsundir ára og fyrstu heimildir um notkun safa úr víðiberki til verkjastillingar eru frá Forn-Egyptum (7). Asetýlsalicýlsýra (aspirín) var fyrst búin til úr salicýlsýru af Felix Hoffmann árið 1897 og hefur síðan verið notað af milljónum einstaklinga sem bólgu-, hita- og verkjastillandi lyf. Undanfarin 40 ár eða svo hefur gildi þess sem blóðþynningarlyf komið í ljós og er það helsta notagildi þess í dag á Vesturlöndum og víðar (8). Síðan á sjöunda áratugnum hafa fjöldamörg mismunandi salílyf verið hönnuð og má skipta þeim í nokkrar fjölskyldur líkra lyfja og eru sum lyfjanna einungis fáanleg gegn lyfseðli en önnur eru fáanleg í lausasölu (9).

Salílyf hemja öll cýklóoxigenasa (COX) sem breytir arakídónsýru í forefni prostaglandína (PG), prostacyclíns (PGI2) og þromboxans (TX). Til eru COX-1 og COX-2 ensím og eru COX-1 til staðar í öllum frumum en COX-2 finnast fyrst og fremst í frumum ræstum í bólguferli, svo sem makrófögum og granúlocýtum. Bæling COX-2 er ábyrg fyrir bólgu-, verkja-, og hitaminnkandi áhrifum lyfjanna en COX-1 bæling tengist blóðþynnandi áhrifum og einnig almennum hliðarverkunum salílyfja sem verða ekki tíundaðar frekar hér (7). Bent er á nýlega grein Þorkels Jóhannessonar í Læknablaðinu til frekari fróðleiks um hliðarverkanir salílyfja (10).

Salílyf eru í gríðarlega víðtækri notkun (11) og má nefna því til stuðnings að á Íslandi var notkun þeirra 66 dagskammtar á 1000 íbúa árið 2001 (12). Ofan á þá tölu bætast síðan 18 dagskammtar af sérhæfðum COX-2 lyfjum sem Íslendingar nota mest Norðurlandabúa samkvæmt grein sem birtist í júní 2003 í Læknablaðinu (13). Sjúklingar með gigt af öllum gerðum taka slík lyf þar sem þau minnka einkenni bólgu og verkja en auk þess eru þau hitalækkandi og eru notuð eftir minniháttar aðgerðir, svo sem tanntöku, við höfuðverk og tíðaverkjum (9). Aspirín hefur svo að auki þann mikla kost að það hemur myndun þromboxans í blóðflögum óafturkræft í skömmtum sem eru einn hundraðasti af þeim styrk sem þarf til verkja- eða bólgustillingar (12). Þessi áhrif aspiríns á þromboxan minnka samloðun blóðflagna og hættu á segamyndun í æðum en auka einnig blæðingartíma (9).

Bakgrunnur salílyfjaofnæmis

Salílyf eru sem heild nokkuð mismunandi að sameindagerð og það ólík að sjaldgæft er að tvö mismunandi lyf geti tengst sama sértæka IgE-mótefninu. Þetta er gagnstætt til dæmis beta-laktamlyfjum sem hafa að talsverðum hluta sömu sameindagerð (4). Krossofnæmi er verulegt vandamál í salílyfjaofnæmi, þar sem salílyf virkja líka ónæmissvarið óháð sértækum IgE-mótefnum. Svo virðist sem áhrif salílyfja til myndunar ósértæks ofnæmis séu aðallega tengd hömlun COX-1 ensímsins, líkt og aðrar hliðarverkanir lyfjanna (14, 15) IgE-miðlað ofnæmi (sjá töflu I) gegn salílyfjum er sambærilegt öðru IgE-miðluðu ofnæmi og byggir á myndun sértækra mótefna gegn lyfinu sem bindast því og viðtökum á vissum ónæmisfrumum (sjá síðar).

Í raun má deila um hvort öll þau áhrif sem hafa verið titluð salílyfjaofnæmi í klínískri vinnu teljist ofnæmisáhrif fremur en „rökréttar og fyrirsjáanleg-

ar" hliðarverkanir salílyfjanna, enda eru þessi áhrif réttar nefnd gerviofnæmi (pseudoallergy). Þannig er til dæmis eitt af algengari ofnæmisviðbrögðunum nefnt salílyfjaofurnæmi (NSAID-hypersensitivity) sem getur komið fram sem versnun asma og almennir öndunarerfiðleikar eftir töku salílyfja og byggist hún aðallega á lyfhrifum salílyfjanna (sjá síðar). Önnur áhrif, eins og til dæmis hin svokallaða bráðaofnæmislíka svörun (anaphylactoid reaction), sem lýsir sér oft sem húðútbrot og kláði, hefur sömu klínísku mynd og klassísk Gell og Coombs ofnæmissvör, þó svo hún byggi ekki á nákvæmlega sama ferli og hefðbundin ofnæmissvör (15).

Finnsk rannsókn frá 1999 fann að 5,7% einstaklinga fá hliðarverkanir af einhverjum toga vegna salílyfja (16). Almennt eru ofnæmisáhrif talin orsök 6-10% allra hliðarverkana lyfja en líklegt má telja að það hlutfall sé nokkuð hærra fyrir salílyf sem sést til dæmis á því að 1,2% allra einstaklinga fá öndunarerfiðleika eftir töku salílyfja samkvæmt áðurnefndri rannsókn frá Finnlandi (16). Mjög margar mismunandi birtingarmyndir salílyfjaofnæmis hafa verið skráðar en svo virðist sem versnun asma, húðútbrot og kláði séu algengustu einkenni salílyfjaofnæmis (17, 18).

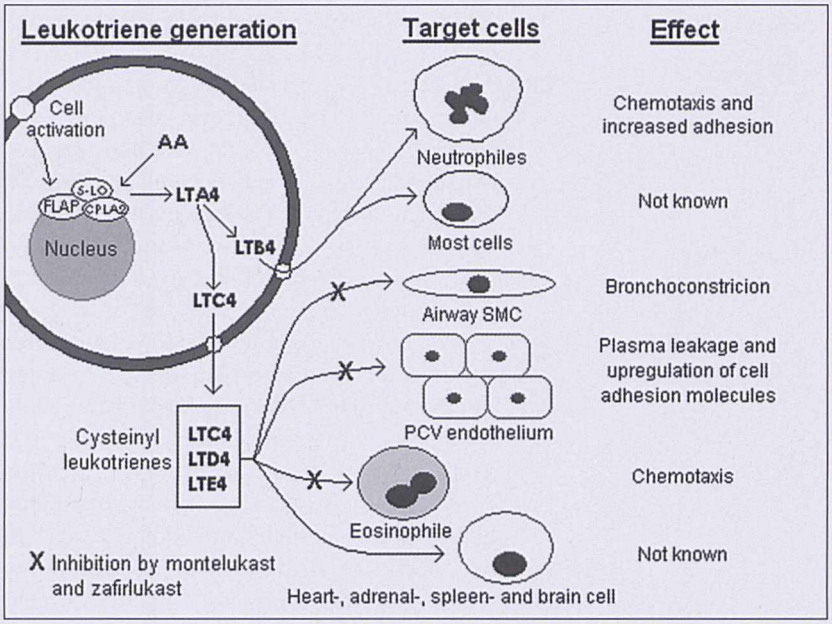


Figure 1. *The generation of leukotrienes by inflammatory cells as well as their target cells and asthma related effects.*

This diagram shows how the cell is first activated by some type of mechanism, i.e. IgE molecules. This causes an intracellular cascade of effects that bring together FLAP, 5-LO and CPLA2 on the nuclear membrane. Together they convert arachidonic acid into LTA4 that is itself converted into either LTB4 or LTC4. LTC4 can then be further augmented to produce LTD4 or LTE4.

Prostaglandins synthesis (not shown) occurs by a similar mechanism. Nuclear membrane-bound cyclooxigenase enzymes and CPLA2 create prostaglandin H2 from arachidonic acid. Prostaglandin H2 is further converted into prostaglandin D,E or F, prostacyclin or thromboxane, resulting in various biological effects.

FLAP: 5-Lipoxygenase-Activated Protein. 5-LO: 5-Lipoxegenase. CPLA2: Cytosolic Phospholipase A2. AA: Arachidonic Acid. LT: Leukotriene. SMC: Smooth Muscle Cell. PCV: Post-Capillary Venule.

Redrawn from Funk, CD. Science. 2001 (28).

Birtingarmyndir salílyfjaofnæmis

I. Versnun asma vegna salílyfja

Versnun asma eftir töku salílyfja er sérstök sjúkdómsmynd salílyfjaofnæmis. Einkenni sjúkdómsins eru gjarnan kölluð „Samter's triad" eftir þeim Samter og Beers sem stuðluðu að víðtækri vitneskju um þau á sjöunda áratug síðustu aldar (19). Þessi þrennd inniheldur sepa í nefholi, asma og versnun asma eftir töku salílyfja. Nú nýlega var langvarandi nef- og skútabólgu (rhinosinusitis) bætt við þennan hóp (20).

Náttúrulega sjúkdómsferlið er ekki háð töku salílyfja en þau geta þó líklega valdið hröðun ferlisins. Algengast er að fólk finni fyrst fyrir einkennunum um þrítugt, yfirleitt eru fyrstu einkenni nefholsbólga sem bregst lítt við lyfjum og er óháð öðrum þáttum, svo sem árstíma. Tveimur árum síðar, að meðaltali, koma fram asmaeinkenni og um fjórum árum síðar, að meðaltali, koma fram separ í nefholi, skútabólga (sinusitis) með miklu magni eosinofíla í vefnum, lyktarskynstap og ofurnæmi fyrir salílyfjum. Í sumum tilfellum er þó stutt á milli fyrstu einkenna og salílyfjaofurnæmisins. Öfugt línulegt samband virðist vera milli aldurs við fyrstu einkenni og alvarleika asmans. Við töku salílyfja hjá einstaklingum sem sýna einkenni „Samter's triad" koma fljótlega (innan tveggja tíma) fram einhver eða öll eftirtalinna einkenna (auk nokkurra sjaldgæfari): öndunarerfiðleikar (með falli á FEV1)(88% heildartilvika), nefrennsli og nefstíflur (42%), ofsakláði og/eða roði á húð (20%), hornhimnuóþægindi ýmiss konar (15%), ofsabjúgur (8%) og ofnæmislíkt (anaphylactoid) lost með blóðþrýstingsfalli og meðvitundarleysi (6%).(21)

Sjúkdómnum hafa verið gefin ýmis nöfn, meðal annars aspirin-induced asthma, aspirin-sensitive-asthma, aspirin hypersensitivity og aspirin-exacerbated-respiratory-disease (AERD) og verður það nafn notað hér. Talið er að AERD hrjái 9-20% fullorðinna asmasjúklinga en sjúkdómurinn er líklegast vangreindur (22, 23). Einungis mjög lítill hluti asmaveikra barna þjást af AERD og þau börn hafa þá yfirleitt slæman undirliggjandi asma (21). Flest salílyf geta valdið AERD, en aspirín er algengasti skaðvaldurinn. Frumorsök sjúkdómsins er enn að miklu leyti ókunn en talað hefur verið um samspil erfða og umhverfis, svo sem veirusýkingar, sem líklegustu hvata heilkennisins (2).

Sameindafræði AERD er farin að skýrast nokkuð og fullvíst þykir að hömlun salílyfja á COX-1 sé frumorsök þeirrar versnunar sem verður hjá einstaklingunum (25, 26). Hömlunin veldur því að

mikil minnkun verður á framleiðslu prostaglandína í frumum líkamans, meðal annars í öndunarvegi. PGE_2 er eitt af prostaglandínunum og það hemur að hluta myndun LTA_4 (leukotriene A_4) sem svo verður að LTB_4,-C_4,-D_4 og -E_4 í vissum frumum, svo sem monócýtum og granúlócýtum. Bæði prostaglandín og leukótríen hafa arakídónsýru sem forstig og svo virðist sem lokun myndunarleiðar prostaglandíns valdi yfirflæðiáhrifum yfir í leukótríen, með tilheyrandi aukningu þess.

Leukótríenlosun í öndunarvegi veldur síðan asmaeinkennum: samdrætti sléttvöðva í berkjum, aukinni slímseytrun, bjúgmyndun og kallar að auki á eosinofíla sem svo auka enn asmaeinkennin (27) (sjá mynd 1(28)). PGE_2 minnkar einnig losun histamíns og tryptasa úr mastfrumum og basófílum. Histamín veldur staðbundinni bólgusvörun, til dæmis í öndunarvegi, og almennum ofnæmisviðbrögðum og tryptasi er próteasi sem endurmyndar og breytir uppsetningu millifrumuvefja, svo sem gerist í bandvef lungna í asmasjúklingum. Þannig er talið að leukótríenin valdi helstu einkennum neðri öndunarvegs en histamín og leukótríen valdi saman helstu einkennum efri öndunarvegs (24). Þessar kenningar eru studdar af klínískri gagnsemi leukótríenhamla (svo sem montelukast) við asmaversnun í AERD sjúklingum (29) og gagnsemi þess að nota andhistamínlyf og leukótríenhamla saman, við almennum ofnæmiseinkennum í efri öndunarvegi (30).

Ástæða þess að einungis hluti asmasjúkra sýnir sterk viðbrögð við salílyfjunum er margþætt en líklegast er það að stórum hluta vegna breytileika í COX-1-ensímunum sjálfum en ekki vegna aukins blóðstyrks salílyfjanna, enda sýna rannsóknir að hann er sá sami og hjá heilbrigðum (31). Þannig er talið að COX-1 ensímin í AERD sjúklingum hindrist hraðar, meira og/eða lengur en hjá meðalmanni auk þess sem þau valda ef til vill minni myndun PGE_2 að staðaldri (24). Einnig eru til rannsóknir sem sýna aukna verkun leukótríena á frumur öndunarvegs AERD sjúklinga auk þess sem $CysLT_1$-viðtakinn er tjáður í meira magni, en verkun histamíns virðist óbreytt (32, 33). Að auki mynda AERD sjúklingar meira LTC_4,-D_4 og -E_4 en heilbrigðir, óháð töku salílyfja, og líklega er það stór, undirliggjandi þáttur í bæði langvinnu og bráðu ferli sjúkdómsins (34). Nýjar rannsóknir hafa að auki sýnt að myndun 15-HETE, sem er hýdroxýleruð afleiða arakídónsýru, er verulega aukin í AERD sjúklingum miðað við heilbrigða. 15-HETE er myndað af blóðflögum, neutrófílum og eosínófílum og veldur meðal annars frumutogi (chemotaxis) á granúlócýta og aukinni virkni þeirra í vefjum, til dæmis í berkjum (35).

Þar sem versnunin byggist á COX-1 hömlun er óþolið algert milli mismunandi salílyfja og því nauðsyn fyrir sjúklinginn að forðast öll hefðbundin salílyf. Sýnt hefur verið fram á öryggi þess að nota sérhæfða COX-2 hemla, svo sem rofecoxíb og celecoxíb (36), og meirihluti sjúklinga sýnir engin eða lítil viðbrögð við venjulegum (≤1000mg) skömmtum af parasetamóli (37). Parasetamól telst formlega vera salílyf, en verkun þess á COX-1 er mjög lítil. Parasetamól virðist fremur virka gegnum nýuppgötvaðan viðtaka, COX-3, sem er splæsingarafurð út frá mRNA COX-1 (38).

II. Húðeinkenni vegna salílyfja

Útbrot og ofsakláði eru algeng ofnæmisviðbrögð við ýmsum lyfjum. Sýklalyf, krampalyf og salílyf eru algengustu orsakavaldarnir og eru salílyfin stærsti einstaki flokkurinn (39). Talið er að 20% einstaklinga fái ofsakláða einhvern tímann á ævinni og 19% þess hóps fær ofsakláða vegna lyfja, eða um 4% allra einstaklinga (18).

Útbrot og ofsakláði geta komið fram eftir nokkrum mismunandi leiðum, en svo virðist sem lokastig meinferlisins sé alltaf það sama: losun histamíns, leukótríena og fleiri boðefna í húð sem valda æðavíkkun, áreiti á taugaenda og staðbundinni bólgu. Því þarf ekki að koma á óvart að salílyfin séu einn helsti valdur slíkra viðbragða þar sem þau koma beint inní ferli leukótríena og histamíns, eins og kom fram hér að ofan. Algengi húðeinkenna af völdum salílyfja hefur verið metið um 0,3%-1% hjá almenningi (40). Konur fá oftar einkenni en karlar auk þess sem salílyfjanotkun er yfirleitt meiri hjá konum en körlum (39)

Mörgum mismunandi húðeinkennum hefur verið lýst. Algengust eru einfaldur ofsakláði og/eða ofsabjúgur (sem kemur fyrst fram kringum augun) en einnig eru mörg dæmi um mislingalík (morbilliform) útbrot, blettabólu (maculopapular) útbrot, regnbogaroða (erythema multiforme), snertihúðbólgu (contact dermatitis), hnútarós (erythema nodosum) og æðabólgur. Nokkur dæmi eru um alvarlegri einkenni, svo sem Steven-Johnson heilkenni og Lyell heilkenni (Toxic epidermal necrolysis) (39).

Meinferli útbrota eftir töku salílyfja eru af þrennum toga: versnun langvarandi ofsakláða, IgE-ofnæmissvörun og ofnæmislík svörun.

III. Versnun langvarandi ofsakláða

Langvarandi ofsakláði (chronic urticaria) er skilgreindur sem útbrot með kláða daglega eða nær daglega í sex vikur eða lengur. Einstaklingar geta þjáðst af sjúkdómnum ævilangt, með hléum. Algengi sjúkdómsins er um 0,1-3% á Vesturlöndum og hann er oftast af óþekktum uppruna, en sjálfsofnæmi er í þeim tilvikum talin líklegasta frumorsökin (41).

Sterk tengsl eru milli salílyfjanotkunar og versnunar langvarandi ofsakláða. 70% einstaklinga með langvarandi ofsakláða sem hafa virk einkenni fá

versnun einkenna eftir töku salílyfja en um 6% þeirra sem hafa óvirk einkenni (42). Meinferlið tengist helst mastfrumum og losun þeirra á histamíni í húð ásamt fleiri efnum, svo sem kínínum, leukótríenum og taugapeptíðum (41). Í þessu ferli valda salílyfin minnkun framleiðslu PGE2 og aukningu í myndun leukótríena og histamíns. Í móttækilegum einstaklingum leiðir þetta til einkenna ofsakláða eða veldur versnun á einkennum sem voru fyrir. Einkennin koma fram frá 15 mínútum uppí 24 klukkustundum eftir salílyfjaáreiti, vara mislengi og eru oft misslæm eftir magni salílyfjanna og virkni þeirra gagnvart COX-1 ensíminu (40).

Sértækir COX-2 hamlar, sem og parasetamól, virka yfirleitt vel á þá einstaklinga með langvarandi ofsakláða sem þurfa að taka einhver verkja- og bólgulyf en þó eru fleiri dæmi um krossofnæmi milli slíkra lyfja og salílyfja heldur en eru hjá AERD sjúklingum. Þetta tengist ef til vill mismunandi COX-2 viðtökum í húð og í öndunarvegi. H1-viðtakahamlar og leukótríenhamlar geta slegið á einkennin auk stera, en langvarandi ofsakláði er oft tormeðhöndlaður (39).

IV. IgE-ofnæmissvörun vegna salílyfja

Ein af birtingarmyndum IgE ofnæmissvörunar er húðútbrot. Slík svörun er háð sameindabyggingu eins ákveðins salílyfs og kemur ekki fram gegn öðru salílyfi nema bygging þess sé nær sams konar. Þá binst salílyfjasameind fyrst einhverju prótíni í blóði (ferli sem nefnist „haptenization") og síðan sértæku mótefni af IgE gerð á yfirborði mastfruma, basófíla eða eosínófíla. Í fyrsta sinn sem slíkt gerist verður svokölluð næming líkamans fyrir þeirri sameind og þá oftast án þess að einstaklingur finni fyrir nokkrum óþægindum. Mjög fáir einstaklingar næmast á þennan hátt, en þeir sem gera það eru oft næmir í marga mánuði eða jafnvel ár. Við næstu inntöku sama salílyfs í næmum einstaklingi eru mun fleiri sértækar IgE sameindir gegn salílyfinu til staðar í blóði og vefjum. Ef nokkrar IgE-sameindir ná að krosstengja nokkrar salílyfjasameindir ræsast frumurnar og losa tilbúnar innanfrumubólur (endosome) sem innihalda meðal annars histamín, tryptasa, IL-4, TNF-α, og leukótríen (5).

Viðbrögðin geta verið í smáum stíl og valdið minniháttar einkennum, svo sem staðbundnum útbrotum eða óþægindum í meltingarvegi en einnig er möguleiki á víðtækum útbrotum, ofsakláða, ofsabjúg eða ofnæmislosti sem getur leitt til dauða. Lesa má nánar um lífshættuleg IgE-miðluð ofnæmisviðbrögð í tveimur greinum í Læknablaðinu frá árinu 2002 (43, 44). Salílyf virðast vera mismunandi líkleg til þess að valda IgE-ofnæmissvörun. Lyfin díklófenac, ibúprófen og nabúmeton auk salílyfsins própýphenazón virðast valda slíku oftar en önnur (45).

V. Ofnæmislík útbrot vegna salílyfja og fleiri einkenni

Þessi flokkur byggir á sömu forsendum og bæði versnun asma og versnun langvarandi ofsakláða, það er virkni salílyfja til að bæla COX-1 ferli og auka þannig myndun histamíns, leukótríena og ef til vill fleiri efna sem geta valdið húðeinkennum af ýmsum gerðum og ofsabjúg samanber upptalningu hér að ofan. Þannig er fullkomið krossofnæmi milli salílyfjategunda, líkt og í AERD og langvarandi ofsakláða en COX-2-hamlar og parasetamól þolast yfirleitt vel hjá þessum einstaklingum. Þó er æskilegt að sérfræðingur í ónæmissjúkdómum ráðleggi einstaklingum um slíkt. Tíðni þessara einkenna er talin um 0,3% hjá almenningi (46) en hún er minni hjá börnum líkt og í AERD sem bendir til þess að næmnin sé bæði háð áunnum og erfðafræðilegum þáttum og komi einungis fram eftir einhvers konar ræsingu (til dæmis sýkingu).

Ekki er vitað hvers vegna sumir eru næmir fyrir húðofnæmisáhrifum salílyfja en aðrir ekki, en líklegast eru svipaðar ástæður þar að baki og má finna í AERD (39). Einnig er athyglisvert að AERD og ofnæmislík húðeinkenni fara sjaldan saman í einum einstaklingi (47).

Ofnæmislík einkenni vegna salílyfja einskorðast síður en svo við húðina og öndunarfærin. Þau einkenni sem nefnd eru við IgE-ofnæmissvörun hér að ofan geta öll komið fram samkvæmt COX- hemjunarkenningunni sem rætt hefur verið um í þessari grein. Þannig getur ósértæk losun áhrifafrumna (effector cells) á boðefnum sínum, svo sem histamíni, jafnvel valdið lífshættulegu ofnæmislosti og dauða. Slík viðbrögð krefjast engrar næmingar, samanber IgE-ofnæmissvörun, heldur geta þau orðið nokkrum mínútum eftir töku fyrstu salílyfjatöflunnar. Slíkt er sem betur fer mjög sjaldgæft miðað við þann gríðarlega fjölda sem tekur inn salílyf einhvern tímann á ævinni.

Önnur einkenni salílyfjaofnæmis eru mun sjaldgæfari. Dæmi eru um krampa hjá annars heilbrigðum einstaklingi eftir töku salílyfsins indómetasíns (48). Einnig eru nokkur dæmi um heilahimnubólgu sem komið hefur fram fram hjá einstaklingum sem taka salílyf yfir langt tímabil. Þessi ferli eru óútskýrð en kunna að tengjast ónæmisflækjum (immunecomplexes) í miðtaugakerfinu eða þá óeðlilegri eitilfrumusvörun (23, 49). Einnig eru dæmi um salílyfjaofnæmistengd lungnaeinkenni óskyld asma, svo sem ofnæmislungnabólgu (hypersensitivity pneumonitis, allergic alveolitis). Þau ferli eru líklega margbreytilegt sambland af flokki I, II og IV ofnæmisviðbragða. Aspirín virðist ekki geta valdið ofangreindum, sjaldgæfari einkennum en skráð eru dæmi um slíkt við töku margra annarra salílyfja. Krossofnæmi á sér ekki stað (23).

Greiningar salílyfjaofnæmis

Greining salílyfjaofnæmis er nokkrum vandkvæðum háð. Fyrir það fyrsta er ekki til nein hættulaus greiningaraðferð sem framkvæmd er *in vivo* og í öðru lagi eru flestar *in vitro* greiningaraðferðir verulega takmarkaðar bæði í sértækni og næmni.

Oft er saga sterkasti greiningarþátturinn og er hún í mörgum tilvikum látin duga sem greining. Líkamsskoðun er svo einnig stór greiningarþáttur, til dæmis með tilliti til sepa í nefholi, útbrota eða asmaeinkenna.

Greining IgE-miðlaðs salílyfjaofnæmis er möguleg *in vitro*. Hægt er að notast við ýmis sameindafræðileg próf, svo sem mælingu magns sértæks IgE eða aukningu í magni leukótríena í blóðvökva eftir viðbót salílyfs (50).

Notkun húðprófs er sértæk og næm leið til þess að prófa IgE-miðlað ofnæmi. Staðreyndin er þó sú að ekkert húðpróf er til á almennum markaði fyrir salílyfjaofnæmi af neinu tagi. Stundum er þörf á að framkvæma áreitispróf, þar sem einstaklingur grunaður um ofnæmi fær ofnæmisvaka (í þessu tilviki salílyf) til inntöku eða þá hann andar að sér lofti blönduðu ofnæmisvakanum og fylgst er með viðbrögðunum. Hjá AERD sjúklingum er prófið jákvætt ef FEV1 (magn útandaðs lofts á einni sekúndu í upphafi kröftugs útblásturs) fellur um að minnsta kosti 15% frá grunngildi þess einstaklings. Einnig má greina hækkun leukótríena í blóði og hækkun LTE4 í þvagi umfram það sem sést hjá þeim sem ekki hafa gerviofnæmi fyrir salílyfjum (51).

Greining annars gerviofnæmis, svo sem útbrota og ofsabjúgs, er einnig hægt að gera með áreitisprófi og einkenni sem fylgja lyfjatökunni metin. Einnig er hægt að meta magn leukótríena líkt og í asmaversnun.

Þótt áreitispróf séu gagnleg til greiningar eru þau undantekningarlaust óþægileg fyrir einstakling með ofnæmi og stundum lífshættuleg þar sem þeir sem eru mjög næmir fyrir áhrifum lyfjanna geta farið í ofnæmislost. Slík próf á því eingöngu að framkvæma á spítölum eða í nánd við nauðsynlegan bráðabúnað og af læknum með sérþekkingu á slíkum prófunum (39).

Af þessari stuttu útlistun á greiningarprófum má ráða það að nokkur þörf er á að finna næmt og sértækt próf sem jafnframt er hættulaust. Slík próf þyrftu að vera framkvæmd á blóði *in vitro* en ekki á einstaklingnum sjálfum.

Nú er í gangi rannsókn greinarhöfunda ásamt Ingu Skaftadóttur líffræðingi á rannsóknarstofnun ónæmisfræðideildar sem miðar að því að þróa sértækt og næmt *in vitro* próf fyrir salílyfjaofnæmi. Markmið rannsóknarinnar er að athuga hvort nota megi útlit og hegðun frumna við virkjun með ofnæmisvaka til greiningar á ofnæmi.

Ef rannsóknirnar reynast gagnlegar fyrir salílyf er það von okkar að sambærilegar aðferðir mætti nota til greiningar á hvers konar ofnæmi þar sem *in vivo* rannsóknir eru ófullnægjandi kostur, til dæmis til greiningar á skuggaefnaofnæmi.

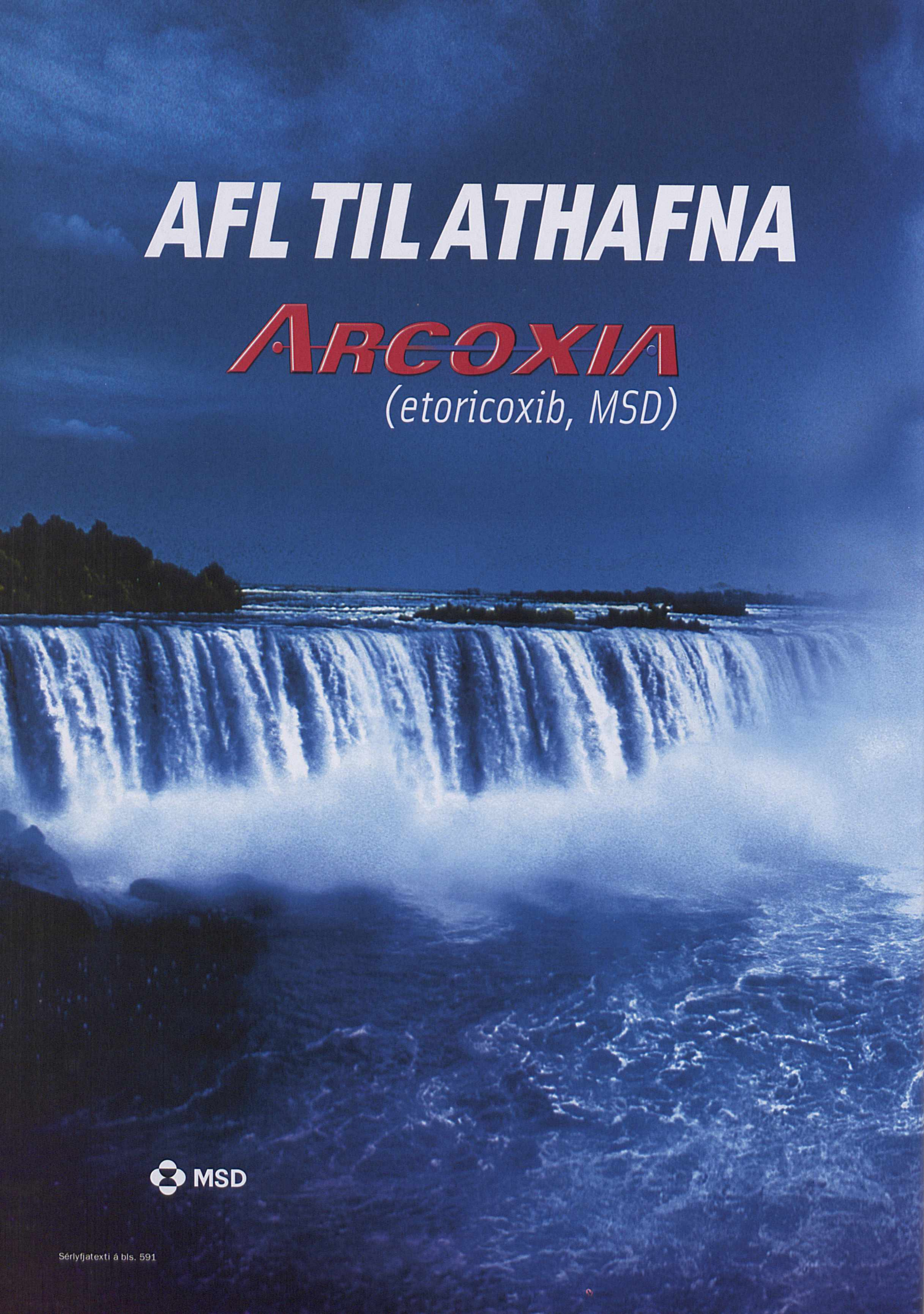
Þakkir

Höfundar vilja þakka Ingu Skaftadóttur, líffræðingi fyrir aðstoð við rannsóknarvinnu. Einnig fá Brynja Jónsdóttir, læknanemi, og dr. Alda Möller, matvælafræðingur, þakkir fyrir yfirlestur textans.

Heimildir

1. Ghandi TKG, Weingart SN, Borus J, Seger AC, Peterson J, Burdick E, et al. Adverse Drug Events in Ambulatory Care. N Engl J Med 2003; 348: 1556-64.
2. The Joint Council of Allergy, Asthma, and Immunology. Annals of Allergy. Vol 83, Dec 1999. *http://jcaai.org/param/Drugs*
3. Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K. Drug-induced cutaneous reactions: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,238 consecutive inpatients, 1975 to 1982. JAMA 1986; 256: 3358-63.
4. Gruchalla RS. Drug allergy. J Allergy Clin Immunol 2003; 111: S548-59.
5. Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M. Allergy and Hypersensitivity. In: Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M. Immunobiology: The immune system in health and disease. 5th ed. New York: Garland Publishing 2001: 471-500.
6. Coombs R, Gell PG. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. Gell P, Coombs RR, Lachman PJ, editors. Clinical aspects of immunology. Oxford UK. Blackwell Scientific Publications; 1975; 761.
7. Cabral LDR, Hoffman B. NSAIDS and COX-2 Inhibitors. Internet On-line Medical Monographseries 1999; VOL. 9, NUM 3. *http://webcampus.med.mcphu.edu/cme/medicine/nsaids/introduc.htm*
8. Stevenson DD. Drug hypersensitivity: adverse reaction to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Immunol Allergy Clin North Am 1998; 18 (4).
9. Sérlyfjaskrá Lyfjastofnunar Íslands. *www.lyfjastofnun.is*
10. Jóhannesson Þ. Aspirín. Acetýlsalicýlsýra og önnur salílyf. Læknablaðið 2000; 86: 755-68.
11. Committee E. Sales of analgesics and opioids (ACT-group MO1A, NO2A and NO2B) 2001. Health Statistics in the Nordic Countries. NOMESCO Publication 2002:168-9. Tilvitnun frá Þjóðleifsson B (12).
12. Þjóðleifsson B. Ný og gömul gigtarlyf. Áhætta og ávinningur. Læknablaðið 2003; 89: 849-56.
13. Sigfússon E. Lyfjamál 115: Læknar COX? Gífurleg aukning kostnaðar vegna bólgueyðandi lyfja og gigtarlyfja. Læknablaðið 2003; 89: 545.
14. Berkes EA. Anaphylactic and anaphylactoid reactions to aspirin and other NSAIDs. Clin Rev Allergy Immunol 2003; 24: 137-48.
15. Szceklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: Advances in pathogenesis, diagnosis, and (sic) management. J Allergy Clin Immunol 2003 May; 111: 913-21.
16. Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. Int J Epidemiol 1999 Aug; 28: 717-22.
17. Faich GA. Adverse drug-reaction monitoring. N Engl J Med 1986; 65: 448-453.
18. Nettis E, Pannofino A, D'aprile C, Ferrannini A, Tursi A. Clinical and aetiological aspects in urticaria and angio-oedema. Brit J Derm 2003; 148: 501-6.
19. Samter M, Beers RF Jr. Concerning the nature of intolerance to aspirin. J Allergy 1967; 40: 281-93.
20. Fahrenholz JM. Natural History and Clinical Features of Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. Clin Rev All Imm 2003; 24: 113-24.
21. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. Eur Respir J 2000; 16: 432-6.

22. Quiralte J, Blanco C, Castillo R, Ortega, N, Carillo T. Anaphylactoid reactions due to nonsteroidal antiinflammatory drugs: clinical and cross-reactive studies. Ann Allergy Asthma Immunol 1997; 78: 93-296.
23. Stevenson DD. Adverse reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs. N. Am Clin Allergy Immunol 1998; 18: 773-98.
24. Stevenson DD, Zuraw BL. Pathogenesis of Aspirin-Exacerbated-Respiratory-Disease. Clin Rev All Imm 2003; 24: 169-88.
25. Lee TH, Mechanism of bronchospasm in aspirin-sensitive asthma (editorial). Am Rev Resp Dis 1993; 148: 1442.
26. Ferreri NR, Howland WC, Stevenson DD, Spiegelberg HL. Release of leukotrienes, prostaglandins, and histamine into nasal secretions of aspirin-sensitive asthmatics during reaction to aspirin. Am Rev Resp Dis 1988; 137: 847-54.
27. Drazen JM. Leukotrienes as mediators of airway obstruction. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 193-200.
28. Funk, CD. Prostaglandins and Leukotrienes: Advances in Eicosanoid Biology. Science 2001; 294: 1871-5.
29. Dahlen SE, Malmstrom K, Nizankowska E, Dahlen B, Kuna P, Kowalski M, et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 9-14.
30. Ciprandi G, Tosca MA, Milanese M, Schenone G, Ricca V. Antihistamines added to an antileukotriene in treating seasonal allergic rhinitis: histamine and leukotriene antagonism. Allerg Immunol 2004; 36: 67-70, 72.
31. Dahlen B, Boreus LO, Anderson P, Andersson R, Zetterstrom O. Plasma acetylsalicylic acid and salicylic acid levels during aspirin provocation in aspirin-sensitive subjects. Allergy 1994; 49: 43-9.
32. Arm JP, O'Hickey SP, Hawksworth RJ, Fong CY, Crea AE, Spur BW, et al. Asthmatic airways have a disproportionate hyperresponsiveness to LTE4, as compared with normal airways, but not to LTC4, LTD4, methacholine, and histamine. Am Rev Resp Dis 1990; 142: 1112.
33. Sousa AR, Parikh A, Scadding G, Corrigan CJ, Lee TH. Leukotriene-receptor exression on nasal mucosal inflammatory cells in aspirin-sensitive rhinosinitis. N Engl J Med 2002; 347: 1493-9.
34. Christie PE, Tagari P, Ford-Hutchinson AW, Charlesson S, Chee P, Arm JP, et al. Urinary leukotriene E4 concentrations increase after aspirin challenge in aspirin-sensitive asthmatic subjects. Am Rev Resp Dis 1991; 143: 1025-9.
35. Kowalski ML, Ptasinska A, Bienkiewicz B, Pawliczak R, DuBuske L. Differential effects of aspirin and misoprostol on 15-hydroxyeicosatetraenoic acid generation by leukocytes from aspirin-sensitive patients. J Allergy Clin Immunol 2003; 112: 505-12.
36. Gyllfors P, Bochenek G, Overholt J, Drupka D, Kumlin M, Sheller J, et al. Biochemical and clinical evidence that aspirin-intolerant asthmatic subjects tolerate the cyclooxygenase 2-selective analgetic drug celecoxib. J Allergy Clin Immunol 2003; 111: 1116-21.
37. Settipane RA, Stevenson DD. Cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin sensitive subjects with asthma. J Allergy Clin Immunol 1989; 84: 26-33.
38. Chandrasekharan NV, Hu Dai, Lamar Turepu Roos K, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99: 13926-31.
39. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. Cutaneous reactions to aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs. Clin Rev Allergy Immunol 2003; 24: 125-36.
40. Grattan CEH. Aspirin Sensitivity and Urticaria. Clin Exp Dermatol 2003; 28: 123-7.
41. Greaves MW. Chronic Urticaria. N Engl J Med 1995; 332: 1767-72.
42. Mathison DA, Lumry WR, Stevenson DD. Aspirin in chronic urticaria and/or angioedema: Studies of sensitivity and desensitization. J Allergy Clin Immunol 1982; 69: 135.
43. Björnsdóttir US, Sigurðardóttir SÞ, Lúðvíksson BR. Ofnæmislost – meingerð, algengi og meðferð. Læknablaðið 2002; 88: 551-9.
44. Gíslason D. Lífshættuleg ofnæmisviðbrögð. Læknablaðið 2002; 88: 547-8.
45. van der Klauw MM, Wilson JH, Stricker BH. Drug-associated anaphylaxis: 20 years of reporting in The Netherlands (1974-1994) and review of the literature. Clin Exp Allergy 1996; 26: 1355-63.
46. Settipane RA, Constantine HP, Settipane GA. Aspirin intolerance and recurrent urticaria in normal adults and children. Epidemiol Rev Allergy 1980; 35:149-54.
47. Stevenson DD. Diagnosis, prevention, and (sic) treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. J Allergy Clin Immunol 1984; 74: 617-22.
48. Sanchez-Hernandez MC, Delgado J, Navarro AM, Orta JC, Hernandez M, Conde J. Seizures induced by NSAID. Allergy 1999; 54: 90-1.
49. Greenberg GN. Recurrent sulindac-induced aseptic meningitis in a patient tolerant to the other NSAIDs. South Med J 1988; 81: 1463-4.
50. Erdmann SM, Heussen N, Moll-Slodowy S, Merk HF, Sachs B. CD63 expression on basophils as a tool for the diagnosis of pollen-associated food allergy: sensitivity and specificity. Clin Exp Allergy 2003; 33: 607-14.
51. Bochenek G, Niz Ankowska E, Szczeklik A. Testing for aspirin hypersensitivity. Allergy 2002; 57: 562-5.


AFL TIL ATHAFNA
ARCOXIA
(etoricoxib, MSD)
MSD
Sérlyfjatexti á bls. 591

Skimun fyrir algengi geðraskana 1984 og 2002 og ávísanir geðlyfja 1984 og 2001

Tómas Helgason[1]
GEÐLÆKNIR

Kristinn Tómasson[2]
GEÐ- OG EMBÆTTISLÆKNIR

Eggert Sigfússon[3]
LYFJAFRÆÐINGUR

Tómas Zoëga[4]
GEÐLÆKNIR

Ágrip

Tilgangur rannsóknarinnar er að athuga hvort skýringa á aukinni geðlyfjanotkun sé að leita í auknu algengi geðraskana eða einkenna sem benda til þeirra.

Efniviður og aðferðir: Gögn voru fengin úr skimleit 1984 með GHQ-30 og úr rannsókn á geðlyfjaávísunum utan sjúkrahúsa í Reykjavík í mars sama ár. Til samanburðar voru fengin gögn úr skimleit með GHQ-12 sem gerð var í ársbyrjun 2002 og geðlyfjaávísanir sem innleystar voru í apótekum 2001.

Niðurstöður: Hlutfall fólks sem hafði engar kvartanir breyttist ekki, hélst um 60%. Þó jókst nokkuð hlutfall karla sem höfðu engar kvartanir, en minnkaði ómarktækt meðal kvenna. Geðraskanir eru mjög líklegar hjá þeim sem höfðu fjórar eða fleiri kvartanir samkvæmt fyrri skimleitinni og þrjár eða fleiri kvartanir samkvæmt þeirri seinni. Algengi geðraskana breyttist ekki marktækt, úr 16,1% í 17,5% miðað við þessa skilgreiningu. Ef þeim sem ekki náðu greiningarmörkum 2002 en tóku geðlyf allt árið er bætt við hækkaði algengið marktækt í 20,7%. Ef skilgreiningunni fyrir geðröskun er breytt með því að fækka kvörtunum um eina bæði árin hélst algengið óbreytt um 18% meðal karla en jókst úr 20,5% í 29,4% meðal kvenna ($p<0,05$). Algengi samkvæmt þessum skilgreiningum var mest bæði árin í yngsta aldurshópnum og minnst í þeim elsta.

Magn geðlyfja, annarra en svefnlyfja, sem var ávísað til fólks á aldrinum 20-59 ára tvöfaldaðist. Magnaukningin var svipuð hjá körlum og konum og í öllum aldurshópum, þó að hún væri hlutfallslega mest í yngsta hópnum. Heildarmagn geðlyfja sem voru innleyst í apótekum jókst um 56% samanborið við 47% aukningu í allri lyfjasölu.

Ályktun: Aukin notkun geðlyfja skýrist að litlu leyti af auknu algengi geðraskana frekar en aukin sala lyfja almennt skýrist af verra heilsufari þjóðarinnar. Líklegra er að læknar og leikir þekki betur möguleikana til að draga úr vanlíðan og vanheilsu með betri lyfjum en áður hafa þekkst.

[1] Miðleiti 4, 103 Reykjavík, [2] Rannsókna- og heilbrigðisdeild Vinnueftirlits ríkisins, [3] Heilbrigðis- og tryggingamálaráðuneyti, Skrifstofa lyfjamála, [4] Geðdeild Landspítala.

Fyrirspurnir og bréfaskipti: Tómas Helgason, Miðleiti 4, 103 Reykjavík.
tomashe@isholf.is

Lykilorð: *geðraskanir, skimun, algengi, lyfjaávísanir.*

Inngangur

Sívaxandi sala geðdeyfðarlyfja hefur orðið mörgum umhugsunar- og umræðuefni, ekki síst höfundum þessarar greinar (1-3). Sala annarra lyfja hefur einnig aukist mikið á síðustu 20 árum. Lyfjasala almennt jókst í skilgreindum dagskömmtum á 1000 íbúa um 47% frá 1984-2001, en sala geðlyfja jókst heldur meira eða um 64% (4, 5). Greiningu og meðferð

ENGLISH SUMMARY

Helgason T, Tómasson K, Sigfússon E, Zoëga T

Screening for mental disorders in the community 1984 and 2002 and prescriptions for psychopharmaca in 1984 and 2001

Læknablaðið 2004; 90: 553-9

Background: During the past 15 years the use of psychotropic medication has increased markedly. The question addressed in this paper is whether this increase is related to change in prevalence of psychiatric disorders or symptoms.

Material and methods: Two data sets were used. Data from a screening of the population aged 20 to 59 years in 1984 using GHQ- 30 and prescriptions for pychotropic medications filled during March that year for outpatients in Reykjavík. Secondly, data from a population screening in January 2002 using GHQ- 12 for the same age range, and all psychotropic prescriptions filled by outpatients in 2001.

Results: The prevalence of those without complaints did not change. It remained about 60%. Using a cut off 4/3 for GHQ-30 and 3/2 for GHQ-12 the prevalence rates were 16.1 % and 17.5%, respectively. By assuming that symptom-free drug users would have reached the cut-off level the prevalence increased to 20.7% Using a cut off score of 3/2 and 2/1, respectively, the prevalence for men in both years was around 18 % while that for women increased from 20.5% to 29.4% ($p<0.05$). In both years the prevalence was highest in the youngest age group and lowest in the oldest. Psychotropic presciptions other than hypnotics doubled. Proportionally the increase was similar for men and women, but more marked among the younger age groups. The increase in prescriptions filled for all psychotropics was 56% compared to 47% increase in the sale of all medications.

Conclusion: Increase in the use of psychotropics is explained to a limited extent only by possibly higher prevalence of psychiatric disorders. The use of psychotropics has increased along with that of other medications, but at slightly higher pace, which may reflect the results of awareness campaigns among physicians and the general public and more effective and better tolerated medications.

Keywords: *mental disorders, screening, prevalence, prescriptions.*

Correspondence: Tómas Helgason, *tomashe@isholf.is*

geðraskana í samfélaginu hefur til skamms tíma verið talið áfátt og því ekki að undra að læknar hafi tekið við sér og reynt að bæta úr (6). Sumir hafa viljað tengja vaxandi lyfjasölu auknu álagi, hraða og streitu í nútíma samfélagi. Aukið álag hafi hugsanlega leitt til að fleiri þjáist af geðröskunum, einkum þunglyndi og kvíða, og stoðkerfisröskunum. En nokkuð hefur skort á að tiltæk gögn væru notuð til að styðjast við eða að aflað væri nýrra gagna til að sýna hvort breytingar hafi orðið á tíðni þessara sjúkdóma. Þrátt fyrir þær þjóðfélagsbreytingar sem hafa orðið á síðustu 20-30 árum eru engin gögn til sem gefa til kynna hvort álag og streita fólks eru meiri eða minni nú en áður. Lífsgildakannanir Hagvangs frá 1984 og Félagsvísindastofnunar frá 1990 benda ekki til að breytingar hafi orðið á ánægju fólks með lífið, vinnu, sjálfstæði í vinnu, fjölskyldu eða fjárhag (7). Lífsgildakönnun Félagsvísindastofnunar frá 1999 bendir ekki heldur til að breytingar hafi orðið (8). Hins vegar sýna opinber gögn að sala áfengis á mann hefur aukist um 50% á síðan 1980 (9)

Upp úr miðri síðustu öld var lífsalgengi (lifetime prevalence) geðraskana hjá sextugu fólki, 30,9% (10). Þrjátíu árum síðar var lífsalgengið áætlað 57,8% (10). Þessi hækkun skýrðist af rúmlega tvöföldun lífsalgengis kvíðaraskana og rúmlega fjórföldun geðraskana vegna misnotkunar áfengis. Aukning þessi skýrist að einhverju leyti af nákvæmari aðferð sem notuðu var við síðari rannsóknina. Hún leiddi til þess að fleiri vægari kvíðaraskanir fundust. Algengi þunglyndis var svipað í þessum tveimur rannsóknum (10). Samkvæmt síðari rannsókninni var mánaðaralgengi geðraskana hjá 55-57 ára fólki 16,4% (11). Stuttu fyrir síðarnefndu rannsóknina, árið 1984, var gerð skimleit að geðröskunum hjá fóki á aldrinum 20-59 ára með GHQ-30 (12). Samkvæmt skimleitinni voru16,1% fólks líklega með geðraskanir auk 2,2 % sem höfðu einkenni um áfengismisnotkun, en náðu ekki greiningarmörkum samkvæmt GHQ-30. Voru þessar niðurstöður svipaðar og fundust árið 1974 (13) við skimleit með Cornell Medical Index Health Questionnaire (CMI), M-R hlutanum sem varðar geðheilsu (14). Á svipuðum tíma og skimleitin var gerð 1984 fór fram rannsókn á ávísunum á geðlyf í Reykjavík (15).

Til þess að leita svara við spurningunum um hvort algengi geðraskana hafi breyst á síðustu 20 árum og það hafi leitt til meiri notkunar geðdeyfðarlyfja var í ársbyrjun 2002 gerð skimleit með GHQ-12 sem er stysta útgáfan af General Health Questionnaire (16), til samanburðar við fyrri skimleit. Um svipað leyti svaraði heilbrigðisráðherra fyrirspurn á alþingi um ávísanir á geðlyf (17). Verða þau gögn sem svarið byggði á notuð til að sjá hvaða breytingar hafa orðið í ávísunum á geðlyf frá 1984 til sjúklinga utan sjúkrastofnana.

Gögn og aðferðir

Skimun: GHQ (General Health Questionnaire (16)) hefur verið notað um víða veröld til að skima fyrir geðröskunum á síðustu 30 árum. Gerðar hafa verið mislangar útgáfur af prófinu. Upphaflega var það með 60 spurningum, en síðar hafa verið gerðar styttri útgáfur þar sem spurningum hefur verið fækkað í 36, 30, 28 og 12 sem hafa haft svipaða próffræðilega eiginleika. GHQ-30 sem notað var hér á landi 1984 hefur allar spurningarnar sem eru í GHQ-12, sem mest hefur verið notað á seinni árum og var notað hér 2002. Á árinu 1984 var sendur spurningalisti til slembiúrtaks fólks á aldrinum 20-59 ára til að rannsaka áfengisneyslu og hugsanlegar geðraskanir. Spurningar voru bæði úr CMI (13) til að hafa samanburð við 1974 og úr nýrra skimprófi GHQ-30 (16). Hér verður aðeins fjallað um niðurstöður úr GHQ-30 og skimprófi fyrir áfengismisnotkun, sem var hannað 1974 (13). Svör fengust frá 2513, 1198 körlum og 1315 konum, eða 60% úrtaksins.

Í ársbyrjun 2002 gerði Gallup könnun sem byggði á 2000 manna slembiúrtaki fólks á aldrinum 20-75 ára og lagði fyrir GHQ-12 (18). Þátttakendur voru einnig spurðir hvort læknar hefðu sagt því að það væri með kvíða- eða þunglyndisröskun og hvort þeir hefðu notað geðlyf á næstliðnu ári. Loks voru spurningar sem gátu benti til áfengismisnotkunar. Svör fengust aðeins frá 1062 einstaklingum, rúmlega 50%. Í þessari grein verða einungis notuð svör frá fólki á aldrinum 20-59 ára til samanburðar við fyrri rannsókn, samtals 804 svör frá 382 körlum og 422 konum.

Til að ákvarða hverjir væru með hugsanlegar geðraskanir voru notuð sömu greiningarmörk fyrir GHQ-30 og höfundur prófsins gerði, 4/3, það er þeir sem svöruðu fjórum eða fleiri spurningum játandi, og mörkin 3/2 (þrjú eða fleiri já) sem reyndust hafa meira næmi hér á landi en 4/3 og sömu sértækni (19). Ekki hefur verið gerð sams konar próffræðileg athugun á GHQ-12 hér á landi. Fyrir GHQ-12 völdum við greiningarmörkin 3/2 sem fengin eru sem meðaltal í rannsókn á vegum Alþjóða heilbrigðismálastofnunarinnar (WHO) í 15 borgum (18). Þessi greiningarmörk eru notuð til samanburðar við gildin sem fengust við mörkin 4/3 með GHQ-30, og mörkin 2/1 í GHQ-12, til samanburðar við gildin sem fengust með mörkunum 3/2 með GHQ-30. Skimprófið sem notað var 1984 til að finna hugsanlega áfengismisnotendur hefur næmi og sértækni um 85%. Í könnuninni 2002 var skimað fyrir hugsanlegri áfengismisnotkun með spurningu um hvort áfengisnotkun væri vandamál að mati fjölskyldu, vina, vinnuveitanda eða að eigin áliti. Slíkar spurningar voru í skimprófinu sem notað var 1984 og höfðu mikla fylgni við önnur einkenni um misnotkun (20).

Lyfjaávísanir: Skráðir voru allir lyfseðlar með geðlyfjum frá apótekunum í Reykjavík, sem Sjúkrasam-

lag Reykjavíkur greiddi í mars 1984. Lyfin voru flokkuð eftir ATC-kerfi og lyfjamagn á hverjum lyfseðli umreiknað í skilgreinda dagskammta og þannig fundið hve miklu var ávísað á hverja 1000 íbúa á dag (DDD/1000/dag) (15).

Vegna fyrirspurnar á alþingi fékk heilbrigðisráðuneytið sams konar upplýsingar frá öllum apótekum á landinu fyrir allt árið 2001 og er hægt að bera þær saman við niðurstöðurnar frá 1984.

Til að meta tölfræðilega mismun á algengi samkvæmt skimun er notuð staðalvilla mismunarins (standard error (S.E.) of the difference). Sé mismunurinn meiri en tvöföld staðalvillan er marktæknin $p<0,05$.

Table I. *Prevalence by cumulative number of symptoms according to GHQ-30 in 1984 and GHQ-12 in 2002 and gender and per, cent of drug users by number of symptoms 2002.*

	1984; GHQ-30			2002; GHQ-12			2002; Drug users %
	Men	Women	Total	Men	Women	Total	Total
Number	1198	1315	2513	382	422	804	99
Symptoms							
0	58.60	62.59	60.68	66.49	58.77	62.44	7.8
1+	41.40	37.41	39.32	33.51	41.23	37.56	21.2
2+	27.21	26.23	26.70	18.32	29.38	24.13	24.5
3+	18.78	20.53	19.70	13.09	21.56	17.54	27.1
4+	14.53	17.56	16.12	10.21	16.35	13.43	33.3
5+	12.02	14.37	13.25	7.33	11.85	9.70	37.0
6+	10.19	12.01	11.14	5.24	9.00	7.21	32.7
7+	8.35	9.81	9.11	3.93	7.82	5.97	33.3
8+	6.76	8.51	7.68	2.36	5.69	4.10	33.3
9+	5.51	7.53	6.57	1.05	4.27	2.74	33.3
10+	4.43	6.69	5.61	0.79	3.08	1.99	33.3
11+	4.01	6.00	5.06	0.00	2.13	1.12	50.0
12+	3.09	5.32	4.26	0.00	1.18	0.62	60.0
13+	2.50	4.56	3.60	–	–	–	–

Niðurstöður

Af töflu I sést að rúm 60% úrtaksins höfðu engar kvartanir 1984 og rúm 62% árið 2002. Rúm 39% höfðu eina eða fleiri kvartanir 1984, 37,6% árið 2002. Kvartanalausum körlum fjölgaði marktækt úr 58,6% í 66,5% (staðalvilla mismunar 3,6%), en kvartanalausum konum fækkaði ómarktækt úr 62,6% í 58,8% (staðalvilla mismunar 3,5%). Þegar komið er í fjórar kvartanir eða fleiri breikkar bilið eins og búast má við vegna þess að í fyrri rannsókninni var möguleiki til að játa fleiri kvörtunum. Aðalbreytingin sem verður milli ára er að körlum með kvartanir hefur fækkað en konum með eina til tvær kvartanir hefur fjölgað. Töflu I má einnig nota til að velja skurðpunkt (cut-off) í prófunum tveimur til að bera saman hvað sé líklegt algengi geðdeyfðar- og kvíðaraskana, eins og gert er í töflu II. Í töflu I er einnig sýnt hve stór hluti þeirra sem höfðu mismunandi kvartanafjölda hafði notað lyf á árinu byggt á 774 svörum við spurningunni. Hjá þeim sem höfðu fleiri en sex kvartanir hafa hlutföllin litla meiningu vegna þess hve fáir eru í hverjum hópi. Fjarri fer að allir sem hafa þrjár eða fleiri kvartanir sem benda til geðraskana hafi tekið lyf, rúm 70% þeirra hafa ekki tekið lyf. Á hinn bóginn tóku tæp 8% þeirra sem enga kvörtun höfðu lyf á árinu, þar af 2,2% daglega.

Algengi. Eins og sjá má af töflum II og III hefur algengi geðraskana miðað við þrengri (hærri) mörkin ekki breyst marktækt á þessu tímabili. Algengið var heldur meira hjá konum en körlum, marktækt meira 2002 (tafla II). Sé algengi áfengismisnotkunar tekið með hverfur þessi marktækni (tafla III). Rétt er að vekja athygli á að algengi áfengismisnotkunar hefur aukist mjög hjá konum, þó að munurinn milli ára sé ekki tölfræðilega marktækur. Algengi annnarra geðraskana breytist lítið eftir aldri, ef frá er talinn yngsti aldurshópurinn, en í honum er algengið marktækt hærra en í þeim elsta (tafla IV). Sé miðað við lægri mörkin sem ná fólki með færri kvartanir hefur algengið aukist marktækt, vegna aukningar hjá konum um tæp 8%, sérstaklega hjá konum undir fertugu. Algengi þeirra sem eru á aldrinum 30-39 ára jókst einnig um tæp 8%.

Af töflu II sést að tæp 13 % þeirra sem svöruðu skimkönnuninni 2002 sögðust hafa notað tauga- eða geðlyf á undanförnu ári, 7,2% höfðu aðeins notað þau hluta af árinu. Með því að gera ráð fyrir að þeir sem tóku lyf aðeins hluta úr ári hafi tekið þau í hálft

Table II. *Screening for prevalence (per cent) of mental disorders (S.E.) in the community among people aged 20-59 years in 1984 by GHQ-30 and in 2002 by GHQ-12 with different cut-off points and by gender compared to prescriptions filled for psychopharmaca other than hypnotics in Reykjavik in March 1984 and in the whole country in 2001 and to self-reported use in 2002*

Year	1984 GHQ-30		2002 GHQ-12		S.E. of difference		1984 DDD/100/day without hypnotics	2001 DDD/100/day without hypnotics	2002 Self-reported use %
	A	B	C	D	A-C	B-D			
Cut-off	4/3	3/2	3/2	2/1					
Men (M)	14.5 (1.02)	18.9 (1.13)	13.1 (1.68)	18.3 (1.98)	2.00	2.28	4.35	8.69	9.8 (1.55)
Women (F)	17.6 (1.05)	20.5 (1.11)	21.6 (2.00)	29.4 (2.22)	2.26	2.48	6.69	14.92	15.5 (1.80)
Total	16.1 (0.73)	19.7 (0.79)	17.6 (1.34)	24.1 (1.51)	1.53	1.70	5.37	11.77	12.8 (1.20)
S.E. M-F	1.46	1.58	2.61	2.97	–	–	–	–	2.38

Table III. *Prevalence % (S.E.) according to GHQ-30 (cut-off 4/3) and GHQ-12 (cut-off 3/2) and screening for alcohol abuse (Aa) by gender among people aged 20-59 years*

	Men		Women		S.E. of difference	
Screening	1984	2002	1984	2002	Men	Women
GHQ 4/3 (3/2), only	12.3 (0.95)	11.5 (1.71)	17.0 (1.03)	20.3 (2.09)	1.96	2.33
GHQ 4/3 (3/2) + Aa*	2.3 (0.43)	2.0 (0.75)	0.6 (0.21)	0.8 (0.47)	0.87	0.51
Aa*, only	4.3 (0.59)	4.3 (1.09)	0.5 (0.19)	1.6 (0.66)	1.24	0.68
Mental disorders, total	18.9 (1.13)	17.8 (2.05)	18.1 (1.06)	22.7 (2.18)	2.34	2.42

* Symptoms indicating alcohol abuse.

Table IV. *Prevalence % of mental disorders according to screening with GHQ-30 1984 og GHQ-12 2002 and different symptom levels (cut-off points) by age and standard error (S.E.) of the difference and prescriptions filled for psychopharmaca other than hypnotics in Reykjavík in March 1984 and in the country in 2001 in Daily Defined Doses per day per 100 in each age group.*

	GHQ-30	GHQ-12		GHQ-30	GHQ-12		DDD/day/100	
Age	4/3 (a)	3/2 (b)	S.E. a-b	3/2 (c)	2/1 (d)	S.E. c-d	– hypnotics	
	1984 – %	2002 – %		1984 – %	2002 – %		1984	2001
20-29*	19.63*	21.33*	1.87	24.66	27.96	3.44	1.42	6.62
30-39	14.14	17.17	1.71	17.61	25.32	3.16	3.79	10.47
40-49	14.43	17.35	2.12	17.28	24.00	3.49	9.70	14.19
50-59*	14.95*	13.5*	2.21	16.82	17.79	3.50	11.20	17.67
Total	16.12	17.56	1.53	19.70	24.16	1.70	5.37	11.77

* S.E. of difference 1984 2.21; 2002 3.76.

Table V. *Prescriptions filled for psychopharmaca in DDD/1000/day 1984 (S.E.) and 2001 by gender, all ages*

	Men		Women		All	
	1984	2001	1984	2001	1984	2001
Neuroleptics	3.4 (0.30)	6.9	4.2 (0.30)	5.5	4.0 (0.21)	6.2
Antidepressants	8.2 (0.43)	53.8	13.5 (0.54)	93.6	10.9 (0.35)	73.7
Tranquilizers	26.7 (0.78)	13.2	41.6 (0.94)	21.2	34.4 (0.61)	17.2
Hypnotics	31.6 (0.84)	36.2	57.5 (1.09)	62.7	45.0 (0.70)	49.5
Any psychotropic	70.3 (1.23)	110.1	116.8 (1.51)	183.0	94.2 (0.98)	146.6

ár má ætla að meðferðarheldnin hafi verið um 75%, væntanlega meiri fyrir kvíðalyfin og minni fyrir geðdeyfðarlyfin. Meðal þeirra sem voru undir greiningarmörkunum 3/2 á GHQ-12 voru 3,2% sem tóku lyf daglega. Hefði meiri lyfjameðferð ekki komið til er hugsanlegt að þeir hefðu náð greiningarmörkunum 2002 og algengið hækkað samkvæmt því í 20,7%, sem er marktækt hærra en 16,1% 1984 (staðalvilla mismunar er 1,46%).

Lyfjaávísanir. Af töflu II má sjá að aukningin á ávísuðu magni lyfja handa körlum 20-59 ára var 43,4 DDD/1000/dag en 82,3 handa konum. Af töflu IV má sjá að hver aldurshópur fékk 44,9- 66,8 DDD/1000/dag meira af geðlyfjum, öðrum en svefnlyfjum, 2001 en 1984.

Á töflu V sést að ávísað magn geðdeyfðarlyfja hefur nærri sjöfaldast frá árinu 1984. Það jókst langmest í yngstu aldurshópunum, þ.e. undir 35 ára aldri. Geðdeyfðarlyfjum var ekki ávísað til barna eða unglinga undir 15 ára aldri 1984, en 2001 var ávísað 12 skilgreindum dagskömmtum handa hverjum 1000 piltum, en rúmlega sex handa 1000 stúlkum. Á aldrinum 15-74 ára fengu konur 50-100% meira magn af geðdeyfðarlyfjum en karlar. Hins vegar hefur ávísað magn kvíðalyfja minnkað um helming, mest hjá fólki undir 55 ára aldri svipað hjá báðum kynjum. Sé litið á geðdeyfðarlyf og kvíðalyf saman hefur ávísað magn þeirra tvöfaldast á milli þessara ára. Meira magni sefandi lyfja var ávísað 2001 en 1984, sérstaklega handa körlum. Notkun svefnlyfja hefur aukist um 10%, hlutfallslega heldur meira hjá körlum en konum. Heildaraukning ávísaðra geðlyfja utan sjúkrahúsa til fólks á öllum aldri hefur því ekki numið „nema" 56%, þrátt fyrir miklu meiri aukningu geðdeyfðarlyfja. Að frátöldum svefnlyfjum hefur ávísun geðlyfja til fólks á aldrinum 20-59 ára rúmlega tvöfaldast.

Tafla V sýnir breytingar á heildarmagni lyfja sem ávísað var á þessum tveimur tímabilum og myndir 1-3 sýna breytingar eftir aldri. Ávísað magn geðdeyfðarlyfja (mynd 1) var miklu meira í öllum aldurshópum hjá báðum kynjum 2001. Það náði hámarki hjá konum á aldrinum 55-64 ára 1984 og hélst svipað fram yfir 84 ára aldur, en árið 2001 náði magnið hámarki hjá konum 55-64 ára og fór síðan lækkandi. Hjá körlum náði magnið hámarki 65-74 ára 1984, en

75-84 ára 2001. Magn kvíðalyfja minnkaði í öllum aldurshópum, einkum þeim yngri, hjá konum fram til 75 ára aldurs og hjá körlum fram til 85 ára. Magn sefandi lyfja jókst einkum hjá yngri körlum og hjá konum 55-64 ára. Áhrif breytinganna á notkun kvíða- og sefandi lyfja má marka af mynd 2 yfir heildarnotkun framangreindra þriggja lyfjaflokka. Af myndinni má glöggt sjá að geðdeyfðarlyf hafa að verulegu leyti komið í stað kvíðalyfja. Magn svefnlyfja (mynd 3) jókst lítillega hjá báðum kynjum, en aldursdreifingin breyttist ekki milli þessara tveggja tímabila, magnið jókst jafnt og þétt fram til 75-84 ára aldurs.

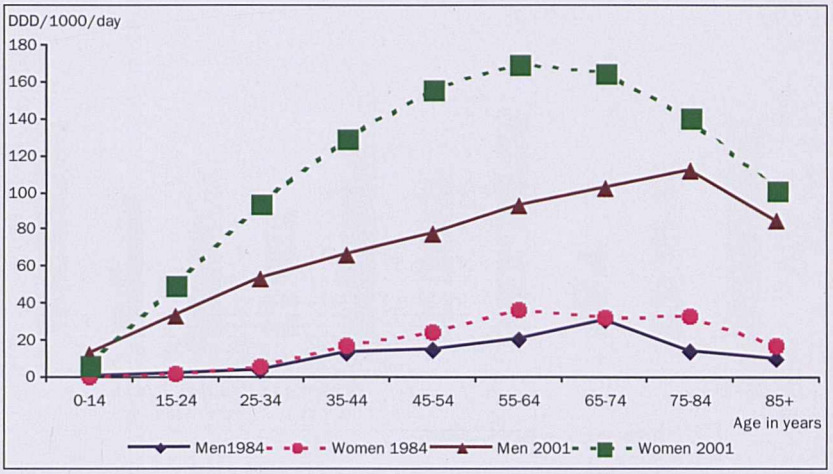


Fig. 1. *Prescriptions filled for antidepressants in DDD/1000/day in 1984 and 2001 by age and gender.*

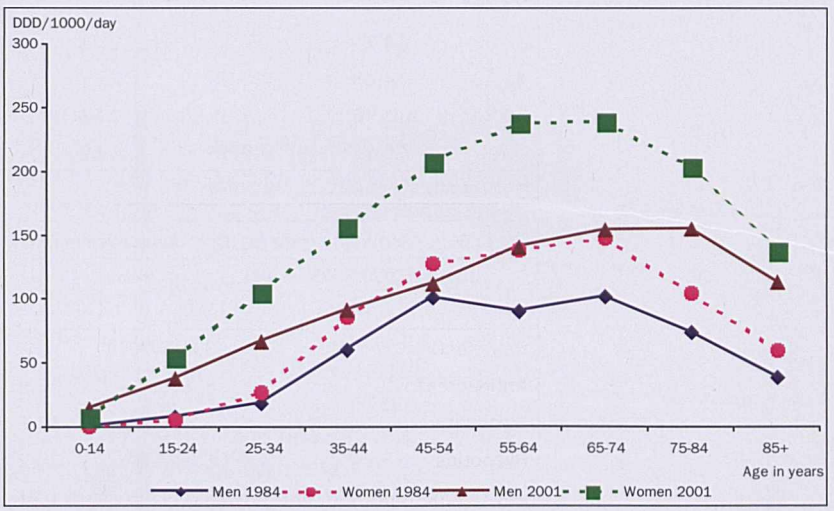


Fig. 2. *Prescriptions filled for psychopharmaca (excluding hypnotics) in DDD/1000/day in 1984 and 2001 by age and gender.*

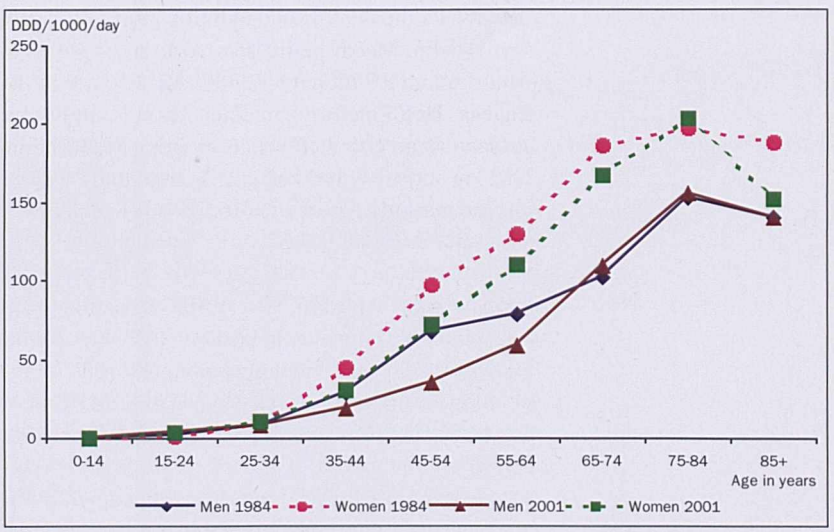


Fig. 3. *Prescriptions filled for hypnotics in DDD/1000/day in 1984 and 2001 by age and gender.*

Umræða

Álíka stórt hlutfall þátttakenda reyndist kvartanalaus 1984 og 2002. Bæði árin var svipað hlutfall með að minnsta kosti eina kvörtun. Að þessu slepptu verður samanburður milli einkennafjölda erfiðari vegna þess hversu mismargar spurningar voru í þessum tveimur útgáfum prófsins.

Við skimunina 1984 var ákveðið að setja greiningarmörk GHQ-30 eins og höfundur prófsins hafði gert 4/3, það er fjórar kvartanir eða fleiri gáfu til kynna að um geðraskanir væri að ræða (16) þrátt fyrir að hér á landi hefði næmi og sértækni reynst best við 3/2 (19). Var þetta einnig gert vegna þess að greiningarmörkin 4/3 gáfu svipaða niðurstöðu og fékkst með CMI -MR greiningarmörkum 10/9, en þau höfðu líka verið notuð 1974 (13) áður en athugun var gerð hér á landi á því hvaða mark hefði best næmi og mesta sértækni. Hún var hins vegar gerð samtímis fyrir GHQ-30 og CMI-MR, en fyrir síðarnefnda prófið voru bestu greiningarmörkin við 8/7. Samkvæmt rannsókninni 1974 og þeim skilmerkjum sem þá voru notuð reyndist algengið að meðtalinni áfengismisnotkun sem ekki náði greiningarmörkum með CMI vera 20,4 % (13) eða ívið hærra en 1984 þegar skimað var með GHQ-30 og notuð greiningarmörkin 4/3, en svipað og 2002 þegar skimað var með GHQ-12 og notuð greiningarmörkin 3/2. Algengi þunglyndis- og/eða kvíðaraskana virðist því ekki hafa aukist síðustu tæp 30 ár. En áður en fullyrt verður hvort hafi orðið breyting á algengi geðraskana er nauðsynlegt að gera próffræðilega athugun á GHQ-12 svipað og gert var á GHQ-30 (19).

Algengi geðlyfjanotkunar reyndist svipað í könnuninni í janúar 2002, 12,8% hjá þeim sem voru 20-59 ára, og í rannsókn okkar 2001 hjá þeim sem voru 18-75 ára, 11,7% fyrir geðdeyfðar- og kvíðalyf (2).

Algengi geðraskana virðist lítið hafa breyst þrátt fyrir þær breytingar sem orðið hafa á þjóðfélaginu, svo sem markaðsvæðingu, aukinni efnahagslegri velmegun, auknum kröfum til efnahagslegra gæða, og vaxandi misskiptingu þeirra (21, 22). Hins vegar virðist algengi þunglyndis- og/eða kvíðaeinkenna, sem ef til vill eru ekki það mikil að teljast til geðraskana, hafa aukist hjá konum, einkum á aldrinum 30-39 ára. Hugsanlega hefur aukin lyfjameðferð komið í veg fyrir hækkað algengi ef gert er ráð fyrir að þeir sem

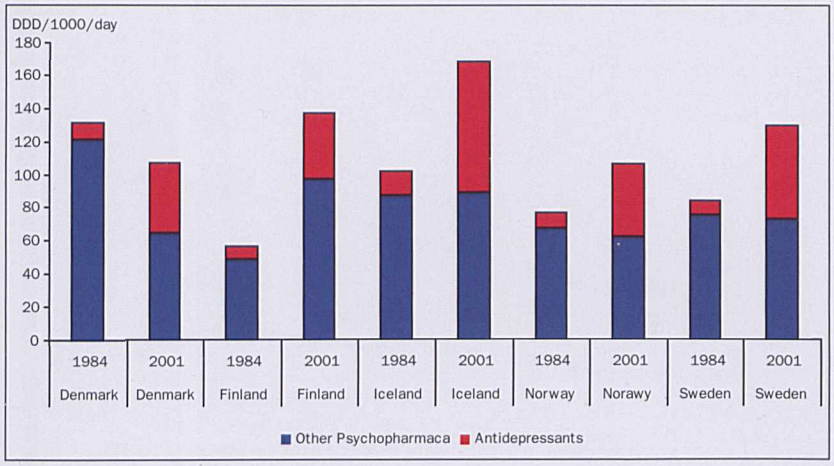


Fig. 4. *Sales of psychopharmaca in DDD/1000/day in the Nordic countries 1984 and 2001.*

voru á daglegri lyfjameðferð hefðu náð greiningarmörkum án hennar.

Lítið er um erlendar rannsóknir sem hægt er að bera þessar niðurstöður saman við. Flestar rannsóknir hafa verið gerðar með mismunandi aðferðum á mismunandi aldurshópum og ekki á sömu svæðum. Þetta á m.a. við stóru bandarísku rannsóknirnar frá 1981 (23) og 1990 (24). Algengi geðraskana reyndist mun meira við síðari rannsóknina, en höfundarnir gera mikla aðferðafræðilega fyrirvara við samanburðinn, svo að ekki er hægt að ályktа að um raunverulega aukingu sé að ræða.

Í Bretlandi hafa verið gerðar tvær úrtaks rannsóknir 1993 og 2000 sem eru aðferðafræðilega eins og hægt er að bera saman niðurstöður fyrir aldurshópinn 16-64 ára. Engin aukning varð á þessu tímabili á heildaralgengi geðraskana sem eru sambærilegar við þær sem okkar rannsóknir taka til (25). Í Noregi og Finnlandi er verið að endurtaka rannsóknir sem gætu varpað frekara ljósi á hvort nokkrar breytingar hafi orðið á algengi geðraskana, en í báðum löndunum hefur orðið veruleg aukning í sölu geðlyfja (mynd 4).

Fjórðungur af aukningunni á ávísunum á geðdeyfðarlyf skýrist af minnkaðri ávísun á kvíðalyf, því að geðdeyfðarlyfin verka líka kvíðastillandi. Til viðbótar má minna á að sala kvíðalyfja hafði minnkað um nærri helming frá 1974 til 1984 vegna breytinga á reglum og vegna þessa að þau voru talin vanabindandi og að hætta væri á misnotkun þeirra. Samanlagt ávísað magn kvíða- og geðdeyfðarlyfja í Reykjavík 1974 var 60,2 DDD/1000/dag (26) en 90,9 DDD/1000/dag 2001 eða aukning um 51%. Áður hafa verið leiddar líkur að því að geðlyfjaávísanir í Reykjavík væru hlutfallslega heldur fleiri en annars staðar á landinu (15), svo að aukingin hefur kannske verið heldur meiri en sú sem hér er reiknuð,

Árið 1984 svaraði geðlyfjanotkunin til þess að þriðjungur þeirra sem ætla mátti að væru með einhverjar geðraskanir fengju geðlyf, en 2001 svaraði magnið sem ávísað var til þess að tveir þriðju sjúklinganna fengju lyf.

Aukningin á geðlyfjanotkuninni skýrist varla með breytingu á algengi geðraskana nema að litlu leyti, frekar en aukning á lyfjanotkun almennt skýrist af aukningu á algengi sjúkdóma. Sennilegt er að aukin lyfjanotkun skýrist að verulegu leyti af aukinni fræðslu og þekkingu fólks á sjúkdómum og möguleikum til að bæta þá. Að því er varðar þunglyndisraskanir hefur um langt skeið verið hamrað á að þær væru vangreindar og vanmeðhöndlaðar og reynt að leiðbeina læknum og leikum í því sambandi (6). Má í þessu sambandi minna á átak landlæknis á síðustu árum, „þjóð gegn þunglyndi“ (27).

Sala geðlyfja hefur aukist á öllum Norðurlöndunum frá 1984 nema í Danmörku þar sem hún hefur minnkað vegna miklu minni sölu kvíða- og svefnlyfja. Mest hefur aukningin orðið í Finnlandi (mynd 4) þar sem sala kvíða- og svefnlyfja hefur tvöfaldast. Sala geðdeyfðarlyfja hefur aukist mikið í öllum löndunum, mest á Íslandi. Sölutölur segja ófullkomna sögu um lyfjanotkun vegna þess sjúklingar taka ekki lyfin eins og ráðlagt er. Sérstaklega á þetta við um geðdeyfðarlyfin sem verka ekki fyrr en eftir eina til fjórar vikur. Þau hafa og oft ýmsar aukaverkanir sem koma áður en lækningaáhrifin koma fram. Samanburður á sölutölum og því sem fók segist hafa notað af lyfjunum bendir til að stór hluti sjúklinganna noti ekki lyfin (2). Má gera ráð fyrir að þar séu margir sem hafa fengið ávísað mánaðarskammti og hætt fljótlega taka lyfin. Koma mætti í veg fyrir verulega sóun ef reglur og pakkningar leyfðu að í byrjun væri ávísað einnar til tveggja vikna skammti án þess að kostnaður sjúklinga sem þyldu lyfin og þyrftu á þeim að halda yrði meiri þess vegna.

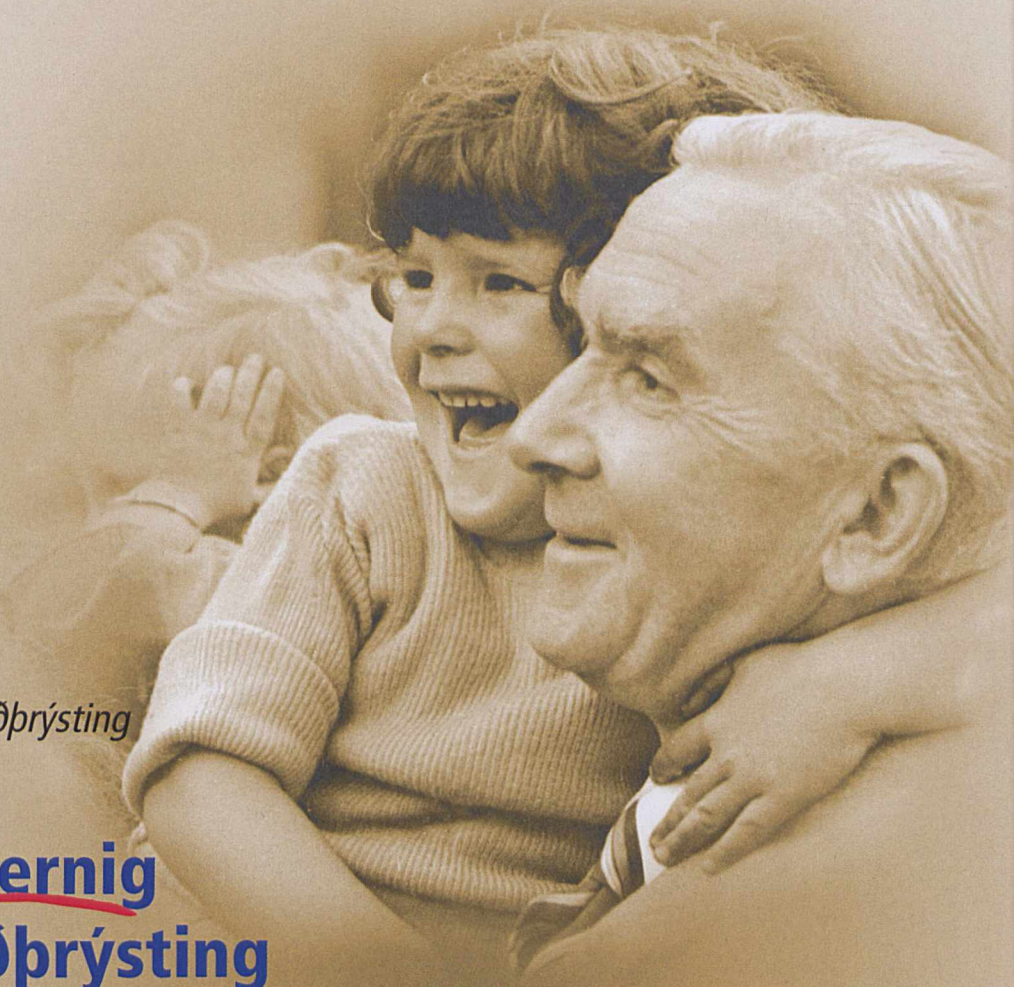
Aukin notkun geðdeyfðarlyfja hefur ekki haft áhrif á grófa mælikvarða lýðheilsu, svo sem innlagnir á geðdeildir, komur til geðlækna, fjölda öryrkja eða sjálfsvíg (3). En niðurstöður þessarar rannsóknar benda til að lyfin hafi komið í veg fyrir meira algengi geðraskana sem hugsanlega hefði orðið án þeirra, samanber fjölda þeirra sem sögðust hafa tekið lyf á árinu og höfðu engin einkenni samkvæmt skimprófinu. Þó að aukin notkun geðlyfja og annarra lyfja hafi ekki dregið úr algengi örorku (28, 29) hefur hún bætt líðan fjölda fólks og hjálpað því í daglegu lífi og til þátttöku í atvinnulífinu. Þó að lyfjanotkunin sé mikil er enn nokkur fjöldi með geðraskanir samkvæmt skimprófinu, sem ekki segist hafa tekið lyf á síðustu 12 mánuðum.

Af lýðheilsufræðilegum ástæðum er nauðsynlegt að gera endurteknar skimrannsóknir á slembiúrtaki fólks utan stofnana til að greina breytingar á algengi sjúkdóma, og áhrif lyfjanotkunar og annarar meðferðar á algenga og langvinna sjúkdóma, svo sem geðraskanir og stoðkerfisraskanir sem eru algengustu orsakir örorku (29).

Heimildir

1. Skýrsla (Report). Notkun geðdeyfðarlyfja og þunglyndisraskanir (Use of antidepressants and depressive disorders). Læknablaðið 1999; 85(Fylgirit 38).
2. Helgason T, Tómasson K, Zoëga T. Algengi og dreifing notkunar geðdeyfðar-. kvíða- og svefnlyfja. Læknablaðið 2003; 89:15-22.
3. Helgason T, Tómasson H, Zoëga T. Antidepressants and public health in Iceland. Time series analysis of national data. Brit J Psychiatry 2004; 184: 157-163.
4. NLN. Nordic Statistics on Medicines 1984-1986. Uppsala: Nordiska Läkemedelsnämnden; 1988.
5. Sigfússon E. Notkun lyfja á Íslandi 1992-2001. Reykjavík: Heilbrigðis- og tryggingamálaráðuneytið 2002. Nóvember 2002.
6. Ballenger J, Davidson R, Lecrubier Y, Nutt D, Godlberg D, Magruder K, et al. Consensus statement on the primary care management of depression from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. J Clin Psychiatry 1999; 60(Suppl 7): 54-61.
7. Jónsson FH, Ólafsson S. Lífsskoðun í nútímaþjóðfélögum. Reykjavík: Félagsvísindasstofnun Háskóla Íslands; 1991.
8. Halman L. The European Value Studies: A third wave. Tilburg: EVS, WORC, Tilburg University; 2001.
9. Hagstofan. Áfengisneysla 1980-2003. Hagtíðindi 2004; 2004.
10. Helgason T. Faraldsfræðilegar rannsóknir í geðlæknisfræði á Íslandi. Læknablaðið 1994; 80: 155-64.
11. Stefánsson J, Líndal E, Björnsson J, Guðmundsdóttir Á. Period prevalence rates of specific mental disorders in an Icelandic cohort. Soc Psychiatr Epidemiol 1994; 29: 119-25.
12. Helgason T. The prevalence of minor mental disorders and the prescribing of antidepressants and tranquillizers in Reykjavík in 1984. Psychiatria Fennica 1991; 22: 113-22.
13. Helgason T. Prevalence and incidence of mental disorders estimated by a health questionnaire and a psychiatric case register. Acta Psychiatr Scand 1978; 58: 256-66.
14. Brodman K, Erdman A, Wolff H. Cornell medical Index Health Questionnaire Manual. New York; 1956.
15. Helgason T, Björnsson J. Geðlyfjaávísanir utan sjúkrahúsa í Reykjavík í mars 1984. Læknablaðið 1989; 75: 293-302.
16. Goldberg D. Manual of the General Health Questionnaire. Windsor, Berks.: NFER-Nelson; 1978.
17. Kristjánsson J. Svar við fyrirspurn um notkun þunglyndislyfja. Í: Alþingi 128. löggjafarþing 2002-2003. Þskj. 927 – 222. mál.; 2003.
18. Goldberg D, Gater R, Sartorius N, Ustun T, Piccinelli M, Gureje O, et al. The validity of two versions of the GHQ in the WHO study of mental illness in general health care. Psychol Med 1997; 27: 191-7.
19. Stefánsson J, Kristjánsson I. Athugun á greinigarhæfni tveggja spurningalista notaðra við hóprannsóknir í geðlæknisfræði. Læknablaðið 1982; Fylgirit 13: 27-31.
20. Helgason T. Áfengisneysluvenjur og einkenni um misnotkun 1974 og 1984. Læknablaðið 1988; 74: 129-36.
21. Hagstofan. Laun, tekjur og neysla 1996: Í: Landshagir 1997. Reykjavík: Hagstofa Íslands; 1997.
22. Hagstofan. Laun, tekjur og neysla 2002: Í: Landshagir 2003. Reykjavík: Hagstofa Íslands; 2003.
23. Robins L, Locke B, Regier D. An overview of psychiatric disorders in America. In: Robnins L, Regier D, editors. Psychiatric Disorders in America. The Epidemiologic Catchment Area Study. New York: The Free Press; 1991. p. 328-66.
24. Kessler R, McGonagle K, Zhao S, Nelson C, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry 1994; 51: 8-19.
25. Singleton N, Bumpstead R, O'Brien M, Lee A, Meltzer H. Psychiatric morbidity among adults living in private households, 2000. Int Rev Psychiatr 2002; 15: 65-73.
26. Grímsson A, Ólafsson Ó. Lyfjanotkun í Reykjavík. Læknablaðið 1977; 63: 69-72.
27. Landlæknisembættið. Þjóð gegn þunglyndi. 2002, *www.landlaeknir.is*
28. Thorlacius S, Stefánsson S, Ólafsson S, Rafnsson V. Breytingar á algengi örorku á Ísland 1976-1996. Læknablaðið 2001; 87: 205-9.
29. Thorlacius S, Stefánsson S. Algengi örorku á Íslandi 1. desember 2002. Læknablaðið 2004; 90: 21-5.

MSD



Hjá sjúklingum með háan blóðþrýsting og þykknun í vinstri slegli...

Skiptir máli hvernig þú lækkar blóðþrýsting til að draga úr líkum á heilablóðfalli?

Já! Þú getur haft áhrif!

- **COZAAR® minkaði líkurnar á heilablóðfalli um 25% m.v. atenólól[1] (p=0,001) umfram sambærileg áhrif á lækkun blóðþrýstings**
- **COZAAR® lækkaði marktækt (p=0,021) líkurnar á samanlagðri tíðni dauðsfalla vegna sjúkdóma í hjarta- og æðakerfi, hjartadreps og heilablóðfalla m.v. atenólól[1]****

COZAAR®*
(LOSARTAN, MSD)

ÖRYGGI • ÁRANGUR • ÁNÆGJA

Cozaar er Skrásett vörumerki E.I.du PONT de Nemours and Company; Wilmington, Delaware, USA

**Ekki var marktækur munur á tíðni dauðsfalla vegna sjúkdóma í hjarta- og æðakerfi og hjartadreps (MI) mv. atenólól

Vinsamlega kynntu þér stytta samantekt á eiginleikum lyfs á síðu 593 áður en þú skrifar út lyfið

Maí 2004 05-2005-CZR-04-SCAN(IS)-001-J

Algengi gáttatifs og notkun warfaríns hjá sjúklingum með heiladrep eða blóðþurrðarkast í heila

Pétur Pétursson[1]
Í SÉRFRÆÐINÁMI Í LYFLÆKNINGUM OG HJARTASJÚKDÓMUM

Sigurlaug Sveinbjörnsdóttir[2,5]
SÉRFRÆÐINGUR Í TAUGASJÚKDÓMUM

Gísli Einarsson[3,5]
SÉRFRÆÐINGUR Í ORKU- OG ENDURHÆFINGARLÆKNINGUM

Guðmundur Þorgeirsson[1,5]
SÉRFRÆÐINGUR Í LYFLÆKNINGUM OG HJARTASJÚKDÓMUM

Páll Torfi Önundarson[1,5]
SÉRFRÆÐINGUR Í LYFLÆKNINGUM OG BLÓÐMEINAFRÆÐI

Davíð O. Arnar[1,4,5]
SÉRFRÆÐINGUR Í LYFLÆKNINGUM OG HJARTASJÚKDÓMUM

[1]Lyflækningadeild, [2]taugalækningadeild, [3]endurhæfingardeild og [4]bráðamóttaka, Landspítala Hringbraut, 101 Reykjavík, [5]Læknadeild Háskóla Íslands.

Fyrirspurnir og bréfaskipti: Davíð O. Arnar, bráðamóttöku, Landspítala Hringbraut, 101 Reykjavík. *davidar@landspitali.is*

Lykilorð: *gáttatif, heiladrep, skammvinn heilablóðþurrð, algengi, blóðþynning.*

Ágrip

Tilgangur: Gáttatif er algengasta viðvarandi hjartsláttartruflunin og getur haft afgerandi áhrif á lífsgæði. Heiladrep er einn alvarlegasti fylgikvilli gáttatifs og fjölmargar rannsóknir á síðasta áratug sýna að draga má úr tíðni þessa fylgikvilla með warfarín blóðþynningarmeðferð. Tilgangur þessarar rannsóknar var að kanna algengi gáttatifs hjá sjúklingum með heiladrep og skammvinnt blóðþurrðarkast í heila og hvernig staðið var að blóðþynningu hjá þeim sem höfðu áður þekkt gáttatif.

Efniviður og aðferðir: Upplýsinga var aflað á afturskyggnan hátt um alla sjúklinga sem komu á Landspítala vegna heiladreps eða skammvinnrar blóðþurrðar í heila á fjögurra ára tímabili (1997-2000). Þessar upplýsingar höfðu verið skráðar á framvirkan kerfisbundinn hátt í Heilablóðfallsskrá. Í þessari rannsókn var litið sérstaklega á gögn sjúklinga sem jafnframt voru greindir með gáttatif, ýmist áður eða í sjúkrahúslegunni eftir heilablóðfallið.

Niðurstöður: Á meðal 918 sjúklinga með heiladrep eða skammvinnna blóðþurrð í heila sem gögn voru til um reyndust 124 (13,5%) hafa þekkt gáttatif fyrir greiningu heilaáfallsins. Þrjátíu og fimm til viðbótar greindust með gáttatif í legunni og hjartsláttartruflun því til staðar hjá 159 (17%) þeirra sem greindust með heiladrep eða blóðþurrðarkast. Af þeim sem voru með þekkt gáttatif fyrir voru aðeins 27 (22%) á blóðþynningarmeðferð með warfaríni við greiningu heilaáfallsins og aðeins 16 af 27 (59%) höfðu INR gildi (International Normalized Ratio) yfir 2,0 við innlögn. Tuttugu og átta sjúklingar létust í legunni. Alls útskrifuðust 74 af 131 (56%) sjúklingi á warfarínmeðferð. Velflestir sjúklinganna höfðu að minnsta kosti einn viðbótaráhættuþátt fyrir blóðþurrðarsjúkdómi í heila auk gáttatifs.

Ályktun: Gáttatif er algengt meðal sjúklinga sem fá heiladrep eða skammvinna heilablóðþurrð en margir þeirra hafa aðra áhættuþætti heilablóðþurrðarsjúkdóms að auki. Erfitt er því að átta sig á beinu orsakasamhengi gáttatifs og heilaáfalls hjá stórum hluta þessara sjúklinga. Niðurstöður þessarar rannsóknar benda til þess að notkun warfaríns hafi verið ábótavant bæði fyrir og eftir heilablóðþurrð á rannsóknartímabilinu.

ENGLISH SUMMARY

Pétursson P, Sveinbjörnsdóttir S, Einarsson G, Þorgeirsson G, Önundarson PT, Arnar DO

Prevalence of atrial fibrillation and use of warfarin among patients with ischemic stroke

Læknablaðið 2004; 90: 561-65

Objective: Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained cardiac arrythmia and a significant cause of morbidity. Stroke and transient ischemic attack (TIA) are well known serious complications of AF. In the last decade, a number of studies have shown that the risk of stroke in patients with AF is reduced by anticoagulation therapy with warfarin. The aim of this study was to assess the prevalence of AF in patients with acute ischemic stroke or TIA and to look at the use of anticoagulation therapy in patients who either had a previously known AF or were diagnosed to have AF during hospitalisation for ischemic stroke or TIA.

Methods: Medical records of 918 patients admitted to Landspitali University Hospital in Iceland in 1997-2000 with the diagnosis of TIA or ischemic stroke were reviewed to detect a subgroup with AF. In addition to demographic data and cardiac function studies, information was collected about other possible coexisting stroke risk factors.

Results: A total of 159 patients (17%) had AF in 124 (78%) of whom the AF was previously known. In 35 patients AF was diagnosed during the hospitalisation.The majority of those patients also had at least one other risk factor for stroke. On admission, 27 patients (22%) of those with previously known AF were being treated with warfarin. In eleven (41%) the anticoagulation was subtherapeutic as the INR was found to be lower than 2,0. At discharge, 74 patients of those 131 (56%) who were alive were receiving warfarin anticoagulation.

Conclusion: The prevalence of AF in patients with TIA or ischemic stroke was somewhat high in this study. AF and other risk factors for stroke were found to commonly coexist. Despite the well documented effect of warfarin in such patients, this therapy was underused for both primary and secondary stroke prevention.

Key words: *atrial fibrillation, ischemic stroke, transient ischemic attack, anticoagulation.*

Correspondence: Davíð O. Arnar, *davidar@landspitali.is*

Inngangur

Gáttatif (atrial fibrillation) er algengasta viðvarandi hjartsláttartruflunin. Algengi gáttatifs eykst með aldri og er talið að þessi takttruflun hrjái allt að 4% allra sem komnir eru yfir sextugt og yfir 10% áttræðra (1, 2). Aukið umfang sjúkdómsins er því óhjákvæmilega fylgifiskur hækkandi meðalaldurs vestrænna þjóða. Aukin lifun sjúklinga með kransæðasjúkdóm og hjartabilun eiga trúlega verulegan þátt í þessari þróun.

Gáttatif getur valdið ýmsum einkennum, eins og mæði, úthaldsskerðingu og hjartsláttaróþægindum en heilaáfall er sennilega með alvarlegustu fylgikvillum þess. Með heilaáfalli er hér átt við bæði drep vegna blóðþurrðar og skammvinn blóðþurrðarköst í heila (transient ischemic attacks). Tengsl segareks hjá sjúklingum með gáttatif og heilaáfall eru þekkt og þeir sem hafa hjartalokusjúkdóm, sér í lagi míturlokuþrengsli í kjölfar gigtsóttar, eru í hvað mestri hættu. Hjá þessum hópi getur áhættan á heilaáfalli verið allt að sautjánföld (3). Auk lokusjúkdóma eru aldur yfir 65 ára, sykursýki, háþrýstingur, fyrri saga um heilaáfall, stækkuð vinstri gátt og skertur samdráttur í vinstri slegli áhættuþættir fyrir segareki hjá sjúklingum með gáttatif (3). Hjá þeim sem hafa gáttatif sem er ekki tengt lokusjúkdómi er áhættan aukin allt að fimm til tífalt miðað við þá sem eru í sínustakti eftir því hvaða áhættuþættir segareks eru til staðar. Hættan á heilaáfalli er sambærileg hjá sjúklingum með langvinnt gáttatif og gáttatif í köstum (paroxysmal atrial fibrillation) (3, 4)

Fjölmargar rannsóknir á undanförnum áratug hafa sýnt ávinning af því að meðhöndla sjúklinga með gáttatif og einhvern áhættuþátt fyrir segareki með warfaríni (5). Þannig minnkar warfarín þar sem stefnt er að INR gildi (International Normalized Ratio) milli 2,0 og 3,0 áhættuna á segareki um allt að 62%. Ýmislegt bendir þó til að slík meðferð sé vannýtt (6, 7).

Í nýlegri grein kom fram að um 17% þeirra sem greindust með heilaáfall í Olmstead sýslu í Minnesota í Bandaríkjunum höfði fyrri sögu um gáttatif (8). Þetta er hliðstætt gögnum frá Framingham rannsókninni þar sem 15% heilaáfallssjúklinga höfðu sögu um gáttatif (1). Í báðum tilfellum jókst hlutfall gáttatifs hjá heilaáfallsjúklingum með vaxandi aldri. Þetta er því ekki síst vá þeirra sem eldri eru.

Tilgangur þessarar rannsóknar var að kanna algengi gáttatifs hjá íslenskum sjúklingum með heilaáföll og hvernig var staðið að blóðþynningu hjá þeim sem höfðu þekkt gáttatif fyrir áfallið.

Efniviður og aðferðir

Gögnum fyrir þessa rannsókn var aflað á afturskyggnan hátt úr sjúkraskrám. Við leit að sjúklingum með heilablóðföll var stuðst við upplýsingar úr Heilablóðfallskrá. Sú skrá var unnin af Sigurlaugu Sveinbjörnsdóttur og samstarfsmönnum en þar er að finna upplýsingar um þá sjúklinga sem komu á Landspítala vegna heilablæðingar, heiladreps eða skammvinnrar blóðþurrðar í heila frá 1997. Í þessari rannsókn var gagnasöfnun takmörkuð við tímabilið 1. janúar 1997 til 31. desember 2000. Þeir sem höfðu heilablæðingu voru ekki teknir með í rannsóknina.

Gögn þeirra sjúklinga sem jafnframt höfðu greinst með gáttatif voru skoðuð sérstaklega. Kannað var hvort gáttatif hafði verið greint fyrir eða við tilkomu heilaáfalls, eða þá við rannsóknir á sjúklingum eftir heilaáfallið. Jafnframt var könnuð tilvist annarra áhættuþátta heilaáfalls, þá sérstaklega háþrýstings, sykursýki, blóðfituhækkunar (heildarkólesteról $\geq 6,5$) og reykinga. Þá voru kannaðir áhættuþættir segareks hjá sjúklingum með gáttatif.

Upplýsingar um notkun blóðþynningarlyfja (warfarín, magnýls) við komu á sjúkrahús og við útskrift voru skoðuð. INR gildi þeirra sjúklinga sem voru á warfaríni var kannað sérstaklega með tilliti til þess hvort blóðþynningin hafi verið fullnægjandi á þeim tíma þegar þeir fengu heilaáfallið.

Vísindasiðanefnd Landspítala og Persónuvernd veittu leyfi sitt fyrir framkvæmd þessarar rannsóknar.

Niðurstöður

Á rannsóknartímabilinu komu 918 sjúklingar á Landspítala með heilaáfall vegna blóðþurrðar eða með skammvinna blóðþurrð í heila (transient ischemic attack). Af þeim reyndust 159 (17%) hafa gáttatif sem var áður þekkt eða ýmist greindist við komu eða við nánari rannsókn á sjúklingunum. Þar af voru 87 (55%) karlar. Meðalaldur allra sem höfðu gáttatif var 76,5 ár og voru alls 142 (89%) sjúklinganna 65 ára eða eldri (tafla I).

Tafla I. *Aldursdreifing sjúklinga með gáttatif og heilaáfall.*

Aldur	Fjöldi (n=159)	%
< 65 ára	17	11
65-74 ára	49	31
> 74 ára	93	58

Hjá 124 af 159 (78%) eða hjá 14% af öllum hópnum var gáttatif þekkt fyrir komu á sjúkrahús en hjá 35 (22%) greindist gáttatifið við eða eftir komu, ýmist með hjartalínuriti eða við Holter síritun. Fjölmargir höfðu jafnframt aðra áhættuþætti heilablóðfalls, þannig hafði um helmingur sjúklinganna einnig háþrýsting og sömuleiðis um helmingur reykingasögu (tafla II). Tuttugu og átta (18%) sjúklingar létust í spítalalegunni.

Alls 155 sjúklingar (97,5%) höfðu að minnsta kosti einn annan áhættuþátt fyrir segareki í gáttatifi (tafla III). Ef litið var framhjá aldri yfir 65 ára höfðu

Tafla II. *Aðrir áhættuþættir heilablóðþurrðar hjá sjúklingum með gáttatif.*

Áhættuþættir	Fjöldi (n=159)	%
Háþrýstingur	80	50
Sykursýki	24	15
Reykingar	78	49
Blóðfituhækkun	18	11
Hálsslagæðaþrengsli	25/68	37

Tafla III. *Áhættuþættir fyrir segareki í gáttatifi hjá sjúklingum með gáttatif og heiladrep eða skammvinna blóðþurrð.*

Áhættuþættir	Fjöldi (n=159)	%
Áður heilablóðfall/TIA	57	36
Háþrýstingur	80	50
Sykursýki	24	15
Stækkuð vinstri gátt	32 af 78	41
Skertur samdráttur vinstri slegils	24 af 82	29

128 (80,5%) hið minnsta einn áhættuþátt fyrir heilablóðfalli. Einungis 2,5% sjúklinganna voru yngri en 65 ára og án annarra þekktra áhættuþátta fyrir segareki í gáttatifi.

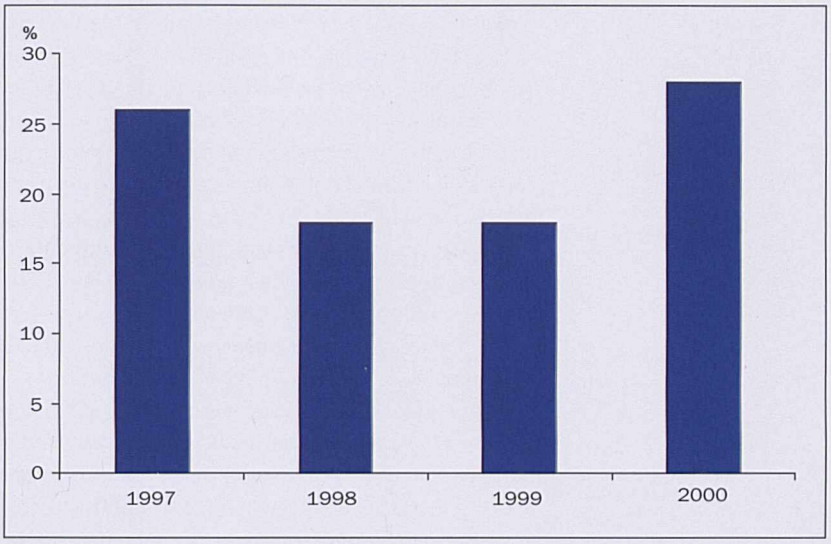
Við komu á sjúkrahús voru aðeins 27 sjúklingar af 159 (17%) á warfarínmeðferð en 70 (44%) voru að taka magnýl. Sjötíu og einn (45%) var hvorki á warfaríni né magnýli við komu. Af þeim 124 sem höfðu áður þekkt gáttatif voru 27 (22%) á warfaríni við komu á sjúkrahús en 47 sjúklingar (40%) voru hvorki á warfaríni né magnýli. Hlutfall sjúklinga með áður þekkt gáttatif sem voru á warfarínmeðferð fyrir heilablóðfall var svipað yfir þau fjögur ár sem rannsóknin náði til (mynd 1).

Alls 131 sjúklingur af þeim 159 sem voru með í rannsókninni útskrifaðist af sjúkrahúsinu. Af þeim útskrifuðust 74 af 131 (56%) á warfarínmeðferð, 51 af 131 (39%) með magnýl og 25 af 131 (19%) án blóðþynningarmeðferðar.

Þegar INR gildi þeirra sem voru á warfaríni voru skoðuð nánar kom í ljós að 11 (41%) þeirra höfðu verið undir viðmiðunarmörkum (INR $\geq$ 2,0) við komu á sjúkrahúsið með heilablóðfallið en þrír þeirra með INR milli 1,8 og 2,0. Aðeins einn sjúklingur var með INR yfir 3,0. Sextán sjúklingar (59%) af 27 sem voru á warfaríni voru með INR milli 2,0 og 3,0 um það leyti sem þeir fengu heilaáfall.

Umræða

Meginniðurstaða þessarar könnunar var þríþætt. Í fyrsta lagi er gáttatif til staðar hjá umtalsverðum fjölda sjúklinga með heiladrep og skammvinna blóðþurrð í heila. Í öðru lagi var notkun blóðþynningarlyfsins warfarín ábótavant hjá sjúklingum með þekkt gáttatif á rannsóknartímabilinu frá 1997 til 2000. Í þriðja lagi hafa sjúklingar með heilaáfall oft nokkra áhættuþætti fyrir segareki og því vandasamt að átta sig á orsakasamhenginu milli tilvistar gáttatifs og heilaáfalls hjá hverjum og einum sjúklingi.



Mynd 1. *Hlutfall gáttatifssjúklinga á blóðþynningarmeðferð.*

Niðurstöður okkar sýndu að gáttatif er til staðar hjá 17% sjúklinga hérlendis með heiladrep eða skammvinna blóðþurrð í heila þó takttruflunin hafi einungis verið þekkt hjá 14% við komu á sjúkrahúsið. Það er svipað hlutfall og sást í rannsókn á sjúklingum með heilablóðfall á Sjúkrahúsi Reykjavíkur en í þeirri rannsókn var hlutfall þeirra sem voru með þekkt gáttatif við greiningu heilablóðfalls 16% (8). Erlendar rannsóknir hafa sýnt að hlutfall áður þekkts gáttatifs hjá sjúklingum með heiladrep var milli 15 og 17% (1, 9). Í annarri erlendu rannsókninni var hlutfall heilablóðfalls um tvöfalt hærra hjá sjúklingum með gáttatif en hjá samanburðarhópi sem var sambærilegur hvað varðar aldur en án gáttatifs (9). Í sömu rannsókn var kannað algengi gáttatifs hjá sjúklingum með heiladrep á 30 ára tímabili og kom í ljós hlutfallsleg aukning á tíðni gáttatifs hjá öllum aldurshópum en þó sýnu mest hjá þeim sem elstir voru. Þessar niðurstöður benda því til að gáttatif sé mögulegur orsakavaldur heiladreps í allt að fimmtungi tilfella. Þetta er þeim mun athyglisverðara í ljósi þess að hægt er að draga verulega úr hættunni á segareki hjá þeim sem hafa gáttatif með blóðþynningarmeðferð.

Í dag er blóðþynning með warfaríni áhrifaríkasta vörnin gegn heilablóðföllum vegna segareks frá hjarta. Sem fyrr segir hefur í fjölda rannsókna verið sýnt fram á ávinning blóðþynningar með warfaríni hjá þeim gáttatifssjúklingum sem eru taldir í sérstakri hættu á að fá segarek. Kannanir hafa ennfremur sýnt að ávinningur af warfaríni er einnig til staðar hjá þeim sem ekki eru þátttakendur í stórum klínískum rannsóknum og því ekki undir jafn tíðu og öflugu eftirliti og þar tíðkast (10, 11). Ávinningur af magnýli er ekki nándar nærri eins mikill. Í leiðbeiningum evrópsku og amerísku hjartalæknasamtakanna um meðferð gáttatifs er skýrt kveðið á um að þeir sem hafa gáttatif og einn af áhættuþáttunum fyrir segareki eigi að vera á warfarínblóðþynningu ef ekki er frábending

fyrir lyfinu (12). Þessir áhættuþættir eru: aldur yfir 65 ára, fyrri saga um heilablóðfall eða skammvinna blóðþurrð í heila, sykursýki, háþrýstingur, hjartabilun og stækkun á vinstri gátt (3). Skiptar skoðanir eru um hvernig meðhöndla eigi þann hóp sjúklinga sem hefur gáttatif en engan af ofangreindum áhættuþáttum fyrir segareki. Flestir mæla með magnýli en ekki hefur þó verið sýnt fram á skýran ávinning af slíkri meðferð umfram enga meðferð hjá þessum sjúklingahópi. Í þessari rannsókn voru einungis 2,5% þeirra sem höfðu heiladrep eða brátt blóðþurrðarkast í heila og gáttatif án nokkurs áhættuþáttar fyrir segareki.

Niðurstöður rannsóknarinnar sýna að eingöngu 22% þeirra sem voru með þekkt gáttatif var á warfarínmeðferð við komu á sjúkrahús. Um 40% voru hvorki á warfaríni né magnýli og er það hliðstætt niðurstöðum nýlegrar evrópskrar rannsóknar (13). Þó svo að undanfarin ár hafi orðið vart við aðeins aukna notkun warfaríns hjá sjúklingum með gáttatif (14), er þetta greinilega ennþá verulega vannýttur meðferðarmöguleiki (15, 16). Til eru rannsóknir sem sýna að eingöngu um helmingur gáttatifssjúklinga fá viðeigandi blóðþynningarmeðferð með warfaríni þó að ábendingin sé til staðar (6, 7, 14, 17-19). Sérstaklega eru sjúklingar eldri en 75 ára vanmeðhöndlaðir, en það er sá sjúklingahópur sem hefur hvað mest gagn af meðferðinni (17). Líklegt er að gildar frábendingar fyrir warfarín meðferð hafi átt þátt í að einhverjir sjúklinganna í þessari rannsókn voru ekki settir á warfarín. Þó er hæpið að gildar frábendingar skýri nema lítinn hluta þessa ef tekið er mið af niðurstöðum fyrri rannsóknar hérlendis á notkun warfaríns hjá sjúklingum með gáttatif (6).

Það kemur jafnframt í ljós þegar þessar niðurstöður eru skoðaðar að einungis 59% þeirra sem voru á warfarín blóðþynningarmeðferð var með INR gildi yfir 2,0 þegar þeir fengu heiladrep eða skammvinna blóðþurrð í heila. Einungis einn af þeim var með INR >3,0. Þetta sýnir mikilvægi þess að INR gildi sé haldið innan markgildis. Hafa ber í huga að fram til ársins 2000 voru INR markgildi hjá sjúklingum með gáttatif án lokusjúkdóms á bilinu 1,8-2,8 hjá segavörnum Landspítalans og 70% allra voru innan þeirra marka. Nú liggja fyrir niðurstöður rannsóknar sem sýna að heilablóðföllum fækkar og afleiðingar þeirra verða minni ef INR er haldið milli 2,0 og 3,0 (20).

Alls 56% sjúklinganna útskrifaðist á warfarín. Svipaðar niðurstöður fengust í rannsókn Brass og félaga (53%) (21). Þetta lága hlutfall bendir til þess að warfarín sé einnig vannýtt meðferð til að fyrirbyggja annað heilaáfall. Það kann að vera að hluti þessara sjúklingar hafi verið það aldraðir eða veikir eftir heilaáfall að þeim hafi ekki verið treyst til að vera á warfaríni og getur það verið ein möguleg skýring á þessu lága hlutfalli meðhöndlaðra.

Mögulegar skýringar á takmarkaðri notkun warfaríns hjá þeim sem hafa gáttatif og áhættuþátt fyrir segareki gætu meðal annarra verið ótti lækna við mögulega fylgikvilla (þá fyrst og fremst blæðingar), fyrirhöfn sú sem fylgir eftirliti blóðþynningar og hugsanleg vanþekking á ábendingum og þá kannski sérstaklega ávinningi meðferðarinnar.

Aukin blæðingarhætta er vissulega fylgikvilli blóðþynningarmeðferðar. Samkvæmt samantekt á niðurstöðum úr fimm rannsóknum jókst tíðni alvarlegra blæðinga aðeins úr 1,0% í 1,3% á ársgrundvelli með warfarínmeðferð (3). Þessi væga aukning var ekki tölfræðilega marktæk en þess ber að geta að þessir sjúklingar voru undir óvenjugóðu eftirliti sem þátttakendur í stórum rannsóknum. Tíðni meiriháttar blæðinga hjá warfarín blóðþynntum á Landspítala hefur reynst vera 1 á hver 118 meðferðarár, sem er mjög ásættanlegt, og alvarlegar blæðingar komu fyrst og fremst fram þegar INR fór yfir 4,5 (22). Annar ókostur warfarínmeðferðar er hversu flókin hún getur verið og eru reglubundnar blóðmælingar á INR gildi grundvöllur vel heppnaðrar meðferðar. Þetta getur verið kostnaðarsamt og getur skapað óhagræði fyrir sjúklinga. Á næstu árum eru væntanleg á markaðinn ný blóðþynningarlyf, svokallaðir þrombínhemlar, sem munu að öllum líkindum einfalda framkvæmd blóðþynningarmeðferðar hjá gáttatifssjúklingum (23).

Það eru nokkrar takmarkanir á þessari rannsókn. Margir sjúklinganna höfðu jafnframt aðra áhættuþætti fyrir segareki. Þannig var um helmingur með háþrýsting og sömuleiðis tæplega helmingur með reykingasögu. Tilvist fleiri en eins áhættuþáttar hjá sjúklingi með heilaáfall gerir það að verkum að erfiðara er að átta sig á beinu orsakasamhengi gáttatifs og heilaáfallsins, sérstaklega í afturskyggnri rannsókn sem þessari. Þá var ekki samanburðarhópur. Niðurstöður annarrar rannsóknar sýna hins vegar að algengi gáttatifs er rétt tæplega helmingi lægra hjá samanburðarhópi úrtaks á svipuðum aldri sem ekki hefur sögu um heilaáfall (9). Ekki lágu fyrir upplýsingar um ómskoðun af hjarta nema hjá um helmingi sjúklinga. Þetta olli þannig ónákvæmni á mati algengis skerts samdráttar vinstri slegils og stækkaðrar vinstri gáttar. Samskonar ónákvæmni gætir við mat á algengi hálsslagæðaþrengsla þar sem upplýsingar um niðurstöður hálsæðaómunar fundust fyrir tæplega helming sjúklinganna. Ekki voru heldur til staðar blóðfitugildi hjá öllum sjúklingunum og veldur það trúlega vanmati á fjölda sjúklinga með blóðfituhækkun.

Í hnotskurn sýna niðurstöður okkar að hjá sjúklingum með heiladrep eða skammvinna blóðþurrð er gáttatif mögulegur orsakavaldur í tæplega fimmtungi tilfella. Jafnframt má fullyrða að notkun blóðþynningar til að draga úr hættu á heilaáföllum hjá sjúklingum með gáttatif hafi verið ábótavant á rannsóknartímabilinu. Þessar niðurstöður eru í samræmi við niðurstöður annarra nýlegra rannsókna á Vesturlöndum. Brýn þörf virðist vera á því að kynna læknum betur ábendingar og ávinningar af blóð-

þynningarmeðferð hjá gáttatifssjúklingum. Þannig er líklegt að hægt sé að draga úr algengi heiladreps og skammvinnrar blóðþurrðar í heila sem er veruleg heilsuvá hjá eldra fólki.

Þakkir

Vísindasjóður Landspítala veitti styrk til þessa verkefnis. Ekki var um neina hagsmuni að tefla fyrir höfunda.

Heimildir

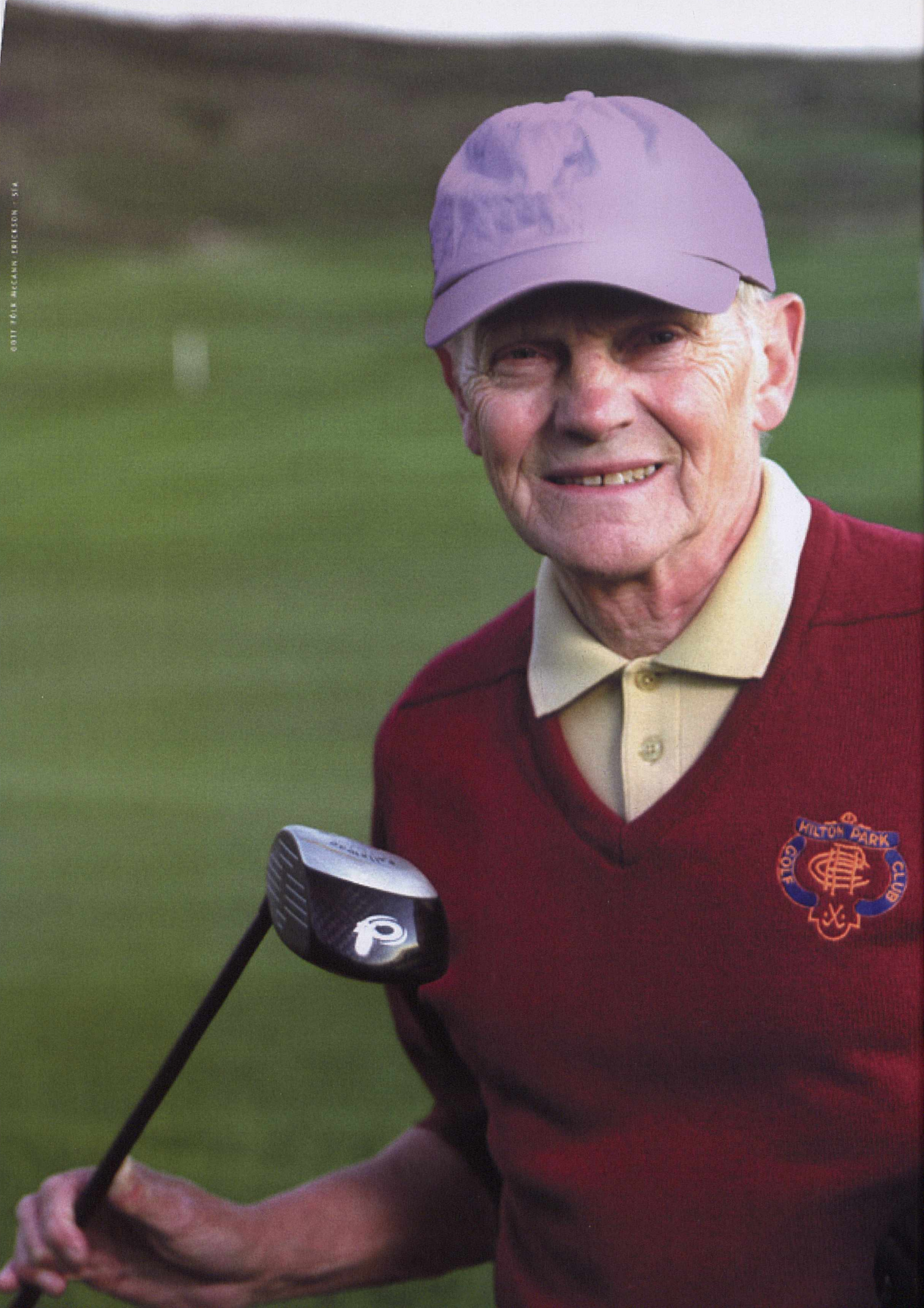
1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial Fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. Arch Intern Med 1987; 147: 1561-4.
2. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: Incidence, risk factors and prognosis in the Manitoba Follow-up Study. Am J Med 1995; 98: 476-84.
3. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. Arch Intern Med 1994; 154: 1449-57.
4. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, Anulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke prevention in atrial fibrillation investigators. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 183-7.
5. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. Ann Int Med 1999; 131: 492-501.
6. Guðmundsdóttir IJ, Helgason KO, Sigurðsson EL, Arnar DO. Notkun blóðþynningarlyfja hjá sjúklingum með gáttatif á Íslandi. Læknablaðið 2002; 88: 299-303.
7. Stafford RS, Singer DE. Recent national patterns of warfarin use in atrial fibrillation. Circulation 1998; 97: 1231-3.
8. Elíasson JH, Valdimarson EM, Jakobsson F. Dánarhlutfall heilablóðfallssjúklinga á Sjúkrahúsi Reykjavíkur á árunum 1996-1997. Læknablaðið 1999; 85: 517-25.
9. Tsang TSM, Perry GW, Barnes ME, O´Fallon WM, Bailey KR, Wiebers DO, et al. The prevalence of atrial fibrillation in incident stroke cases and matched population controls in Rochester, Minnesota. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 93-100.
10. Kalra L, Yu G, Perez I, Lakhani A, Donaldson N. Prospective cohort study to determine if trial efficacy of anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation translates into clinical effectiveness. BMJ 2000; 320: 1236-9.
11. Caro JJ, Flegel KM, Orejuela ME, Kelley HE, Speckman JL, Migliaccio-Walle K. Anticoagulation prophylaxis against stroke in atrial fibrillation: effectiveness in actual practice. Can Med Assn J 1999; 161: 493-7.
12. Fuster V, Ryden L. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Eur Heart J 2001; 22: 1852-1923.
13. Deplanque D, Corea F, Arquizan C, Parnetti L, Mas JL, Gallai V, et al. Stroke and atrial fibrillation: is stroke prevention treatment appropriate beforehand? The SAFE I Study Investigators. Heart 1999; 82: 563-69.
14. Go AS, Hylek EM, Borowsky LH, Phillips KA, Selby JV, Singer DE. Warfarin Use among Ambulatory Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: The Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. Ann Intern Med 1999; 131: 927-34.
15. Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK, McAlister FA, Tsuyuki RT. Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? Arch Intern Med 2000; 160: 41-6.
16. Sudlow M, Thomson R, Thwaites B, Rodgers H, Kenny RA. Prevalence of atrial fibrillation and eligibility for anticoagulants in the community. Lancet 1998; 352: 1167-71.
17. Perez I, Melbourn A, Kalra L. Use of antithrombotic measures for stroke prevention in atrial fibrillation. Heart 1999; 82: 570-4.
18. Munschauer FE, Priore RL, Hens M, Castilone A. Thromboembolism prophylaxis in chronic atrial fibrillation: practice patterns in community and tertiary-care hospitals. Stroke 1997; 28: 72-6.
19. Sudlow M, Rodgers H, Kenny RA, Thomson R. Population based study of use of anticoagulants among patients with atrial fibrillation in the community. BMJ 1997; 314: 1529-30.
20. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. N Eng J Med 2003; 349: 1019-26.
21. Brass LM, Krumholz HM, Scinto JD, Mathur D, Radford M. Warfarin use following ischemic stroke among Medicare patients with atrial fibrillation. Arch Intern Med 1998; 158: 2093-100.
22. Haraldsson HM, Önundarson PT, Einarsdóttir KA, Guðmundsdóttir DR, Pétursson MK, Pálsson K, et al. Performance of prothrombin-proconvertin time as a monitoring test of oral anticoagulation therapy. Am J Clin Path 1997; 107: 672-80.
23. Sportif III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. Lancet 2003; 362: 1691-8.

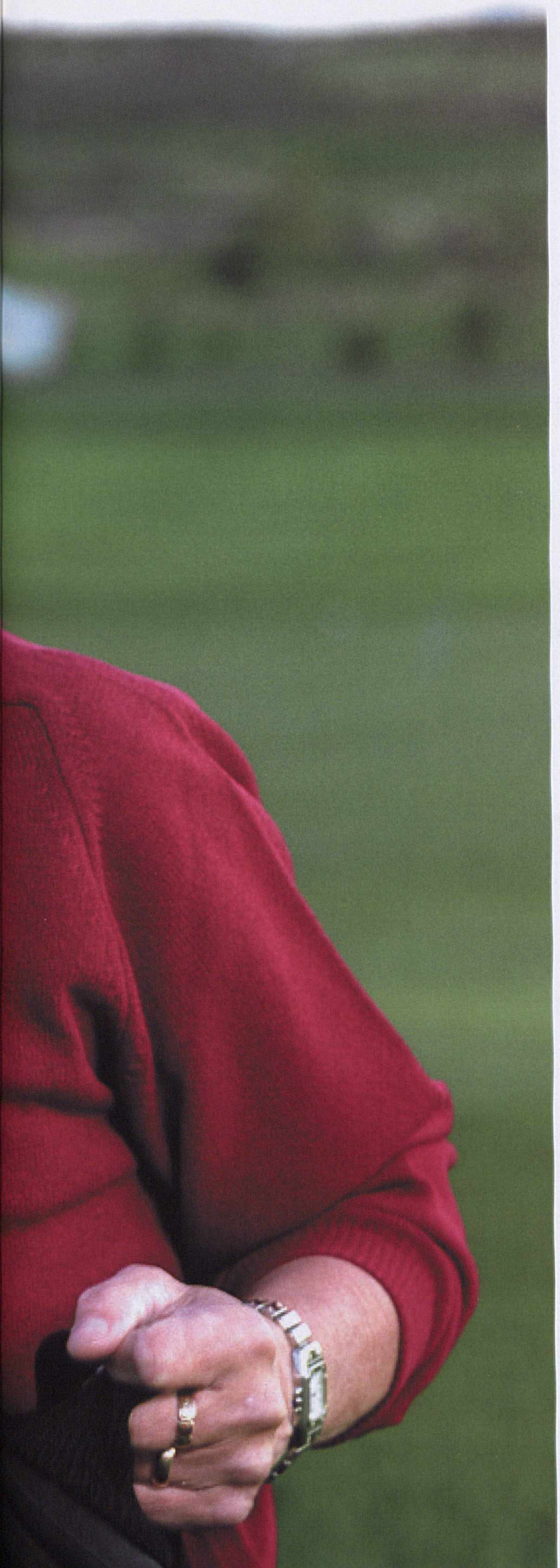
Sérlyfjatexti Seretide

Seretide Diskus
GlaxoSmithKline, R 03 AK 06 **R,B**
Innúðaduft (duft í afmældum skömmtum til innúðunar með Diskus-tæki).
Hver afmældur skammtur inniheldur: 50 míkróg af salmeteróli (sem salmeterólxínafóat) og 100, 250 eða 500 míkróg af flútíkasónprópíónati. **Ábendingar Astmi:** Seretide Diskus er ætlað til samfelldrar meðferðar gegn astma, þar sem samsett meðferð (langverkandi berkjuvíkkandi lyfs og barkstera til innöndunar) á við: - þegar ekki næst nægileg stjórn á sjúkdómnum með notkun barkstera til innöndunar og stuttverkandi berkjuvíkkandi (beta-2-örvandi) lyfja. Eða - þegar viðunandi stjórn á sjúkdómnum næst með notkun barkstera til innöndunar og langverkandi berkjuvíkkandi (beta-2-örvandi) lyfja Athugið: Seretide Diskus 50/100 míkróg styrkleikinn hæfir hvorki fullorðnum sjúklingum né börnum með slæman astma. **Langvinn lungnateppa** Seretide Diskus er ætlað til meðferðar á einkennum hjá sjúklingum með alvarlega langvinna lungnateppu (FEV_1 < 50% af áætluðu eðlilegu gildi) sem hafa umtalsverð einkenni þrátt fyrir reglulega meðferð með berkjuvíkkandi lyfjum og sögu um endurtekna versnun. **Skammtar og lyfjagjöf** Seretide Diskus er eingöngu ætlað til innöndunar. Gera þarf sjúklingum ljóst að Seretide Diskus verður að nota daglega til að ná hámarks árangri, jafnvel þótt einkenni séu ekki til staðar. Sjúklingar ættu að fá þann styrkleika af Seretide Diskus sem inniheldur viðeigandi skammt af flútíkasónprópíónati m.t.t. sjúkdómsástands. Ef sjúklingur þarf á skömmtum að halda sem liggja utan ráðlagðra skammtastærða, ætti að ávísa viðeigandi skömmtum af berkjuvíkkandi lyfi og/eða barkstera. Ráðlagðir skammtar: **Astmi** Fullorðnir og unglingar 12 ára og eldri: Einn skammtur með 50 míkróg salmeteról og 100 míkróg flútíkasónprópíónat, tvisvar sinnum á dag. Eða Einn skammtur með 50 míkróg salmeteról og 250 míkróg flútíkasónprópíónat, tvisvar sinnum á dag. Eða Einn skammtur með 50 míkróg salmeteról og 500 míkróg flútíkasónprópíónat, tvisvar sinnum á dag. Börn 4 ára og eldri: Einn skammtur með 50 míkróg salmeteról og 100 míkróg flútíkasónprópíónat, tvisvar sinnum á dag. Upplýsingar fyrir varðandi notkun Seretide Diskus hjá börnum yngri en 4 ára, liggja ekki fyrir. **Langvinn lungnateppa** Fullorðnir: Einn skammtur með 50 míkróg salmeteról og 500 míkróg flútíkasónprópíónat, tvisvar sinnum á dag. Sérstakir sjúklingahópar: Ekki þarf að breyta skömmtum hjá öldruðum eða sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Það liggja ekki fyrir upplýsingar um notkun Seretide Diskus hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Notkun Diskus-tækisins: Tækið er opnað og hlaðið með þar til gerðri sveif. Munnstykkið er síðan sett í munninn og það umlukið með vörunum. Þá er hægt að anda skammtinum að sér og síðan er tækinu lokað. **Frábendingar** Seretide Diskus er ekki ætlað sjúklingum með ofnæmi fyrir virku efnunum eða hjálparefninu. **Varnaðarorð og varúðarreglur** Meðferð á astma og lanvinnri lungnateppu ætti venjulega að fylgja áfangaáætlun og svörun sjúklings ætti að meta út frá klínískum einkennum og lungnaprófum. Seretide Diskus er ekki ætlað til meðhöndlunar á bráðum astmaeinkennum. Í slíkum tilfellum ætti að nota stuttverkandi berkjuvíkkandi lyf (t.d. salbútamól) sem sjúklingar ættu ávalt að hafa við höndina. Stöðvun meðferðar hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu getur einnig fylgt versnun einkenna og hún ætti að vera undir eftirliti. **Milliverkanir:** Vegna þess hve lítil þéttni lyfjanna er í blóðvökva eftir innandaða skammta eru líkurnar á klínískt mikilvægum milliverkunum ekki miklar. Gæta þarf varúðar þegar samtímis eru gefnir þekktir, öflugir CYP3A4-hemlar (t.d. ketókónazól, ritónavír) þar sem þéttni flútíkasónprópíónats getur hugsanlega aukist. Aukin þéttni við langvarandi notkun lyfjanna getur leitt til aukinnar bælingar á starfsemi nýrnahettna. Greint hefur verið frá nokkrum tilfellum slíkra milliverkana sem höfðu klíníska þýðingu (sjá 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun). Forðast ber notkun beði sérhæfðra og ósérhæfðra betablokka nema þörfin fyrir þá sé mjög brýn. **Meðganga og brjóstagjöf:** Notkun Seretide Diskus á meðgöngu og hjá konum með barn á brjósti ætti einungis að íhuga þegar væntanlegur ávinningur fyrir móður er meiri en hugsanleg áhætta fyrir fóstur eða barn. Það er takmörkuð reynsla af notkun á salmeterólxínafóati og flútíkasónprópíónati á meðgöngu og við brjóstagjöf hjá konum. Við meðferð hjá þunguðum konum ætti að nota lægsta skammt af flútíkasónprópíónati sem nægir til að halda astmaeinkennum í skefjum. **Aukaverkanir:** Þar sem Seretide Diskus inniheldur salmeteról og flútíkasónprópíónat má búast við aukaverkunum af sömu gerð og vægi og af hvoru lyfinu fyrir sig. Ekki eru nein tilfelli frekari aukaverkana þegar lyfin eru gefin samtímis. Eins og hjá öðrum innöndunarlyfjum getur óvæntur berkjusamdráttur átt sér stað. Eftirfarandi aukaverkanir hafa verið tengdar notkun salmeteróls eða flútíkasónprópíónats: Salmeteról: Lyfjafræðilegar aukaverkanir beta-2 örvandi efna, svo sem skjálfti, hjartsláttaróno t og höfuðverkur hafa komið fram, en hafa yfirleitt verið tímabundnar og minnkað við reglubundna meðferð. Hjartsláttartruflanir (þ.m.t. gáttatitringur (atrial fibrillation), ofanslegilshraðsláttur (supraventricular tachycardia) og aukaslög (extrasystols) geta komið fram hjá sumum sjúklingum. Greint hefur verið frá liðverkjum, vöðaverkjum, vöðvakrömpum, ertingu í koki og ofnæmisviðbrögðum, þ.m.t. útbrotum, bjúg og ofsabjúg (angioedema). Flútíkasónprópíónat: Hæsi og sveppasýking í munni og hálsi geta komið fram hjá sumum sjúklingum. Hægt er að draga úr bæði hæsi og tíðni sveppasýkinga með því að skola munninn með vatni, eftir notkun lyfsins. Einkenni sveppasýkingar er hægt að meðhöndla með staðbundinni sveppalyfjameðferð, samtímis notkun á Seretide Diskus. Greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum í húð. Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilfellum bjúgs í andliti og koki. Hugsanlegar almennar aukaverkanir eru m.a. bæling á nýrnahettustarfsemi, seinkun á vexti hjá börnum og unglingum, beinþynning, drer í auga og gláka (sjá 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun). Klínískar rannsóknir á Seretide Diskus: Eftirfarandi aukaverkanir reyndust algengar (>1/100 og <1/10): Hæsi/raddtruflun, erting í hálsi, höfuðverkur, sveppasýking í munni og hálsi og hjartsláttaróno t. **Pakkningar og verð:** Diskus – tæki. Innúðaduft 50 míkróg + 100 míkróg/skammt: 60 skammtar x 1, 60 skammtar x 3. Innúðaduft 50 míkróg + 250 míkrógramm: 60 skammtar x 1, 60 skammtar x 3. Innúðaduft 50 míkróg + 500 míkróg/skammt: 60 skammtar x 1, 60 skammtar x 3. Seretide 50/100: 6.019 krónur, Seretide 50/250: 7.637 krónur, Seretide 50/500: 10.305 krónur.

Tilvitnanir: 1) DA Mahler et al., Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 1084-1091. 2) J Vestbo et al. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: A89. 3) PMA Calverley, R Pauwels, J Vestbo, P. Jones, N Pride, A Gulsvik, J Anderson, Lancet 2003; 361: 449-456.

Dagsetning 09/03


HILTON PARK
GOLF CLUB



Virkt gegn LLT

Seretide verkar vel í meðferð við langvinnri lungnateppu (LLT):

- Betri lungnastarfsemi eftir 1 dag[1]
- Minni einkenni eftir 1 viku[2]
- Meiri lífsgæði eftir 2 mánuði[3]

Til að ná árangri í meðferð við langvinnri lungnateppu þurfa reykleysi, hreyfing og áhrifarík lyfjameðferð að spila saman.



Betra líf – í dag og á morgun

Sérlyfjatexti á bls. 565

gsk GlaxoSmithKline

Nefnd Jónínu Bjartmarz



Sigurbjörn Sveinsson

Höfundur er formaður LÍ.

Í pistlunum **Af sjónarhóli stjórnar** birta stjórnarmenn LÍ sínar eigin skoðanir en ekki félagsins.

Að undanförnu hefur spurningum um verkaskiptingu í heilbrigðiskerfinu og viðbrögð þess við aðhaldi í ríkisfjármálum gjarnan verið svarað með vísan til væntanlegra tillagna ráðherraskipaðrar nefndar undir forystu Jónínu Bjartmarz er fjallar um þetta efni. Formaður nefndarinnar hefur nú lýst því yfir að nefndin geti ekki skilað áliti á tilsettum tíma og dregst starf nefndarinnar fram á haust að minnsta kosti. Undirritaður var skipaður í nefndina á sínum tíma án tilnefningar en augljóslega vegna formennsku í LÍ.

Í kjölfar þess ákvað stjórn LÍ að skipa nefnd lækna til að taka þátt í þessu verkefni með undirrituðum og fékk tilnefningar um nefndarmenn frá Læknafélagi Reykjavíkur, Félagi íslenskra heimilislækna, Læknaráði LSH og Læknaráði FSA. Sigurður Guðmundsson landlæknir var skipaður formaður nefndarinnar án tilnefningar. Í kjölfar þeirrar vinnu sem læknar lögðu fram síðastliðinn vetur lagði undirritaður fram tillögur sínar fyrir nefnd JB 30. apríl. Fjalla þær fyrst og fremst um hvaða aðferðum á að beita við verkaskipti í heilbrigðiskerfinu, um eðlilega þróun án miðstýringar frá degi til dags, um farvegu fjármagnsins og um afl faglegra sjónarmiða í dreifingu verkefnanna.

Nú verður því ekki með sanngirni haldið fram, að skortur á hugmyndafræðilegri vinnu eða markvissum tillögum um niðurstöður tefji verklok nefndar Jónínu Bjartmarz. Tillögur lækna gefa að sínu leyti tilefni til málefnalegrar umræðu og að afstaða sé til þeirra tekin. Ég vil gera í örstuttu máli grein fyrir leiðarstefjum og nýmælum.

Tillögur LÍ snúast um;

- almennar leikreglur fyrir alla í heilbrigðiskerfinu, heilbrigðisstarfsmenn, sjúklinga og pólitíkusa (fjárveitendur),
- að gæta jafnræðis jafnt fyrir sjúklinga og heilbrigðisstarfsmenn,
- að nýta hugmyndir um samkeppnisumhverfi til hagræðingar og bættrar þjónustu,
- að faglegra sjónarmiða sé gætt um veitingu þjónustu og komi þau á undan fjárhagslegum sjónarmiðum, það er hvar rétt sé að hægt að gera hlutina frá faglegum sjónarhóli,
- að sá sem fjármagnar þjónustuna eigi val um hvar hún sé veitt og að gefnu því, að sá sem borgar vilji að þjónustan sé veitt við kostnaðarminnstu kringumstæðurnar,
- að fullnægðum faglegum kröfum ráði sjónarmið hagkvæmni og hagræðingar mestu um þróun heilbrigðiskerfisins og hvar það leitar jafnvægis.

Nýmæli eru þau helst;

- að greina á milli kaupenda og seljenda heilbrigðisþjónustu með uppskiptingu heilbrigðis- og tryggingaráðuneytisins,
- að ekki séu unnin læknisverk á tilteknum stöðum nema að mættum faglegum kröfum landlæknis, sem byggja m.a. á magni læknisverka,
- að greiðslur fyrir verk fjármagni heilbrigðiskerfið eins og kostur er,
- að jafnræðis verði gætt milli ríkisreksturs og einkareksturs og á milli sjúkrastofnana og einkarekinna læknastofa,
- að jafnræðis verði gætt í gjaldtöku á milli sjúklinga, sem njóta þjónustu innan spítala annars vegar og utan þeirra hins vegar.

Undirritaður hefur verið gagnrýndur fyrir, að frá honum komi tillögur, sem greiða fyrir dagdeilda- og göngudeildastarfsemi sjúkrahúsa. Sé það í trássi við markaða stefni aðalfunda LÍ í 15 til 25 ár.

Þó ég hafi verið þekktur af öðru en að draga taum opinbers reksturs gagnvart einkarekstri duga þau rök ein ekki til að hrinda þessari gagnrýni, heldur vegur hitt þyngra, að vaxandi fjöldi lækna hefur af ýmsum ástæðum kosið að vina eingöngu á sjúkrahúsum. Þessir læknar búa yfir þekkingu, sem sjúklingar utan sjúkrahúsa geta nýtt sér og læknarnir eru tilbúnir til að leggja fram í þeirra þágu. Það er umhugsunarefni að hve miklu leyti Læknafélag Íslands getur beitt sér fyrir takmörkunum á alnbogarými þessara lækna til að stunda sérsvið sín, ef þeim er skapað svigrúm til.

Þá er hitt ekki síður mikilvægara, að í vörnum sínum fyrir einkarekstri lækna, hefur LÍ hvað eftir annað vitnað til jafnræðiskröfu og samkeppnissjónarmiða. Í umsögn læknafélaganna, frá 12. nóvember 2001, um frumvarp til breytinga á lögum um almannatryggingar, var undirtónninn sá að sjálfstæður stofurekstur síðustu ára hafi byggst á jafnræði og jafnri samkeppnisstöðu í þeirri trú að reksturinn væri hagkvæmur fyrir þjóðfélagið. Meðal annars sagði í umræddri umsögn: „Hvað snertir þá ályktun ráðuneytisins að þessi breyting muni auka hagkvæmni skal á það bent, að ekki liggur ennþá fyrir kostnaðargreining á starfsemi spítalans, sem unnt væri að leggja til grundvallar í samningsgerð um ferliverk. Vitað er að ýmis ferliverkastarfsemi, sem unnin er á spítalanum, íþyngir fjárhagslegum rekstri hans. Starfsemi sjálfstætt starfandi lækna er kostnaðargreind að fullu og hefur skilað þolanlegri afkomu í flestum tilfellum þó svo að læknar greiði að jafnaði lægra aðstöðugjald í eigin stofum en þeim stendur til boða á spítalanum. Það er því mat læknafélaganna

að tilfærsla af þessu tagi myndi leiða til enn meiri kostnaðar í heilbrigðiskerfinu. ... Það sjónarmið er ekki raunhæft, að nauðsynlegt sé að færa tiltekna starfsemi inná sjúkrahúsin til að tryggja gæði. Þróun heilbrigðisþjónustu utan spítala er í samræmi við faglega þróun í læknisfræði og því er mögulegt í stöðugt vaxandi mæli að framkvæma vandasama læknismeðferð án þess að til innlagnar sjúklings þurfi að koma. Fagleg rök eiga að ráða því, hvar aðgerðir eru gerðar. Eðlilegt er að læknar beri þá ábyrgð áfram og óskynsamlegt að ráðherra fari með slíkt vald."

Ennfremur sagði í tilvitnaðri umsögn: „Læknafélögin telja að nauðsyn beri til að eftirfarandi ákvæði verði bætt inn í frumvarpið: „*Við mat á hagkvæmni þjónustu skal þess gætt, að tryggt sé að tekið sé tillit til alls þess kostnaðar sem til fellur vegna verka sem unnin eru á ríkisstofnunum.*" Vísast hér m.a. til ... umfjöllunar um nauðsyn aðskilnaðar á milli hlutverks ríkisins, sem kaupanda þjónustu annars vegar og veitanda þjónustu hins vegar. Tilgangur þess að slíkt ákvæði kæmi inn í lögin, er að tryggja jafnræði viðsemjenda nefndarinnar. Í greinargerð ber að fjalla nánar um þann tilgang og jafnframt vísa til þeirra lagasjónarmiða, sem 14. gr. samkeppnislaga nr. 8/1993 um fjárhagslegan aðskilnað byggir á, en þar segir: „*Þegar um er að ræða opinbert fyrirtæki eða fyrirtæki sem starfar að einhverju leyti í skjóli opinbers einkaleyfis eða verndar er samkeppnisráði heimilt að mæla fyrir um fjárhagslegan aðskilnað, annars vegar á milli þess hluta rekstrar fyrirtækisins sem nýtur einkaleyfis eða verndar og hins vegar þess hluta rekstrar sem er í frjálsri samkeppni við aðra aðila. Skal þess gætt að samkeppnisrekstur sé ekki niðurgreiddur af einkaleyfis- eða verndaðri starfsemi.*""

Málflutningur læknafélaganna hefur því snúist um að jafnræðis og sanngirni sé gætt og að aðilar séu jafnsettir í samkeppnislegu tilliti þegar kemur að rekstri sem er í frjálsri samkeppni við aðra aðila. Til að læknafélögin haldi trúverðugleika sínum verða þau að vera sjálfum sér samkvæm og viðurkenna að jafnræðiskrafan gildi í báðar áttir.

Sumarlokun á skrifstofu læknafélaganna

Lokað frá 26. júlí til 9. ágúst
vegna sumarleyfa starfsfólks.

Viljum eyða allri tortryggni

– Rætt við Jóhannes M. Gunnarsson framkvæmdastjóra lækninga á Landspítala um nýjar samskiptareglur starfsfólks við lyfjakynna og fleiri

Þröstur Haraldsson

TÖLUVERÐAR umræður hafa orðið á síðustu vikum og mánuðum um samskipti lækna og lyfjafyrirtækja. Nú hafa þær ásamt öðru orðið til þess að á Landspítala hafa verið settar reglur um kynningar fyrirtækja inni á spítalanum, annars vegar á lyfjum og hins vegar á tækjum, rekstrarvörum og þjónustu. Reglurnar ná raunar einnig yfir samskipti starfsfólks spítalans við kynna þótt þau fari fram utan sjúkrahússins, til dæmis í utanlandsferðum sem starfsmönnum kann að verða boðið í.

Læknablaðið leitaði til Jóhannesar M. Gunnarssonar framkvæmdastjóra lækninga á Landspítalanum og spurði hverju sætti að spítalinn setti þessar reglur.

„Það er öllum til góðs að þessi samskipti séu opin og allt uppi á borðinu hvað þau varðar," sagði Jóhannes. „Læknafélag Íslands og Samtök verslunar og þjónustu hafa komið sér saman um samskiptareglur lækna og lyfjafyrirtækja og þessar reglur eru samdar með hliðsjón af þeim. Sjúkrahúsið er hins vegar ekki aðili að þeim samningi svo við töldum eðlilegt að það setti sér sínar eigin reglur.

Það er öllum ljóst að starfsfólk spítalans á mikil samskipti við framleiðendur lyfja og tækja og seljendur þjónustu. Þessi samskipti eru nauðsynleg en þau hafa verið tortryggð. Þess vegna er eðlilegt að um þau gildi skýrar reglur, meðal annars til þess að þau trufli ekki dagleg störf á spítalanum. Sannast sagna hafa samskipti starfsfólks við kynna verið gagnrýnd og við viljum ekki að fólk hafi ástæðu til að tortryggja þau. Langflestir starfsmenn og kynnar eru strangheiðarlegir í störfum sínum og vilja hafa þau í föstum skorðum. En vissulega eru dæmi um frávik frá því."

Tvenns konar gagnrýni

– Hvernig hefur starfsfólk tekið þessum reglum?

„Yfirleitt mjög vel en eins og við mátti búast hafa heyrst gagnrýnisraddir. Það er aðallega tvennt sem hefur sætt gagnrýni. Annars vegar er það ákvæði um að um allar kynningar skuli hafa samráð við yfirlækni þjónustudeildar lyfja eða sviðsstjóra á innkaupa- og vörustjórnunarsviði eftir atvikum. Þetta þykir sumum of stíft en því er til að svara að við gerum ráð fyrir því að aðilar komi sér saman um almennar reglur um fyrirkomulag kynninga. Þegar þær línur hafa verið lagðar er aðeins nauðsynlegt að tilkynna viðkomandi yfirmanni um heimsókn eða kynningu.

Hins vegar er gagnrýni sem gengur í þveröfuga átt því læknaráði spítalans finnst við of frjálslegir hvað

Reglur um lyfjakynningar á Landspítala og samskipti lyfjakynna og starfsmanna spítalans

1. Allar kynningar skulu vera hlutlægar, nákvæmar, sannar og í samræmi við lög og almennt siðferði. Jafnframt skulu þær vera í samræmi við ákvæði reglugerðar nr. 328/1995 um lyfjaauglýsingar með áorðnum breytingum skv. reglugerð nr. 95/2001 og breytingum er síðar kunna að taka gildi.
2. Lyfjakynnir skal hafa samráð við yfirlækni þjónustudeildar lyfja á lyfjasviði spítalans, um hvernig almennt skuli staðið að lyfjakynningum.
3. Áður en lyfjakynning er haldin á LSH skal aflað heimildar yfirlæknis á viðkomandi starfseiningu. Skal kynningin fara fram í samræmi við dagskrá og stað er faglegur yfirmaður og kynnir hafa komið sér saman um. Kynning og önnur sölustarfsemi er óheimil í húsnæði sem ætlað er sjúklingum og/eða þar sem meðferð þeirra fer fram.
4. Áður en kynning er haldin skal kynnir afhenda, í móttöku á fyrstu hæð á Eiríksgötu 5, eða hjá vaktmönnum á 1. hæð í Fossvogi, tilkynningu um fyrirhugaða kynningu, hvað kynna skal, hvaða starfsmönnum eða hópum er boðið, staðsetningu og tímasetningu og nafn yfirlæknis sem haft hefur verið samráð við. Skal kynni þá afhent merki þar sem skráður er áætlaður tími fyrir kynninguna. Skal kynnir staðfesta móttöku merkisins skriflega og þá jafnframt undirrita yfirlýsingu þar sem hann skuldbindur sig til að gæta þagmælsku varðandi allar persónuupplýsingar er hann kann að verða áskynja í starfi sínu innan stofnunarinnar. Kynnir skal bera merkið á sjáanlegan máta meðan hann dvelur á stofnuninni vegna starfa sinna og skila því þegar að kynningu lokinni. Í móttöku á Eiríksgötu 5 og hjá vaktmönnum 1. hæð í Fossvogi skal halda skrá yfir kynningar og hvenær merki er afhent og því skilað.
5. Í starfi sínu innan LSH skulu lyfjakynnar ætíð bera merki þar sem fram kemur nafn þeirra og vinnuveitanda. Skal merkið vera vel sjáanlegt meðan á kynningu stendur. LSH tekur ekki ábyrgð á öryggi lyfjakynna í störfum þeirra innan stofnunarinnar.
6. Heimilt er að kynna lyf sem eru á lyfjalista stofnunarinnar svo og ný lyf. Þegar um ný lyf er að ræða skal þess getið að um sé að ræða nýja meðferð sem lyfjanefnd stofnunarinnar hefur enn ekki fjallað um eða tekið afstöðu til. Óheimilt er að kynna

varðar gjafir fyrirtækja til starfsfólks, samanber 9. grein. Þeir vilja ekki leyfa neinar gjafir. Við höfum sagt sem svo að betra sé að setja hófsamlegar og raunhæfar reglur sem farið verður eftir en strangar reglur sem líklegt má telja að menn reyni að brjóta. Slíkt gæti grafið undan þeirri hugmyndafræði sem að baki reglunum býr en hún er sú að í þessum samskiptum ríki formfesta sem dregur úr tortryggni."

– Í 11. grein segir að starfsmönnum sé óheimilt að beita áhrifum sínum við ákvörðun um lyfjakaup eða önnur viðskipti við fyrirtæki sem þeir eiga hlutdeild í eða tengjast með öðrum hætti. Er þetta sett þarna inn af illri nauðsyn?

„Nei, þetta er ekki útbreitt vandamál en þó eru þess því miður dæmi að einstakir starfsmenn hafi skuldbundið spítalann án þess að það hafi hlotið eðlilega umfjöllun. Þarna er að mörgu að hyggja, til dæmis er ekki endilega sjálfsagt mál að kaupa eitthvert tæki sem menn hafa séð á sýningu. Það þarf að hyggja að þjónustu við tækið, viðhaldi og fleiru. Spítalinn er líka bundinn af ýmsum reglum sem gilda um innkaup, svo sem útboðsskyldu og reglum ríkisins um innkaup."

Yfirlæknar afgreiði boðsferðir

Boðsferðir á vegum lyfjafyrirtækja og annarra fyrirtækja hafa verið í brennidepli umræðunnar en í 13. grein nýju reglnanna er fjallað um þær. Þar er rætt um að sækja þurfi um leyfi til yfirlæknis, eða framkvæmdastjóra lækninga ef yfirlæknir á í hlut, vilji starfsmaður þiggja ferð sem hefur það markmið að kynna lyf, meðferð, tæki eða aðrar vörur eða þjónustu. En hvað um boðsferðir á ráðstefnur?

„Lyfjafyrirtæki bjóða læknum á margar góðar ráðstefnur en oftast er samhliða eitthvað í boði sem tengist einhverju lyfi eða annarri framleiðsluvöru. Við ætlumst til þess að öll slík boð fari um hendur yfirlæknis. Þetta á að draga úr óeðlilegum tengslum ef þau eru til staðar. Einnig viljum við stuðla að því að sem flestir njóti slíkra boðsferða enda séu þær í tengslum við starfsemi viðkomandi deildar eða sviðs. Með því að beina þessu til yfirlæknanna teljum við okkur geta beint þessum ágætu menntunarmöguleikum inn í réttan farveg.



Kynning á lyfjum og öðrum vörum og þjónustu er bönnuð í húsnæði sem ætlað er sjúklingum eða meðferð þeirra fer fram.

Víða erlendis er fyrirtækjum gert að greiða sína styrki í sjóði sem þau hafa engin áhrif á hvernig er úthlutað úr. Þetta gildir til dæmis víða í Noregi. Við göngum ekki svo langt," segir Jóhannes.

Hann bætti því við að eflaust myndu koma fram einhverjir ágallar á þessum reglum en ákveðið væri að heildarendurskoðun á þeim fari fram eftir þrjú ár. Læknablaðið birtir hér reglur um lyfjakynningar en hinar reglurnar eru mjög sambærilegar að gerð og uppbyggingu. Báðar reglurnar má finna á vef Landspítalans.

lyf sem hefur verið hafnað af lyfjanefnd stofnunarinnar eða verið fjarlægð af lyfjalista.

7. Á kynningarfundi má afhenda kynningarefni en ekki skilja slíkt eftir á almennum svæðum innan spítalans eða svæðum sem ætluð eru sjúklingum.

8. Sýnishorn lyfja er heimilt að afhenda starfsmanni sé það í samræmi við almennar heimildir. Óheimilt er að nota slík sýnishorn til meðferðar sjúklinga.

9. Heimilt er að afhenda á kynningarfundi hlut/gjöf sem hefur táknræna merkingu fyrir viðkomandi kynningu eða er í tengslum við starf viðkomandi starfsmanns og bjóða má upp á einfaldar veitingar. Gæta skal þess að verði slíkra hluta og veitinga sé mjög stillt í hóf. Óheimilt er að bjóða starfsmönnum gjafir eða ívilnanir að öðru leyti í tengslum við slíkar kynningar eða í því augnamiði að hvetja starfsmenn til að beita sér fyrir innkaupum viðkomandi vöru til stofnunarinnar. Starfsmönnum er óheimilt að þiggja slík boð.

10. Í kynningum skulu koma fram upplýsingar um verð, t.d. verð á dagskammti viðkomandi lyfs.

11. Starfsmönnum LSH er óheimilt að annast kaup eða beita áhrifum sínum við ákvörðun á lyfjakaupum f.h. spítalans frá fyrirtækjum sem þeir eiga hlut í eða tengjast að öðru leyti.

Kynningar utan LSH

12. Allar kynningar á lyfjum fyrir starfsmenn LSH sem fara fram utan spítalans skulu vera í samræmi við samning Læknafélags Íslands og Samtaka verslunarinnar um samskipti lækna og lyfjafyrirtækja sem framleiða og flytja inn lyf og einnig reglur annarra fagfélaga sem sett hafa sérstakar reglur þessu viðkomandi.

13. Boð til starfsmanna LSH um ferðir erlendis á vegum lyfjafyrirtækis eða umboðsaðila þess til að kynna lyf eða lyfjameðferð skal senda skriflega til yfirlæknis sem tekur ákvörðun um hvort og þá hvaða starfsmaður muni fara í viðkomandi ferð. Yfirlæknir skal senda framkvæmdastjóra lækninga upplýsingar um ferðina og þátttakendur í henni og ákveði yfirlæknir að fara sjálfur í slíka kynningarferð skal tilkynning þar að lútandi send framkvæmdastjóra lækninga áður en ferð er farin. Framkvæmdastjóri lækninga skal halda skrá yfir ferðirnar og þátttakendur. Slíkar kynningarferðir fela ekki í sér neinar skuldbindingar af hendi LSH um neins konar frekari viðskipti og í tengslum við ferðir er starfsmanni óheimilt að gera ráðstafanir sem skuldbundið geta spítalann.

14. Listar með nöfnum lækna eða annars starfsfólks eru einungis ætlaðir LSH og starfsfólki spítalans og er óheimilt að afhenda þá lyfjakynnum eða sölumönnum.

Glæsilegt orlofshús risið í Húsafelli

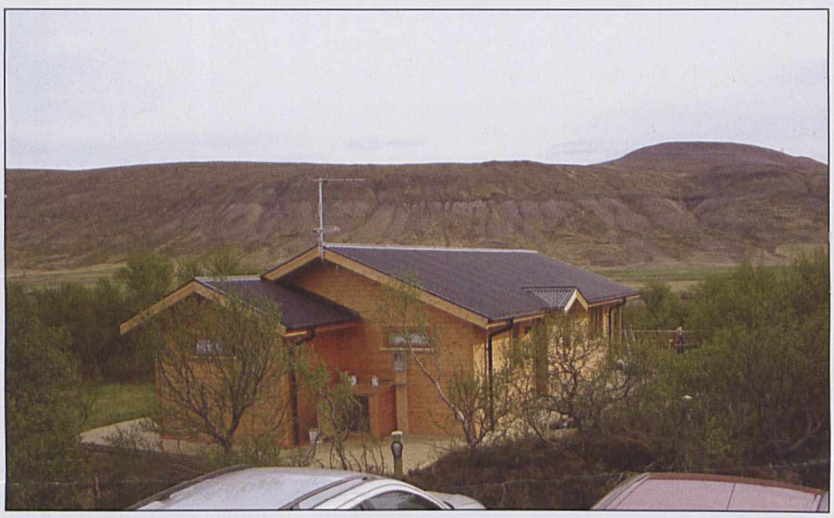
Þröstur Haraldsson

Fimmtudaginn 10. júní var nýtt orlofshús Læknafélags Íslands tekið í notkun en það stendur í landi Húsafells, nánar tiltekið syðst og vestast í skóginum þar sem sumarhúsabyggðin er. Þrátt fyrir Húsafellspest safnaðist þar saman nokkur hópur lækna og starfsfólks sem vann að byggingu hússins og fagnaði tilkomu þessa glæsilega bústaðar sem eflaust á eftir að njóta mikilla vinsælda.

Sigurbjörn Sveinsson formaður LÍ tók fyrstu skóflustunguna að húsinu í nóvember á síðasta hausti og hann hefur tekið að sér að fóstra húsið fyrsta kastið. Þegar vígslan fór fram hafði hann dvalið þar í nokkra daga og prufukeyrt húsið og var ekki annað að heyra á honum en að það hefði staðist öll próf.

Húsið er rúmlega 70 fermetrar að stærð með stofu, þremur svefnherbergjum, eldhúsi og baðherbergi en það síðastnefnda vakti mikla aðdáun gesta fyrir smekklega hönnun. Það á reyndar við um allt húsið sem er teiknað af verkfræðistofunni Víðsjá. Umhverfis allt húsið er sólpallur sem er á annað hundrað fermetra að flatarmáli og í honum að sjálfsögðu heitur pottur. Húsið stendur í miðjum birkiskógi skammt frá ánni en sunnan við það eru kaldavermsl og lítil tjörn. Vestan við húsið er lítið rjóður sem hefur verið sléttað þannig að þar er hægt að tjalda eða sitja og njóta veðurblíðunnar. Við smíði hússins hefur þess verið gætt að hreyfihamlaðir geti farið allra sinna ferða um það.

Húsasmíðameistari og aðalverktaki við húsbygginguna var Eiríkur Ingólfsson en ýmsir undirverktakar sáu um einstaka verkþætti. Húsið stendur á leigulóð sem er í eigu Ferðaþjónustunnar Húsafelli en húsráðendur þar eru hjónin Bergþór Kristleifsson og Hrefna Sigmarsdóttir.







Það var ekki auðhlaupið að því að ná mynd af nýja bústaðnum fyrir trjágróðri og tókst ekki fyrr en verktakar lánuðu blaðamanni tröppur. Sólpallurinn umkringir allt húsið en dyrnar eru út úr baðherberginu svo aðgengið að heita pottinum er eins og best verður á kosið. Hér að ofan sést svo inn í eitt þriggja svefnherbergja í bústaðnum en húsið er allt klætt ljósri furu að innan.



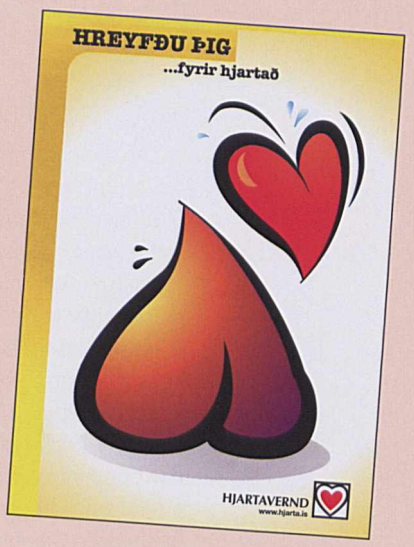
Sigurbjörn Sveinsson formaður LÍ ávarpar gesti við vígslu nýja orlofsbústaðarins en húsið stendur við götuna Kiðárskóg og ber númerið 5.



Húsameistarinn Eiríkur Ingólfsson stendur hér á milli landeigendanna, hjónanna Hrefnu Sigmarsdóttur og Bergþórs Kristleifssonar.



Sólpallurinn veit að sjálfsögðu á móti suðri en skammt framan við hann er lítil tjörn.



Bæklingur frá Hjartavernd

Sú góða vísa að hreyfing og líkamsrækt sé besta forvörnin gegn hjarta- og æðasjúkdómum verður seint of oft kveðin. Rannsóknarstöð Hjartaverndar hefur um langt árabil stundað umfangsmiklar hóprannsóknir á fullorðnu fólki með tilliti til þessara sjúkdóma og áhættuþátta þeirra. Nú hefur Hjartavernd gefið út bækling sem ætlaður er þeim sem vilja stunda virkar forvarnir gegn hjarta- og æðasjúkdómum.

Bæklingurinn ber heitið *Hreyfðu þig ... fyrir hjartað* og fjallar eins og nafnið bendir til um gildi hreyfingar fyrir heilbrigt hjarta. Þar er að finna margvíslegan fróðleik um hjarta- og æðasjúkdóma sem að verulegu leyti er fenginn úr rannsóknum Hjartaverndar. Þar kemur til dæmis fram að þeim hefur fjölgað verulega á síðustu 30 árum sem stunda reglulega hreyfingu utan vinnu. Í aldurshópnum 40-60 ára hefur hlutfall kvenna sem það gerir aukist úr 4% í 40% og meðal karla er aukningin úr 8% í 34%. „Þessi þróun á væntanlega sinn þátt í verulegri lækkun á tíðni kransæðasjúkdóma á Íslandi síðan árið 1980," segir í bæklingnum.

Þar er einnig að finna ýmsar ábendingar um það hvernig fólk getur metið eigið líkamsástand, svo sem með því að notfæra sér áhættureiknivél sem sérfræðingar Hjartaverndar hafa þróað og er á heimasíðu samtakanna, *www.hjarta.is*

Bæklinginn er hægt að panta hjá Hjartavernd, í afgreiðslunni í Holtasmára 1 í Kópavogi eða á netfanginu *afgreidsla@hjarta.is*

Samstarf norrænu læknablaðanna

Védís Skarphéðinsdóttir

Í JÚNÍBYRJUN fóru ábyrgðarmaður og ritstjórnarfulltrúi Læknablaðsins á fund til Finnlands að hitta ritstjórnir og starfsmenn norrænu læknablaðanna. Slíkir fundir hafa verið haldnir annað hvert ár um þriggja áratuga skeið. Yfirskriftin í ár var: Nordiskt samarbete: Status idag och framtiden – klassísk pæling sem allir vita svarið við, samstarfi skal haldið áfram, en það er hollt og gott að velta því fyrir sér öðru hverju. Eva Oldinger sem áður leiddi tímaritið Nordisk medisin fór yfir stöðuna. Magne Nylenna renndi sér í gegnum nýtt landslag fjölmiðlanna einsog það er kallað og stappaði stálinu í menn með því að benda til dæmis á evrópsk samtök ritstjóra vísindatímarita þangað sem hægt væri að sækja visku og styrk og holl ráð. Á dagskrá voru einnig spursmál um birtingarétt, tengsl læknablaða og lyfjafyrirtækja, fjármál blaðanna, samband blaðanna við læknafélögin sem margir vildu meina að minnti oft á tíðum óþægilega á gömlu söguna um upphaf hænunnar og eggsins.

Norrænu blöðin eru öll ámóta gömul og afar margt skylt með þeim, bæði að innihaldi og útliti, þótt þau búi hvert um sig við sérstöðu að einhverju leyti.



Hluti hópsins að virða fyrir sér sumarhöll finnska forsetans, Gullranda, í skerjagarðinum við Åbo. Frá vinstri Josef Milerad frá sænska blaðinu, Charlotte Haug ritstjóri norska blaðsins, Álfheiður Steinþórsdóttir eiginkona ábyrgðarmanns íslenska læknablaðsins, Maud Kaino auglýsingarstýra norska blaðsins, Pia Gelhaar auglýsingastýra og Bo Lennholm bæði hjá sænska blaðinu.



The grand old lady úr heimi norrænu læknablaðanna, Eva Oldinger, syngur til kollega sinna magnaðan blús.



Taito Pekkarinen ábyrgðarmaður finnska læknablaðsins ásamt Aagot Somdalen sem hefur lengi gegnt stöðu ritstjórnarfulltrúa hjá norska blaðinu en hættir á þessu ári.



Það var bræla og súld þegar Védís Skarphéðinsdóttir, Lars-Einar Floman heiðursritstjóri finnska blaðsins og Vilhjálmur Rafnsson stigu á eitt af skrilljón skerjum í finnska skerjagarðinum. Herrarnir klæðast treyjum í boði Finnanna. – Myndir: Álfheiður Steinþórsdóttir og Vilhjálmur Rafnsson.

Finnska blaðið er mjög samtvinnað læknafélaginu, norska blaðið er mjög öflugt og frískt, ekki síst á netinu, sænska blaðið hefur siglt hægan byr um árabil peningalega en nú sjá þau fram á breytta tíma og niðurskurð þareð auglýsingum í blaðinu hefur snarfækkað, Danir eru rétt komnir útúr miklum ógöngum og þurftu að horfast í augu við gagngerar sparnaðarráðstafanir.

Blöðin eru eðli málsins samkvæmt nokkuð forn í lund, þó allsstaðar hafi bylgju nýrrar tækni skolað að landi. Blöðin eru öll á netinu og upplýsingastreymið er löngu orðið að ógnar flóði. En markmið blaðanna hefur haldist óbreytt: að efla og yrkja læknavísindin, koma rannsóknum á framfæri og halda læknum upplýstum og vel menntuðum eftir að úr skóla er komið.

Ný stjórn nýrnalækna

Í nýrri stjórn Félags íslenskra nýrnalækna eru **Margrét Árnadóttir** formaður, **Viðar Örn Eðvarðsson** gjaldkeri og **Hrefna Guðmundsdóttir** ritari. Endurskoðandi félagsins er **Þorvaldur Magnússon**.

Ný stjórn þvagfæraskurðlækna

Aðalfundur Félags íslenskra þvagfæraskurðlækna var haldinn 5. mars síðastliðinn. Þar var félaginu kjörin ný stjórn en fráfarandi stjórn baðst undan endurkjöri. Nýja stjórnin er þannig skipuð: **Guðmundur Geirsson** formaður *gug@landspitali.is*, **Guðjón Haraldsson** ritari *gudjonhar@landspitali.is* og **Baldvin Þ. Kristjánsson** gjaldkeri *baldvin@landspitali.is*. Varamenn í stjórn eru **Valur Þór Marteinsson** *valmart@fsa.is* og **Hafsteinn Guðjónsson** *hafsteinn@fsa.is*.



Bíll með rómantíska læknasögu

Willys Overland 4 x 4
árgerð 1959 til sölu.
Bíllinn er eins og nýr.

Upplýsingar í síma 898 8577.

34 læknar útskrifaðir frá Háskóla Íslands







Nýir læknar

Andri Valur Sigurðsson
Ágúst Ingi Ágústsson
Árni Grímur Sigurðsson
Áskell Yngvi Löve
Berglind Þóra Árnadóttir
Björn Logi Þórarinsson
Davíð Björn Þórisson
Dögg Hauksdóttir
Emil Árni Vilbergsson
Friðný Heimisdóttir
Gísli Björn Bergmann
Guðrún Dóra Clarke
Gunnþórunn Sigurðardóttir
Haraldur Már Guðnason
Hjördís Sunna Skírnisdóttir
Hólmfríður Lydía Ellertsdóttir
Jakob Pétur Jóhannesson
Jóhann Páll Ingimarsson
Jóhann Davíð Ísaksson
Jón Þorkell Einarsson
Jónas Geir Einarsson
Kolbrún Pálsdóttir
Lýður Ólafsson
Margrét Kristín Guðjónsdóttir
Ólöf Viktorsdóttir
Pétur Snæbjörnsson
Ragnar Freyr Ingvarsson
Rakel Sif Guðmundsdóttir
Sigurdís Haraldsdóttir
Steinunn Þórðardóttir
Þorgeir Gestsson
Þóra Sif Ólafsdóttir
Þórður Guðmundsson
Þurý Ósk Axelsdóttir

Á KVENRÉTTINDADAGINN 19. júní útskrifaði læknadeild Háskóla Íslands 34 nýja lækna og að vanda var þeim boðið til teitis í húsakynnum Læknafélags Íslands daginn áður. Þar undirrituðu þeir heitstaf lækna, hlýddu á hollráð sér eldri lækna og nutu veitinga í boði félagsins.

Allt var þetta með hefðbundnu sniði, að því frátöldu að formaður LÍ, Sigurbjörn Sveinsson, var fjarri góðu gamni svo það kom í hlut Jóns Snædal varaformanns að bjóða gestina velkomna. Hann lýsti fyrir þeim kostum þess að ganga í LÍ og önnur félög lækna sem væru mörg enda væri það þannig að þegar undirsérgrein teldi þrjá sérfræðinga væri stofnað félag um hana.

Stefán B. Sigurðsson deildarforseti læknadeildar tók örlítið forskot á útskriftina og ávarpaði nýju læknana og svo tók Sigurður Guðmundsson landlæknir til máls og sagði meðal annars að þessi nýju læknar væru örugglega betri en hann og hans jafnaldrar því ef svo væri ekki hefði þeim eldri mistekist eitthvað. Lestina rak svo Óskar Einarsson formaður LR sem bauð nýju læknunum að setjast við borð, undirrita heitorð lækna og þiggja eintök af lögum LÍ og kjarasamningum félagsins sem þar lágu frammi.

Eftir að menn höfðu undirritað og gert veitingunum skil voru veittar viðurkenningar úr Minningarsjóði læknanema en hann var stofnaður í fyrra í minningu Sigríðar Reynisdóttur læknanema sem hefði að réttu átt að útskrifast vorið 2003 en lést áður en að því kom. Sjóðnum er ætlað það hlutverk að efla rannsóknarstörf unglækna og er þetta í annað sinn sem hann veitir læknanemum viðurkenningu fyrir framúrskarandi árangur á skriflegu prófi í lyflæknisfræði. Að þessu sinni hlutu viðurkenninguna Ragnar Freyr Ingvarsson og Berglind Þóra Árnadóttir.

Helga Eyjólfsdóttir læknakandídat afhenti viðurkenningarnar og skýrði hún blaðamanni frá því að enn hefði enginn hlotið úthlutun úr sjóðnum og stafaði það af því að enginn hefði enn sótt um. Það er því greinilega þörf á að vekja athygli þeirra unglækna sem stunda rannsóknir á tilveru þessa sjóðs og hvetja þá til að sækja um styrk úr honum.

–ÞH

Á efstu myndinni má sjá splunkunýjan lækni undirrita heitorð lækna en á borðinu eru staflar af kjarasamningum LR og lögum LÍ. Til vinstri er Stefán B. Sigurðsson deildarforseti að ávarpa hópinn og neðst gæða gestir sér á kræsingunum sem Læknafélag Íslands bauð upp á.

Sprenging í íslensku vísindasamfélagi

– Rætt við Hans Kristján Guðmundsson forstöðumann Rannís

Í UNDANFÖRNUM Læknablöðum höfum við reynt að ná utan um þær breytingar sem orðið hafa á sviði íslenskra rannsókna í læknisfræði og lífvísindum. Þær eru ekki litlar og kannski segir súlurit sem finna má í hagtölum frá Rannsóknamiðstöð Íslands (Rannís) þá sögu í hnotskurn. Samkvæmt því hefur hlutur rannsókna á sviði heilbrigðismála vaxið úr því að taka til sín 3-4% alls fjár sem varið var til rannsókna og þróunar hér á landi árið 1977 í hartnær 40% árið 2001. Megnið af þessum vexti hefur átt sér stað á undanförnum níu árum því árið 1995 var hlutfall rannsókna í heilbrigðismálum enn innan við 10 af hundraði.

Hans Kristján Guðmundsson forstöðumaður Rannís líkir þessu við sprengingu. Hann er tiltölulega nýtekinn við starfi sínu eftir að hafa starfað í útlöndum á árunum 1992-2003. „Mér fannst ég upplifa sprengingu í íslensku vísindasamfélagi þegar ég kom til baka. Fyrir henni eru ýmsar ástæður og ekki síst sú að við höfum fengið aðgang að erlendu fjármagni gegnum aðild okkar að Evrópska efnahagssvæðinu. Við höfum eignast mikið af hæfum vísindamönnum og getum boðið fram spennandi og góð verkefni. Við eigum auðvelt með að fá erlendar stofnanir og fyrirtæki til samstarfs um þessi verkefni. Þess vegna stöndum við okkur vel í því að afla styrkja til vísindarannsókna, raunar betur en gengur og gerist í öðrum EES-ríkjum," segir hann.

Stjórnkerfi vísindanna breytist

Hans Kristján fer fyrir Rannsóknamiðstöð Íslands sem er miðstöð hins opinbera stjórnkerfis rannsókna og þróunar og heldur meðal annars utan um sjóði ríkisins til stuðnings við rannsóknir og vísindi. Það er þó ekki nema lítill hluti af fjárframlögum ríkisins sem rennur um þessa smkeppnissjóði hjá Rannís.

„Um þessar mundir verja Íslendingar um það bil þremur af hundraði þjóðarframleiðslunnar til rannsókna og þróunar. Þar af er framlag ríkisins um þriðjungur en af því fé fá stofnanir ríkisins um 90% til sín beint af fjárlögum. Þar á ég við Háskóla Íslands, rannsóknarstofnanir atvinnuveganna og aðrar opinberar vísindastofnanir. Aðeins um tíundi hluti hins opinbera stuðnings er í formi úthlutana úr samkeppnissjóðum. Framlög Íslendinga í hlutfalli við þjóðarframleiðslu skipa þeim í fremstu röð þjóða eins og meðal annars má sjá af því að Evrópusambandið hefur sett sér það markmið fyrir árið 2010 að verða sem heild komið á sama stað og við erum á núna."

Rannís sinnir margþættu og mikilvægu hlutverki á sviði alþjóðasamstarfs, greiningar og kynningar en það eru þó þessir samkeppnissjóðir sem Hans minnist



Hans Kristján Guðmundsson forstöðumaður Rannsóknamiðstöðvar Íslands, Rannís.

á sem flestir sjá fyrir sér þegar Rannís ber á góma. Á þeim hafa orðið töluverðar breytingar í tímans rás og sú síðasta varð snemma árs í fyrra þegar samþykkt voru ný lög um stjórnkerfi vísinda og tækniþróunar sem meðal annars skilgreina hlutverk stofnunarinnar.

„Þá var Rannsóknaráð Íslands lagt niður, Rannsóknamiðstöð Íslands stofnuð og nýtt stefnumarkandi ráð, Vísinda- og tækniráð, sett á fót. Rannsóknamiðstöðin starfrækir samkeppnissjóðina en yfir þeim eru sjálfstæðar stjórnir. Áður voru starfræktir tveir sjóðir, Vísindasjóður sem styrkti fyrst og fremst grunnrannsóknir og Tæknisjóður sem styrkti frekar hagnýtar rannsóknir, en þeir voru sameinaðir í Rannsóknasjóð sem gegnir báðum hlutverkunum og hefur á þessu ári jafnmikið fé til ráðstöfunar og hinir tveir til samans, 400 milljónir króna.

Ríkisstjórnin hét því að tvöfalda í áföngum framlag sitt til samkeppnissjóðanna á kjörtímabilinu og við það hefur verið staðið á þann hátt að nýr sjóður, Tækniþróunarsjóður, sem stofnaður var með fyrrgreindum lögum og er á ábyrgð iðnaðarráðherra hefur fengið 200 milljónir króna til ráðstöfunar á þessu ári. Honum er ætlað að brúa bilið á milli rannsókna og fjárfestinga í nýsköpun í atvinnulífinu. Við þetta má bæta nýjum sjóði eða markáætlun sem komið var á fót af sjávarútvegsráðherra og styður aukna verðmætasköpun í sjávarútvegi, AVS, en þar eru um 150-200 milljónir króna til ráðstöfunar í ár. Fimm ára markáætlun um umhverfisrannsóknir og upplýsingatækni er nú að ljúka og í undirbúningi er að skilgreina svið fyrir nýja markáætlun. Loks ber að nefna fleiri sjóði sem eru flestir lengra inni á markaðshliðinni."

Gæðamat á umsóknum

Hans segir að almennt hafi menn mikla trú á því að samkeppnissjóðir skili árangri í því að efla vísinda-

Þröstur Haraldsson

rannsóknir. „Þeir eru taldir tryggja gæði vísindanna enda er samkeppnin um styrki úr þeim hörð sem sést á því að einungis fjórðungur umsækjenda fær að jafnaði styrki. Til þess að tryggja að vel sé að úthlutunum staðið höfum við þróað gæðamat á umsóknum sem nýtur trausts vísindasamfélagsins. Mat á umsóknum er alltaf erfitt í fámennum löndum þar sem flestir þeir sem færir eru um að meta umsóknir eru annaðhvort í samstarfi eða harðri samkeppni við umsækjendur. En kerfið okkar virkar og mælist vel fyrir. Þegar um stærstu styrkina er að ræða höfum við leitað til erlendra sérfræðinga og beðið þá að leggja mat á umsóknirnar."

Spurningin er hins vegar sú þegar aukning fjárveitinga hins opinbera til samkeppnissjóðanna er skoðuð hvort ekki sé verið að flytja fé milli vasa og að grunnframlög til stofnana hins opinbera minnki að sama skapi. Hans segir að gæði rannsókna aukist með aukinni samkeppni um fé til verkefna og því geti verið æskilegt að stærri hluti heildarinnar fari um samkeppnissjóði en nú er. Stöðugar langtímafjárveitingar eru hins vegar nauðsynlegar fyrir samfellu í þekkingarsköpuninni og viðhaldi mannauðs.

„Við verðum að vera vakandi í þessu efni og stefna að því að í reynd verði aukning á heildarumfangi opinberra fjárframlaga. Þetta er sérstaklega mikilvægt í tengslum við þá umræðu sem nú á sér stað um skipulag rannsókna við Háskóla Íslands, samvinnu opinberra rannsóknastofnana og ekki síst stöðu rannsókna við Landspítala."

Hann bætir því við að miklar væntingar séu gerðar til stjórnmálamanna með tilkomu þessa nýja stjórnkerfis vísindanna. „Í Vísinda- og tækniráði eiga nú sæti 19 manns, þar af eru fimm ráðherrar og er forsætisráðherra formaður ráðsins. Þarna er því orðinn til í fyrsta sinn vettvangur fyrir ráðherra í ríkisstjórninni til að eiga bein samskipti við fulltrúa vísindamanna og fyrirtækja. Þetta ráð mótar stefnuna í vísindarannsóknum Íslendinga og getur orðið mjög öflugt tæki á æðsta stjórnvaldsstigi ef það virkar sem við vonum að sjálfsögðu að það geri," segir Hans.

Fjárfest í tækifærum

En það eru ekki bara íslenskt stjórnkerfi sem tekur ákvarðanir um fjármagn til rannsókna hér á landi. Á undanförnum árum hafa styrkir borist í æ ríkari mæli frá útlöndum. Hans Kristjáni eru Evrópustyrkirnir hugstæðir enda starfaði hann um sjö ára skeið sem vísindafulltrúi í Brussel.

„Vissulega greiðir íslenska ríkið framlög í sjóði Evrópusambandsins en við fáum mun meira til baka, það rennur bara ekki í ríkissjóð heldur til atvinnulífsins og vísindamanna. Ég lít á þessi ríkisframlög sem fjárfestingu í tækifærum. Við gætum valið að greiða ekki til ESB en láta framlögin renna beint til rannsókna hér á landi. Þá fengjum við hins vegar hvorki umframfé sem nú berst úr sjóðum sambandsins né þann virðisauka sem verður af virku samstarfi.

Heilbrigðisgeirinn hefur svo verið duglegur við að afla styrkja frá Bandaríkjunum. Þar má meðal annars nefna styrkina sem Hjartavernd hefur fengið frá National Institute of Health (NIH) en sú stofnun er opin fyrir öndvegisrannsóknum úr öllum heiminum. Umhverfis allt þetta vísindastarf hafa svo verið stofnuð fyrirtæki sem blómstra og dafna á þeirri þekkingu sem aflað hefur verið í rannsóknum."

– Hver er þín skýring á því hvers vegna öll þessi gerjun hefur átt sér stað í heilbrigðisgeiranum?

„Við því er ekkert einfalt svar en ég held að við séum að fá uppskeruna af góðum fjárfestingum í mannauði. Hingað til hefur ekki verið hægt að bjóða upp á doktorsnám hérlendis. Íslenskir læknar og aðrir vísindamenn hafa því hlotið vísindamenntun sína erlendis, gjarna í bestu skólum heims og snúa heim með þekkingu og tengsl sem skapa einstakar aðstæður hér á landi. Þessi tengsl gera mönnum auðveldara fyrir við að útvega fjármagn erlendis frá til rannsókna. Við uppbyggingu vísindamenntunar við íslenska háskóla þarf að huga vel að því að þessi tengsl haldist áfram sterk. Oft er rætt um það að krítískan massa þurfi til þess að vísindahópar nái árangri. Sem eðlisfræðingur líki ég þessu oft við þá keðjuverkun sem verður við kjarnorkusprengingu. Þegar krítískum massa er náð þá fer allt af stað sem auðvitað er með jákvæðum formerkjum í vísindunum. Við höfum augljóslega náð þessu stigi á fjölmörgum sviðum hérlendis, ekki hvað síst í líf- og heilbrigðisvísindum.

Við þetta má svo bæta einsleitu samfélagi sem hefur haldið kirkjubækur öldum saman og á heilbrigðiskerfi sem er orðið nógu gamalt til að skrár þess og lífsýni er einstök auðlind til rannsókna. En ég ítreka að það sem skiptir mestu máli er að hafa sterkan mannauð sem grípur tækifærin sem gefast til að skapa vísindi á heimsmælikvarða."

Bjart framundan

Hans er bjartsýnn á framtíðina og segir fátt benda til annars en að vöxturinn sem verið hefur í vísindastarfseminni haldi áfram. „Ég nefndi áðan að Evrópusambandið hefði sett sér það markmið að ná því stigi sem við erum á eftir sex ár en samt heyrir maður unga vísindamenn kvarta undan skorti á fjármagni til rannsókna hér á landi. Kannski er það svo að vegna þess að við höfum komið okkur upp þessu góða umhverfi fyrir vísindastörf þá sé þörf á meira fjármagni svo við getum nýtt okkur tækifærin

Þetta snýst að stórum hluta um það hvernig við stýrum því opinbera fjármagni sem veitt er til rannsókna. Ég er á því að við getum nýtt það betur með því að setja stærri hluta þess í samkeppnissjóðina. Þeir tryggja gæði rannsóknanna og góðan árangur vísindamanna," segir Hans Kristján Guðmundsson forstöðumaður Rannís.

Það var spurt um hugmyndir og árangur

– segir Vilmundur Guðnason forstöðulæknir Hjartaverndar um ástæður þess að samtökin fengu styrk frá National Institute of Health í Bandaríkjunum

HJARTAVERND hefur um langt árabil stundað rannsóknir á hjarta- og æðasjúkdómum og áhættuþáttum sem þeim tengjast. Á síðustu árum hefur starfsemin eflst verulega og má ekki síst þakka það styrkjum sem samtökunum hefur tekist að afla frá National Institute of Health (NIH) í Bandaríkjunum. Nú starfa hjá Hjartavernd 90 manns auk 30 annarra sem ýmist eru verktakar eða í sérverkefnum á vegum samtakanna.

Mikilvægi þessara erlendu styrkja fyrir starfsemi Hjartaverndar má ráða af því að í fyrra námu þeir á milli 80 og 90 af hundraði allra tekna samtakanna. Rannsóknir Hjartaverndar eru ekki reknar í hagnaðarskyni og þátttakendur greiða ekki fyrir framlag sitt til þeirra. Einu tekjurnar eru því framlög á fjárlögum og styrkir úr innlendum og erlendum sjóðum.

Hjartavernd samdi fyrst við NIH árið 2001 en að sögn Vilmundar Guðnasonar forstöðulæknis voru þá liðin þrjú ár frá því hafist var handa við að sækja um. „Við sóttum þennan styrk í samkeppni við marga öfluga rannsóknarhópa og þurftum að sýna fram á að við værum betri en aðrir. Við fengum ýmsa til liðs við okkur, meðal annars tók endurskoðunarfyrirtækið KPMG að sér að semja viðskiptaáætlun fyrir rannsóknirnar sem lögð var fram með umsókninni," segir Vilmundur.

Að breyta læknisfræðinni

En hvernig skyldi standa á því að bandarískt ríkisfyrirtæki ákveður að styrkja íslenska rannsóknarstofnun. Eftir hverju er verið að slægjast með því að veita Hjartavernd styrk?

„Fyrir því eru einkum tvær ástæður. Hjartavernd er rannsóknarhópur sem hefur verið að verki í 35 ár en á þeim tíma hefur safnast upp mikil þekking og upplýsingar sem hægt er að nýta við áframhaldandi rannsóknir. Í öðru lagi höfum við ákveðnar hugmyndir um nýtingu þessara upplýsinga til að auka þekkingu okkar og jafnvel breyta læknisfræðinni. Við þetta má bæta því að við klárum það sem við byrjum á," segir Vilmundur.

Hann bætir því við að Hjartavernd hafi lagt áherslu á það í samningsgerðinni að öll úrvinnsla upplýsinga fari fram hér á landi. „Við fengum meðal annars styrk til að koma hér upp ofurtölvu til að annast úrvinnslu úr heilamyndum og rökstuddum það með því að við höfum ákveðnar hugmyndir um það hvernig beita megi erfðafræði við þá úrvinnslu."



Vilmundur Guðnason forstöðulæknir Hjartaverndar.

– En fylgja engar skuldbindingar þessum styrk?

„Nei, ekki aðrar en þær að við skulum árangri. NIH eignast ekki gögn eða aðrar upplýsingar úr rannsókninni. Þetta verður að skoða í því samhengi að kostnaður bandarísks samfélags vegna sjúkdóma eins og hjartabilunar er gífurlegur. Það er því ljóst að þeir hafa áhuga á öllum rannsóknum sem geta orðið til þess að bæta meðferð eða stytta meðferðartímann. Spurningin sem þeir velta fyrir sér er sú hversu mikið þurfi að stytta þann tíma til þess að rannsóknin borgi sig. Þeir hafa því fyrst og fremst áhuga á að finna þá sem líklegir eru til að geta svarað spurningum sem breyta læknisfræðinni, draga úr kostnaði, bæta líðan fólk og auka lífsgæðin."

Tvenns konar vísindi

Vilmundur er sammála því að hér á landi hafi orðið mikil breyting á vísindaumhverfinu á undanförnum árum og segir að meginskýringin á því sé sú að atvinnumennska hafi aukist í íslenskum vísindum.

„Íslenskir læknar hafa lengst af stundað rannsóknir í hjáverkum. Þeir hafa haft miklar klínískar skyldur og lítinn tíma til að stunda stórar rannsóknir. Nú er þetta að breytast enda er aukin atvinnumennska eina leiðin til að við verðum samkeppnishæf á alþjóðavettvangi. Það eru til tvenns konar vísindarannsóknir. Annars vegar eru það litlar, afmarkaðar rannsóknir sem enda með því að það eru skrifaðar ein eða tvær fræðigreinar í viðurkennd tímarit. Það er tiltölulega auðvelt að afla styrkja til svona rannsókna og þær

Þröstur Haraldsson

geta skilað ágætum árangri. En það er ekki hægt að reka stór rannsóknarfyrirtæki á borð við Hjartavernd eða Íslenska erfðagreiningu (ÍE) eingöngu á svona styrkjum.

Hjartavernd hefur verið lengi að en á undanförnum árum hafa komið til sögunnar einkafyrirtæki í rannsóknum og þessar tvær tegundir fyrirtækja eru nauðsynlegar til þess að vísindasamfélagið geti blómstrað. Annars vegar eru það fyrirtæki á borð við Hjartavernd sem njóta opinberra styrkja og stunda grunnrannsóknir og við hlið þeirra einkafyrirtæki sem breyta þessum rannsóknum í verðmæti. Þessar tvær stoðir styðja hver aðra eins og sést á því að enginn á í meira samstarfi við ÍE en Hjartavernd sem samtímis er í samkeppni við fyrirtækið. ÍE er að þróa lyf um þessar mundir og það vill svo til að stór hluti rannsóknanna vegna þess fara fram hér hjá okkur.

Ég fagna því að það skuli vera unnið markvisst að því að gera heilbrigðisvísindi að atvinnugrein hér á landi. Þetta er tækifæri sem við fáum bara einu sinni og ef við grípum það ekki núna verða íslensk vísindi áfram tómstundagaman," segir Vilmundur.

Gröfum æ dýpra

Eins og fram kemur í viðtalinu við Hans Kristján Guðmundsson hjá Rannís hér í blaðinu hafa íslenskir vísindamenn nýtt sér aðgang að evrópskum rannsóknarstyrkjum í sívaxandi mæli. Vilmundur vill frekar líta til Bandaríkjanna eftir styrkjum.

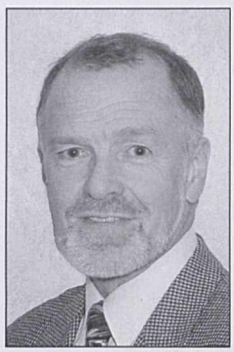
„Við höfum fengið eitthvað af litlum styrkjum frá Evrópu og höfum þurft að leggja fram fjármagn á móti þeim. Sú regla kemur hins vegar í veg fyrir að við getum sótt um stóra styrki til Evrópu. Það segir sig sjálft að ef okkur vantar einn milljarð króna í styrki til að gera einhverja rannsókn þá getum við ekki reitt fram helminginn af því sjálf nema í samstarfi við einkageirann en við það breytast allar forsendur rannsóknarinnar. Þetta er dauðadæmd stefna enda eiga vísindarannsóknir ekki auðvelt uppdráttar í Evrópu.

Menn hugsa öðruvísi í Bandaríkjunum enda standa þeir þjóða fremstir í vísindum. Þangað horfum við og erum til dæmis komin í góð tengsl við John Hopkins sjúkrahúsið þar sem starfa einhverjir fremstu vísindamenns heims á sviði læknisfræði. Við erum að koma upp teymi með þeim sem getur orðið öflugt í vísindarannsóknum í framtíðinni."

Vilmundur er bjartsýnn á framtíð Hjartaverndar og sér ekki fram á annað en að starfsemin muni halda áfram að eflast.

„Mitt hlutverk er að skyggnast fram í tímann og sjá hvar við munum standa eftir fimm eða tíu ár. Ég sé fyrir mér að við munum ekki verða í síðri stöðu en núna. Við sjáum fram á árangur í starfi okkar sem heldur okkur í þeirri stöðu sem við erum. Við munum kafa æ dýpra og leitast við að svara mikilvægari spurningum," segir Vilmundur Guðnason forstöðulæknir.

Nokkrar fyrirspurnir



Jóhann Heiðar Jóhannsson

johannhj@landspitali.is

Sterile

Guðrún Sigmundsdóttir, smitsjúkdómalækir, óskaði eftir umfjöllun um heiti til að nota um „þá staði líkamans sem eru að eðlilegu án örvera og eru kallaðir sterílir á ensku".

Latneska lýsingarorðið **sterilis** lýsir þeim sem er ófrjór, ber ekki ávöxt eða eignast ekki afkomendur. Nafnorðið er **sterilitas,** á ensku **sterility**. Íðorðasafn lækna tilgreinir enska lýsingarorðið **sterile,** 1. *ófrjór;* 2. *smitsæfður, dauðhreinsaður,* og einnig enska nafnorðið **sterility**, 1. *ófrjósemi.* 2. *gerlaleysi.*

Guðrún leitar að lýsingarorði sem er víðtækara en **gerlalaus**. Rétt er að minna á að **gerill** er þýðing á eintöluorðinu **bacterium** (fleirtala bactería). Heitið gerill hefur ekki náð vinsældum meðal lækna. Flestir hafa þar að auki gefist upp fyrir ásókn hins alþjóðlega heitis og nota nú upprunalegu fleirtölumyndina sem eintöluorð, stafsetta á íslenskan hátt, **baktería** (fleirtala bakteríur). Minna má einnig á að gríska heitið er dregið af orðinu **baktron**, sem merkir stafur, og var því upphaflega aðeins ætlað að tákna „staflaga bakteríur". Til samanburðar má nefna að gríska heitið, sem notað hefur verið til að tákna hnattlaga bakteríur, **cocci** (eintala coccus), var upphaflega notað um **ber,** *smátt, safaríkt aldin.*

Einfaldast er að segja að staðir án örvera séu **örverulausir**. Þar eru þá ekki til staðar örverur (micro-organisms) af neinu tagi (bakteríur, veirur, sveppir o.s.frv.). Vera má að styttra heiti megi finna með tíð og tíma.

PCR

Guðrún Sigmundsdóttir var einnig að fást við skammstöfunina **PCR**, sem ríður nú húsum á flestum rannsóknastofum og klínískum deildum. Íðorðasafnið verður ekki til hjálpar, en fullt heiti á fyrirbærinu er **polymerase chain reaction**. Með því að þýða orð fyrir orð má setja saman heitið **fjölliðunarensímskeðjuefnabreyting**. Það er ekki sérlega lipurt.

Ensím er prótínefni sem örvar efnahvörf annarra efna án þess að breytast eða eyðast sjálft. Fjölliðunar- eða liðunarensím, **polymerase**, örvar myndun á stórum efnasameindum, sem nefnast einu nafni **fjölliður** (kvk. ft.) og eru samsettar úr minni og einfaldari sameindum, **einliðum** (kvk. ft.). PCR-aðferðinni er einkum beitt til að búa til eða magna upp kjarnasýruraðir, fjölnúkleótíð, sem þá má nota til greiningar. Þessi aðferð er orðin mjög útbreidd og því er æskilegt að íslenskt heiti komi fram.

Ekki er auðvelt að búa til heiti sem bæði er stutt og vísar nákvæmlega til þess sem að baki býr. Guðrún vildi vekja athygli á heitinu **magni** (kk), sem Þorsteinn Blöndal, lungnalæknir, mun hafa stungið upp á til að vísa í þá mögnun erfðaefnis sem fram kemur. Gaman væri að fá fleiri hugmyndir og tillögur til skoðunar og úrvinnslu.

Áreitiköst

Þröstur Laxdal, barnalæknir, sendi tölvupóst með fyrirspurn um samheitin breath-holding spells og reflex hypoxic crisis. Hann sagðist hafa notað heitin **áreitiköst** og **áreitikrampar,** eins og við átti, við kennslu læknanema undanfarin 30 ár. Íðorðasafn lækna birtir **breath-holding attack**, **breath-holding spells** og **reflex hypoxic crisis,** en tilgreinir ekki neina íslenska þýðingu.

Breath-holding er ekki að finna sem flettu í læknisfræðiorðabók Dorlands, en orðabók Stedmans útskýrir þannig: *sjálfráð eða ósjálfráð stöðvun öndunar, sést oft hjá ungum börnum sem svar við vonbrigðum.* Yfirlitsgrein um **breath-holding spells** má finna í tímaritinu Postgraduate medicine frá árinu 2002. Þar kemur fram að um ósjálfráð köst sé að ræða og að orsökin geti verið lífeðlisfræðileg truflun í taugakerfi, stundum arfgeng ein sér og stundum tengd öðrum sjúkdómum. Algengast er þetta frá fyrsta ári til fjögurra ára aldurs. Kastið byrjar gjarnan með gráthviðu eftir að barnið hefur orðið fyrir æsingi, óvæntu áreiti eða minni háttar áverka. Barnið verður svo þögult, hættir að anda og blánar eða verður fölt. Vöðvaspenna hverfur og í kjölfarið geta fylgt einn eða fleiri krampakippir. Kastið gengur oftast yfir á minna en einni mínútu, en deyfð og drungi geta sést áður en barnið hverfur aftur að fyrri iðju. Fram kemur að köstin hverfa oftast af sjálfu sér fyrir 7-8 ára aldur, en oft er talið æskilegt að útiloka flogaveiki og alvarlega hjarta- og taugakerfissjúkdóma.

Undirritaður tjáði Þresti að honum litist vel á fyrrgreind heiti. Fyrstu viðbrögðin voru reyndar þau að nota ætti eignarfalls-„s" við samsetninguna, **áreitisköst** og **áreitiskrampar**. Heitin eru þó óneitanlega liprari eins og Þröstur leggur þau fyrir.

Ungbörn

Í tengslum við þetta velti Þröstur fyrir sér orðunum **ungbarn** og **ungabarn**. Honum finnst það fyrra „réttara" og sagðist undirritaður einnig hafa vanist því. Uppfletting í ritmálssafni Orðabókar Háskólans leiddi í ljós að ritaðar heimildir um orðið **ungbarn** er fjölmargar, allt frá íslenskri þýðingu Nýja testamentsins 1540, en heimildir um orðið **ungabarn** eru mun færri, sú fyrsta frá árinu 1862. Samkvæmt þessu má telja fyrra orðið upprunalegra og „réttara", en bæði orðin eru þó talin fullgild samkvæmt Íslenskri orðabók Eddu frá 2002.

Rétt er að minna á að forskeytið **ung-** táknar það sem ungt er að aldri en forskeytið **unga-** vísar hins vegar í ung afkvæmi, samanber **unghæna**, *hæna að tveggja ára aldri*, og **ungahæna**, *hæna með unga.*

Jóhann Heiðar er læknir á Landspítala Hringbraut.

LÆKNABLAÐIÐ 2004/90 581



Flixonase -nú er rétti tíminn

Fluticasone propionate 50 µg/sk



Flixonase er áhrifaríkt og hraðvirkt nefúðasteralyf gegn ofnæmisbólgum í nefi. Flixonase er eina nefúðasteralyfið fyrir börn allt niður í 4 ára aldur og getur því átt sinn þátt í því að gera sumarið ánægjulegra og eftirminnilegra fyrir okkur öll.

Flixonase – líklega mest rannsakaða lyf sögunnar gegn bólgum í nefi [1].

gsk GlaxoSmithKline

Sérlyfjatexti á bls. 594

Þverholti 14 • 105 Reykjavík • Sími 530 3700 • www.gsk.is

Faraldsfræði í dag

Ferilrannsóknir IV



María Heimisdóttir

mariahei@landspitali.is

Ýmsir þættir geta valdið skekkjum í ferilrannsóknum. Þegar hefur verið rætt um aðferðir við eftirfylgni og gagnaöflun í því sambandi og mikilvægi þeirra við að hindra eða að minnsta kosti draga verulega úr hættu á skekkju (bias). Það er á valdi rannsakenda hvernig slíkum aðferðum er beitt. Hins vegar geta aðrir þættir sem ekki eru á þeirra valdi leitt til skekkju í ferilrannsóknum nema rétt sé brugðist við í gagnameðferð og -greiningu. Þarna er fyrst og fremst um að ræða breytingar á áreitisstöðu (exposure status) þeirra einstaklinga sem eru þátttakendur eða viðfangsefni rannsóknarinnar. Einstaklingar sem ekki höfðu orðið fyrir áreitinu í byrjun geta orðið fyrir því eftir því sem á rannsóknartímann líður eða þeir sem orðið höfðu fyrir litlu áreiti í byrjun (þegar hóparnir voru skilgreindir) verða fyrir meira (eða minna) áreiti með tímanum. Þessi breyting getur augljóslega haft áhrif á niðurstöðuna eða samband áreitis og útkomu eins og það er metið í rannsókninni. Því þarf að taka afstöðu til þess hvernig slíkar breytingar eru meðhöndlaðar, það er að segja hvort, og þá hvernig, á að endurflokka þessa einstaklinga í samræmi við þær breytingar sem orðið hafa. Við þessa ákvörðun þarf að taka tillit til að minnsta kosti þriggja þátta. Í fyrsta lagi þarf að hafa í huga rannsóknarspurninguna sjálfa og með hvaða hætti á að mæla niðurstöðuna (áhættu, breytingu á áhættu, hraða breytingar á áhættu og svo framvegis). Í öðru lagi er nauðsynlegt að taka mið af grundvallarhönnun ferilrannsóknarinnar, það er skilgreiningu rannsóknarþýðisins. Þetta atriði er nátengt hinu fyrsta. Að lokum ber að taka tillit til tímalengdar rannsóknarinnar eða hve lengi á að fylgja rannsóknarþýðinu eftir. Hér á eftir verður gerð grein fyrir þessum þremur þáttum í mjög stuttu máli en hver um sig er í raun efni í bókarkafla.

Áhættu (eða samband áreitis og útkomu) er hægt að meta á nokkra vegu í ferilrannsóknum. Algengast er að meta nýgengi (incidence rate) og hlutfallslega áhættu (relative risk) en auðvitað er mælikvarðinn háður skilgreiningu rannsóknarspurningarinnar og stundum er til dæmis áhugavert að mæla hve langur tími líður frá áreiti og þangað til útkoman kemur fram (time to event, occurrence time). Í öllum tilfellum þarf rannsóknarspurningin að fela í sér skilmerki um tíma. Þessi skilmerki þurfa að taka til tveggja atriða. Í fyrsta lagi þarf að skilgreina á hvaða tímabili á að mæla áhrif áreitisins, það er hve lengi á að fylgjast með einstaklingunum. Í öðru lagi verður að skilgreina innleiðslutímann (induction time) eða það tímabil í byrjun rannsóknar þar sem ekki á að telja með útkomur sem kunna að greinast. Ef rannsókn beinist til dæmis að tengslum geislunar við síðkominn sjúkdóm þarf að ákveða hve lengi á að bíða eftir að hann komi fram en jafnframt gæti þurft að tiltaka hvenær á að byrja að telja ný tilfelli sjúkdómsins. Með öðrum orðum: Hve langan tími má ætla að það taki áhrif geislunarinnar að leiða til þess að sjúkdómurinn verði til? Hvenær má byrja að telja sjúkdómstilfelli sem útkomu þessa tiltekna áreitis?

Augljóslega eru báðar þessar skilgreiningar mjög háðar hverju pari áreitis og útkomu fyrir sig. Vel skilgreind rannsóknarspurning er svo leiðandi í því hvernig áhættan er mæld (nýgengi, hlutfallsleg áhætta og svo framvegis).

Þá er það skilgreining rannsóknarþýðisins. Í sumum tilvikum er rannsóknarþýðið skilgreint við upphaf rannsóknar og ekki er leyfilegt að bæta við það einstaklingum síðar. Þá er sagt að rannsóknarþýðið (og ferilrannsóknin) sé fast (fixed). Þessi aðferð er yfirleitt notuð í slembnum íhlutunarrannsóknum (randomized clinical trials). Ef ekkert brottfall verður úr slíkri ferilrannsókn er hún auk þess sögð vera lokuð (closed), sem þýðir þá að engar breytingar hafa orðið á rannsóknarþýðinu í heild á tímabilinu. Opin ferilrannsókn er hins vegar sú þar sem samsetning rannsóknarþýðisins getur breyst í tímans rás þar sem nýjir einstaklingar bætast við og aðrir hverfa á braut. Hvort sem um er að ræða opna eða lokaða ferilrannsókn getur þurft að taka afstöðu til breytinga í áreitisstöðu en alla jafna er það nokkuð flóknara í þeim opnu.

Að lokum er meðferð breytinga á áreitisstöðu háð tímalengd rannsóknar. Augljóslega er hættan á slíkum breytingum meiri eftir því sem áætluð eftirfylgni er lengri. Einnig gildir það almennt að því lengur sem á að fylgjast með einstaklingunum þeim mun mikilvægara er að bregðast rétt við slíkum breytingum.

Næst verður spjallað um áhrif breytinga í áreitisstöðu og helstu aðferðir við endurflokkun samkvæmt slíkum breytingum.

María er faraldsfræðingur á Landspítala.



Lopress – *Öflugt lyf við háþrýstingi*

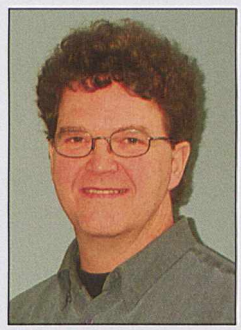
Lopress. Hver tafla inniheldur:
Losartanum INN, kalíumsalt, 12,5 mg eða 50 mg.

Ábendingar: Háþrýstingur. Hjartabilun þegar meðferð með ACE–hemlum er ekki lengur talin henta. Ekki er mælt með að skipta yfir í meðferð með lósartan ef hjartasjúklingar eru í jafnvægi á ACE–hemlum. **Skammtar og lyfjagjöf:** Skammtar eru einstaklingsbundnir. **Skammtastærðir handa fullorðnum:** *Háþrýstingur:* Venjulegur upphafs- og viðhaldsskammtur fyrir flesta sjúklinga er 50 mg einu sinni á dag. Lósartan má gefa einu sinni á dag eða tvisvar á dag og heildarskammtur er á bilinu 25–100 mg á dag. Ef ekki fæst nægjanlega góð stjórnun á blóðþrýstingnum með því að gefa lósartan einu sinni á dag getur verið betra að skipta skammtinum í tvennt eða auka hann í 100 mg einu sinni á dag. Hámarksblóðþrýstingslækkandi áhrif lyfsins næst 3–6 vikum eftir að meðferð er hafin. Nota skal 25 mg upphafsskammt, einu sinni á dag, handa sjúklingum með minnkað blóðrúmmál, t.d. þeim sem meðhöndlaðir eru með stórum skömmtum af þvagræsilyfjum og þeim sem hafa sögu um skerta lifrarstarfsemi (sjá Varnaðarorð og varúðarreglur). Ekki er þörf á að breyta upphafsskammti aldraðra sjúklinga eða sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi, þ.m.t. sjúklinga sem fá kvið- eða blóðskilun (sjá Varnaðarorð og varúðarreglur). Lósartan má gefa með öðrum háþrýstingslyfjum. *Hjartabilun:* Upphafsskammtur hjá sjúklingum með hjartabilun er 12,5 mg einu sinni á dag. Auka má skammtinn um 12,5 mg á viku fresti (þ.e. í skammtana 25 mg daglega eða 50 mg daglega), í venjulegan viðhaldsskammt, 50 mg einu sinni á dag eða eins og sjúklingurinn þolir. Lósartan er venjulega gefið samhliða þvagræsilyfjum og digitalis. **Skammtastærðir handa börnum:** Lyfið er ekki ætlað börnum. Lósartan má gefa með eða án matar. **Frábendingar:** Ofnæmi fyrir lósartani eða einhverju af innihaldsefnum lyfsins. Sjá einnig kaflann um meðgöngu og brjóstagjöf. **Varnaðarorð og varúðarreglur:** Ofnæmi. Ofnæmisbjúgur (sjá Aukaverkanir). *Lágþrýstingur og blóðsalta/vökvaójafnvægi:* Hjá sjúklingum með vökvaskort (t.d. þeim sem meðhöndlaðir eru með stórum skömmtum af þvagræsilyfjum) geta einkenni um lágþrýsting komið fyrir. Þennan vökvaskort á að leiðrétta fyrir gjöf lósartans eða nota lægri upphafsskammt af lósartani. *Skert lifrarstarfsemi:* Íhuga ætti lægri upphafsskammt fyrir sjúklinga með sögu um skerta lifrarstarfsemi, en samkvæmt gögnum úr lyfjahvarfafræði hefur verið sýnt fram á marktækt aukna plasmaþéttni hjá sjúklingum með skorpulifur. *Skert nýrnastarfsemi:* Sem afleiðing af hömlun renín-angíótensín-kerfisins, hafa breytingar á nýrnastarfsemi, þ.m.t. nýrnabilun, verið skráðar hjá næmum einstaklingum; þessar breytingar á nýrnastarfsemi geta gengið til baka ef meðferð er hætt. Önnur lyf sem hafa áhrif á renín-angíótensín-kerfið geta aukið þvagefni og kreatínín í sermi hjá sjúklingum með þrengsli í annarri eða báðum nýrnaslagæðum. Svipuð áhrif hafa verið skráð um lósartan; þessar breytingar á nýrnastarfsemi geta gengið til baka, ef meðferð er hætt. Ekki ætti að nota kalíumuppbót eða kalíumsparandi þvagræsilyf samtímis lósartan án samráðs við lækni. **Milliverkanir:** Ekki þekktar. Sambönd sem hafa verið rannsökuð eru m.a.: hýdróklórtíazíð, digoxín, warfarín, címetidín, fenemal, ketókónazól og erýthrómýcín. Rífampicín og flúkónazól hafa lækkað blóðþéttni virka umbrotsefnisins. Klínísk þýðing þessara milliverkana hefur ekki verið metin. Eins og við á um önnur lyf sem hamla angíótensíni II eða verkunum þess, getur samhliða notkun kalíumsparandi þvagræsilyfja (t.d. spírónólaktóns, tríamterens og amílóríðs), kalíumuppbótar og salta sem innihalda kalíum, leitt til kalíumhækkunar í blóði. Eins og við á um önnur blóðþrýstingslækkandi lyf, geta blóðþrýstingslækkandi áhrif lósartans deyfst við samhliða töku bólgueyðandi lyfsins indometasíns. **Meðganga og brjóstagjöf:** Þrátt fyrir að engin reynsla sé af notkun lyfsins hjá þunguðum konum hafa rannsóknir á dýrum sýnt að lósartan veldur fósturskaða, fósturlátum og nýburadauða og er það talið vera vegna lyfjafræðilegra áhrifa á renín-angíótensín-kerfið. Hjá mannsfóstri hefst blóðrás um nýru sem er háð myndun renín-angíótensín-kerfisins á öðrum þriðjungi meðgöngu, og er því hættan fyrir fóstrið aukin ef lyfið er gefið á öðrum eða þriðja þriðjungi meðgöngu. Lyf sem hafa beina verkun á renín-angíótensín-kerfið geta valdið fósturskaða og jafnvel fósturláti, séu þau notuð á öðrum eða þriðja þriðjungi meðgöngu. Eigi þungun sér stað, skal stöðva lósartan-meðferð svo fljótt sem auðið er. *Brjóstagjöf:* Ekki er vitað hvort lósartan skilst út í brjóstamjólk kvenna. Á það skal þó bent að umtalsvert magn af lósartani og virku umbrotsefni þess hefur komið fram í rottumjólk. Vegna mögulegra aukaverkana á barn á brjósti, skal taka ákvörðun um hvort hætta eigi brjóstagjöfinni eða notkun lyfsins, m.t.t. mikilvægis lyfsins fyrir móðurina.

Akstur og stjórnun vinnuvéla: Engin þekkt áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. **Aukaverkanir: Algengar (>1%):** Svimi, lágþrýstingur. **Sjaldgæfar (0,1-1%):** Stöðubundinn lágþrýstingur. **Mjög sjaldgæfar (<0,1%):** *Ofnæmi:* Bráðaofnæmi, ofsabjúgur þ.á m. þroti í barkakýli og raddböndum sem lokar öndunarveginum og/eða þroti í andliti, vörum, koki og/eða tungu. Sumir þessara sjúklinga hafa áður fengið ofsabjúg af völdum annarra lyfja, þ.á m. ACE–hemla. Æðabólga hefur sjaldan sést, þar með talið purpuralíki sem svipar bæði til purpuralíkis Henochs og Schönleins, með kviðverkjum, maga- og garnablæðingum, liðverkjum og nýrnabólgu. *Meltingarfæri:* Niðurgangur, lifrarbólga, truflanir á lifrarstarfsemi. *Blóð:* Blóðleysi. *Húð:* Ofsakláði, kláði. *Stoðkerfi:* Vöðvaverkir. *Taugakerfi:* Mígreni. *Öndunarfæri:* Hósti. *Breytingar á blóðgildum:* Hækkað kalíum í blóði (>5,5 mmól/l (ca. 1,5%)); væg hækkun á lifrarensímum kom sjaldan fyrir og gekk venjulega til baka ef meðferð var hætt. **Ofskömmtun:** Takmarkaðar upplýsingar eru til varðandi ofskömmtun í mönnum. Líklegasta merki ofskömmtunar er lágþrýstingur og hraðtaktur, hægsláttur gæti komið fyrir. Ef lágur blóðþrýstingur veldur einkennum skal hefja stuðningsmeðferð. Hvorki er hægt að fjarlægja lósartan né virka umbrotsefnið með blóðskilun. **Pakkningar og hámarksverð í smásölu – 1. maí. 2004:** Töflur 12,5 mg: 28 stk. 2.350 kr.; töflur 50 mg: 28 stk. 3.632 kr.; 98 stk. 10.559 kr. **Afgreiðslutilhögun:** R. **Greiðsluþátttaka:** B. **Markaðsleyfishafi:** Actavis hf. Maí. 2004.

actavis
hagur í heilsu

Kvef, sveppir og spakmæli



Bjarni Jónasson

bjarni.jonasson@hg.is

Munur á læknadeild og hinu neðra

- Í hinu neðra sést einstaka maður brosa.
- Maður þarf ekki að læra lífræna efnafræði til að komast þangað.
- Maður nefnir það ekki einu sinni í æðiskasti að einhver væri betur kominn í læknadeild.
- Maður þarf ekki að taka námslán til að komast í hið neðra.
- Það er von til þess að maður geti sofið í hinu neðra.

Einkennandi fyrir starf lækna á slysadeild

- Algengasta spurningin þegar verið er að taka sjúkrasögu: „Hvað breyttist í kvöld sem gerði það að verkum að þú ákvaðst að leita á slysadeild sex (klukkustundum, dögum, vikum, mánuðum, árum) eftir að einkennin byrjuðu?“
- Sjúklingi með geðræn vandamál sem telur sig vera Krist er vísað inn í sama herbergi og annar sjúklingur er í sem telur sig vera Kölska.
- Maður fer að efast um að ruglið í sjúklingi með ofskynjanir sé vitleysa.
- Blindfullur 140 kílógramma klæðskiptingur í klefa 3 getur ekki hætt að biðja um símanúmerið heima hjá þér.

Á geðdeildinni

Geðlæknirinn við hjúkrunarfræðinginn sem hafði nýlega skipt um vinnustað: „Ég bið þig þess lengstra orða að segja bara að það sé mikið að gera hjá þér en ekki að þetta sé eins og á geðveikrahæli.“

Lét sig vanta

Ímyndunarveikur maður var svo tíður gestur á slysadeild að tekið var eftir því sérstaklega eina vikuna að hann lét ekki sjá sig. Loks kom hann á ný og þá gat einn af læknunum ekki stillt sig og sagði:

„Maður hefur ekki séð þig lengi. Hvar hefur þú eiginlega verið?“

„Ég var svo ansans ári slappur í síðustu viku að ég komst ekki út úr húsi,“ sagði sá ímyndunarveiki.

Eitt og annað um kvef

Ef þú nælir þér í kvef skaltu hringja í góðan lækni. Hringdu gjarnan í þrjá slíka ef þú vilt spila bridge.

„Guð-hjálpi-þér“ breytir svo sem engu ef maður er kvefaður og hnerrar, en það er eins gott og hvað annað úr því læknavísindin hafa ekki fundið ráð sem dugar.

Framfarir í læknisfræði eru með ólíkindum. Áður fyrr þegar gömul húsráð voru notuð við öllu var sagt að kvef gengi yfir á tveimur vikum. Nú á dögum nýjustu tækni og vísinda með öllum þeim undralyfjum sem til eru lagast kvefið á hálfum mánuði.

Sveppir í matinn

Sjúklingurinn: „Læknir, læknir, hvað mundir þú gera, ef einhver hefði borðað eitraða sveppi?“
Læknirinn: „Ég hefði ráðlagt breytingu á mataræði.“

Fleyg orð frægra manna

New England Journal of Medicine greinir frá því að níu af hverjum tíu læknum sé sammála því að einn af hverjum tíu læknum sé bjáni. – *Jay Leno*

Það er komið upp nýtt vandamál. Læknar hafa upplýst að karlar sýni ofnæmisviðbrögð við latexi í smokkum. Sagt er að viðbrögðin valdi svæsinni bólgu. Hvert er eiginlega vandamálið? – *Jay Leno*

Reyndu alltaf að hlæja þegar þú getur. Það er ódýrt læknisráð. – *Byron lávarður*

Þar sem læknislistin er dásömuð er mannúðin einnig dásömuð. – *Hippókrates*

Ein af fremstu skyldum læknisins er að kenna alþýðunni að nota ekki lyf. – *Sir William Osler*

Ég mundi gera hvað sem er til að verða ungur aftur nema stunda líkamsrækt, vakna snemma og haga mér sæmilega. – *Oscar Wilde*

Ég trúi því að hverjum einasta manni sé ætlaður tiltekinn fjöldi hjartslátta. Ég hef ekki hugsað mér að eyða þeim sem mér eru ætlaðir í að stunda líkamsrækt. – *Neil Armstrong*

Hlátur er nokkurs konar innra skokk. Hann ýtir við innri líffærum og eykur öndunartíðnina. Hlátur vekur miklar vonir. – *Norman Cousins*

Læknar ávísa lyfjum sem þeir kunna lítil deila á til að ráða bót á sjúkdómum sem þeir vita enn minna um í fólki sem þeir þekkja alls ekki neitt. – *Voltaire*

Trúðu aldrei því sem sjúklingur segir þér að læknir hafi sagt. – *Sir William Jenner*

Enginn, ekki einu sinni læknir, gefur nokkru sinni aðra skilgreiningu á því sem hjúkrunarkona á að vera en „trú og hlýðin“. Þessi skilgreining gæti alveg eins átt við um húsvörð. Hún gæti jafnvel átt við um hross. – *Florence Nightingale*

Bjarni er heimilislæknir í Garðabæ.

HUGSAÐU ÞÉR EF GAMALL KUNNINGI GERÐI VART VIÐ SIG Á VERSTA TÍMA - Á VERSTA STAÐ



Endurtekin herpesútbrot valda sjúklingum mikilli streitu.
Með Valtrex einu sinni á dag er hægt að koma í veg fyrir útbrot.
Sjúklingurinn stjórnar þá veirunni í stað þess að láta hana stjórna sér.

VALTREX
VALACÍKLÓVÍR

gsk
GlaxoSmithKline

Valtrex töflur, GlaxoSmithKline J05 A B 11
Hver tafla inniheldur: Valaciclovirum INN 250 mg eða 500 mg. Ábendingar: Ristill (herpes zoster) hjá sjúklingum með eðlilegt ónæmiskerfi þar sem búist er við að sjúkdómurinn verði erfiður. Herpes simplex sýkingar í húð og slímhúðum, þ.m.t. herpes genitalis bæði frumsýking og seinni endursýkingar. Varnandi meðferð við endurteknum herpes simplex sýkingum í húð og slímhúðum, þ.m.t. herpes genetialis.Varnandi meðferð við sýkingum af völdum cytomegalóveira eftir líffæraflutning, en meðferðin getur minnkað líkur á höfnun viðkomandi líffæris, tilfallandi sýkingum og öðrum herpessýkingum. Frábendingar: Ofnæmi fyrir valacíklóvíri eða acíklóvíri. Varúð: Skert nýrnasterfsemi getur leitt til uppsöfnunar lyfsins. Huga þarf að nægjanlegri vökvagjöf hjá eldri sjúklingum og sjúklingum með lækkun á kreatínínklerans Meðganga og brjóstagjöf: Klínísk reynsla af gjöf lyfsins hjá barnshafandi konum er takmörkuð. Mælt er með að nota lyfið aðeins að mjög vel yfirlögðu ráði hjá barnshafandi konum. Lyfið útskilst í brjóstamjólk en áhrif á barnið teljast ólíkleg við venjulega skömmtun þess. Aukaverkanir: Algengustu aukaverkanir eru höfuðverkur og ógleði. Algengar (>1%): Almennar: Höfuðverkur, ógleði, uppköst. Sjaldgæfar (0,1-1%): Húð: Útbrot.Mjög sjaldgæfar (< 0,1%):Almennar: Svimi. Miðtaugakerfi: Rugl, ofskynjanir, syfja. Athugið: Klínísk reynsla af notkun valacíklóvírs hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi er lítil. Skammtastærðir handa fullorðnum: Ristill (herpes zoster): 1 g þrisvar sinnum á dag í eina viku. Hefja skal meðferð sem fyrst eftir að einkenna verður vart, helst innan 72 klst. Herpes simplex: 500 mg tvisvar á dag í 5 daga. Við frumsýkingu getur verið þörf á að meðhöndla í allt að 10 daga. Varnandi meðferð við endurteknum herpes simplex sýkingum: Sjúklingar með eðlilegt ónæmiskerfi: 500 mg einu sinni á dag. Sjúklingar sem fá tíðar endursýkingar (oftar en 10 sinnum á ári gagnast betur að fá þennan skammt í tvennu lagi, þ.e. 250 mg tvisvar á dag. Sjúklingar með skert ónæmiskerfi 500 mg tvisvar á dag.Aðlaga skal skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi verið þörf á að meðhöndla í allt að 10 daga.Pakkningar og hámarksverð 1.1.2004: Töflur 250 mg 60 stk. (þynnupakkað) kr.12.184. Töflur 500 mg 10 stk. (þynnupakkað) kr. 4.395; 42 stk. (þynnupakkað) kr. 16.158. Hámarksmagn sem ávísa má með lyfseðli er sem svarar 30 daga skammti. Afgreiðslutilhögun: R. Greiðslutilhögun:E. 17.02.04-1.

Lyfjamál 127

Þunglyndislyf enn og aftur

ENN VEX NOTKUN þunglyndislyfja í flokki sérhæfðra serótónín endurupptökuhemla (N06AB) og halda landsmenn enn tryggri forystu í þeim efnum meðal Norðurlandaþjóða. Samkvæmt uppgjöri frá Tryggingastofnun ríkisins (TR) var ávísað 5.420.611 dagskömmtum þessara lyfja á síðasta ári, en það magn dugir 14.851 manni til meðferðar alla daga ársins. Verðmætið nemur um 880 milljónum króna.

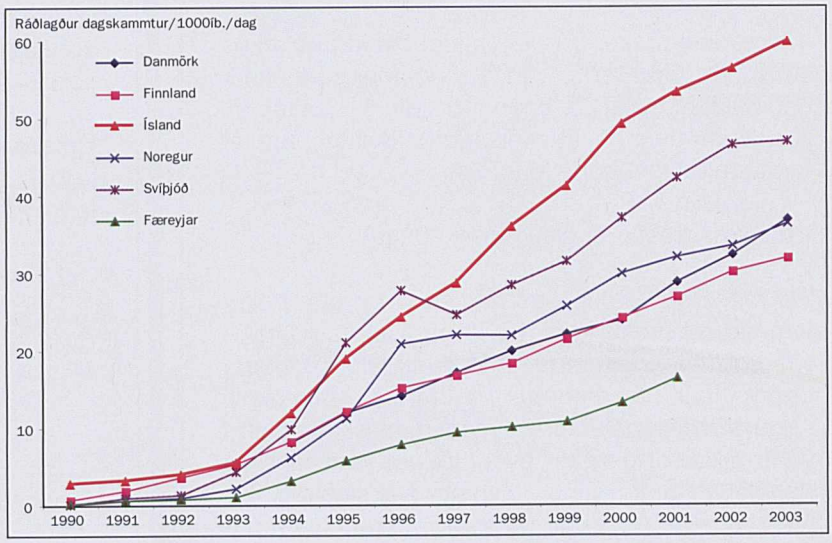
Þetta eru kannski ekki nýjar fréttir fyrir marga, en nú er nýtt í gögnum TR að unnt er að skoða aldursdreifingu og kyn notenda og kemur þá í ljós að 321.606 dagskammtar, eða 5,7% notkunarinnar, er hjá börnum og unglingum 19 ára eða yngri. Þetta samsvarar því ársnotkun fyrir 880 börn og unglinga.

Nú eru fimm lyf í flokki N06AB á markaði hér, flúoxetín, cítalópram, paroxetín, sertralín og escítalópram. Aðeins eitt þessara lyfja, sertralín, hefur ábendingu fyrir notkun hjá börnum og unglingum, það er við þráhyggju/árátusýki 6-17 ára. Öll hin hafa í barnaábendingu annaðhvort: *ekki ætlað börnum, ekki ráðlagt innan 18 ár,* eða: *upplýsingar um reynslu og áhrif skortir.*

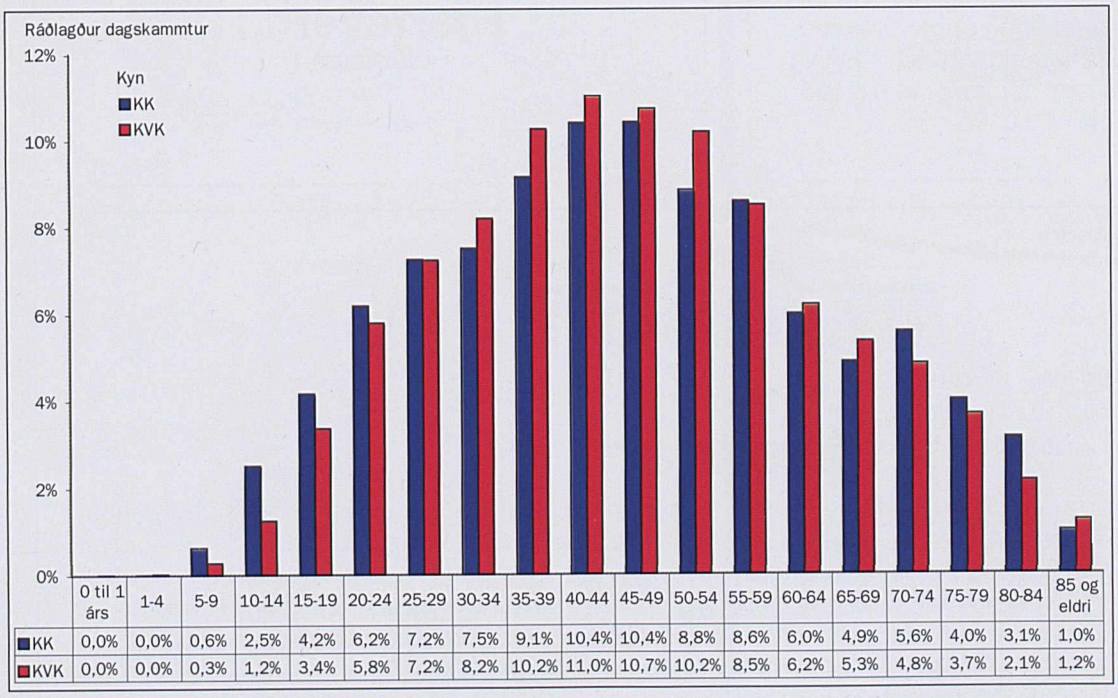
Notkun sertralíns á aldursbilinu 0-19 ára var 135.858 dagskammtar sem samsvarar ársnotkun fyrir 372.

Segjum að sertralín ávísanirnar séu í lagi. Þá standa eftir 185.748 dagskammtar. Það er með öðrum orðum hugsanlega verið að gefa 509 börnum og unglingum daglega flúoxetín, cítalópram, paroxetín og escítalópram, lyf sem alls ekki eru skráð með ábendingar fyrir börn.

Í Danmörku veldur það nú vaxandi áhyggjum að 2830 börn undir 17 ára aldri fengu þunglyndislyf á síðasta ári en Danir eru tuttugu sinnum fleiri en við. Væri notkun okkar í takt við notkun þeirra væru hér um 140 börn og unglingar í meðferð en ekki 880.



Mynd 1. *SSRI-geðdeyfðarlyf á Norðurlöndum (NO6AB).*



	0 til 1 árs	1-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85 og eldri
KK	0,0%	0,0%	0,6%	2,5%	4,2%	6,2%	7,2%	7,5%	9,1%	10,4%	10,4%	8,8%	8,6%	6,0%	4,9%	5,6%	4,0%	3,1%	1,0%
KVK	0,0%	0,0%	0,3%	1,2%	3,4%	5,8%	7,2%	8,2%	10,2%	11,0%	10,7%	10,2%	8,5%	6,2%	5,3%	4,8%	3,7%	2,1%	1,2%

Mynd 2. *NO6AB – Hlutfallsleg skipting á DDD eftir aldri.*

Grein þessi er tekin saman af skrifstofu lyfjamála heilbrigðis- og tryggingamálaráðuneytisins til upplýsingar fyrir lesendur Læknablaðsins.

Af gefnu tilefni er grein þessi ekki skrifuð undir nafni einstaks embættismanns, því þær greinar sem birtar hafa verið á þessum vettvangi endurspegla ekki endilega persónuleg sjónarmið viðkomandi embættismanns heldur er um að ræða stefnu ráðherra og ráðuneytis.

Fjórðungssjúkrahúsið á Akureyri

Yfirlæknir

Laus er til umsóknar staða yfirlæknis við göngudeild geðdeildar FSA. Um er að ræða 100% starf. Umsækjandi skal vera sérfræðingur í geðlækningum og hafa reynslu af göngudeildarþjónustu. Æskilegt er að umsækjandi hafi sérmenntun í viðtalsmeðferð og stjórnunarreynslu.

Staðan veitist frá 1. september næstkomandi eða eftir samkomulagi.

Yfirlæknirinn tekur þátt í fjórskiptri vakt geðlækna sjúkrahússins. Gert er ráð fyrir að aðrir geðlæknar geðdeildar FSA starfi á göngudeildinni í hlutastarfi. Næsti yfirmaður yfirlæknis göngudeildarinnar er forstöðulæknir geðdeildar FSA.

Umsóknarfrestur er til 1. ágúst 2004.

Við ráðningu verður lögð áhersla á faglega þekkingu ásamt hæfileikum á sviði samskipta og samvinnu. Umsóknum um starfið skulu fylgja ítarlegar upplýsingar um menntun, starfsferil, rannsóknir, ritstörf og kennslustörf. Umsóknum skal skilað í tvíriti á þar til gerðum eyðublöðum sem fást hjá Landlæknisembættinu, ásamt fylgiskjölum og skulu sendar Þorvaldi Ingvarssyni, framkvæmdastjóra lækninga FSA, Eyrarlandsvegi, 600 Akureyri og veitir hann einnig nánari upplýsingar um stöðuna í síma 463 0100 eða netfang *thi@fsa.is* Einnig veitir Sigmundur Sigfússon forstöðulæknir geðdeildar upplýsingar í síma 463 0100.

Tvær stöður lækna hjá Rannsóknarstöð Hjartaverndar

Lausar eru til umsóknar tvær tveggja ára stöður lækna hjá Hjartavernd. Um er að ræða 50% rannsóknastöðu og 50% starf við útskriftir þeirra sem koma í rannsóknir til Hjartaverndar. Sjá nánari upplýsingar á *hjarta.is* undir *atvinna*.

Stöðurnar eru lausar frá 15. ágúst næstkomandi eða eftir samkomulagi.

Upplýsingar veita Vilmundur Guðnason forstöðulæknir Hjartaverndar og læknarnir Pálmi V. Jónsson, Gunnar Sigurðsson og Guðmundur Þorgeirsson á Landspítala.

Umsóknum skal skilað fyrir 1. ágúst næstkomandi til Vilmundar Guðnasonar, Hjartavernd, á netfangið *atvinna@hjarta.is*

Hjartavernd

Holtasmára 1
201 Kópavogi
Sími 535 1800 – *www.hjarta.is*

REYKJALUNDUR

Læknar

Reykjalundur, endurhæfingarmiðstöð SÍBS, auglýsir lausa til umsóknar stöðu læknis á verkja- og gigtarsviðum. Á þessum sviðum eru endurhæfðir sjúklingar með langvinna verki og gigtarsjúkdóma. Staðan er veitt til eins árs með möguleika á framlengingu, vinnu á öðrum meðferðarsviðum og þátttöku í rannsóknarverkefnum. **Staðan er laus frá 1. september 2004.**

Umsóknarfrestur er til 1. ágúst. Frekari upplýsingar gefa Magnús Ólason yfirlæknir verkjasviðs *magnuso@reykjalundur.is*, Ingólfur Kristjánsson settur yfirlæknir gigtarsviðs *ingolfurk@reykjalundur.is* og Hjördís Jónsdóttir lækningaforstjóri *hjordisj@reykjalundur.is* í tölvupósti eða síma 566 6200.

Heimilislæknaþingið 2004

Akureyri 29.-31. október

Á Heimilislæknaþinginu verða bæði frjálsir fyrirlestrar og spjaldaþing. Kynntar verða rannsóknir og rannsóknaráætlanir sem tengjast heilsugæslu. Auk þess verða bæði innlendir og erlendir gestafyrirlesarar. Fjallað verður um ýmis fagleg málefni tengd heimilislæknum, bæði í fyrirlestrum og í smærri vinnuhópum.

Þeir sem hafa hug á að kynna rannsóknir/rannsóknaráætlanir skulu senda ágrip til Emils L. Sigurðssonar, *emilsig@hi.is* fyrir **1. september** næstkomandi. Ágrip skal skrifa á A4-blað með sama sniði og á fyrri þingum. Þar skal koma fram tilgangur rannsóknarinnar, efniviður og aðferðir, niðurstöður og ályktanir. Ágripin verða birt í sérstöku blaði þingsins sem dreift verður til allra lækna á Íslandi.

Aðalfundur FÍH verður haldinn í tengslum við Heimilislæknaþingið 2004.

Nánari dagskrá og upplýsingar um skráningu verður auglýst síðar.

Undirbúningsnefndin

Detrusitol® Retard (tolterodin) RE

Hvert hylki inniheldur: Tolterodintartrat 2 mg og 4 mg, samsvarandi tolterodini 1,37 mg eða 2,74 mg. Litarefni í 1,4 mg forðahylkinu: Indígókarmín (E132), gult járnoxíð (E172) og títantvíoxíð (E 171). *Litarefni í 2,8 mg forðahylkinu:* Indígókarmín (E132) og títantvíoxíð (E 171). **Ábendingar:** Til meðferðar á bráða þvagleka (urge incontinence) og/eða tíðum og bráðum þvaglátum, svo sem getur komið fyrir hjá sjúklingum með óstöðuga þvagblöðru (unstable bladder). **Skammtar og lyfjagjöf:** Forðahylkin má taka með mat eða án og þau verður að gleypa í heilu lagi. Eftir 6 mánaða meðferð skal endurskoða þörf fyrir áframhaldandi meðferð. *Skammtastærðir handa fullorðnum (þar með talið aldraðir):* Ráðlagður skammtur er 2,8 mg einu sinni á sólarhring. Hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi er ráðlagður skammtur 1,4 mg einu sinni á sólarhring. Komi óþægilegar aukaverkanir fram má minnka skammtinn úr 2,8 mg í 1,4 mg einu sinni á sólarhring. *Skammtastærðir handa börnum:* Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá börnum. Notkun Detrusitol Retard forðahylkja er því ekki ráðlögð handa börnum fyrr en frekari upplýsingar liggja fyrir. **Frábendingar:** Frábendingar fyrir notkun tolterodins eru: Þvagteppa (urinary retention). Ómeðhöndluð (uncontrolled) þrönghornsgláka. Vöðvaslensfár. Þekkt ofnæmi fyrir tolterodini eða einhverju hjálparefnanna. Alvarleg sáraristilbólga. Risaristill vegna bólgu (toxic megacolon). **Varnaðarorð og varúðarreglur:** Gæta skal varúðar við notkun tolterodins hjá sjúklingum með: Marktæka tæmingarhindrun þvagblöðru (bladder outlet obstruction) og hættu á þvagtregðu. Þrengsli í meltingarvegi t.d. portþrengsli í maga. Skerta nýrnastarfsemi. Taugakvilla í ósjálfráða taugakerfinu. Vélindisgapshaul (hiatus hernia). Hættu á skertum hreyfanleika í meltingarvegi. Svo sem ætið á við þegar óstöðug blaðra er meðhöndluð skal athuga skal líffræðilegar ástæður fyrir bráða þvagleka og tíðum þvaglátum áður en meðferð er hafin. Samtímis notkun öflugra CYP3A4-hemla er ekki ráðlögð (sjá Milliverkanir). Sjúklingar með sjaldgæfa, erfðabundna sjúkdóma er varða frúktósaóþol, skert frásog glúkósu-galaktósu eða skerta virkni súkrasa-ísómaltasa eiga ekki að nota þetta lyf. **Milliverkanir:** Ekki er mælt með samtímis gjöf öflugra CYP3A4-hemla til almennrar (systemic) notkunar eins og sýklalyfja í flokki makrólíða (erýtrómýcín og klaritrómýcín), sveppalyfja (t.d ketoconazol og itraconazol) og próteasa-hemla, vegna aukinnar þéttni tolterodins í sermi hjá þeim sem eru með lítil CYP2D6 umbrot og eru í hættu hvað varðar ofskömmtun. Verkun og aukaverkanir tolterodins geta aukist við samtímis notkun lyfja sem hafa andmúskarínvirk áhrif. Hins vegar getur verkun tolterodins minnkað við samtímis notkun lyfja með múskarínkólínvirk áhrif (muscarinic cholinergic receptor agonists). Tolterodin getur dregið úr verkun hreyfingahvetjandi lyfja eins og metóklópramíðs og cisapríðs. Samtímis notkun með flúoxetíni (öflugur CYP2D6-hemill) veldur ekki klínískt marktækri milliverkun því tolterodin og CYP2D6 umbrotsefni þess, 5-hýdroxýmetýltolterodin, eru jafnvirk. Rannsóknir á milliverkunum við lyf hafa hvorki leitt í ljós milliverkanir við warfarin né samsett getnaðarvarnarlyf (etinýlestradíól/levonorgestrel). Klínísk rannsókn hefur gefið vísbendingar um að tolterodin hamli ekki umbrota sem verða fyrir tilstilli CYP2D6, 2C19, 3A4 eða 1A2. **Meðganga og brjóstagjöf:** Ekki mælt með notkun Detrusitol Retard á meðgöngu. Forðast skal notkun tolterodins þann tíma sem barn er haft á brjósti. **Akstur og stjórnun vinnuvéla:** Þar sem lyfið getur valdið sjónstillingartruflunum og haft áhrif á viðbragðsflýti getur það dregið úr hæfni til aksturs og notkunar véla. **Aukaverkanir:** Tolterodin getur valdið vægum til í meðallagi miklum andmúskarínvirkum áhrifum t.d. munnþurrki, meltingartruflun og augnþurrki. Algengar (>1%): Augu: Augnþurrkur, óeðlileg sjón þar á meðal sjónstillingartruflanir. Almennar: Þreyta, höfuðverkur, brjóstverkur. Meltingarfæri: Meltingartruflanir, hægðatregða, kviðverkur, vindgangur, uppköst. Taugakerfi: Sundl, svefnhöfgi, náladofi (paraesthesia). Geðrænar: Taugaóstyrkur. Húð og undirliggjandi vefur: Húðþurrkur. Sjaldgæfar (0,1-1%): Almennar: Bjúgur, bjúgur á útlimum. Geðrænar: Rugl. Nýru og þvagfæri: Þvagteppa (urinary retention). Ónæmiskerfi: Ofnæmi, ekki nánar tilgreint. Mjög sjaldgæfar (< 0,1%): Geðrænar: Ofskynjanir. Hjarta: Hraðsláttur. Önnur aukaverkun sem greint hefur verið frá við notkun tolterodins er bráðaofnæmi (kemur örsjaldan fyrir). **Útlitslýsing:** 1,4 mg forðahylkið er blágrænt með hvítri áletrun (tákn og 2). 2,8 mg forðahylkið er blátt með hvítri áletrun (tákn og 4). **Markaðsleyfishafi:** Pfizer ApS, Laudrupvang 8, 2750 Ballerup, Danmörk. **Umboðsaðili á Íslandi:** PharmaNor hf., Hörgatún 2, Garðabær. **Pakkningar og verð 1. júní 2004:** Forðahylki, hart 1,4 mg: 30 stk. kr. 7.265,- Forðahylki, hart 2,8 mg: 30 stk. kr. 7.522,- Forðahylki, hart 2,8 mg: 100 stk. kr. 21.697,- Stytting á texta Sérlyfjaskrár janúar 2002. Hægt er að nálgast sérlyfjaskrártexta og samantekt á eiginleikum lyfs SPC í fullri lengd hjá lyfjaumboðsdeild Pfizer, PharmaNor hf.

Heimildir:

1. Paul Siami, MD, Larry S. Siedman, Mdand Daniel Lama, MD. "The Speed of Onset of Therapeutic Assessment Trial (STAT)", vol 24, nno.4, April 2002.

Pfizer

Detrusitol Retard tolterodin

Heimasíður og netföng

Læknafélag Íslands: **www.lis.is**
Formaður LÍ: **sigurbjorn.sveinsson@mjodd.hr.is/form@lis.is**
Framkvæmdastjóri LÍ: **gunnar@lis.is**
Formaður LR: **oskare@mac.com**
Formaður FÍH: **elinborgb@simnet.is**
Formaður FUL: **thorira@hotmail.com**
Félag íslenskra barnalækna: **www.barnalaeknar.is**
Íslenska bæklunarlæknafélagið: **www.iceort.org**
Félag íslenskra landsbyggðarlækna: **www.icemed.is/felog_laekna/fill.htm**
Félag sérfræðinga í meltingarsjúkdómum: **www.gastro.is**
FÍLÍB: **p.matthiasson@iop.kcl.ac.uk**
FÍLÍN: **www.vefur.is/filin • pjul@helse-bergen.no**
FÍLÍS: **www.filis.nu**
Thorarinn.Gudnason@hjl.gu.se
Heilbrigðis- og tryggingamálaráðuneytið: **www.stjr.is/htr**
Landlæknisembættið: **www.landlaeknir.is**
Tryggingastofnun ríkisins: **www.tr.is**
Lyfjaeftirlit ríkisins: **www.ler.is**
Lyfjastofnun: **www.lyfjastofnun.is**
Nordiska hälsovårdshögskolan: **www.nhv.se**
Krabbameinsfélag Íslands: **www.krabb.is**
Landspítali: **www.landspitali.is**
Barnaspítali Hringsins: **www.landspítali.is/hringur**
HNE-deildin: **www.hi.is/~hne**
Orðabanki Íslenskrar málstöðvar: **www.ismal.hi.is/ob**
Ráðstefnur á netinu: **www.docguide.com**
Golfklúbbur lækna: **www.come.to/doctorgolf**
Medscape – vefrit um læknisfræði: **www.medscape.com**
Norsk upplýsingasíða fyrir lækna: **www.legeforeningen.no**
Ugeskrift for læger: **www.ugeskriftet.dk**
Tidskrift for Den norske lægeforening: **www.tidsskriftet.no**
tidsskriftet@legeforeningen.no
Läkartidningen: **www.lakartidningen.se**
NOMESKO: **www.nom-nos.dk**
Norræna kóðunarmiðstöðin (Nordiskt Center för klassifikation av sjukdomar) í Uppsala **www.nordclass.uu.se**
World Organization of Family Doctors: **www.GlobalFamilyDoctor.com**

Einingaverð og fleira

Heilsugæslueining	**frá 1. janúar 2004**	95,48
Eining fyrir sjálfstætt starfandi heimilislækna	**frá 1. janúar 2003**	57
Sérfræðieining fyrir klínískar greinar sem sömdu 1998	**frá 1. janúar 2004**	206

Heimilislæknasamningur

A liður 1	frá 1. janúar 2003	255.000
A liður 2	frá 1. janúar 2003	223.000
B liður	frá 1. janúar 2004	350.409
E liður 1-6	frá 1. janúar 2004	264
E liður 7	frá 1. janúar 2004	527

Skólaskoðun í framhaldsskólum
Miðað við fyrri forsendur 222

Kílómetragjald frá 1. júní 2004

Almennt gjald	60,50
Sérstakt gjald (utan malbiks +15%)	69,50

Dagpeningar frá 1. júní 2004
Innanlands

Gisting og fæði í einn sólarhring	15.700
Gisting eina nótt	10.200
Fæði í heilan dag, minnst 10 klst.	5.500
Fæði í hálfan dag, minnst 6 klst.	2.750

Dagpeningar frá 1. júní 2004
Erlendis

	Gisting	Annað	SDR Alls
Almennir dagpeningar:			
London, New York, Washington DC og Tókíó	145	110	255
Annars staðar	110	100	210
Dagpeningar vegna þjálfunar, náms eða eftirlitsstarfa:			
London, New York, Washington DC og Tókíó	93	70	163
Annars staðar	70	64	134

MSD
IS/1/02/025/01, IS/1/02/025/02, IS/1/02/025/03
Tafla: M01 AH.
Hver tafla inniheldur: Etoricoxíb 60 mg, 90 mg eða 120 mg. Ábendingar: Meðferð við einkennum slitgigtar, iktsýki og við verkjum og bólgueinkennum tengdum bráðri þvagsýrugigt. Skammtar og lyfjagjöf: ARCOXIA er ætlað til inntöku og má taka inn með eða án fæðu. Lyfið gæti verið fljótvirkara þegar ARCOXIA er tekið inn án fæðu. Taka skal tillit til þessa þegar þörf er á hraðvirkri íhjöðnun einkenna. Slitgigt: Ráðlagður skammtur er 60 mg einu sinni á dag. Iktsýki: Ráðlagður skammtur er 90 mg einu sinni á dag. Bráð þvagsýrugigt: Ráðlagður skammtur er 120 mg einu sinni á dag. 120 mg etoricoxíb skal aðeins nota meðan á bráðum einkennum stendur. Etoricoxíb var gefið í 8 daga í klínískum rannsóknum á bráðri þvagsýrugigt. Stærri skammtar en þeir sem ráðlagðir eru fyrir tiltekna ábendingu hafa annað hvort ekki haft aukna verkun eða ekki verið rannsakaðir. Því er uppgefinn skammtur fyrir hverja ábendingu, ráðlagður hámarksskammtur. Skert nýrnastarfsemi: Skammta þarf ekki að aðlaga hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun 30 ml/mín. Sjúklingar með kreatínínúthreinsun <30 ml/mín skulu ekki nota etoricoxíb (sjá Frábendingar og Varnaðarorð og varúðarreglur). Skert lifrarstarfsemi: Hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh gildi 5-6) er hámarksskammtur 60 mg einu sinni á dag. Hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh gildi 7-9) skal ekki gefa meira en ráðlagðan skammt sem er 60 mg annan hvern dag. Klínísk reynsla er takmörkuð sé54rstaklega hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi og því skal gæta varúðar. Engin klínísk reynsla er fyrir hendi hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh gildi >9) og eiga því þessir sjúklingar ekki að nota lyfið. (sjá Frábendingar, Varnaðarorð og varúðarreglur). Notkun hjá börnum: Etoricoxíb er ekki ætlað börnum og unglingum yngri en 16 ára. Frábendingar: Etoricoxíb er ekki ætlað: sjúklingum sem hafa þekkt ofnæmi fyrir etoricoxíbi eða einhverju hjálparefnanna, sjúklingum með virkan sársjúkdóm í meltingarvegi eða virka blæðingu í meltingarvegi, sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh gildi >9), sjúklingum með áætlaða kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín, sjúklingum sem hafa haft einkenni astma, bráða bólgu í nefslímhúð, sepa í nefslímhúð, ofsabjúg (angioneurotic oedema) eða ofsakláða (urticaria) eftir inntöku asetýlsalisýlsýru eða annarra NSAID lyfja, á meðgöngu eða meðan á þrjóstagjöf stendur (sjá Meðganga og brjóstagjöf), börnum og unglingum yngri en 16 ára, sjúklingum með bólgusjúkdóm í görnum, sjúklingum með langt gengna hjartabilun. Varnaðarorð og varúðarreglur: Áhrif á hjarta og æðakerfi: Sértækir COX-2 hemlar koma ekki í stað asetýlsalisýlsýru við fyrirbyggjandi meðferð hjá hjarta-og æðasjúkdómum þar sem það hefur engin áhrif á blóðflögur. Þar sem etoricoxíb telst til COX-2 hemla, kemur það ekki í veg fyrir kekkjun blóðflagna og skal því ekki hætta blóðþynningarmeðferð og þar við á skal íhuga að hefja blóðþynningarmeðferð hjá sjúklingum sem eru í hættu á að fá, eða hafa fengið, blóðsega í hjarta eða annars staðar (sjá Milliverkanir). Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með sögu um blóðþurrð í hjarta. Gera skal viðeigandi ráðstafanir og íhuga að hætta etoricoxíb meðferð ef klínísk einkenni benda til að sjúkdómsástand þessara sjúklinga versni. Þar sem sértækir COX-2 hemlar koma ekki í veg fyrir kekkjun blóðflagna skal taka sérstakt tillit til þess hjá sjúklingum sem hafa fengið eða eiga á hættu að fá blóðsega í heila. Áhrif á nýru:Prostaglandín í nýrum getur gengt mikilvægu hlutverki í að viðhalda blóðflæði um nýru, þegar um minnkað blóðflæði er að ræða. Etoricoxíb getur dregið úr myndun prostaglandína og með því minnkað blóðflæði um nýru enn meira og þannig valdið skerðingu á nýrnastarfsemi. Þeir sem eru í mestri hættu m.t.t. þessa eru sjúklingar sem hafa verulega skerta nýrnastarfsemi fyrir, sjúklingar með hjartabilun sem líkaminn hefur ekki náð að bæta upp og sjúklingar með skorpulifur. Íhuga skal eftirlit með nýrnastarfsemi slíkra sjúklinga. Vökvasöfnun, bjúgur og háþrýstingur: Eins og á við um önnur lyf sem koma í veg fyrir myndun prostaglandína, hafa vökvasöfnun og bjúgmyndun sést hjá sjúklingum á etoricoxíb meðferð. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem hafa fengið hjartabilun, truflanir á starfsemi vinstri slegils eða háan blóðþrýsting og einnig hjá sjúklingum sem af öðrum orsökum hafa bjúg fyrir. Ef klínísk einkenni benda til versnandi sjúkdómsástands hjá þessum sjúklingum skal gera viðeigandi ráðstafanir þ.á m. hætta etoricoxíb meðferð. Áhrif á meltingarveg:Í klínískum rannsóknum fengu sumir sjúklinganna sem voru á etoricoxíb meðferð rof, sár eða blæðingar í meltingarveg. Óháð meðferð, virtust sjúklingar sem áður höfðu fengið rof, sár eða blæðingar og sjúklingar sem voru eldri en 65 ára, vera í meiri hættu á að fá fyrrnefndar aukaverkanir. Áhrif á lifur: Hækkanir á ALAT og/eða ASAT hafa verið skráðar hjá u.þ.b. 1 % sjúklinga sem fengu 60 mg eða 90 mg einu sinni á dag af etoricoxíbi, í klínískum rannsóknum. Fylgjast skal með öllum sjúklingum sem hafa einkenni sem benda til truflana á lifrarstarfsemi, eða ef niðurstöður úr lifrarprófum hafa verið óeðlilegar. Ef einkenni lifrarbilunar koma fram eða ef lifrarpróf eru áfram óeðlileg (þreföld eðlileg efri mörk, eða meira), skal hætta etoricoxíb meðferð. Almennt:Viðeigandi eftirlit skal haft með öldruðum og með sjúklingum með truflanir á nýrna-, lifrar-, eða hjartastarfsemi, þegar þeir eru í etoricoxíb meðferð. Gæta skal varúðar þegar etoricoxíb meðferð er hafin hjá sjúklingum með vökvaþurrð. Ráðlagt er að ná eðlilegu vökvajafnvægi hjá sjúklingunum áður en etoricoxíb meðferð er hafin. Etoricoxíb getur dulið hækkaðan líkamshita og önnur einkenni bólgu eða sýkingar. Notkun etoricoxíbs, sem og allra annarra lyfja sem hamla COX-2, er ekki ráðlögð hjá konum sem eru að reyna að verða þungaðar. Magn laktósa í hverri töflu (4, 6, og 8 mg í 60, 90, og 120 mg töflum) er líklega ekki nægilegt til að framkalla sértæk einkenni laktósaóþols. Milliverkanir: Milliverkanir sem hafa áhrif á lyfhrif: Segavarnarlyf til inntöku: Hjá sjúklingum sem náð höfðu jafnvægi á langvarandi warfarín meðferð varð 13 % aukning á prótrombín-tíma INR í tengslum við daglega gjöf 120 mg af etoricoxíbi. Því skal hafa nákvæmt eftirlit með prótrombín-tíma INR hjá sjúklingum sem taka inn segavarnarlyf sérstaklega á fyrstu dögunum eftir að etoricoxíb meðferð er hafin eða ef breyting er gerð á skammtastærð etoricoxíbs. Þvagræsilyf og ACE hemlar: NSAID lyf geta dregið úr verkun þvagræsilyfja og annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja. Hjá sumum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (t.d. vökvaþurrð eða öldruðum sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi) getur gjöf ACE-hemils samhliða lyfjum sem hamla cýklóoxýgenasa leitt til enn frekari skerðingar á nýrnastarfsemi, þetta gengur þó venjulega til baka. Þessar milliverkanir ber að hafa í huga þegar sjúklingar fá etoricoxíb samhliða ACE-hemlum. Asetýlsalisýlsýra: Við jafnvægi, hjá heilbrigðum einstaklingum, höfðu 120 mg af etoricoxíbi einu sinni á dag, engin áhrif á verkun asetýlsalisýlsýru (81 mg daglega) á blóðflögur. Etoricoxíb má nota samhliða skömmtum asetýlsalisýlsýru sem notaðir eru við fyrirbyggjandi meðferð hjá hjarta- og æðasjúkdómum (litlir skammtar af asetýlsalisýlsýru). Hins vegar getur meðferð með litlum skömmtum af asetýlsalisýlsýru samhliða etoricoxíbi leitt til hærri tíðni sára í meltingarvegi og annarra aukaverkana en þeirra sem fram koma þegar etoricoxíb er gefið eitt sér. Ekki er mælt með samhliða gjöf etoricoxíbs og stærri skammta af asetýlsalisýlsýru en þeirra sem notaðir eru við fyrirbyggjandi meðferð hjá hjarta- og æðasjúkdómum, sem og samhliða gjöf annarra bólgueyðandi verkjalyfja sem ekki eru sterar (sjá Varnaðarorð og varúðarreglur). Ciklósporín og takrólímus: Þrátt fyrir að milliverkanir við etoricoxíb hafi ekki verið rannsakaðar, gæti samhliða gjöf ciklósporíns eða takrólímus og NSAID lyfja aukið eiturverkanir ciklósporíns eða takrólímus á nýru. Eftirlit skal haft með nýrnastarfsemi þegar etoricoxíb er gefið samhliða öðru hvoru þessara lyfja. Milliverkanir sem hafa áhrif á lyfjahvörf: Áhrif etoricoxíbs á lyfjahvörf annarra lyfja: Litíum: NSAID lyf minnka útskilnað litíums um nýru og auka því styrk litíums í plasma. Sé þess þörf skal fylgjast sérstaklega með styrk litíums í blóði og aðlaga litíum skammta meðan lyfin eru gefin samhliða og þegar hætt er að nota NSAID lyfið. Metótrexat: Tvær rannsóknir voru gerðar á áhrifum etoricoxíbs 60, 90 og 120 mg einu sinni á dag í sjö daga hjá sjúklingum sem fengu 7,5 til 20 mg af metótrexati einu sinni í viku vegna iktsýki. Etoricoxíb, 60 og 90 mg, hafði engin áhrif á plasmaþéttni metótrexats eða úthreinsun þess um nýru (renal clearance). Í annarri rannsókninni hafði etoricoxíb, 120 mg, engin áhrif en í hinni rannsókninni jókst plasmaþéttni metótrexats um 28 % þegar gefin voru 120 mg af etoricoxíbi og úthreinsun metótrexats um nýru minnkaði um 13 %. Ráðlagt er að viðhafa viðeigandi eftirlit með eiturverkunum tengdum metótrexati þegar etoricoxíb er gefið samhliða metótrexati. Getnaðarvarnartöflur: Þegar 120 mg af etoricoxíbi voru gefin samhliða getnaðarvarnartöflum sem innihalda 35 µg af etinýlestradíóli og 0,5 til 1 mg af noretindróni, í 21 dag, annað hvort samtímis eða með 12 klukkustunda millibili, jókst $AUC_{0\text{-}24klst.}$ etinýlestradíóls við jafnvægi um 50 til 60 %; engu að síður hafði aukning á blóðþéttni noretindróns almennt ekki klíníska þýðingu. Þessa aukningu á blóðþéttni etinýlestradíóls skal hafa í huga þegar getnaðarvarnartöflur eru valdar til notkunar samhliða etoricoxíbi. Hækkun á etinýlestradíóli getur aukið tilvik aukaverkana tengdum notkun getnaðarvarnartafla (t.d. blóðsega í æðum hjá konum í áhættuhópi). Prednisón/prednisólon: Í rannsóknum á milliverkunum lyfja, hafði etoricoxíb ekki klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf prednisóns/prednisólons. Dígoxín: Þegar 120 mg af etoricoxíbi voru gefin heilbrigðum sjálfboðaliðum daglega í 10 daga, hafði það hvorki áhrif á plasmaþéttni dígoxíns, $AUC_{0\text{-}24klst.}$ við jafnvægi, né útskilnað þess um nýru. Hámarksblóðþéttni dígoxíns, C_{max}, jókst (u.þ.b. 33 %). Þessi aukning skiptir yfirleitt ekki máli hjá flestum sjúklinganna. Hinsvegar skal hafa eftirlit með sjúklingum sem eru í mikilli hættu á að fá dígoxíneitrun þegar etoricoxíb og dígoxín eru gefin samhliða. Áhrif etoricoxíbs á lyf sem umbrotna fyrir tilstilli súlfótransferasa. Etoricoxíb er hemill á súlfótransferasavirkni hjá mönnum, einkum SULT1E1 og hefur þau áhrif að sermisþéttni etinýlestradíóls eykst. Þar sem takmörkuð vitneskja er fyrir hendi um áhrif margþættra (multiple) súlfótransferasa og enn er verið að rannsaka klínísk áhrif á mörg lyf, ætti að gæta varúðar þegar etoricoxíb er gefið samhliða öðrum lyfjum sem eru fyrst og fremst umbrotin fyrir tilstilli súlfótransferasa hjá mönnum (t.d. salbútamól til inntöku og minoxidíl). Áhrif etoricoxíbs á lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP ísóensíma. Samkvæmt niðurstöðum in vitro rannsókna, er ekki gert ráð fyrir að etoricoxíb hamli cýtókróm P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eða 3A4. Í rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum hafði dagleg gjöf 120 mg af etoricoxíbi ekki áhrif á CYP3A4 virkni í lifur samkvæmt eryþrómýcín öndunarprófi (erythromycin breath test). Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf etoricoxíbs.Meginumbrotsleið etoricoxíbs byggist á CYP ensímum. CYP3A4 virðist taka þátt í umbroti etoricoxíbs in vivo. In vitro rannsóknir benda til að CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 og CYP2C19 geti einnig hvatað meginumbrotsleiðina, en magnfræðileg áhrif þeirra (quantitative roles) hafa ekki verið rannsökuð in vivo. Ketókónazól: Þegar 400 mg af ketókónazóli, sem er öflugur CYP3A4 hemill, var gefið heilbrigðum einstaklingum einu sinni á dag í 11 daga, hafði það ekki klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf eins 60 mg skammts af etoricoxíbi (43 % aukning á AUC). Rífampicín: Samhliða gjöf etoricoxíbs og rífampicíns, sem er öflugur innleiðari CYP ensíma, olli 65 % lækkun á plasmaþéttni etoricoxíbs. Þessi milliverkun getur valdið endurkomu einkenna þegar etoricoxíb er gefið samhliða rífampicíni. Þessar upplýsingar gætu bent til þess að hækka ætti skammtinn, en ekki er mælt með því þar sem etoricoxíb skammtar umfram þá sem gefnir eru upp fyrir hverja ábendingu hafa ekki verið rannsakaðir samhliða rífampicín notkun (sjá Skammtar og lyfjagjöf). Sýrubindandi lyf: Áhrif sýrubindandi lyfja (antacids) á lyfjahvörf etoricoxíbs hafa enga klíníska þýðingu. Aukaverkanir: Í klínískum rannsóknum, var öryggi etoricoxíbs metið hjá u.þ.b. 4800 einstaklingum, þ.á m. um 3400 sjúklingum með slitgigt, iktsýki eða langvarandi verki í mjóhrygg (u.þ.b. 600 sjúklingar með slitgigt eða iktsýki fengu meðferð í eitt ár eða lengur). Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með slitgigt, iktsýki eða langvarandi verki í mjóhrygg, voru eftirfarandi aukaverkanir oftar skráðar en hjá þeim sem fengu lyfleysu, meðferðarskammtur etoricoxíbs var 60 mg eða 90 mg í allt að 12 vikur:
Algengar (>1/100, <1/10): Taugakerfi: Svimi, höfuðverkur. Meltingarfæri: Vandamál í meltingarvegi (t.d. kviðverkir, vindgangur, brjóstsviði), niðurgangur, meltingartruflanir, óþægindi í efri hluta kviðar, ógleði. Almennar og tengdar inntöku: Þreyta/máttleysi, flensu-lík einkenni. Rannsóknir: Hækkun á ALAT, hækkun á ASAT. **Sjaldgæfar (>1/1000, <1/100):** Sýkingar og óværa: Maga- og garnabólga (gastereonteritis), sýkingar í efri loftvegum, þvagfærasýking. Efnaskipti og næring: Aukin eða minnkuð matarlyst, bjúgur/vökvasöfnun, þyngdaraukning. Geðræn vandamál: Kvíði, geðdeyfð, minnkuð andleg skerpa. Taugakerfi: Truflanir á bragðskyni, svefnleysi, húðskynstruflanir, svefnhöfgi. Augu: Óskýr sjón. Eyru og völundarhús: Eyrnasuð. Hjarta: Hjartabilun, ósértækar breytingar á hjartalínuriti. Blóðrás: Andlitsroði, hár blóðþrýstingur. Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti: Hósti, andþyngsli, blóðnasir. Meltingarfæri: Uppþemba, súrt bakflæði í vélinda, breytingar á hægðamynstri, hægðatregða, munnþurrkur, maga- og skeifugarnarsár, heilkenni ristilertingar, bólgur í vélinda, sár í munni, uppköst. Húð og tengdir vefir: Flekkblæðingar í húð, bjúgur í andliti, kláði, útbrot. Stoðkerfi: Vöðvakrampi, verkir/stirðleiki í stoðkerfi. Nýru og þvagfæri: Prótein í þvagi. Almennar og tengdar inntöku:: Brjóstverkir. Rannsóknir: Aukning á þvagefni í blóði, hækkun kreatínfosfókínasa, lækkun á blóðkornahlutfalli, lækkun á hemóglóbíni, aukin blóðþéttni kalíums, fækkun hvítra blóðkorna, fækkun blóðflagna, aukin sermisþéttni kreatíníns, aukin blóðþéttni þvagsýru. **Mjög sjaldgæfar (> 1/10000, < 1/1000), Koma örsjaldan fyrir (> 1/10000):** Ónæmiskerfi: Bráðaofnæmi fyrir lyfinu. Hjarta: Hjartadrep. Blóðrás: Koma örsjaldan fyrir: Heilablæðing. Meltingarfæri: Rof og blæðingar í meltingarvegi. Í klínískum rannsóknum var um sambærilegar aukaverkanir að ræða hjá sjúklingum sem höfðu slitgigt eða iktsýki og voru meðhöndlaðir í eitt ár eða lengur með etoricoxíbi.Í klínískri rannsókn á bráðri þvagsýrugigt fengu sjúklingar 120 mg af etoricoxíbi einu sinni á dag í átta daga. Þær aukaverkanir sem komu fram í rannsóknunni voru almennt sambærilegar við þær sem fram komu í rannsóknunum á slitgigt, iktsýki og langvarandi verkjum í mjóhrygg. Eftirtaldar alvarlegar aukaverkanir hafa verið skráðar í tengslum við notkun NSAID lyfja og ekki er hægt að útiloka þær í tengslum við notkun etoricoxíbs: Eiturverkanir á nýru, þ.á m. millivefsnýrnabólga, nýrungaheilkenni og nýrnabilun; eiturverkanir á lifur, þ.á m. lifrarbilun og gula; aukaverkanir á húð og slímhúðir og alvarleg viðbrögð í húð. **Pakkningar og verð (mars, 2004)**: Töflur 60 mg, 90 mg og 120 mg: 14 stk. 3159 kr., 28 stk. 5602 kr., 98 stk. 16834 kr. Afgreiðslutilhögun: Lyfseðilsskylda. Greiðsluþátttaka: E. Handhafi markaðsleyfis: Merck Sharp & Dohme B.V., Haarlem, Holland. Útibú: Merck Sharp & Dohme Ísland ehf, Skógarhlíð 12, 105 Reykjavík.

Seroxat
GlaxoSmithKline
TÖFLUR; N 06 A B 05 **R B**
Hver tafla inniheldur: Paroxetinum INN, klóríð, hemihydric. 22,8 mg, samsvarandi Paroxetinum INN 20 mg. Töflurnar innihalda litarefnið títantvíoxíð (E171).
Ábendingar: Þunglyndi (ICD-10: Meðalalvarleg til alvarleg þunglyndisköst). Þráhyggju- og/eða árátturöskun. Felmturskröst (panic disorder). Félagslegur ótti/félagsleg fælni. Almenn kviðaröskun. Áfallastreituröskun.
Skammtar og lyfjagjöf:
Fullorðnir:
Þunglyndi: Mælt er með 20 mg á dag sem upphafsskammti, sem má auka í allt að 50 mg á dag háð svörun sjúklings. Öldruðum skal ekki gefinn stærri skammtur en 40 mg á dag.
Þráhyggju-árátturöskun: Mælt er með 40 mg skammti á dag, en hefja skal meðferð með 20 mg á dag. Auka má skammt í allt að 60 mg á dag háð svörun sjúklings.
Felmturskröst: Mælt er með 40 mg skammti á dag, en hefja skal meðferð með 10 mg á dag. Auka má skammt í allt að 60 mg á dag háð svörun sjúklings.
Félagslegur ótti/félagsleg fælni: Mælt er með 20 mg skammti á dag, sem má auka í allt að 50 mg á dag háð svörun sjúklings. Skammtur er aukinn um 10 mg hverju sinni eftir þörfum.
Almenn kviðaröskun: Mælt er með 20 mg skammti á dag. Auka má skammtinn um 10 mg hverju sinni, há þeim sjúklingum sem svara ekki 20 mg skammti, að hámarki 50 mg á dag háð svörun sjúklings.
Áfallastreituröskun: Mælt er með 20 mg skammti á dag. Auka má skammtinn um 10 mg hverju sinni, há þeim sjúklingum sem ekki svara 20 mg skammti, að hámarki 50 mg á dag háð svörun sjúklings.
Börn: Lyfið er ekki ætlað börnum.
Frábendingar: Þekkt ofnæmi fyrir paroxetíni eða öðrum innihaldsefnum lyfsins.
Varnaðarorð og varúðarreglur: Paroxetín á ekki að gefa sjúklingum samtímis MAO-hemlum og ekki fyrr en 2 vikum eftir að gjöf MAO-hemla hefur verið hætt. Eftir það skal hefja meðferð varlega og auka skammta smám saman þar til æskilegi árangri er náð. Ekki skal hefja meðferð með MAO-hemlum innan tveggja vikna eftir að meðferð með paroxetíni hefur verið hætt. Hjá sjúklingum sem þegar eru á meðferð með róandi lyfjum skal gæta varúðar við gjöf paroxetíns, eins og annarra sérhæfðra serótónín endurupptökuhemla (SSRI lyfja), þar sem við samtímis notkun þessara lyfja hefur verið greint frá einkennum sem gætu verið vísbending um illkynja sefunarheilkenni. Eins og við á um önnur geðdeyfðarlyf skal gæta varúðar við notkun paroxetíns hjá sjúklingum sem þjást af oflæti. Sjálfsmorðshætta er mikil þegar um þunglyndi er að ræða og getur hún haldist þótt batamerki sjáist. Því þarf að fylgjast vel með sjúklingum í byrjun meðferðar. Við meðferð á þunglyndistímabilum sjúklinga með geðklofa geta geðveikieinkenni versnað. Hjá sjúklingum með geðhvarfasýki (manic-depressive sjúkdóm), getur sjúkdómurinn sveiflast yfir í oflætisfasann (maniu). Gæta skal almennrar varúðar við meðhöndlun þunglyndis hjá sjúklingum með hjartasjúkdóma. Nota skal paroxetín með varúð hjá sjúklingum með flogaveiki.Við alvarlega skerta lifrar- og/eða nýrnastarfsemi skal nota lægstu skammta sem mælt er með. Einstaka sinnum hefur verið greint frá lækkun natríums í blóði, aðallega hjá öldruðum. Lækkunin gengur yfirleitt til baka þegar notkun paroxetíns er hætt. Mælt er með því að dregið sé úr notkun smám saman þegar hætta á notkun lyfsins. Gláka: Eins og aðrir sérhæfir serótónín viðtakahemlar (SSRI) veldur paroxetín einstaka sinnum útvíkkun sjáaldra og skal því nota það með varúð hjá sjúklingum með þrönghornsgláku. Einungis takmörkuð klínísk reynsla er af samtímis meðferð með paroxetíni og raflosti.
Milliverkanir: Vegna hamlandi áhrifa paroxetíns á cýtókróm P450 kerfið í lifrinni (P450 II D6) getur það hægt á umbroti lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli þessa enzýms, t.d. sumra þríhringlaga geðdeyfðarlyfja (imipramíns, desípramíns, amitriptýlíns, nortriptýlíns), sterkra geðlyfja af flokki fenótíazína (t.d. perfenazíns og tíorídazíns) auk lyfja við hjartsláttartruflunum í flokki 1C (t.d. flekaíníðs og própafenóns).
Í rannsókn á milliverkunum *in-vivo* þar sem gefin voru samtímis (við stöðuga þéttni) paroxetín og terfenadín (enzýmhvarfefni fyrir cýtókróm CYP3A4) komu engin áhrif af paroxetíni fram á lyfjahvörf terfenadíns. Ekki er talið að samtímis notkun paroxetíns og annarra efna, sem eru enzýmhvarfefni fyrir CYP3A4, hafi neina hættu í för með sér.
Ekki er talið nauðsynlegt að breyta upphafsskömmtun þegar gefa á lyfið samhliða lyfjum sem eru þekkt fyrir að örva ensímumbrot (t.d. karbamazepín, natríumvalpróat). Allar síðari skammtabreytingar skal miða við klínísk áhrif (þol og virkni).
Samtímis notkun címetidíns og paroxetíns getur aukið aðgengi paroxetíns.
Dagleg gjöf paroxetíns eykur blóðvökvaþéttni prócýklidíns marktækt; önnur andkólínvirk lyf gætu orðið fyrir svipuðum áhrifum. Lækka skal skammta prócýklidíns ef vart verður andkólínvirkra áhrifa. Eins og við á um aðra sérhæfða serótónín endurupptökuhemla getur samtímis notkun paroxetíns og serótónínvirkra efna (t.d. MAO-hemla, L-tryptófans) leitt til 5HTtengdra verkana (Serótónínvirk heilkenni; sjá kafla 4.8). Áhætta við notkun paroxetíns með öðrum efnum sem verka á miðtaugakerfið hefur ekki verið metin kerfisbundið. Ber því að gæta varúðar ef nauðsynlega þarf að gefa þessi lyf samtímis.Gæta skal varúðar hjá sjúklingum á samhliða meðferð með paroxetíni og lítíum vegna takmarkaðrar reynslu hjá sjúklingum. Gæta skal varúðar við samtímis notkun paroxetíns og alkóhóls.
Meðganga og brjóstagjöf: Takmörkuð reynsla er af notkun lyfsins á meðgöngu og lyfið skilst út í brjóstamjólk og á því ekki að nota það samhliða brjóstagjöf.
Akstur: Sjá kafla um aukaverkanir.
Aukaverkanir:
Algengar (>1%):
Meltingarfæri: Ógleði, niðurgangur, munnþurrkur, minnkuð matarlyst, meltingartruflanir, hægðatregða, uppköst, truflanir á bragðskyni, vindgangur.
Miðtaugakerfi: Svefnhöfgi, þróttleysi, seinkun á sáðláti, brenglun á kynlífsstarfsemi, skjálfti, svimi, æsingur, vöðvatitringur, taugaveiklun.
Þvag- og kynfæri: Þvaglátatruflanir.
Augu: Þokusýn.
Húð: Aukin svitamyndun.
Sjaldgæfar (<1%):
Almennar: Bjúgur (á útlimum og í andliti), þorsti.
Miðtaugakerfi: Vægt oflæti/oflæti, tilfinningasveiflur.
Hjarta- og æðakerfi: Gúlshraðsláttur (sinus trachycardia).
Mjög sjaldgæfar(<0,1%)
Almennar: Serótónínvirkt heilkenni.
Blóð: Óeðlilegar blæðingar (aðallega blóðhlaup í húð (ecchymosis) og purpuri) hafa einstaka sinnum verið skráðar, blóðflagnafæð.
Miðtaugakerfi: Rugl, krampar.
Innkirtlar: Einkenni lík ofmyndun prólaktíns, mjólkurflæði.
Húð: Ljósnæmi.
Lifur: Tímabundin hækkun á lifrarenzýmum.
Taugakerfi: Extrapýramidal einkenni.
Augu: Bráð gláka.
Tímabundið of lágt gildi natríums í blóði (gæti verið í tengslum við óeðlilega seytrun ADH), einkum hjá eldri sjúklingum. Tímabundin hækkun eða lækkun á blóðþrýstingi hefur verið skráð við paroxetínmeðferð, oftast hjá sjúklingum sem eru fyrir með of háan blóðþrýsting eða kvíða. Alvarleg áhrif á lifur koma stöku sinnum fyrir og skal þá meðferð hætt. Sé sjúklingur tekinn snögglega af meðferð geta komið fram aukaverkanir eins og svimi, geðsveiflur, svefntruflanir, kvíði, æsingur, ógleði og svitakóst. Fái sjúklingur krampa skal strax hætta meðferð.
Ofskömmtun: Þær upplýsingar sem til eru um ofskömmtun paroxetíns hafa sýnt að öryggismörk þess eru við. Greint hefur verið frá uppköstum, útvíkkun sjáaldra, sótthita, breytingum á blóðþrýstingi, höfuðverki, ósjálfráðum vöðvasamdrætti, óróseni, kviða og hraðtakti við ofskömmtun paroxetíns auk þeirra einkenna sem greint er frá í kaflanum „Aukaverkanir". Sjúklingar hafa almennt náð sér án alvarlegra afleiðinga, jafnvel þegar skammtar allt að 2000 mg hafa verið teknir í einu. Öðru hvoru hefur verið greint frá dái eða breytingum á hjartalínuriti og öryggi dauðsföllum, yfirleitt þegar paroxetín hefur verið tekið í tengslum við önnur geðlyf með eða án alkóhóls. Ekkert sértækt mótefni er þekkt.
Meðferðin skal vera samkvæmt almennum reglum um meðferð við ofskömmtun á þunglyndislyfjum. Þar sem við á skal tæma magann annað hvort með því að framkalla uppköst eða magaskolun eða hvort tveggja. Í kjölfar magatæmingar má gefa 20 til 30 g af virkum lyfjakolum á 4 til 6 klst. fresti fyrsta sólarhringinn eftir inntöku. Veita skal stuðningsmeðferð með tíðu eftirliti lífsmarka og ítarlegum athugunum.
Lyfhrif: Lækningaleg verkun paroxetíns næst við sértæka hömlun á endurupptöku serótóníns. Paroxetín hemur ekki endurupptöku annarra taugaboðefna. Séreinkenni þess eru að það hefur nánast enga andkólínvirka, andhistamínvirka og andadrenvirka eiginleika. Paroxetín hemur ekki mónóamínoxidasa. Áhrif á hjarta- og æðakerfi og blóðras eru minni og færri samanborið við þríhringlaga geðdeyfðarlyfin klómipramín og imipramín.
Lyfjahvörf: Frásogast að fullu frá meltingarvegi óháð því hvort fæðu er neytt samtímis. Umbrotnar töluvert við fyrstu umferð um lifur. Hámarksþéttni í blóði næst eftir um 6 klst. Við endurtekna inntöku næst stöðug þéttni innan 1-2 vikna. Dreifingarrúmmál er um 10 l/kg. Próteinbinding er um 95%. Umbrotnar í óvirk umbrotsefni, sem skiljast út með þvagi og hægðum. Ekki hefur með vissu verið sýnt fram á samband milli blóðþéttni og klínískrar verkunar lyfsins. Helmingunartími í plasma er um 24 klst.
Útlit: Hvítar, sporöskjulaga, kúptar töflur, með deiliskoru á annarri hliðinni og merktar Seroxat 20 á hinni.
Pakkningar og verð 1. janúar 2003: 20 stk. (þynnupakkað) verð 3.516 kr.; 60 stk. (þynnupakkað) verð 9.107 kr.; 100 stk. (þynnupakkað) verð 14.040 kr.; mixtúra 150 ml, 2mg/ml verð 3.719 kr.
Hámarksmagn sem ávísa má með lyfseðli er sem svarar 30 daga skammti.

Cipralex® escitalopram. Cipralex, filmuhúðar töflur N 06 AB
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur escítalópram 5 mg, 10 mg, 15 mg eða 20 mg (sem oxalat). **Ábendingar:** Meðferð gegn alvarlegum þunglyndisköstum. Felmtursröskun (panic disorder) með eða án víðáttufælni (agoraphobia). **Skammtar og lyfjagjöf:** Alvarleg þunglyndisköst: Venjulegur skammtur er 10 mg einu sinni á dag. Tekið skal mið af svörun sjúklings, en skammtinn má auka í allt að 20 mg á dag. Venjulega tekur 2-4 vikur að fá fram verkun gegn þunglyndi. Eftir að einkennin hverfa, þarf meðferðin að halda áfram í a.m.k. 6 mánuði, til að tryggja að árangur haldist. Felmtursröskun (panic disorder) með eða án víðáttufælni (agoraphobia): Ráðlagður upphafsskammtur er 5 mg á dag. Eftir einnar viku meðferð er skammturinn aukinn í 10 mg á dag. Auka má skammtinn enn frekar eða í allt að 20 mg á dag, eftir því hver svörun sjúklingsins er. Hámarksárangur næst eftir u.þ.b. þrjá mánuði. Meðferðin stendur yfir í nokkra mánuði. Aldraðir sjúklingar (> 65 ára): Íhuga skal að hefja meðferð með hálfum ráðlögðum upphafsskammti og nota lægri hámarksskammt (sjá lið 5.2 Lyfjahvörf). Börn og unglingar (<18 ára): Öryggi og verkun lyfsins hjá börnum og unglingum, hafa ekki verið rannsökuð og því er ekki ráðlagt að nota lyfið fyrir sjúklinga í þessum aldurshópum.Skert nýrnastarfsemi: Aðlögun skammta er ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (CLCR minni en 30 ml/mín.) Skert lifrarstarfsemi: Ráðlagður upphafs-skammtur er 5 mg á dag, í 2 vikur. Eftir það má auka skammtinn í 10 mg, háð svörun sjúklings. **Frábendingar:** Ofnæmi fyrir escítalóprami eða einhverju hjálparefnanna. Samhliða meðferð með ósérhæfðum, óafturkræfum mónóamín oxidasa hemlum (MAO-hemlum). **Varúð:** Hjá sumum sjúklingum með felmtursröskun geta kvíðaeinkenni aukist í upphafi meðferðar með geðdeyfðarlyfjum. Ef sjúklingur fær krampa skal undantekningarlaust hætta gjöf lyfsins. Forðast skal notkun serótónín endurupptökuhemla hjá sjúklingum með óstöðuga flogaveiki. Nákvæmt eftirlit skal hafa með sjúklingum með flogaveiki, sem tekist hefur að meðhöndla og stöðva skal meðferð með serótónín endurupptökuhemlum ef tíðni floga eykst. Gæta skal varúðar við notkun SSRI lyfja hjá sjúklingum sem hafa átt við oflæti að stríða (mania/hypomania). Stöðva skal meðferð með SSRI lyfjum ef sjúklingur stefnir í oflætisfasa. Hjá sjúklingum með sykursýki getur meðferð með SSRI lyfjum haft áhrif á sykurstjórnun. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta af insúlíni og/eða sykursýkislyfjum til inntöku. Almenn klínísk reynsla af notkun SSRI lyfja sýnir, að sjálfsvígshætta getur aukist á fyrstu vikum meðferðar. Mikilvægt er að fylgjast náið með sjúklingi á þessu tímabili. Lækkun natríums í blóði hefur sjaldan verið skráð við notkun SSRI lyfja og hverfur venjulega þegar meðferðinni er hætt. Óeðlilegar húðblæðingar s.s. flekkblæðingar (ecchymoses) og purpuri hafa verið skráðar í tengslum við notkun sértækra serótónín endurupptökuhemla. Sérstakrar varúðar ber að gæta hjá sjúklingum sem fá SSRI lyf samhliða lyfjum sem hafa áhrif á starfsemi blóðflagna svo og hjá sjúklingum með sögu um blæðingartilhneigingu. Almennt er ekki mælt með samhliða notkun escítalóprams og MAO-A hemla vegna hættunnar á að valda serótónín heilkenni. Í sjaldgæfum tilfellum hefur serótónín heilkenni verið skráð hjá sjúklingum, sem nota SSRI lyf samhliða serótónvirkum lyfjum. Ef þetta gerist skal strax hætta meðferð. Þegar meðferð með Cipralex er hætt, skal dregið úr skömmtum smám saman, á einni til tveimur vikum, til að koma í veg fyrir hugsanleg fráhvarfseinkenni. **Milliverkanir:** Notkun escítalóprams er frábending samhliða ósérhæfðum MAO-hemlum. Vegna hættunnar á serótónín heilkenni, er ekki mælt með samhliða notkun escítalóprams og MAO-A hemils og gæta skal varúðar við samtímis notkun selegilíns (óaftur-kræfur MAO-B-hemill). Gæta skal varúðar þegar samtímis eru notuð önnur lyf, sem geta lækkað krampaþröskuld. Gæta skal varúðar við samtímis notkun litíums og tryptófans. Forðast skal samtímis notkun náttúrulyfsins jónsmessurunna (St. John´s Wort). Ekki er vænst neinna milliverkana í tengslum við lyfhrif eða lyfjahvörf, á milli escítalóprams og alkóhóls. Samt sem áður, eins og við á um önnur geðlyf, er samhliða notkun alkóhóls ekki æskileg. Nauðsynlegt getur verið að minnka skammta af escítalóprami við samtímis notkun ensímhemlanna ómeprazóls og címetidíns. Gæta skal varúðar þegar escítalópram er gefið samhliða lyfjum, sem umbrotna fyrir tilstilli ensímanna CYP2D6 (flecaíníð, própafenón, metóprólól, desipramín, klómipramín, nortryptilín, risperidón, thíorídazín og halóperidól) og CYP2C19. **Meðganga og brjóstagjöf:** Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun escítalóprams á meðgöngu. Því ætti ekki að nota Cipralex á meðgöngu, nema brýna nauðsyn beri til. Gert er ráð fyrir að escítalópram skiljist út í brjóstamjólk. Ekki ætti að gefa konum með börn á brjósti escítalópram. **Akstur og notkun véla:** Þrátt fyrir að sýnt hafi verið fram á að escítalópram hafi ekki áhrif á vitsmunalega starfsemi eða hreyfigetu (psychomotor performance) geta öll geðlyf skert dómgreind eða hæfni. Sjúklingar skulu varaðir við hugsanlegri hættu á áhrifum á hæfni til aksturs og notkunar véla. **Aukaverkanir:** Aukaverkanir eru algengastar á fyrstu og annarri viku meðferðar og yfirleitt dregur úr tíðni og styrk þeirra við áframhaldandi meðferð. Sé meðferð með sértækum serótónín endurupptökuhemlum hætt skyndilega eftir langvarandi meðferð, geta fráhvarfseinkenni komið fram hjá sumum sjúklingum. Þrátt fyrir að fráhvarfseinkenni geti komið fram þegar meðferð er hætt, benda fyrirliggjandi forklínískar og klínískar upplýsingar ekki til þess að um ávanahættu sé að ræða. Fráhvarfseinkenni af völdum escítalóprams hafa ekki verið metin á kerfisbundinn hátt. Þau fráhvarfseinkenni sem komið hafa fram í tengslum við racemískt cítalópram eru svimi, höfuðverkur og ógleði. Meirihluti þeirra eru væg og afmörkuð (self-limiting). Í tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu var tíðni eftirfarandi aukaverkana hærri vegna escítalóprams en lyfleysu: ógleði, sviti, svefnhöfgi, svimi, svefnleysi, hægðatregða, niðurgangur, minnkuð matarlyst, kynlífstruflanir, þreyta, hiti, bólgur í ennis- og kinnholum og geispar. **Ofskömmtun:** Teknir hafa verið inn 190 mg skammtar af escítalóprami án þess að alvarleg einkenni hafi komið fram. Einkenni ofskömmtunar eftir inntöku racemísks cítalóprams (>600 mg): Svimi, skjálfti, geðshræring, svefnhöfgi, meðvitundarleysi, krampar, hraðtaktur, breytingar á hjartarafriti (ECG) með breytingum á ST-T, breikkun á QRS-komplex, lengt QT-bil, hjartsláttartruflanir, andnauð, uppköst, rákvöðvalýsa (rhabdomyolosis), efnaskiptablóðsýring, of lág blóðþéttni kalíums. Búist er við að ofskömmtun af escítalóprami myndi valda svipuðum einkennum. Ekki er um sérstakt mótefni að ræða. Tryggið opinn öndunarveg, nægilegt súrefni og fullnægjandi öndun. Magaskolun skal framkvæma eins fljótt og auðið er eftir inntöku. Mælt er með eftirliti með hjartastarfsemi og lífsmörkum ásamt almennri einkennameðferð. **Pakkningar og verð (Júní 2004):** Cipralex 5 mg 28 stk kr. 2.667, Cipralex 5 mg 100 stk kr. 6.815, Cipralex 10 mg 28 stk kr. 4.401, Cipralex 10 mg 56 stk kr. 7.891, Cipralex 10 mg 100 stk kr. 12.274, Cipralex 10 mg 200 stk kr. 21.634, Cipralex 15 mg 28 stk kr. 6.037, Cipralex 15 mg 100 stk kr. 17.947, Cipralex 20 mg 28 stk kr. 7.601, Cipralex 20 mg 56 stk kr. 13.937, Cipralex 20 mg 100 stk kr. 22.335.
Handhafi markaðsleyfis: H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 9, DK-2500 Kaupmannahöfn – Valby, Danmörk. Umboðsmaður á Íslandi: Austurbakki hf., Köllunarklettsvegi 2,104 Reykjavík; sími 563 4000. Markaðsleyfi var veitt 31. maí 2002

Celebra (celecoxib)

Ábendingar: Til meðhöndlunar á einkennum slitgigtar og iktsýki. **Skammtar og lyfjagjöf:** Slitgigt: Ráðlagður dagsskammtur er yfirleitt 200 mg einu sinni á sólarhring eða skipt í tvo skammta.Auka má skammtinn eftir þörfum í 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Iktsýki:Ráðlagður dagsskammtur er 200-400 mg skipt í tvo skammta.Ráðlagður hámarksskammtur á sólarhring er 400 mg. Nota má Celebra með mat eða án. *Aldraðir*: Öldruðum (> 65 ára) á í upphafi meðferðar að gefa minni skammtinn (200 mg á sólarhring). Síðar meir má eftir þörfum auka skammtinn í 400 mg á sólarhring. *Skert lifrarstarfsemi*: Hefja skal meðferð með helmingi ráðlagðs skammts hjá sjúklingum með staðfesta í meðallagi skerta lifrarstarfsemi sem hafa 25-35 g/l af albúmíni í sermi. Hvað þennan sjúklingahóp varðar liggur einungis fyrir reynsla frá sjúklingum með skorpulifur. *Skert nýrnastarfsemi*: Reynsla af notkun celecoxibs handa sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi er takmörkuð og skal því meðhöndla slíka sjúklinga með varúð. *Börn*: Celebra er ekki ætlað börnum.**Frábendingar:** Meðganga og konur sem geta orðið þungaðar, nema notuð sé örugg getnaðarvörn. Hjá þeim tveimur dýrategundum sem hafa verið rannsakaðar hefur komið í ljós að celecoxib getur valdið fósturskemmdum. Hugsanleg áhætta fyrir þungaðar konur er ekki þekkt en ekki er unnt að útiloka hana. Brjóstagjöf. Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna. Þekkt ofnæmi fyrir sulphonamidum. Sjúklingar sem hafa fengið astma, bráða nefslímubólgu, nefsepa (nasal polyps), ofsabjúg, ofsakláða eða annars konar ofnæmi eftir notkun asetýlsalisýlsýru eða bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID).Virkt ætisár eða blæðingar í meltingarvegi.Bólgusjúkdómur í þörmum.Alvarleg hjartabilun (congestive heart failure). Alvarlegur lifrarsjúkdómur (albúmín í sermi < 25 g/l eða Child-Pugh 10). Sjúklingar með áætlaða kreatíníntúhreinsun < 30 ml/mín. **Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun:**Hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með celecoxibi hefur komið fyrir gatmyndun, sár og blæðingar í efri hluta meltingarvegar og hefur þetta í sumum tilvikum verið banvænt. Því skal gæta varúðar hjá sjúklingum með sögu um sjúkdóm í meltingarvegi, t.d. sármyndun eða bólgur og hjá sjúklingum sem eru í sérstakri hættu hvað þetta varðar. Svo sem við á um önnur lyf sem hemja nýrnaprón prostaglandina hefur sést vökvasöfnun og bjúgur hjá sjúklingum sem nota celecoxib. Því skal nota celecoxib með varúð handa sjúklingum með sögu um hjartabilun, vanstarfsemi vinstri slegils eða háþrýsting og hjá sjúklingum sem eru með bjúg af einhverri annarri ástæðu, vegna þess að hömlun prostaglandina getur haft í för með sér versnun nýrnastarfsemi og vökvasöfnun. Einnig skal gæta varúðar hjá sjúklingum sem nota þvagræsilyf eða geta af öðrum orsökum verið í hættu á að verða fyrir blóðþurrð. Hjá öldruðum eru meiri líkur á skertri nýrna- eða lifrarstarfsemi og sér í lagi skertri hjartastarfsemi og skal nota minnsta virkan skammt handa þeim, auk þess sem læknar skulu hafa viðeigandi eftirlit með sjúklingunum. Í klínískum rannsóknum var sýnt fram á að celecoxib hefur svipuð áhrif á nýru og það NSAID sem miðað var við.Alvarlegar blæðingar hafa komið fyrir hjá sjúklingum sem jafnframt nota warfarin. Gæta skal varúðar þegar celecoxib er notað samtímis warfarini. Celecoxib hamlar CYP2D6. Enda þótt það sé ekki öflugur hemill þessa ensíms kann að vera nauðsynlegt að minnka skammta þeirra lyfja sem skömmtuð eru einstaklingsbundið og umbrotna fyrir tilstilli CYP2D6. Celecoxib getur dulið hita.Líklega er ekki það mikill mjólkursykur í hverju hylki (149,7 mg í 100 mg hylkjum og 49,8 mg í 200 mg hylkjum) að hann kalli fram sértæk einkenni mjólkursykursóþols. **Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir:***Lyfhrifamilliverkanir*: Fylgjast á með blóðstorkuvirkni hjá sjúklingum sem nota warfarin eða svipuð lyf, einkum á nokkrum fyrstu dögunum eftir að meðferð með celecoxibi hefst og þegar skömmtum celecoxibs er breytt. Greint hefur verið frá blæðingum í tengslum við lengingu prothrombintíma, einkum og sér í lagi hjá öldruðum sjúklingum, sem nota samtímis warfarin og celecoxib og hefur þetta í sumum tilvikum verið banvænt. NSAID geta dregið úr virkni þvagræsilyfja og háþrýstingslyfja. Eins og við á um NSAID getur hætta á bráðri nýrnabilun aukist við samtímis notkun ACE-hemla og celecoxibs. Á það hefur verið bent að samtímis notkun NSAID og ciclosporins eða tacrolimus geti aukið eiturverkanir ciclosporins og tacrolimus á nýru. Því skal fylgjast náið með nýrnastarfsemi þegar celecoxib er notað samtímis öðru hvoru þessara lyfja. Nota má celecoxib samtímis litlum skömmtum af asetýlsalisýlsýru en það kemur þó ekki í stað asetýlsalisýlsýru sem notuð er til fyrirbyggjandi meðferðar við hjarta- og æðasjúkdómum. *Lyfjahvarfamilliverkanir: Áhrif celecoxibs á önnur lyf* Celecoxib hemur CYP2D6. Við meðferð með celecoxibi jókst plasmaþéttni CYP2D6 hvarfefnisins dextromethorphans um 136%. Við samtímis meðferð með celecoxibi getur plasmaþéttni þeirra lyfja aukist, sem umbrotna fyrir tilstilli þessa ensíms. Meðal lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2D6 eru geðlægðarlyf (þríhringlaga og SSRI), sefandi lyf (neuroleptics), lyf við hjartsláttartruflunum og fleiri. Þegar byrjað er á samtímis meðferð með celecoxibi þarf hugsanlega að minnka skammt CYP2D6 hvarfefna, sem skömmtuð eru einstaklingsbundið, eða auka skammtinn þegar meðferð með celecoxibi er hætt. *In vitro* rannsóknir gefa til kynna að celecoxib geti hamlað CYP2C19 hvöttum umbrotum. Klínískt mikilvægi þessara *in vitro* vísbendinga er ekki þekkt. Dæmi um lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C19 eru diazepam, citalopram og imipramin. Í milliverkanarannsókn hafði celecoxib engin marktæk klínísk áhrif á lyfjahvörf getnaðarvarnalyfja til inntöku (1 mg norethisteron/35 míkróg ethinylestradíol). Celecoxib hefur ekki áhrif á lyfjahvörf tolbutamids (CYP2C9 hvarfefni) eða glibenclamids í þeim mæli að það skipti klínísku máli. Hjá sjúklingum með iktsýki hafði celecoxib engin tölfræðilega marktæk áhrif á lyfjahvörf (plasma- og nýrnaúthreinsun) methotrexats (í þeim skömmtum sem notaðir eru við gigt). Engu að síður skal íhuga viðeigandi eftirlit með eiturverkunum tengdum methotrexati, þegar þessi tvö lyf eru notuð samtímis. Hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu celecoxib 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring og litíum 450 mg tvisvar sinnum á sólarhring jókst C_{max} litíums að meðaltali um 16% og AUC litíums jókst að meðaltali um 18%. Í upphafi og við lok meðferðar með celecoxibi skal því fylgjast náið með sjúklingum sem nota litíum. *Áhrif annarra lyfja á celecoxib* Vegna þess að celecoxib umbrotnar að langmestu leyti fyrir tilstilli CYP2C9, skal nota helming ráðlagðs skammts hjá sjúklingum sem nota fluconazol. Samtímis notkun staks 200 mg skammts celecoxibs og fluconazols 200 mg, sem er öflugur CYP2C9 hemill, eins sinni á sólarhring leiddi til þess að C_{max} celecoxibs jókst að meðaltali um 60% og AUC jókst að meðaltali um 130%. Plasmaþéttni celecoxibs getur minnkað við samtímis notkun CYP2C9 hvata, svo sem rifampicins, carbamazepins og barbiturlyfja.Þess hefur ekki orðið vart að ketoconazol eða sýrubindandi lyf hafi áhrif á lyfjahvörf celecoxibs. **Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla:**Sjúklingar sem finna fyrir sundli, svima eða syfju þegar þeir nota celecoxib eiga ekki að aka bifreið eða nota vélar. **Aukaverkanir:** *Algengar (1%)*Almennar: Bjúgur á útlimum/vökvasöfnun.Meltingarfæri: Kviðverkur, niðurgangur, meltingartruflun, vindgangur.Taugakerfi: Sundl. Geðrænar: Svefnleysi. Öndunarfæri: Kokbólga, nefslímubólga, skútabólga, sýkingar í efri hluta öndunarvegar. Húð: Útbrot. *Sjaldgæfar (0,1%-1%)*Blóð: Blóðleysi. Hjarta og æðar: Háþrýstingur, hjartsláttarónot. Meltingarfæri: Hægðatregða, ropi, magabólga, munnbólga, uppköst. Lifur: Óeðlileg lifrarstarfsemi, hækkuð gildi transaminasa. Efnaskipti: Óeðlileg nýrnapróf (aukning kreatínins og þvagefnis, blóðkaliumhækkun).Taugakerfi: Þokusýn, ofspenna vöðva, náladofi (paraesthaesia). Geðrænar: Kvíði, þunglyndi. Öndunarfæri: Hósti, mæði. Húð: Ofsakláði. Aðrar: Sinadráttur, eyrnasuð, þreyta, þvagfærasýkingar. *Mjög sjaldgæfar (< 0,1%)*Blóð: Hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð. Meltingarvegur: Sármyndun í maga, skeifugörn og vélinda, kyngingartregða, gatmyndun í meltingarvegi, vélindisbólga, sortusaur.Taugakerfi: Ósamhæfing vöðvahreyfinga. Húð: Hárlos, aukið ljósnæmi. Aðrar: Breytt bragðskyn. Frá því lyfið var markaðssett hefur verið tilkynnt um höfuðverk, ógleði og liðverki auk eftirtalinna aukaverkana sem koma örsjaldan fyrir < 1/10.000 eða sem einstök tilvik eru um: Ofnæmi: Alvarlegt ofnæmi, bráðaofnæmislost, ofsabjúgur. Blóð: Blóðfrumnafæð. Hjarta og æðar: Hjartabilun (congestive heart failure), hjartabilun, hjartaöðvafleygdrep. Eyru og völundarhús: Heyrnarskerðing. Meltingarfæri: Blæðingar í meltingarvegi, bráð brisbólga. Ónæmiskerfi: Æðabólga, vöðvabólga. Lifur: Lifrarbólga, gula.Taugakerfi: Versnun flogaveiki. Geðrænar: Rugl, ofskynjanir. Nýru og þvagfæri: Bráð nýrnabilun, millivefsnýrnabólga. Öndunarfæri: Berkjukrampar. Húð og undirhúð: Einstök tilvik um skinnflagning, þ.á m. Stevens-Johnson heilkenni, dreplos húðþekju (epidermal necrolysis), regnbogaroðasótt. **Pakkningar og verð 1. apríl 2004:** *Hylki, hart 100 mg*: 100 stk. (þynnupakkað) 7.762 kr. *Hylki, hart 200 mg*: 10 stk (þynnupakkað) 2.050 kr. *Hylki, hart 200 mg*: 20 stk (þynnupakkað) 3.340 kr og 100 stk (þynnupakkað) 13.541 kr. **Afgreiðslutilhögun:** Lyfið er lyfseðilsskylt. **Greiðslufyrirkomulag:** E. **HANDHAFI MARKAÐSLEYFIS:** Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Danmörk.
Umboðsaðili á Íslandi: PharmaNor hf., Hörgatúni2, 210 Garðabæ. Samantekt um eiginleika lyfs er stytt í samræmi við reglugerð um lyfjaauglýsingar.
Upplýsingar um lyfið er að finna í sérlyfjaskrá og á lyfjastofnun.is

Pfizer

CELEBRA (CELECOXIB)

COZAAR®*
STYTT SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS: Kaflar merktir (▼) eru umskrifaðir og/eða styttir textar samkvæmt samantekt á eiginleikum lyfs, samþykktri af Lyfjastofnun. Hægt er að nálgast samantektina í fullri lengd hjá Merck Sharp & Dohme.
VIRKT INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR: COZAAR inniheldur 12,5 mg, 50 mg eða 100 mg af virka efninu kalíumlósartani.
(▼)ÁBENDINGAR: COZAAR er ætlað til meðferðar við háum blóðþrýstingi. COZAAR er ætlað til að draga úr líkum á sjúkdómum í hjarta- og æðakerfi sem og dánartíðni, en þetta er metið með samanlagðri tíðni dauðsfalla vegna sjúkdóma í hjarta-og æðakerfi, heilablóðfalla og hjartadreps af völdum blóðþurrðar hjá sjúklingum með háan blóðþrýsting og þykknun vinstri slegils. COZAAR er ætlað til meðferðar við hjartabilun, þegar meðferð með ACE-hemlum er ekki lengur talin henta. Ekki er mælt með að skipta yfir í meðferð með COZAAR ef hjartasjúklingar eru í jafnvægi á ACE hemlum. Nýrnaverndandi áhrif hjá sjúklingum með sykursýki af gerð 2 sem hafa prótein í þvagi: COZAAR er ætlað til að seinka framgangi nýrnasjúkdóma, skilgreint sem lækkun á heildartíðni eftirfarandi þátta: Tvöföldunar kreatíníns í blóði, nýrnasjúkdóms á lokastigi (þörf á blóðskilun eða nýrnaígræðslu) eða dauða; og til að draga úr próteini í þvagi.
(▼)SKAMMTAR OG LYFJAGJÖF: COZAAR má taka með eða án fæðu. COZAAR má gefa samhliða öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum. Háþrýstingur: Venjulegur upphafs- og viðhaldsskammtur er 50 mg einu sinni á dag hjá flestum sjúklingum. Hámarksverkun til lækkunar blóðþrýstings fæst 3-6 vikum eftir að meðferð er hafin. Hjá sumum sjúklingum næst aukinn árangur með því að auka skammtinn í 100 mg einu sinni á dag. Hjá sjúklingum með minnkað blóðrúmmál (t.d. þeim sem fá stóra skammta af þvagræsilyfjum) skal íhuga að hafa upphafsskammtinn 25 mg einu sinni á dag. Aðlögun skammta í upphafi meðferðar er hvorki nauðsynleg hjá öldruðum né sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, þ.m.t. sjúklingum á blóðskilun. Hafa ber í huga að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Minnkun á líkum á sjúkdómum í hjarta- og æðakerfi sem og dánartíðni hjá sjúklingum með háan blóðþrýsting og þykknun vinstra slegils: Venjulegur upphafsskammtur er 50 mg af COZAAR einu sinni á dag. Að auki skal gefa lítinn skammt af hýdróklórtíazíði og/eða auka COZAAR skammtinn í 100 mg einu sinni á dag, háð svörun blóðþrýstingslækkunar. Hjartabilun: Upphafsskammtur af COZAAR hjá sjúklingum með hjartabilun er 12,5 mg einu sinni á dag. Skammtinn ætti að auka vikulega (t.d. 12,5 mg á dag, 25 mg á dag, 50 mg á dag) upp í hinn venjulega viðhaldsskammt sem er 50 mg einu sinni á dag, háð þoli sjúklingsins. COZAAR er venjulega gefið samhliða þvagræsilyfjum og dígitalis. Nýrnaverndandi áhrif hjá sjúklingum með sykursýki af gerð 2 sem hafa prótein í þvagi: Venjulegur upphafsskammtur er 50 mg einu sinni á dag. Skammtinn má auka í 100 mg á dag, með tilliti til blóðþrýstingssvörunar. COZAAR má nota samhliða öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum (t.d. þvagræsilyfjum, kalsíumgangalokum, alfa- og betablokkum eða lyfjum með miðlæga verkun) sem og með insúlíni og öðrum blóðsykurslækkandi lyfjum (t.d. súlfónýlureas, glitazóni og glúkósíðasahemlum).
FRÁBENDINGAR: COZAAR er ekki ætlað sjúklingum með ofnæmi fyrir einhverjum af innihaldsefnum lyfsins.
(▼)SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ OG VARÚÐARREGLUR VIÐ NOTKUN: Ofnæmi: Ofsabjúgur. Sjá Aukaverkanir. Lágur blóðþrýstingur og truflun á blóðsalta- og vökvajafnvægi: Hjá sjúklingum sem hafa minnkað blóðrúmmál (t.d. þeim sem nota stóra skammta af þvagræsilyfjum), getur lágur blóðþrýstingur með tilsvarandi einkennum átt sér stað. Slíkt ástand þarf að leiðrétta áður en COZAAR er gefið, að öðrum kosti skal gefa minni upphafsskammt (sjá Skammtar og lyfjagjöf). Truflanir á blóðsöltum eru algengar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og því ætti að fylgjast sérstaklega með þeim, hvort heldur þeir eru með sykursýki eða ekki. Í klínískri rannsókn sem gerð var á sjúklingum með sykursýki af gerð 2 og prótein í þvagi var tíðni kalíumhækkunar í blóði hærri hjá hópnum sem fékk COZAAR en hjá hópnum sem fékk lyfleysu; samt sem áður voru fáir sjúklingar sem hættu meðferð vegna hækkunar á kalíumi í blóði (sjá Aukaverkanir, Niðurstöður blóðrannsókna). Skert lifrarstarfsemi: Marktækt hærri blóðþéttni lósartans hefur komið fram hjá sjúklingum með skorpulifur, íhuga skal að gefa sjúklingum sem hafa haft skerta lifrarstarfsemi minni skammta af lósartani (sjá Skammtar og lyfjagjöf). Skert nýrnastarfsemi: Breytingar á nýrnastarfsemi, þ.á m. nýrnabilun, hafa sést hjá næmum einstaklingum vegna hömlunar á renín-angíótensín kerfinu. Þessar breytingar á nýrnastarfsemi geta gengið til baka eftir að meðferð er hætt. Önnur lyf sem hafa áhrif á renín-angíótensín kerfið geta aukið þvagefni og kreatínín í blóði sjúklinga sem hafa þrengsli í báðum nýrnaslagæðum eða hafa eitt nýra og þrengsli í nýrnaslagæðinni til þess. Svipuð áhrif hafa sést eftir notkun COZAAR. Þessar breytingar á nýrnastarfsemi geta gengið til baka eftir að meðferð er hætt.
MILLIVERKANIR: Í klínískum rannsóknum á lyfjahvörfum hafa engar klínískt mikilvægar milliverkanir komið fram við samhliða notkun hýdróklórtíazíðs, dígoxíns, warfaríns, címetidíns, fenóbarbitals, ketókónazóls og erýthrómýcíns. Rífampicín og flúkónazól hafa lækkað blóðþéttni virka umbrotsefnisins. Klínísk þýðing þessara milliverkana hefur ekki verið metin. Eins og við á um önnur lyf sem hamla angíótensíni II eða verkunum þess, getur samhliða notkun kalíumsparandi þvagræsilyfja (t.d. spírónólaktóns, tríamterens og amilóríðs), kalíumuppbótar og salta sem innihalda kalíum, leitt til kalíumhækkunar í blóði. Eins og við á um önnur blóðþrýstingslækkandi lyf, geta blóðþrýstingslækkandi áhrif lósartans deyfst við samhliða notkun bólgueyðandi lyfsins indómetasíns.
(▼)MEÐGANGA OG BRJÓSTAGJÖF: Ekki er ráðlegt að gefa COZAAR á meðgöngu eða við brjótagjöf.
(▼)AUKAVERKANIR: COZAAR þolist almennt vel. Aukaverkanir hafa verið vægar og tímabundnar og hafa ekki orðið til að hætta hafi þurft meðferð. Heildartíðni aukaverkana sem sést hafa eftir notkun COZAAR hafa verið sambærilegar við lyfleysu. Í klínískum samanburðarrannsóknum á háþrýstingi (essential hypertension) var svimi skráður sem lyfjatengd aukaverkun hjá ≥1 % sjúklinga sem fengu COZAAR og var það eina aukaverkunin sem hafði hærri tíðni miðað við lyfleysu. Auk þess hafa skammtaháð áhrif á stöðutengdan blóðþrýsting komið fram hjá < 1 % sjúklinga. Útbrot áttu sér stað í sjaldgæfum tilvikum, en tíðni þeirra í klínískum samanburðarrannsóknum var lægri en þegar um lyfleysu var að ræða. Í þessum tvíblindu klínísku samanburðarrannsóknum á háþrýstingi, komu eftirfarandi aukaverkanir fram í tengslum við COZAAR hjá ≥ 1 % sjúklinga, án tillits til annarra lyfja. Almennar: kviðverkir: Cozaar 1,7 (fjöldi=2085); Lyfleysa 1,7 (fjöldi=535), máttleysi þreyta: Cozaar 3,8 (fjöldi=2085); Lyfleysa 3,9 (fjöldi=535), brjóstverkur: Cozaar 1,1 (fjöldi=2085); Lyfleysa 2,6(fjöldi=535), bjúgur/þroti: Cozaar 1,7 (fjöldi=2085); Lyfleysa 1,9 (fjöldi=535). Hjarta- og æðakerfi: hjartsláttarónot: Cozaar 1,0 (fjöldi=2085); Lyfleysa 0,4 (fjöldi=535), hraðtaktur: Cozaar 1,0 (fjöldi=2085); Lyfleysa 1,7 (fjöldi=535). Meltingarfæri: niðurgangur: Cozaar 1,9 (fjöldi=2085); Lyfleysa 1,9 (fjöldi=535), meltingartruflanir: Cozaar 1,1 (fjöldi=2085); Lyfleysa 1,5 (fjöldi=535), ógleði: Cozaar 1,8 (fjöldi=2085); Lyfleysa 2,8 (fjöldi=535). Stoðkerfi: bakverkir Cozaar 1,6 (fjöldi=2085); Lyfleysa 1,1 (fjöldi=535), vöðvakrampar: Cozaar 1,0 (fjöldi=2085); Lyfleysa 1,1 (fjöldi=535). Taugakerfi/geðræn einkenni: svimi: Cozaar 4,1 (fjöldi=2085); Lyfleysa 2,4 (fjöldi=535), höfuðverkur: Cozaar 14,1 (fjöldi=2085); Lyfleysa 17,2 (fjöldi=535), svefnleysi: Cozaar 1,1 (fjöldi=2085); Lyfleysa 0,7 (fjöldi=535). Öndunarfæri: hósti: Cozaar 3,1 (fjöldi=2085); Lyfleysa 2,6 (fjöldi=535), nefstífla: Cozaar 1,3 (fjöldi=2085); Lyfleysa 1,1 (fjöldi=535), hálsbólga: Cozaar 1,5 (fjöldi=2085); Lyfleysa 2,6 (fjöldi=535), kvillar í ennis og kinnholum (sinus disorder): Cozaar 1,0 (fjöldi=2085); Lyfleysa 1,3 (fjöldi=535), sýking í efri loftvegum: Cozaar 6,5 (fjöldi=2085); Lyfleysa 5,6 (fjöldi=535). COZAAR þoldist almennt vel í klínískri samanburðarrannsókn á sjúklingum með háan blóðþrýsting og þykknun á vinstri slegli. Algengustu lyfjatengdu aukaverkanir sem áttu sér stað voru svimi (dizziness/vertigo) og máttleysi/þreyta. Í LIFE rannsókninni var tíðni nýrrar sykursýki, hjá sjúklingum sem ekki höfðu sykursýki við upphaf rannsóknarinnar, lægri hjá þeim sem fengu COZAAR en þeim sem fengu atenólól (242 sjúklingar og 320 sjúklingar í hvorum hópi fyrir sig, p<0,001). Þar sem ekki var gerður samanburður við lyfleysu í rannsókninni er ekki vitað hvort um er að ræða gagnleg áhrif COZAAR eða aukaverkun atenólóls. COZAAR þoldist almennt vel í klínískum rannsóknum á sjúklingum með sykursýki af gerð 2 og prótein í þvagi. Algengustu aukaverkanirnar tengdar notkun lyfsins voru máttleysi/þreyta, svimi, lágþrýstingur og hækkun á styrk kalíums í blóði (sjá Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun, Lágur blóðþrýstingur og truflanir á blóðsalta- og vökvajafnvægi). COZAAR þoldist almennt vel í klínískum rannsóknum á hjartabilun. Aukaverkanir voru venjubundnar hjá þessum sjúklingahópi. Algengustu aukaverkanirnar tengdar notkun lyfsins voru svimi og lágþrýstingur.
Eftirfarandi aukaverkanir hafa einnig sést eftir almenna notkun lyfsins: Ofnæmi: Bráðaofnæmi, ofsabjúgur þ.á m. þroti í barkakýli og raddböndum sem lokar öndunarveginum og/eða þroti í andliti, vörum, koki og/eða tungu, hafa í sjaldgæfum tilvikum sést hjá sjúklingum á lósartan meðferð. Sumir þessara sjúklinga höfðu áður fengið ofsabjúg af völdum annarra lyfja, þ.á m. ACE hemla. Æðabólga hefur sjaldan sést, þar með talið purpuralíki sem svipar bæði til purpuralíkis Henochs - Schönleins, með kviðverkjum, maga- og þarmablæðingum, liðverkjum og nýrnabólgu. Meltingarfæri: Lifrarbólga (sjaldgæf), truflanir á lifrarstarfsemi. Blóð: Blóðleysi. Stoðkerfi: Vöðvaverkir. Taugakerfi/geðræn einkenni: Mígreni. Öndunarfæri: Hósti. Húð: Ofsakláði, kláði. Niðurstöður blóðrannsókna: Í klínískum samanburðarrannsóknum á háþrýstingi komu fram klínískt mikilvægar breytingar í sjaldgæfum tilvikum á niðurstöðum blóðrannsókna í tengslum við notkun COZAAR. Kalíumhækkun (kalíum > 5,5 mEq/l) átti sér stað hjá 1,5 % sjúklinga í klínískum rannsóknum á háþrýstingi. Í klínískri rannsókn á sjúklingum með sykursýki af gerð 2 og prótein í þvagi, kom fram kalíumhækkun hjá 9,9 % sjúklinga sem fengu COZAAR og 3,4 % sjúklinga sem fengu lyfleysu (sjá Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun, Lágur blóðþrýstingur og truflun á blóðsalta- og vökvajafnvægi). Hækkanir á ALAT voru sjaldgæfar og gengu yfirleitt til baka þegar meðferð var hætt.
(▼)LYFJAFORM: Filmuhúðaðar töflur. 12,5 mg og 100 mg eru án deilistriks. 50 mg eru með deilistriki.
PAKKNINGASTÆRÐIR OG VERÐ (maí 2004): Töflur 12,5 mg: 28 stk. 2456 kr. Töflur 50 mg: 28 stk. 3819 kr; 98 stk. 11141 kr. Töflur 100 mg: 28 stk. 5834 kr; 98 stk. 17309 kr.
AFGREIÐSLUTILHÖGUN: Lyfseðilsskylda.
GREIÐSLUÞÁTTAKA SJÚKRATRYGGINGA: B.
HANDHAFI MARKAÐSLEYFIS: Merck Sharp & Dohme B.V., Haarlem. Holland.
MARKAÐSFÆRT AF: Merck Sharp & Dohme Ísland ehf, Skógarhlíð 12, IS-105 Reykjavík
*Skrásett vörumerki E.I.du PONT de NEMOURS and Company; Wilmington, Delaware, USA.
Byggt á samantekt á eiginleikum lyfs dagsett 1. ágúst 2003.

Tilvitnanir:
1. Dahlöf B, Deveraux RB, Kjeldsen SE et al.; Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomized trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995-1003.
LIFE Study Design (Dahlöf et al)
LIFE was a double-blind, randomized, parallel-group study in 9193 patients aged 55 to 80 years with essential hypertension and ECG-documented LVH, who were assigned either once-daily losartan- or atenolol-based therapy for at least four years (mean, 4.8 years) and until at least 1040 patients experienced a first primary event (CV death, stroke, or MI). Cox regression analysis with baseline Framingham risk score and ECG-LVH as covariates was used to compare effects of the two regimens on clinical events. A secondary unadjusted analysis was also performed to validate the adjusted results. The primary objective was to evaluate the long-term effects of losartan-based therapy or atenolol-based therapy on the combined incidence of CV morbidity and mortality (defined as a composite of CV mortality, stroke, and MI). Other prespecified outcome measures were total mortality, angina pectoris or heart failure requiring hospitalization, coronary or peripheral revascularization procedures, resuscitated cardiac arrest, and new-onset diabetes mellitus. After a two-week placebo run-in period, patients initially received either 50 mg losartan plus placebo atenolol or 50 mg atenolol plus placebo losartan. After two months, 12.5 mg HCTZ was added if the patient's blood pressure (BP) was not at or below goal BP of 140/90 mmHg. If at Month 4 blood pressure was not adequately controlled, the dose of double-blinded therapy was doubled to 100 mg losartan or 100 mg atenolol plus 12.5 mg HCTZ. If at Month 6 blood pressure was not adequately controlled, additional open-label antihypertensive medication, including upward titration of HCTZ but excluding ACE inhibitors, AII antagonists, or beta blockers, was added to reach target blood pressures. Further titration with other open-label therapy was only mandatory if BP was ≥160/95 mmHg. The mean doses of losartan and atenolol in patients staying on randomized therapy until the end of study were 82 mg and 79 mg, respectively.

Flixonase, GlaxoSmithKline
NEFÚÐALYF: RE 1 g inniheldur: Fluticasonum INN, própíónat, 0,5 mg, Benzalkonii chloridum 0,2 mg, Phenethanolum 2,5 mg, hjálparefni og Aqua purificata q.s. ad 1 g. Hver úðaskammtur inniheldur: Fluticasonum INN, própíónat, 50 míkróg. **Eiginleikar:** Lyfið er vatnslausn af flútikasóni til staðbundinnar meðferðar á ofnæmisbólgum í nefslímhúð. Lyfið er barksteri með kröftuga bólgueyðandi verkun, en hefur litlar almennar aukaverkanir þar sem lyfið umbrotnar hratt í lifur í óvirkt umbrotsefni. Staðbundinn verkunartími er allt að 24 klst. **Ábendingar:** Til meðferðar á og til að fyrirbyggja ofnæmisbólgur í nefslímhúð. **Frábendingar:** Ofnæmi fyrir innihaldsefnum lyfsins. Varúð: Ekki er mælt með notkun lyfsins á meðgöngutíma. **Aukaverkanir:** Þurrkur og erting í nefi og hálsi. Óþægilegt bragð og lykt. Blóðnasir hafa komið fyrir. **Skammtastærðir handa fullorðnum:** 2 úðanir í hvora nös einu sinni á dag. Í stöku tilvikum þarf að gefa lyfið tvisvar sinnum á dag. **Skammtastærðir handa börnum:** Börn 12 ára og eldri: Sömu skammtar og handa fullorðnum, sbr. hér að framan. Börn 4-11 ára: 1 úðun í hvora nös einu sinni á dag. Lyfið er ekki ætlað börnum yngri en 4 ára. **Pakkningar og verð:** 16 ml (120 úðaskammtar). Verð 1. mars 2001: 2.744 krónur. - 18.04.01

Hverri pakkningu lyfsins skal fylgja leiðarvísir á íslensku með leiðbeiningum um notkun þess.

Heimildir: 1. Risk-Benefit Assessment of Fluticasone Propionate in the Treatment of Asthma and Allergic Rhinitis. Storms WW. Journal of Asthma 1998;35(4);313-336.

CRESTOR AstraZeneca: SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

AstraZeneca

Crestor 10 mg, 20 mg og 40 mg, filmuhúðaðar töflur. **Virk innihaldsefni og styrkleiki:** Hver tafla inniheldur 10 mg, 20 mg eða 40 mg rósúvastatín (sem rósúvastatín kalsíum). **Ábendingar:** Eðlislæg kólesterólhækkun í blóði (tegund IIa, þar með talin arfblendin ættgeng kólesterólhækkun í blóði) eða blönduð blóðfitutruflun (*mixed dyslipidaemia*) (tegund IIb), sem viðbót við mataræði þegar sérstakt mataræði og önnur meðferð án lyfja (t.d. líkamsþjálfun og megrun) hefur ekki borið viðunandi árangur. Arfhrein ættgeng kólesterólhækkun í blóði sem viðbót við sérstakt mataræði og aðra blóðfitulækkandi meðferð (t.d. LDL síun (LDL *apheresis*)) eða ef slík meðferð á ekki við. **Skammtar og lyfjagjöf:** Áður en meðferð er hafin ætti sjúklingurinn að vera á stöðluðu kólesteróllækkandi fæði, sem skal haldið áfram meðan á meðferð stendur. Skammtur á að vera einstaklingsbundinn og í samræmi við meðferðarmarkmið og svar sjúklings við meðferðinni. Fylgja skal gildandi viðmiðunarreglum. Ráðlagður upphafsskammtur er 10 mg til inntöku einu sinni á dag og með þessum skammti næst viðunandi árangur hjá meirihluta sjúklinga. Sjúklingum sem eru að skipta úr öðrum HMG-CoA redúktasa hemli skal einnig gefa 10 mg í upphafi. Ef nauðsyn krefur má breyta skammti í 20 mg að 4 vikum liðnum (sjá kaflann Lyfhrif). Í ljósi fjölgunar tilkynninga um aukaverkanir af 40 mg skammti umfram lægri skammta (sjá kaflann Aukaverkanir) ætti eingöngu að íhuga tvöföldun skammts í 40 mg eftir 4 vikur til viðbótar hjá sjúklingum með kólesterólhækkun í blóði á háu stigi og sem eiga mikla hættu á hjarta- og æðasjúkdómum (sérstaklega þeir sem eru með ættgenga kólesterólhækkun í blóði), sem ekki ná meðferðarmarkmiðum með 20 mg og hjá þeim sem verða í reglulegu eftirliti (sjá kaflann Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun). Mælt er með að sérfræðingur hafi yfirumsjón þegar byrjað er að gefa 40 mg skammt. Crestor má taka á hvaða tíma dags sem er, með eða án matar. ***Börn:*** Öryggi og verkun hefur ekki verið staðfest hjá börnum. Reynsla af notkun hjá börnum er takmörkuð og bundin við lítinn hóp sjúklinga (8 ára og eldri) með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun í blóði. Þess vegna er Crestor ekki ráðlagt börnum að svo stöddu. ***Aldraðir:*** Ekki er þörf á að breyta skömmtum. ***Skammtar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi:*** Ekki er þörf á að breyta skömmtum hjá sjúklingum með vægt- til meðalskerta nýrnastarfsemi. Crestor má ekki gefa sjúklingum með mjög skerta nýrnastarfsemi og á það við um alla skammta. 40 mg skammt má ekki gefa sjúklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun < 60 ml/mín., sjá kaflann Frábendingar og kaflann Lyfjahvörf). ***Skammtar hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi:*** Engar breytingar urðu á almennri útsetningu (*systemic exposure*) fyrir rósúvastatíni hjá einstaklingum með Child-Pugh stig 7 eða færri. Samt sem áður hefur aukin almenn útsetning komið fram hjá einstaklingum með Child-Pugh stig 8 og 9 (sjá kaflann Lyfjahvörf). Hjá þessum sjúklingum ætti að hafa í huga að meta nýrnastarfsemi (sjá kaflann Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun). Engin reynsla er af notkun hjá einstaklingum með fleiri en 9 Child-Pugh stig. Crestor er ekki ætlað sjúklingum með virkan lifrarsjúkdóm (sjá kaflann Frábendingar). **Frábendingar:** Crestor má ekki gefa; sjúklingum sem hafa ofnæmi fyrir rósúvastatíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins; sjúklingum með virkan lifrarsjúkdóm, þar með talið óútskýrða viðvarandi hækkun á transamínósum í sermi eða hækkun á transamínósum í sermi upp fyrir þreföld eðlileg efri mörk (*ULN; upper limit of normal*); sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun <30 ml/mín.); sjúklingum með vöðvakvilla (*myopathy*); sjúklingum sem fá ciklósporín samtímis; á meðgöngutíma og við brjóstagjöf og konum á barneignaraldri sem ekki nota viðeigandi getnaðarvörn. 40 mg skammt má ekki gefa sjúklingum sem af einhverjum ástæðum er hættara við vöðvakvilla/rákvöðvalýsu. Þar með talið; meðalskert nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun < 60 ml/mín), vanstarfsemi skjaldkirtils; saga eða fjölskyldusaga um arfgenga vöðvasjúkdóma; saga um eituráhrif á vöðva við meðferð með öðrum HMG-CoA redúktasa hemli eða fíbrati; misnotkun áfengis; ástand þar sem plasmagildi geta hækkað; Japanskir og kínverskir sjúklingar; samtímis notkun á fíbrótum.(sjá kaflana Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun, Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir Lyfjahvörf). **Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun:** ***Áhrif á nýru:*** Próteinmiga greind með strimilprófi og aðallega upprunnin í píplum, hefur komið fram hjá sjúklingum sem höfðu fengið stóra skammta af Crestor, sérstaklega 40 mg en það var í flestum tilvikum tímabundið eða ósamfellt. Ekki hefur verið sýnt fram á að prótein í þvagi sé fyrirboði um bráðan eða versnandi nýrnasjúkdóm (sjá kaflann Aukaverkanir). Íhuga á að meta nýrnastarfsemi við reglubundið eftirlit hjá sjúklingum sem fá 40 mg skammt. ***Áhrif á beinagrindarvöðva:*** Greint hefur verið frá áhrifum á beinagrindarvöðva hjá sjúklingum á meðferð með Crestor, t.d. vöðvaþrautum (*myalgia*), vöðvakvilla (*myopathy*) og í mjög sjaldgæfum tilvikum rákvöðvalýsu (*rhabdomyolysis*) og á það við um allar skammtastærðir, þó sérstaklega skammta stærri en 20 mg. ***Mæling kreatínkínasa:*** Kreatínkínasa (CK) ætti ekki að mæla eftir erfiðar æfingar eða þegar önnur líkleg ástæða fyrir CK hækkun er fyrir hendi sem getur ruglað mat á niðurstöðum. Ef grunnlína CK gildis er umtalsvert hækkuð (>5xULN) ætti að gera mælingu því til staðfestingar innan 5-7 daga. Ef endurtekin mæling staðfestir grunnlínu CK>5xULN, ætti ekki að hefja meðferð. ***Áður en meðferð er hafin:*** Eins og gildir um aðra HMG-CoA redúktasa hemla, á að ávísa Crestor með varúð til sjúklinga með þekkta áhættuþætti vöðvakvilla/rákvöðvalýsu. Slíkir þættir geta verið: Skert nýrnastarfsemi, vanstarfsemi skjaldkirtils, eigin saga eða fjölskyldusaga um arfgenga vöðvasjúkdóma, saga um eituráhrif á vöðva við meðferð með öðrum HMG-CoA redúktasta hemli eða fíbrati, misnotkun áfengis, aldur >70 ár, ástand þar sem plasmagildi geta hækkað (sjá kaflann Lyfjahvörf), samtímis notkun á fíbrótum. Hjá þessum sjúklingum ætti að meta áhættu af meðferð á móti hugsanlegum ávinningi hennar og er klínískt eftirlit ráðlagt. Ef grunnlína CK gildis er umtalsvert hækkuð (>5xULN) ætti ekki að hefja meðferð. ***Meðan á meðferð stendur:*** Biðja ætti sjúklinga um að tilkynna þegar í stað óútskýrða vöðvaverki, þróttleysi eða krampa, sérstaklega ef einnig verður vart lasleika eða hita. Hjá þessum sjúklingum ætti að mæla CK-gildi. Hætta á meðferð ef CK-gildi eru greinilega hækkuð (>5xULN) eða ef vöðvaeinkenni eru alvarleg og valda daglegum óþægindum (jafnvel þó CK gildi séu < eða jafnt og 5xULN). Ef einkenni lagast og CK gildi verður aftur eðlilegt, má íhuga að hefja á ný meðferð með Crestor eða öðrum HMG-CoA redúktasta hemli og gefa minnsta skammt undir nánu eftirliti. Reglulegt eftirlit með CK gildum hjá sjúklingum án einkenna er ekki tilskipað. Í klínískum rannsóknum komu engar vísbendingar fram um aukin áhrif á beinagrindarvöðva hjá litlum hópi sjúklinga sem fékk Crestor og aðra meðferð samtímis. Aukin tíðni vöðvaþrota (*myositis*) og vöðvakvilla hefur hins vegar komið fram hjá sjúklingum sem fengu aðra HMG-CoA redúktasa hemla ásamt fíbrínsýruafleiðum þ.m.t. gemfíbrózíli, ciklósporíni, nikótínsýru, azól sveppalyfjum, próteasahemlum og makrólíð sýklalyfjum. Gemfíbrózíl eykur hættu á vöðvakvilla þegar það er gefið samtímis sumum HMG-CoA redúktasa hemlum. Þess vegna er ekki ráðlagt að gefa Crestor og gemfíbrózíl á sama tíma. Ávinningur af frekari breytingum á lípíðgildum með samtímis notkun Crestor og fíbrata eða níasíns skal vandlega meta á móti hugsanlegri áhættu af slíkum samsetningum. 40 mg skammtinn má ekki nota samtímis fíbrótum. (sjá kaflann Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir og kaflann Aukaverkanir). Crestor ætti ekki að gefa sjúklingum með bráðan, alvarlegan sjúkdóm sem bendir til vöðvakvilla eða gæti leitt til nýrnabilunar af völdum rákvöðvalýsu (t.d. blóðsýking, lágþrýstingur, meiriháttar skurðaðgerðir, áverki, alvarleg efnaskiptaröskun, innkirtlaröskun og truflun á saltajafnvægi eða krampa sem ekki er stjórn á). ***Áhrif á lifur:*** Eins og á við um aðra HMG-CoA redúktasa hemla, ætti að nota Crestor með varúð hjá sjúklingum sem neyta áfengis í miklum mæli og/eða hafa sögu um lifrarsjúkdóm. Ráðlagt er að mæla lifrarstarfsemi áður en og þremur mánuðum eftir að meðferð er hafin. Stöðva ætti meðferð með Crestor eða minnka skammta þess ef gildi transamínasa í sermi eru meira en þreföld eðlileg efri mörk. Hjá sjúklingum með síðkomna kólesterólhækkun (*secondary hypercholesterolaemia*) í blóði af völdum skertrar starfsemi skjaldkirtils eða nýrungaheilkennis (*nephrotic syndrome*), ætti að meðhöndla undirliggjandi sjúkdóm áður en meðferð með Crestor er hafin. **Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir:** *Ciklósporín:* Við samtímis meðferð með Crestor og ciklósporíni var AUC gildi rósúvastatíns að meðaltali 7 sinnum hærra en hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum (sjá kaflann Frábendingar). Samtímis meðferð hafði ekki áhrif á plasmaþéttni ciklósporíns. K-vítamín hemlar: Eins og á við um aðra HMG-CoA redúktasa hemla getur orðið hækkun á INR (*International Normalised Ratio*) við upphaf meðferðar með Crestor eða þegar skammtur er aukinn hjá sjúklingum sem samtímis fá meðferð með K-vítamín hemli (t.d. warfaríni). INR getur lækkað þegar meðferð með Crestor er hætt eða skammtur er minnkaður. Í slíkum tilvikum er viðeigandi eftirlit með INR æskilegt. ***Gemfíbrózíl og önnur fítulækkandi lyf:*** Tvöföldun varð á Cmax og AUC rósúvastatíni við samtímis notkun á Crestor og gemfíbrózíli (sjá kaflann Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun). Samkvæmt upplýsingum úr sértækum rannsóknum á milliverkunum er engra lyfjahvarfa milliverkunar sem skiptir máli að væntа við meðferð með fenófíbrati, en samt sem áður getur orðið lyfhrifa milliverkun. Gemfíbrózíl, fenófíbrat, önnur fíbrót og fítulækkandi skammtar (> eða jafnt og 1 g/dag) af níacíni (nikótínsýru) auka hættu á vöðvakvilla þegar þau eru gefin samtímis HGM-CoA redúktasa hemlum, sennilega vegna þess að þeir geta valdið vöðvakvilla þegar þeir eru gefnir einir sér (sjá kaflana Frábendingar og Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun). ***Sýrubindandi lyf:*** Við samtímis gjöf Crestor og sýrubindandi mixtúru, dreifu sem innihélt ál- og magnesíumhýdroxíð, lækkaði plasmaþéttni rósúvastatíns um u.þ.b. 50%. Áhrifin voru minni þegar sýrubindandi lyfið var tekið 2 klst. á eftir Crestor. Klínísk þýðing þessarar milliverkunar hefur ekki verið rannsökuð. ***Erýtrómýsín:*** Samtímis gjöf Crestor og erýtrómýsíns leiddi til 20% minnkunar á AUC (0-t) og 30% lækkunar á Cmax rósúvastatíni. Þessi milliverkun gæti stafað af auknum þarmahreyfingum af völdum erýtrómýsíns. ***Getnaðarvarnalyf til inntöku/hormóna uppbótarmeðferð (HRT; hormone replacement therapy):*** Samtímis gjöf Crestor og getnaðarvarnalyfja til inntöku leiddi til 26% stækkunar á AUC etinýlestradíóls og 34% stækkunar á AUC norgestrels. Þessa auknu plasmaþéttni ætti að hafa í huga þegar skammtur getnaðarvarnalyfs til inntöku er ákveðinn. Engar upplýsingar um lyfjahvörf eru fyrirliggjandi hjá einstaklingum sem fá Crestor og HRT samtímis og þess vegna er ekki hægt að útiloka svipuð áhrif. Konur í klínískum rannsóknum hafa samt sem áður oft tekið þessi lyf samtímis og þoldist það vel. ***Önnur lyf:*** Samkvæmt upplýsingum úr sértækum rannsóknum á milliverkunum er ekki búist við neinum milliverkunum við dígoxín sem hafa klíníska þýðingu. ***Cýtókróm P450 ensím:*** Niðurstöður *in vitro og in vivo* rannsókna sýna að rósúvastatín hvorki hemur né hvetur cýtókróm P450 ísóensím. Að auki er rósúvastatín lélegt hvarfefni fyrir þessi ísóensím. Milliverkanir við rósúvastatín hafa hvorki komið fram við samtímis notkun flúkónazóls (CYP2C9 og CYP3A4 hemill) né ketókónazóls (CYP2A6 og CYP3A4 hemill). Samtímis gjöf á ítrakónazóli (CYP3A4 hemill) og rósúvastatíni olli 28% stækkun á AUC rósúvastatíni. Þessi litla aukning er ekki talin hafa klíníska þýðingu. Þess vegna er ekki að vænta milliverkana vegna umbrota fyrir tilstilli cýtókróm P450. **Aukaverkanir:** Aukaverkanir sem hafa komið fram við meðferð með Crestor eru venjulega vægar og tímabundnar. Innan við 4% þeirra sjúklinga sem fengu Crestor í klínískum samanburðarrannsóknum þurftu að hætta í rannsókn vegna aukaverkana. ***Tíðni aukaverkana er flokkuð samkvæmt eftirfarandi:*** Algengar (>1/100, <1/10); Sjaldgæfar (>1/1.000, <1/100); Mjög sjaldgæfar (>1/10.000, <1/1.000). *Önæmiskerfi: Mjög sjaldgæfar:* Ofnæmi þar með talinn ofsabjúgur. *Taugakerfi: Algengar:* Höfuðverkur, sundl. *Meltingarfæri: Algengar:* Hægðatregða, ógleði, kviðverkir. *Húð og undirhúð: Sjaldgæfar:* Kláði, útbrot og ofsakláði. *Stoðkerfi, stoðvefur og bein: Algengar:* Vöðvaþrautir. *Mjög sjaldgæfar:* Vöðvakvilli og rákvöðvalýsa. *Almennar aukaverkanir: Algengar:* Þróttleysi Eins og á við um aðra HMG-CoA redúktasa hemla hefur tíðni aukaverkana tilhneigingu til að vera skammtaháð. ***Áhrif á nýru:*** Próteinmiga, greind með strimilprófi og aðallega upprunnin í píplum, hefur komið fram hjá sjúklingum á meðferð með Crestor. Breytingar á próteinmagni í þvagi úr engu eða snefilmagni í ++ eða meira á einhverjum tíma meðan á meðferð með 10 og 20 mg stóð komu fram hjá <1% sjúklinga og hjá um 3% sjúklinga sem fengu 40 mg. Breyting úr engu eða snefilmagni í + jókst minnháttar við 20 mg skammtinn. Í flestum tilvikum dró úr próteinmigu eða hún gekk sjálfkrafa til baka þegar meðferð var haldið áfram og ekki hefur verið sýnt fram á að hún sé fyrirboði um bráðan eða versnandi nýrnasjúkdóm. ***Áhrif á beinagrindarvöðva:*** Greint hefur verið frá áhrifum á beinagrindarvöðva hjá sjúklingum á meðferð með Crestor, t.d. vöðvaverkjum (*myalgia*), vöðvakvilla (*myopathy*) og í mjög sjaldgæfum tilvikum rákvöðvalýsu (*rhabdomyolysis*) Þetta við um alla skammta, þó sérstaklega skammta stærri en 20 mg. Skammtaháð aukning á CK gildum hefur komið fram hjá sjúklingum sem fengu rósúvastatín og voru flest tilvikanna væg, tímabundin og án einkenna. Ef CK gildi eru hækkuð (>5xULN), ætti að stöðva meðferð (sjá kafla 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun). ***Áhrif á lifur:*** Eins og við á um aðra HMG-CoA redúktasa hemla, hefur komið fram skammtaháð hækkun á transamínósum hjá fámennum hópi sjúklinga sem fengu rósúvastatín; flest tilvikanna voru væg, tímabundin og án einkenna.

Heimildaskrá ***1.*** Olsson AG, McTaggart F and Raza A. Rosuvastatin: a highly effective new HMG-CoA reductase inhibitor, *Cardiovascular Drug Reviews* 2002; **20**(4): 303-328. ***2.*** Jones PH, Davidson MH, Stein EA et al. Comparison of the Efficacy and Safety of Rosuvastatin Versus Atorvastatin, Simvastatin and Pravastatin Across Doses (STELLAR Trial), *Am J Cardiol* 2003; **92**:152-160. ***3.*** Schuster H on behalf of the MERCURY I Study Group. Effects of switching to rosuvastatin from atorvastatin or other statins on achievement of international low-density lipoprotein cholesterol goals: MERCURY I Trial. *J Am Coll Cardiol* 2003 (Suppl): 227A-228A, Abs 1010-149. ***4.*** Blasetto JW, Stein EA, Brown WV et al. Efficacy of rosuvastatin compared with other statins at selected starting doses in hypercholesterolemic patients and in special population groups. *Am J Cardiol* 2003; **91** (Suppl): 3C-10C. ***5.*** Jones PH for the STELLAR Study Group. Statin therapies for elevated lipid levels compared across dose ranges to rosuvastatin: low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol results. *J Am Coll Cardiol* 2003 (Suppl): 315A-316A, Abs 876-2.

Handhafi markaðsleyfis: AstraZenecaA/S, Roskildevej 22, Albertslund, Danmörk. **Umboð á Íslandi:** PharmaNor hf., Hörgatúni 2, Garðabæ. **Pakkningastærðir og verð:** Filmuhúðaðar töflur 10 mg: 28. stk. (þynnupakkað), kr. 4.233; 98 stk. (þynnupakkað), kr. 12.739; 100 stk., kr. 12.739. Filmuhúðaðar töflur 20 mg: 28. stk. (þynnupakkað), kr. 6.237; 98 stk. (þynnupakkað), kr. 18.551; 100 stk., kr. 18.551. Filmuhúðaðar töflur 40 mg: 28 stk. (þynnupakkað), kr. 9.196; 98 stk. (þynnupakkað), kr. 28.168. **ATC-flokkun: C 10 A A 07. Afgreiðslutilhögun: R. Greiðsluþátttaka: 0. Nánari upplýsingar er að finna í Sérlyfjaskrá.**
AstraZeneca, júní 2004.

CRESTOR rósúvastatín

Ráðstefnur og fundir

21.-24. júlí
Reykjavík.
Norðurlandaþing heilaskurðlækna. Efnið er: Basic neurosurgery and neurosurgical history. Heimasíða: *www.sns2004.com* og tengiliður er *gardarg@landspitali.is*

25.-28. ágúst
Árósum, Danmörku.
Nordiske Gruppeanalytiske Symposium kemur saman í 5. sinn. Nánari upplýsingar fást á slóðinni *www.iga-aarhus.dk* eða með því að spyrjast fyrir á netfanginu: *hkr@psykiatri.aaa.dk*

31. ágúst-4. september
Stokkhólmi, Svíþjóð.
14th World Congress on Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. Nánari upplýsingar: *www.isuog2004.com*

6.-10. september
London.
Námskeið ætlað evrópskum geðlæknum, The Fourth Maudsley Forum. Skrásetning í síðasta lagi 28. maí. Allar frekari upplýsingar á slóðinni: *www.iop.kcl.ac.uk/MaudsleyForum*

16.-17. september
Hótel Örk, Hveragerði.
LOFT 2004. Ráðstefna um tóbaksvarnir á Íslandi. Þetta er þriðja LOFT ráðstefnan um tóbaksvarnir og er í umsjón Heilsustofnunar NLFÍ. Ráðstefnan er opin vettvangur fyrir heilbrigðisstarfsfólk sem og áhugamenn um tóbaksvarnir. Nánari upplýsingar á vefsíðu Heilsustofnunar NLFÍ *www.hnlfi.is*

17.-19. september
Oxford. Breska Balintfélagið heldur fund. Nýtið ykkur þrjá námsleyfisdaga í hvetjandi naflaskoðun í dásamlegu umhverfi þar sem andinn svífur yfir vötnum. Jákvæðari sýn á daglegt starf gæti verið afraksturinn. Sjá nánar: *www.heimilislaeknar.is*

22.-24. september
Montreal, Kanada.
ESSOP 2004 Annual meeting: early childhood prevention. Nánari upplýsingar: *www.essop2004.ca*

25. september
Akureyri.
Haustþing Læknafélags Akureyrar og Norðausturlandsdeildar Félags íslenskra hjúkrunarfræðinga. Efni: Lungnasjúkdómar. Nánari upplýsingar hjá Ólafi H. Oddssyni, *olafur@fsa.is* og Hólmfríði Kristjánsdóttur, *holmfridur@fsa.is*

6.-9. október
Bad Hofgastein, Salzburg, Austurríki. Sjöunda evrópska Health Forum Gastein, undir titlinum: Global Health Challenges, European Approaches and Responsibility. Sjá nánar á slóðinni: *www.ehfg.org*

Minnum á vef Læknafélags Íslands

lis.is

Frágangur fræðilegra greina

Höfundar sendi tvær gerðir handrita til ritstjórnar Læknablaðsins, Hlíðasmára 8, 201 Kópavogi. Annað án nafna höfunda, stofnana og án þakka sé um þær að ræða. Greininni fylgi yfirlýsing þess efnis að allir höfundar séu samþykkir lokaformi greinar og þeir afsali sér birtingarrétti til blaðsins.

Handriti skal skilað með tvöföldu línubili á A-4 blöðum. Hver hluti skal byrja á nýrri blaðsíðu í eftirtalinni röð:

- Titilsíða: höfundar, stofnanir, lykilorð á ensku og íslensku
- Ágrip og heiti greinar á ensku
- Ágrip á íslensku
- Meginmál
- Þakkir
- Heimildir

Töflur og myndir skulu vera á ensku eða íslensku, að vali höfunda.

Tölvuunnar myndir og gröf komi á rafrænu formi ásamt útprenti. Tölvugögn (data) að baki gröfum fylgi með, ekki er hægt að nýta myndir úr PowerPoint eða af netinu.

Eftir lokafrágang berist allar greinar á tölvutæku formi með útprenti.

Sjá upplýsingar um frágang fræðilegra greina: *www.laeknabladid.is*

Umræðuhluti

Skilafrestur efnis í næsta blað er 20. undanfarandi mánaðar nema annað sé tekið fram.



Hefur þú lært að lifa með þessu?

Merkjanleg áhrif eftir eina viku

Meira en 80% af sjúklingum merkja áhrif af meðhöndlun með Detrusitol® Retard (tolterodine) á innan við viku, en full áhrif nást eftir lengri tíma[1].

Pfizer

PharmaNor hf., Hörgatún 2, 210 Garðabæ
Sími: 535 7000, fax: 565 9292, www.doktor.is

Sérlyfjatexti á bls. 589

Detrusitol Retard
tolterodin

2,8 mg X 1