

# Potencijalno opasni lijekovi koji se primjenjuju tijekom ekstremnih vrućina

---

**Kovačev, Ivana Leandra**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:193635>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-08**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivana Leandra Kovačev**

**Potencijalno opasni lijekovi koji se  
primjenjuju tijekom ekstremnih vrućina**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2020.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za kliničku farmakologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Zagreb pod vodstvom izv.prof.dr.sc. Roberta Likića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

## Popis i objašnjenje kratica

ACEI (eng. angiotensin converting enzyme inhibitors) – inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima

CFTR (eng. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) - transmembranski regulator provodljivosti za cističnu fibrozu

CGRP (eng. calcitonin gene-related peptide) - peptid povezan s kalcitoninskim genom

DIK - diseminirana intravaskularna koagulacija

ENaC (engl. epithelial sodium channel) - epitelni natrijski kanal

GUK - glukoza u krvi

NSAID (eng. nonsteroidal anti-inflammatory drug) - nesteroidni protuupalni lijek

POAH (eng. preoptic anterior hypothalamus) - preoptičko područje prednjeg hipotalamusa

PPI (eng. proton pump inhibitors) - inhibitori protonske pumpe

SSRI (eng. selective serotonin reuptake inhibitors) - selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

SNRI (eng. serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors) - selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina

SŽS - središnji živčani sustav

UCP (eng. uncoupling protein) - mitohondrijski proteini razdvajanja

VIP - vazoaktivni intestinalni peptid

# Sadržaj

Sažetak

Summary

1. Uvod .....	5
2. Termoregulacija.....	6
3. Manifestacije nedovoljnog gubitka topline.....	9
4. Lijekovi koji predisponiraju nastanku hipertermije.....	11
4.1. Dehidracija i elektrolitni disbalans .....	13
4.2. Hipohidroza.....	13
4.3 Smanjenje žeđi.....	15
4.4 Hipotenzija i vazokonstrikcija .....	16
4.5 Sedacija i utjecaj na kognitivne sposobnosti .....	16
4.6 Utjecaj na centralnu termoregulaciju .....	17
5. Termoregulacija i farmakokinetika.....	18
6. Zaključak .....	20
7. Zahvale .....	21
8. Literatura .....	22
9. Životopis .....	29



## **Sažetak**

Potencijalno opasni lijekovi koji se primjenjuju tijekom ekstremnih vrućina

Ivana Leandra Kovačev

Opasni učinci lijekova u odnosu na uvjete povišene vanjske temperature mogu nastati uslijed izravnog učinka ovih kemijskih spojeva na efektorske puteve termoregulatornog sustava. Hipohidroza odnosno stanje smanjenog znojenja učinak je kojeg pokazuju mnogi lijekovi s antikolinergičkim učinkom što postižu direktnim inhibitorynim djelovanjem na znojnice. Ovakvim djelovanjem uvelike smanjuju mogućnost gubitka topline isparavanjem. Nemogućnost adekvatne vazodilatacije uslijed izravnih ili neizravnih vazokonstriktivnih učinaka lijekova onemogućava povećanje protoka kroz kožu što je jedan od temeljnih mehanizam gubitka topline radijacijom. Diuretici smanjuju efektivni cirkulatorni volumen čime indirektno smanjuju i znojenje, ali i samim smanjenjem sadržaja vode i elektrolita u organizmu predisponirati nastanku toplinske bolesti. Smanjivanje žeđi također bi predisponiralo pojedinca nastanku dehidracije i toplinske bolesti. Takav učinak pokazuju lijekovi iz skupine ACEI kao i blokatori angiotenzinskih receptora. Štetno djelovanje lijekova na termoregulaciju može biti ostvareno i centralnim djelovanjem poglavito na dopamin i serotonin čime se onemogućava normalna reakcija organizma na povišenje temperature te ju može i dodatno povisiti neovisno o vanjskim uvjetima. Lijekovi sa sedativnim djelovanjem imaju utjecaj na termoregulatorno ponašanje. Suptilniji potencijalno opasni učinci mogu biti vezani uz prilagodbe koje se događaju u tijelu u uvjetima povišene temperature, a vezane su uz posljedične promjene koncentracije lijekova uslijed fizioloških promjena. Ovakav učinak vezan je najviše uz subkutani način primjene lijekova jer su kožne promjene protoka najizrazitije. Lijekovi također mogu utjecati na metabolizam i time stvarati toplinu. Takav učinak mogao bi biti ostvaren djelovanjem na beta-adrenergičke receptore ili preko rasprezanja oksidativne fosforilacije.

Ključne riječi: termoregulacija, lijekovi, ekstremne vrućine

## Summary

Potentially inappropriate drugs for use during extreme heat

Ivana Leandra Kovačev

Adverse effects of drugs in relation to conditions of high ambient temperature could arise due to the direct impact of these chemical substances upon effector thermoregulatory pathways. Hypohidrosis, the state of decreased sweating, is an effect exhibited by many anticholinergic drugs which achieve this by directly inhibiting sweat glands. This greatly decreases the possibility of evaporative heat loss. Inadequate vasodilation due to direct or indirect vasoconstrictive effects of drugs impedes the increase of cutaneous blood flow which is one of the fundamental mechanisms for heat loss through radiation. Diuretics decrease circulating volume which acts to indirectly diminish sweating while also decreasing water and electrolyte content in the body predisposing to heat illness. Reducing thirst also predisposes to dehydration and heat illness. This is the result of ACEI drugs as well as angiotensin receptor blockers. Drugs can display harmful effects on thermoregulation by acting centrally on dopamine and serotonin which hinders normal reactions to increases in temperature and could even raise body temperature even higher independently of external temperature. Sedative drugs can impact thermoregulatory behaviour. More subtle potentially harmful effect might be related to the changes occurring in the body in the conditions of elevated external temperature which could result in alterations in the concentration of drugs due to physiological changes. This is mostly associated with subcutaneous drug application because cutaneous blood flow is greatly increased. Drugs can act on the metabolism by generating heat. This could be accomplished by the action on beta-adrenergic receptors or by uncoupling oxidative phosphorylation.

Key words: thermoregulation, drugs, extreme heat



## 1. Uvod

Lijekovi su tvari koje svojim djelovanjem utječu na funkcije živog organizma. Cilj njihove primjene je postići terapijski odgovor, ali svaki kemijski spoj koji se unosi u organizam može imati i učinke koji nevezane za primarno poželjni učinak. Do interakcije lijeka i organizma dolazi i u za čovjeka toplinski neutralnim uvjetima. U uvjetima povišene temperature dolazi do mnogih prilagodba u čovjekovom tijelu koji potencijalno mogu imati učinak na lijek, ali i lijek može u ovim uvjetima svojim djelovanjem mijenjati fiziološki odgovor na povišenu temperaturu. Taj se fiziološki odgovor naziva termoregulacijom. Ona podrazumijeva percepciju tjelesne temperature, integriranje tih informacija i djelatne mehanizme za održavanje temperature tijela. Globalno zatopljenje postaje značajna prijetnja zdravlju pojedinca, ali i javnozdravstveni problem. Procjenjuje se da će prosječna globalna temperatura porasti za 2.7°C do 2100.godine (1). Evidentno je da će promjena uvjeta u kojima živimo dovesti do direktnih i indirektnih posljedica za ljudsko zdravlje. Vrlo topli dani postaju sve učestaliji i povezani su sa značajnim morbiditetom i mortalitetom posebno kod starijih (2,3). Glavni uzroci smrti jesu dehidracija, hipertermija, toplinska iscrpljenost, toplinski udar i egzacerbacija postojećih bolesti (4) posebno uz psihijatrijske, kardiovaskularne i respiratorne bolesti (5). Upravo zato što je ekstremno povišena temperatura okoliša značajan stresor za ljudski organizam potrebno je razmotriti moguću interakciju koju bi ovakvi okolišni uvjeti imali s lijekovima koji se koriste za različita akutna i kronična stanja. Potrebno je razmotriti mogućnost lijekovima izazvane intolerancije na vrućinu te interakcije povišene temperature okoliša i farmakokinetike lijekova. Fokalna točka ovoga rada bit će upravo u sjecištu ova dva pojma, odnosno pregledom dostupne literature istražiti ćemo moguće interakcije koje bi mogle biti značajne kod primjene lijekova u uvjetima ekstremnih vrućina. Osvrnut ćemo se i na manifestacije nedovoljnog gubitka topline iz tijela kako bi ilustrirali moguće posljedice primjene lijekova s utjecajem na termoregulatorni sustav. U konačnici, kratkim osvrtom na farmakokinetiku prikazat ćemo moguće utjecaje koje ljudski termoregulatorni sustav može pokazivati na koncentracije određenih lijekova u krvi.

## 2. Termoregulacija

Termoregulacija je pojam koji podrazumijeva složenu fiziološku funkciju ljudskoga tijela koja nastoji održati temperaturu u organizmu unutar raspona koji je adekvatan za normalno funkcioniranje svih fizikalnih i kemijskih procesa koji se odvijaju u njemu što je odlika homeoterma - organizama sposobnih za reguliranje vlastite tjelesne temperature. Termoregulatorno ponašanje aspekt je termoregulacije koji predstavlja jedan od najefikasnijih načina održavanja termalne homeostaze i temelji se na svjesnoj percepciji temperature što uvjetuje da čovjek prilagođava svoje ponašanje kako bi postigao ugodnu temperaturu. Termoregulacija ponašanjem može se definirati kao bilo koje svjesno ponašanje poduzeto u svrhu održavanja toplinske ravnoteže (6). Takva ponašanja uključuju primjerice primjereno odijevanje i sklanjanje od sunca tijekom vrućina. Fiziološka regulacija tjelesne temperature počiva na ravnoteži između proizvodnje i mogućnosti prijenosa toplinske energije iz tijela. Prijenos topline odvija se radijacijom, konvekcijom, kondukcijom te isparavanjem znoja s površine kože (7). Toplina se proizvodi metabolizmom - staničnim disanjem, mišićnom aktivnošću i razgradnjom hrane. Proizvedena toplina odlazi krvnom strujom do površinskih kapilara kože gdje temperaturni gradijent određuje prijenos topline poglavito radijacijom, odnosno emisijom infracrvenih zraka, koja je zaslužna za oko 60% toplinskih gubitaka. Isparavanje je idući najznačajniji mehanizam prijenosa topline iz tijela s udjelom od 22% ukupnog gubitka topline za što joj služi predaja toplinske energije za proces prelaska vode iz tekućeg u plinovito stanje (6). Učinak isparavanja od izrazitog je značaja u okolnostima kada je okolišna temperatura veća nego temperatura kože odnosno kada se gubitak topline iz tijela ne može postići radijacijom i konvekcijom. Pri ekstremno visokim temperaturama kože iznad 43°C isparavanje čini jedini mehanizam kojim je moguć gubitak topline iz tijela. Konvekcija i kondukcija zajedno doprinose 15% ukupnom gubitku topline, a odnose se na gubitak izravnim kontaktom ili preko nekog medija kao što je zrak ili voda (8).

Koža je vrlo bitan organ za izmjenu topline jer čini barijeru između unutrašnjosti tijela i okoliša što je omogućeno bogatom vaskulaturom koja reagira vazodilatacijom na povišenje temperature. Unutar nje nalaze se i termoreceptori koji služe kao periferni osjetni sustav za temperaturu te znojnice čijim lučenjem znoja na površinu kože dolazi do isparavanja znoja za što se koristi se toplinska energija tijela čime se smanjuje tjelesna temperatura. Velika površina za izmjenu topline jedna je od glavnih karakteristika kože kao mjesta izmjene topline pa je tako pojedincima s manjom površinom tijela potreban veći stupanj kutane vazodilatacije i znojenja u odnosu na pojedince s većom površinom

tijela kako bi izgubili jednaku količinu topline iz tijela pošto je gubitak topline proporcionalan toplinskom gradijentu između kože i okoliša (9).

Primarni kardiovaskularni odgovor na izlaganje vrućini je povećanje protoka u koži vazodilatacijom što je omogućeno redukcijom splahnjičnog protoka krvi (10) te se protok u koži može povećati i do deset puta (11). Tijekom mirovanja u termoneutralnoj okolini, protok kroz kožu čini oko 5% srčanog minutnog volumena što je otprilike 0.3 L/min, ali u stanjima povećanog toplinskog dobitka protok kroz kožu može se povećati do vrijednosti 8 L/min što čini 60% srčanog minutnog volumena (12) tako da je za efikasnu termoregulaciju potreban funkcionalan kardiovaskularni sustav.

Daljnijim se rastom temperature aktivira mehanizam znojenja u ekrim žlijezdama znojnicama kože. Ovakav slijed aktivacije mehanizama za snižavanja tjelesne temperature osigurava da tek ako nije moguće dovoljno sniziti temperaturu tijela isključivo vazodilatacijom dolazi do znojenja. Znojenje može dovesti do značajnog gubitka tekućine (više od 1 L/h) (11).

Cirkulacija u koži sastoji se od venula, arteriola i kapilara koje sežu do epidermisa koji nema vlastitu krvožilnu opskrbu. Postoje dodatne specifičnosti u krvožilnom sustavu kože ovisno o području pa tako dijelovi kože na nosu, usnama, uškama, dlanovima i tabanima imaju poseban oblik arterio-venskih anastomoza koji se nazivaju glomus tjelešcima čiji je maleni lumen okružen s više slojeva mioepitelnih stanica s bogatom simpatičkom inervacijom. Na poticaj simpatikusa na živčanim završetcima izlučuje se noradrenalin koji uzrokuje vazokonstrikciju kada temperatura pada, a rastom temperature dolazi do pasivne vazodilatacije. Za razliku od spomenutih područja ostali dijelovi kože siromašni su arterio-venskim anastomozama te su opskrbljeni s dva tipa simpatičkih živčanih vlakana od kojih jedna oslobađaju noradrenalin koji uzrokuje vazokonstrikciju, a druga oslobađaju acetilkolin koji uzrokuje vazodilataciju (12). Pretpostavlja se da se vazodilatacija acetilkolinom postiže sekundarnim putem koji uključuje istovremeno otpuštanje neurotransmitera kao što su CGRP, VIP i dušikov oksid koji imaju mogućnost direktnog djelovanja na glatke mišiće krvnih žila. Ova pretpostavka čini se izgledna zbog toga što nije moguće inhibirati vazodilataciju primjenom atropina (13,14). Regulacija cirkulacije u koži još je i pod utjecajem lokalnih metabolita i lokalne temperature. Vazodilatacijom u koži povećava se protok krvi, a time i izmjena topline između krvi i okoliša što dovodi do smanjenja temperature krvi koja dolazi u jezgru tijela odnosno oko unutrašnjih organa (11).

Ekkrine žlijezde znojnice su specijalizirana uvrnuća epidermisa u dermis. Sastoje se od sekretornog dijela i izvodnog kanala. Acinuse sekretorne stanice inervirane su postganglijskim simpatičkim vlaknima. Iz tih se živčanih završetaka izlučuje acetilkolin koji se veže za  $M_3$  tip muskarinskih receptora na bazolateralnoj strani acinusnih stanica te potiče sekreciju natrija, klorida, ureje i laktata u lumen kanalića čime se stvara osmotski gradijent koji uzrokuje kretanje vode u lumen. Sekretorni dio znojnice proizvodi izotoničnu tekućinu koja postaje hipotonična posljedično aktivnoj reapsorpciji natrija i klorida u izvodnom kanalu (15).

Reapsorpcija natrija i klorida odvija se preko dva specifična prijenosnika ENaC i CFTR na luminalnoj strani duktalnih stanica u izvodnom kanalu, a permeabilnost za vodu u ovom dijelu žlijezde je niska pa naposljetku na površinu kože dolazi elektrolitima znatno siromašnija tekućina. Znoj je dakle hipotoničan te se iz tijela gubi više vode što smanjuje volumen izvanstanične tekućine i čini ju hiperosmolarnom. Porast koncentracije otopljenih tvari u odnosu na gubitak vode uzrokuje povlačenje vode iz intracelularnog prostora pa ovime možemo zaključiti da gubitak vode perspiracijom proizlazi iz svih tjelesnih odjeljaka. Povećanjem protoka znoja kroz izvodni kanal jakom kolinergičkom stimulacijom povećava se sadržaj natrija i klorida u znoju jer se time premašuje reapsorpcijski kapacitet ENaC i CFTR prijenosnika (11). Znojnice su poglavito opskrbljene kolinergičkim simpatičkim vlaknima i u manjem dijelu adrenergičnim vlaknima što postavlja pitanje da li je uloga adrenalina na ove žlijezde značajna. Pokazano je da je primjenom egzogenog adrenalina dolazi do minimalnog znojenja u odnosu na primjenu acetilkolina, a daljni dokaz za prevagu acetilkolina kao glavnog neurotransmitera uključenog u znojenje prikazano je lokalnom i sistemnom primjenom atropina, antagonista muskarinskih receptora, prilikom toplinskog opterećenja te nakon primjene acetilkolina i njegovih analoga čime se uvelike smanjilo znojenje (14).

Sve su ove funkcije pod kontrolom nadzornog centra za termoregulaciju bez kojeg ne bi postojala spona između percepcije temperature i efektorskih sustava za termoregulaciju. Termoregulatorni sustav percipiran je kao kontrolni sustav koji se temelji na teoriji o "točki podešenosti" koja podrazumijeva da osjetni receptori osjetljivi na temperaturu u koži i jezgri tijela šalju informaciju o temperaturi centralnom integratoru - preoptičkom području prednjeg hipotalamusa (POAH). Otkloni tjelesne temperature od točke podešenosti unutar POAH rezultiraju odgovorom termoeffektorskih sustava te bi magnituda devijacije temperature od točke podešenosti trebala izazivati proporcionalni odgovor efektoru (11). Centralni termoreceptori koji se nalaze u kralježničnoj moždini, trbušnim organima i velikim venama gornjeg dijela trbuha i prsišta pogodniji su za

nadziranje temperature unutar tijela odnosno temperature srži. Periferni kožni termoreceptori služe za osjet temperature poglavito iz vanjske sredine. Oni prožimaju dermis kože i zapravo su sačinjeni od slobodnih živčanih završetaka na kojima se nalaze kationski kanali koji podizanjem vanjske temperature mijenjaju svoju provodljivost što rezultira depolarizacijom. Takva se promjena napona prenosi u tijela ovih neurona koja se prekapčaju u dorzalnog rogu kralježnične moždine te se zatim projiciraju u dva područja - talamus koji zahvaljujući povezanosti s korteksom dovodi do svjesnog doživljaja temperature te u parabrahijalnu jezgru ponsa koja je povezana sa preoptičkim područjem hipotalamusa gdje dolazi do integracije signala od strane termoreceptora. Živčane stanice osjetljive na toplinu unutar preoptičkog područja bit će stimulirane ako živčani impuls dolazi od termoreceptora koji reagiraju na povišenje temperature (takozvani "topli" termoreceptori) te će inhibirati silazne eferentne puteve prema simpatičkim preganglijskim neuronima koji potiču vazokonstrikciju u koži kao i termogenezu u smeđem masnom tkivu te prema alfa-motoneuronima u skeletnim mišićima koji bi u uvjetima hladnoće izazivali drhtanje kao način generiranja temperature (13).

### **3. Manifestacije nedovoljnog gubitka topline**

Izlaganje čovjeka toplom okolišu pogađa niz fizioloških funkcija te može dovesti do dehidracije. Učinak visoke temperature na pojedinca može se manifestirati edemom, sinkopom, kao toplinski grčevi, toplinska iscrpljenost i toplinski udar. Većina osoba osjeća blage, ali neugodne simptome. U nekim oblicima toplinske bolesti, unutarnja je temperatura tijela izrazito povišena što ukazuje na slom termoregulatornih mehanizama. Dehidracija može za posljedicu imati tahikardiju, tahipneju i ortostatsku hipotenziju. ako postoji disfunkcija SŽS-a radi se o toplinskom udaru koji je ujedno i najteži oblik toplinskih poremećaja. Poremećaji svijesti mogu smanjiti sposobnost micanja iz tople sredine i unosa tekućine pa se time eliminira termoregulatorno ponašanje kao bitan aspekt održavanja adekvatne tjelesne temperature.

Na kontinuumu toplinske bolesti najblaža manifestacija jest edem (15) koji nastaje kod nedovoljno aklimatiziranih osoba u uvjetima ekstremnih vrućina te nastaje zbog kombinacije periferne vazodilatacije i gravitacijskog slijevanja krvi. Terapija se sastoji od podizanja ekstremiteta iznad razine srca, a korištenje diuretika nije preporučljiva. Sinkopa je kratkotrajni gubitak svijesti, a u kontekstu povišene okolišne temperature nastaje kao rezultat nedovoljnog srčanog minutnog volumena i ortostatske hipotenzije. Osobe se oporavljaju nakon postavljanja u ležeći položaj te se nadomješta deficit tekućine ako je potrebno (16). Toplinski grčevi prezentiraju se kao bolni grčevi skeletnih mišića.

Manifestacija ovog blagog oblika toplinske bolesti nije dramatična, ali može prethoditi toplinskoj iscrpljenosti (15). Najčešće se javljaju u kontekstu slabe aklimatizacije na toplinu, hiponatremije i uz korištenje diuretika. Terapija se bazira na nadoknadi tekućine i elektrolita. Način primjene ovisi o stanju pacijenta, odnosno o mogućnostima oralne rehidracije (16). Toplinska iscrpljenost smatra se umjerenim stupnjem toplinske bolesti i karakterizira ju nemogućnost održavanja srčanog minutnog volumena praćenog određenim stupnjem elevacije tjelesne temperature s dehidracijom i suhom kožom zbog nemogućnosti znojenja. Nemogućnost znojenja znak je koji se javlja kod pasivne izloženosti visokoj temperaturi te znojenje može biti prisutno ako je toplinska iscrpljenost uzrokovana vježbanjem pri visokoj temperaturi okoliša (17). Temperatura srži može rasti iznad 38 °C , ali prema definiciji ovog stanja ne raste iznad 40.5°C (16). Znakovi i simptomi uključuju umor, vrtoglavicu, glavobolju, mučninu, povraćanje te hipotenziju i tahikardiju (18). Često se viđa kod starijih kao posljedica, primjene lijekova, nedovoljnog unosa vode ili postojeće kardiovaskularne insuficijencije (18). Terapijska intervencija fokusirana je na micanje ugrožene osobe iz tople sredine, brzo hlađenje i rehidraciju. Toplinski udar je najteži oblik toplinske bolesti. Nastaje kada temperatura tijela dosegne vrijednosti preko 40.5 °C. Znojenje je smanjeno ili ga uopće nema. Javljaju se i poremećaji svijesti (16). Pri ovakvim tjelesnim temperaturama dolazi do oštećenja tkiva čime se manifestira karakteristična kliničko-patološka slika. Rastom temperature jezgre uslijed vazodilatacije može doći do pada arterijskog tlaka i time smanjiti perfuziju mozga. Povišenjem temperature jezgre iznad 41 °C dolazi do pojave konfuzije i konačno gubitka svijesti. Visoka temperatura izaziva fibrinolizu i trošenje faktora koagulacije čime dovodi do pojave diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK) - nekontrolirane vaskularne tromboze i krvarenja. Direktna aktivacija trombocita javlja se pri 43 °C u eksperimentalnim in vitro uvjetima te je također prikazan protektivni učinak premedikacije donora uzoraka plazme aspirinom na toplinom izazvanoj agregaciji trombocita (19). Ostale posljedice visoke temperature su oštećenja membrana stanica skeletnih mišića kao i miokarda čime dolazi do rhabdomiolize i nekroze miokarda, stanica jetre uzrokujući akutnu hepaticnu insuficijenciju te stanica gušterače izazivajući pankreatitis. Funkcija bubrega narušena niskim protokom kroz renalnu cirkulaciju, ali i mioglobinom u krvnoj struji zbog rhabdomiolize. Sve ovo dovodi do daljnje disfunkcije središnjeg živčanog sustava zbog kombinacije povišene temperature, metaboličkih poremećaja i DIK-a (17). Faktori rizika za toplinski udar jesu životna dob (mlađi od 15 godina i stariji od 65 godina), kronične bolesti, alkoholizam, dehidracija, prisustvo toplinske bolesti u anamnezi te korištenje određenih lijekova (20). Toplinski udar je stanje koje ugrožava život i ne razrješava se spontano tako da je potrebna hitna medicinska intervencija. Prognoza ovisi o što brže započetom

hlađenju i rehidraciji te je mortalitet i oštećenje organa direktno je proporcionalno vremenskom trajanju od uspostave terapijskih mjera (21).

#### **4. Lijekovi koji predisponiraju nastanku hipertermije**

Lijekovi svojim djelovanjem mogu predisponirati pojavu hipertermije i toplinske bolesti preko ovih mehanizama:

- 1) Dehidracija i elektrolitni disbalans
- 2) Smanjenim znojenjem
- 3) Smanjenjem žeđi
- 4) Hipotenzijom i vazokonstrikcijom
- 5) Sedacijom i smanjenjem kognitivnih sposobnosti
- 6) Utjecajem na centralnu termoregulaciju

Tijekom razdoblja vrućina, ljudsko tijelo ima više termoregulatornih mehanizama kako bi se ostvario gubitak topline i time održavala normalna tjelesna temperatura. To uključuje povećano znojenje, povećanje srčanog minutnog volumena i povećan protok kroz kožu (22). Ako je termoregulatorni odgovor smanjen, raste temperatura srži, što može dovesti do hospitalizacije uslijed toplinske bolesti ili smrti. Hipertermija vezana uz lijekove nije učestala, ali je jedan od razloga koji se najčešće previdi kao uzrok povišenja temperature (23). Lijekovi koje se najčešće povezuju s hipertermijom jesu psihotropni lijekovi, antikolinergici, diuretici, kardiovaskularni lijekovi i NSAID-i (24). Ovakvi rezultati podudaraju se s poznatim farmakološkim djelovanjem ovih lijekova na termoregulaciju (23). Osobe koje uzimaju lijekove koji smanjuju osjećaj žeđi (ACEI i blokatori angiotenzin II receptora) (25) ili lijekova koji uzrokuju gubitak tekućine iz tijela (laksativi, diuretici) mogu imati smanjen termoregulatorni odgovor. Lijekovi koji utječu na srčani minutni volumen i lijekovi koji uzrokuju vazokonstrikciju mogu imati utjecaja na termoregulaciju i dovesti do toplinske bolesti (22). Samo smanjenje srčanog minutnog volumena i hipotenzija uzrokuju kompenzacijsku vazokonstrikciju u koži. Više studija pokazalo je utjecaj karakteristika pacijenata kao što su prisutnost komorbiditeta (22,25,27), starija dob i niži socioekonomski status. Nedavna studija pokušala je procijeniti utjecaj lijekova na neželjene ishode tijekom toplinskog vala 2003. godine u Francuskoj koristeći usporedbu pacijenata hospitaliziranih zbog toplinskog udara i hipertermije i onih koji nisu bili hospitalizirani (28). Više hospitalizacija bilo je vezano uz primjenu anksiolitika, antidepressiva, antiepileptika, antipsihotika, antikolinergika i inhibitora acetilkolinesteraze (28). Još je jedna retrospektivna studija fokusirana na pacijente od 70 do 100 godina koji

su uzimali psihotropne lijekove pokazala izglednijim da ta skupina pacijenata premine u odnosu na kontrole (29). Pregledom izvještaja nuspojava tijekom toplinskog vala u Francuskoj u periodu od 2003. do 2006. godine u Francuskoj nađena je veća pojavnost toplinske bolesti kao nuspojave primjene kardiovaskularnih lijekova, PPI, antidepresiva, anksiolitika, lijekova za Parkinsonovu bolest, neuroleptika, analgetika, oralne hipoglikemika i antibiotika (30,31). Tablica 1. prikazuje sažeti prikaz mehanizama kojim lijekovi predisponiraju nastanku hipertermije.

<b>Mehanizam kojim lijekovi predisponiraju nastanku hipertermije</b>	<b>Skupina lijekova</b>
Dehidracija i elektrolitni disbalans	Diuretici
Hipohidroza	Triciklički antidepresivi SNRI Antimuskarinski lijekovi Antihistaminici Antipsihotici Antikonvulzivi (topiramid i zonisamid)
Smanjenje žeđi	ACEI Antagonisti angiotenzinskih receptora Beta blokatori Agonisti alfa-2-receptora
Hipotenzija i vazokonstrikcija	NSAID Beta blokatori Simpatomimetici
Sedacija i utjecaj na kognitivne sposobnosti	Sedativi hipnotici Opioidi
Utjecaj na centralnu termoregulaciju	Antipsihotici

Tablica 1. Sažeti prikaz mehanizama kojim lijekovi predisponiraju nastanku hipertermije



## 4.1. Dehidracija i elektrolitni disbalans

Diuretici su lijekovi koji svojim djelovanjem na transportne sustave u bubregu dovode do gubitka tekućine. Time smanjuju krvni tlak i mogu uzrokovati dehidraciju što rezultira smanjenim perifernim protokom (23). Dehidracija posljedično depleciji vode događa se uslijed nesrazmjera unosa tekućine i znojenja, a primjena diuretika može izazvati dodatan gubitak vode i elektrolita. ako znojenje premašuje mogućnost primjerene nadoknade tekućine posljedični elektrolitni disbalans koči efikasnost autonomnih mehanizama termoregulacije (17). Prema istraživanju Greenleafa i Castlea dolazi do porasta tjelesne temperature kod dehidriranih ispitanika zbog neadekvatnog znojenja sekundarno dehidraciji (32). Opisana dehidracija pogađa unutarstanični i izvanstanični odjeljak tjelesne tekućine i rezultira hiperosmolarnošću i hipovolemijom što smanjuje mogućnost znojenja. Hiperosmolarni uvjeti u tijelu kod ispitanika koji su primili 3% infuziju fiziološke otopine pokazala je da, u odnosu na skupinu ispitanika kod kojih je primjenjena 0.9% infuzija fiziološke otopine, postoji povišenje praga za znojenje prema višoj temperaturi jezgre (33). Čimbenici koji utječu na osjetljivost znojenja kao odgovora na toplinu su stanje hidracije gdje u dehidriranog čovjeka povećava prag za znojenje što znači da će znojenje aktivirati kao mehanizam hlađenja pri višim temperaturama srži što zapravo smanjuje mogućnost gubitka topline i predisponira hipertermiji (34).

## 4.2. Hipohidroza

Hipohidroza stanje je smanjenog znojenja na primjeren toplinski ili farmakološki podražaj. Anhidroza podrazumijeva potpuni prestanak znojenja. Nemogućnost znojenja kao odgovor na povišenu temperaturu čini termoregulatorni odgovor neučinkovitim i predisponira hipertermiji. Hipohidroza je uobičajena reverzibilna nuspojava antikolinergičkih lijekova. Ovi lijekovi najčešće se koriste u terapiji Parkinsonove bolesti, neuropatske boli, vrtoglavice, depresije, mučnine i povraćanja. Posebno ranjiva skupina jesu stariji jer je poluvrijeme eliminacije kod njih duže, češće uzimaju više lijekova, a i starenjem fiziološki dolazi do smanjenog znojenja (15).

Lijekovi s učinkom na kolinergički sustav pokazuju inhibitorno djelovanje na znojnice.  $M_3$  receptor najzastupljeniji je tip muskarinskih receptora u ekrinim žlijezdama znojnicama (35,36). On se nalazi i u mišiću detruzoru u mokraćnom mjehuru, glatkim mišićima gastrointestinalnog sustava, žlijezdama slinovnicama, cilijarnom mišiću oka i u mozgu. Ovakva raspodjela receptora daje uvid u povezanost nuspojava kao što su hiposalivacija i hipohidroza te hiposalivacija može biti prediktivna za pojavu hipohidroze

jer će se pojava smanjenog znojenja moći uočiti tek u uvjetima povišene temperature okoliša ili tijekom fizičke aktivnosti. Usporedba depresije salivacije i znojenja na prstima pokazale su blisku korelaciju kod pacijenata kojima su dani amitriptilin, desipramin ili doksepin (37). Amitriptilin, desipramin i doksepin spadaju u skupinu tricikličkih antidepresiva i koriste se za terapiju depresije koja ne reagira na lijekove iz SSRI i SNRI skupine jer se slabije podnose od novijih antidepresiva. Koriste se i u terapiji bolnih stanja, nesanice i enureze (38). U skupini antidepresiva amitriptilin je najpotentniji po svom utjecaju na znojnice upravo zbog njegovog povećanog afiniteta za muskarinske receptore u odnosu na imipramin, nortriptilin i desipramin (39). Venlafaksin je lijek iz SNRI skupine antidepresiva i također pokazuje antikolinergična svojstva iako manje potentno od predstavnika iz skupine tricikličkih antidepresiva. Antidepresiv trazodon primarno je modulator 5-HT<sub>2</sub> receptora koji pokazuje antikolinergička svojstva (38).

Skopolamin je poznati inhibitor znojenja (40). Skopolamin je antagonist M<sub>1</sub> muskarinskih receptora koji se koristi za terapiju bolesti kretanja, kao antiemetik, cikloplegik i midrijatik u terapiji iridociklitis čime sprječava nastanak priraslica. Studija koja je promatrala učinke aklimatizacije na vrućinu pokazala je da pri dozi od 16 mg skopolamina primjenjenog oralno dolazi do depresije znojenja za 43% u odnosu na kontrole (40). Atropin i skopolamin primarno su antikolinergički lijekovi. Uvelike se razlikuju po svom učinku na SŽS, ali slične učinke pokazuju na periferiji što navodi na zaključak da njihovo inhibitorno djelovanje na znojnice postižu antagoniziranjem acetilkolina na razini neuroendokrine spojnice (41).

Antihistaminici pokazuju afinitet za vezanje na H<sub>1</sub> histaminske receptore, ali i za muskarinske receptore. Ciproheptadin, prometazin i difenhidramin pokazuju najveće djelovanje na M<sub>3</sub> receptore (42). Oni su antihistaminici prve generacije. Ciproheptadin je blokator H<sub>1</sub> histaminskih receptora, ali pokazuje i inhibitorni učinak na 5-HT<sub>2</sub> receptore. Koristi se zbog svog djelovanja na glatke mišiće u sklopu karcinoidnog tumora i urtikarije izazvane hladnoćom. Prometazin je fenotijazinski antihistaminik dok difenhidramin spada u etanolamine te oba lijeka imaju i sedativni učinak. Oba se lijeka koriste u terapiji bolesti kretanja, prometazin i kao antiemetik dok difenhidramin ima značajno akutno supresivno djelovanje na ekstrapiramidne simptome vezano uz korištenje određenih antipsihotika (43). Klozapin je antipsihotik čiji je afinitet za vezanje na muskarinske receptore sličan onome kojeg pokazuje amitriptilin (44). Olanzapin i kvetiapin također pokazuju visok afinitet za muskarinske receptore (45). Klozapin, olanzapin i kvetiapin antipsihotici su druge generacije i farmakologija ovih lijekova je kompleksna, ali zajedničko svojstvo im je veća mogućnost djelovanja na 5-HT<sub>2A</sub> receptore nego na dopaminske D<sub>2</sub> receptore (46).

Topiramatom i zonisamidom, antikonvulzivi sa slabom aktivnošću inhibitora karboanhidraze, uzrokuju hipohidrozu i povišenje temperature tijela. Karboanhidraza je prisutna u sekretornim epitelnim stanicama pa blokiranje aktivnosti ovog enzima utječe na fiziološki pH, razinu kalcija i funkciju znojnice (47). Zonisamid potencijalno i inhibira vlastitu eliminaciju smanjivanjem glomerularne filtracije (48). Zonisamid je bio prvi lijek kod kojeg je uočena reverzibilna hipohidroza u značajnijoj mjeri. Zonisamid i topiramatom oboje inhibiraju nekolicinu izoenzima karboanhidraze (II, IV) (49). Ovaj mehanizam odgovoran je za dvije velike nuspojave ovih lijekova - metabolička acidoza i nefrolitijaza (50,51). Uzrokom hipohidroze može biti i učinak ovih lijekova na specifične prijenosnike unutar znojnice i to poglavito u sekretornom dijelu koji je odgovoran za količinu znoja. Oba lijeka utječu na natrijske voltažne kanale (52), ali se ne zna da li je struktura tih kanala istovjetna onima unutar znojnice. Dodatan mehanizam koji bi mogao uzrokovati smanjeno lučenje znoja je i na razini duktalnog dijela žlijezda tako da potiču reapsorpciju, ali autori naglašavaju da takvo objašnjenje nije konzistentno sa sastavom znoja pojedinih pacijenata (53). Nuspojava hipohidroze češća je u pedijatrijskoj populaciji i to 10 puta u odnosu na odraslu populaciju kod kojih je pojava bubrežnih kamenaca češća nuspojave primjene ovih lijekova (53).

### **4.3 Smanjenje žeđi**

Žeđ može nastati uslijed smanjenog unosa vode ili kao rezultat gubitka tekućine znojenjem, proljevom ili povraćanjem. Žeđ je svjesna želja za pijenjem i generirana je neuronskim signalima koji dolaze iz osmoreceptora na lamini terminalis i intratorakalnih baroreceptora. Percepcija žeđi može biti poremećena zbog korištenja lijekova. Lijekovi mogu blokirati živčane puteve za žeđ, smanjiti funkciju osmoreceptora i baroreceptora ili ometati unos vode kao i iscrpiti sadržaj tekućine u tijelu. U animalnim modelima inhibicija sustava renin-angiotenzin-aldosteron ACE inhibitorima ili antagonistima receptora za angiotenzin II dovodi do dehidracije (54,55). Inhibitorni učinak na žeđ primjećen je i kod pacijenata na hemodijalizi (56). Među najčešćim nuspojavama ovih lijekova je dehidracija i elektrolitni disbalans (57). Kombinirana primjena ovih lijekova s diureticima i njihov utjecaj na termoregulaciju čini se kao izgledno objašnjenje trostruko većeg rizika za hospitalizaciju zbog toplinske bolesti (58). Studije na životinjama ukazale su i da lijekovi kao što su propranolol, klonidin i moksonidin također smanjuju žeđ (59). Propranolol je prototip beta blokatora. Blokira i serotoninske receptore u SŽS-u (60) što može objasniti njegov učinak na žeđ (61). Klonidin i moksonidin agonist su alfa-2-receptora (60).

## 4.4 Hipotenzija i vazokonstrikcija

Utjecajem na smanjenje tlaka i redukcijom srčanog minutnog volumena dolazi do kutane vazokonstrikcije kako bi se održao primjeren perfuzijski tlak. Ova pojava smanjuje gubitak topline konvekcijom i kondukcijom. NSAID-i mogu smanjiti bubrežni krvotok smanjivanjem proizvodnje prostaglandina što povećava koncentraciju renina i angiotenzina II te dovodi do vazokonstrikcije. Oni mogu djelovati i unutar SŽS podizanjem točke podešenosti čime se smanjuje gubitak topline (62). Beta blokatori mogu smanjiti gubitak topline konvekcijom i kondukcijom zbog smanjenog protoka krvi u koži (23). Oni također smanjuju učinkovitost srca pa je efikasnost termoregulatornog odgovora smanjena. Simpatomimetici mogu dovesti do podizanja temperature tijela putem dva mehanizma. Vazokonstrikcija koju uzrokuju dovodi do smanjenog protoka kroz kožu te posljedično smanjenog gubitka topline (63). Drugi mehanizam uključuje povećanu proizvodnju topline metabolizmom. Simpatički živčani sustav svojom aktivacijom doprinosi termogenezi (64) rasprezanjem oksidativne fosforilacije putem mitohondrijskih proteina razdvajanja (UCP). UCP-ovi služe kao propusnici za protone kroz unutarnju membranu mitohondrija čime dovode do reguliranog stvaranja topline (65) i normalno se nalaze u smeđem masnom tkivu kojeg u odraslom čovjeku ima jako malo, ali je UCP3 nađen u skeletnim mišićima. Noradrenalin i beta-3-agonisti su poznati pospješitelji UCP vezane termogeneze u tkivima koja sadrže UCP1 i UCP3 (66) uz sinergističko djelovanje hormona štitnjače i noradrenalina (67) čija se interakcija odvija preko alfa-1 i beta-3 receptora (68) što može navesti na zaključak da lijekovi koji utječu na hormone štitnjače također imaju utjecaj na termogenezu, a time imaju potencijalno opasan učinak na osobe izložene visokim okolišnim temperaturama. Primjerice, mnogi NSAID-i utječu na funkcionalne testove štitnjače ometajući vezanje hormona štitnjače na proteine plazme. Pojedinačna doza od 4 g acetilsalicilne kiseline povećava koncentraciju slobodnih hormona štitnjače 2 do 3 puta (69).

## 4.5 Sedacija i utjecaj na kognitivne sposobnosti

Sedacijom i smanjenjem kognitivnih sposobnosti čime se smanjuje ponašanje kojim izbjegavamo pretopla okruženja kao i smanjivanjem percepcije žeđi. Lijekovi koji mogu ovim mehanizmom djelovati na povećanje temperature tijela jesu sedativi hipnotici i opioidi. Benzodiazepini i barbiturati vrše smirujuć učinak s konkomitantnim anksiolitičkim djelovanjem pri manjim dozama te je u većini slučajeva anksioliza praćena depresijom psihomotornih i kognitivnih funkcija. U dozama koje uzrokuju hipnotički efekt u zdravih

pojedinaca nema utjecaja na kardiovaskularni sustav, ali u stanjima hipovolemije, srčanog zatajenja i drugih bolesti koji narušavaju kardiovaskularnu funkciju sedativi hipnotici mogu uzrokovati depresiju kardiovaskularnog sustava što je vjerojatno rezultat djelovanja na medularne vazomotorne centre. Ova skupina lijekova koristi se za terapiju anksioznih poremećaja, poremećaja spavanja, epilepsije i konvulzija te kao miorelaksansi za neuromuskularne bolesti (70). Opioidni agonisti koriste se kao analgetici, antitusici, antidijaroiici te kao bitna komponenta generalne anestezije. Nuspojava agonista opioidnih receptora jesu somnolencija i smanjenje kognitivnih sposobnosti (71).

#### **4.6 Utjecaj na centralnu termoregulaciju**

Promjenom ravnoteže neurotransmitera unutar SŽS-a dolazi do promjene fizioloških odgovora na povišenu temperaturu. Antipsihotici mogu potencijalno povisiti točku podešenosti unutar hipotalamusa svojom antidopaminergičkom aktivnošću. Studije na životinjama pokazale su da izravna primjena dopamina u preoptičku jezgru dovodi do pada temperature što sugerira bitnu ulogu dopamina u termoregulaciji (48). Istraživanja na štakorima pokazuju da primjena neselektivnog dopaminskog agonista kao što je apomorfin uz prisustvo agonista D<sub>2</sub> receptora kao što je haloperidol dovodi do učinka na serotoninse receptore i dovodi do hipertermije što sugerira da D<sub>2</sub> receptori i 5-HT receptori zajedno djeluju kao modulatori termoregulacije (72). Fenotijazinski antipsihotici mogu djelovati na termoregulaciju ometajući autonomnu funkciju termoregulatornog centra ili antagonizirajući dopaminske ili alfa-adrenergičke receptore. Postoje slučajevi rezultirajuće hipotermije i hipertermije što može biti posljedica temperature okoliša (73,74). Antipsihotici kao što su fenotijazini imaju antikolinergičko djelovanje, ali i učinak na centralnu termoregulaciju (63). Američka studija pokazala je povećan rizik za toplinski udar kod primjene fenotijazinskih, butifenonskih i tioksantenskih antipsihotika u odnosu na kontrolu skupinu (75). Tipični antipsihotici kao što su fenotijazini u usporedbi s atipičnima kao što je primjerice klozapin pokazuju manje ekstrapiramidnih nuspojava (76) pa se smatraju boljima za korištenje iako se i tijekom klozapinske terapije shizofrenije javljao toplinski udar (77). Klozapinom induciran porast temperature prikazan je u retrospektivnoj studiji gdje ponovnim uvođenjem lijeka nakon par dana nije došlo do prvotno primijećenog porasta temperature te su autori uočili promjene koncentracija citokina IL-6, IL-2 i TNF-alfa, endogenih pirogena, u drugom tjednu primjene klozapina (78).

## 5. Termoregulacija i farmakokinetika

Farmakokinetika obuhvaća apsorpciju, distribuciju i eliminaciju lijeka iz organizma. Apsorpcija lijeka je pojam koji opisuje put lijeka od mjesta unosa do krvi. Lijek se može administrirati peroralno, inhalacijom, sublingvalno, transdermalno, intramuskularno i parenteralno gdje parenteralni put primjene označava izravni unos u cirkulatorni sustav. Distribucija lijeka odvija se kada lijek pristigne u krv i podrazumijeva njegovo kretanje kroz različite tjelesne odjeljke do postizanja ravnoteže što je ovisno o lipofilnosti lijeka, njegovom vezanju za bjelančevine plazme te o kapilarnoj permeabilnosti i protoku krvi. Glavna mjesta eliminacije lijekova jesu bubrezi i jetra (79).

Metabolizam ksenobiotika događa se prvenstveno jetrom koja svojim enzimatskim sustavima prevodi lijekove u polarne molekule s konačnim ciljem izlučivanja lijeka iz organizma. Najčešće se biotransformacija lijeka odvija nakon apsorpcije lijeka u krvožilni sustav, a prije bubrežne eliminacije, ali se može odviti i unutar gastrointestinalnog sustava, pluća, kože, bubrega i mozga. Bubrežna eliminacija igra ključnu ulogu u okončavanju biološke aktivnosti nekih lijekova, posebno malih polarnih molekula. ako lijek nije dovoljno polaran ili se s velikim afinitetom veže za bjelančevine plazme, može se iz glomerularnog filtrata reapsorbirati ili se uopće ne filtrirati kroz glomerul. Lijekovi s ovakvim svojstvima bi zapravo imali produljeno djelovanje ako bi njihova eliminacija iz tijela ovisila samo o ekskretornim mogućnostima bubrega. Metabolizam lijeka je način na koji se može zaustaviti ili promijeniti biološka aktivnost lijekova (80).

Klirens nekog lijeka jetrom definiran je volumenom krvi koji perfundira jetru koji će biti "očišćen" od lijeka u jedinici vremena i ovisi o protoku krvi kroz jetru, frakciji lijeka nevezanog za proteine plazme i o intrinzičnoj mogućnosti hepatičkih enzima da metaboliziraju lijek. Lijek se može promijenjen ili nepromijenjen zatim eliminirati preko žuči. Metabolizam prvog prolaza označava pojavu pri peroralnoj ili čak rektalnoj primjeni lijeka gdje se nakon apsorpcije kroz probavni sustav i jetru portalnim krvotokom događa opsežni metabolizam lijeka pri čemu tada u sistemski krvotok dopijeva puno manja koncentracija lijeka. Primjeri ovakvih lijekova su morfij, lidokain, verapamil, propranolol i nitroglicerol (79). Jetreni klirens ovih lijekova ovisan je o protoku krvi kroz jetru. Istraživanje učinka povišene vanjske temperature na portalni krvotok učinjeno je uranjanjem ispitanika u vodu temperature 42 °C tijekom 5 minuta što je pokazalo smanjenje portalnog krvotoka za 35% (81) što bi moglo biti značajno za spomenute lijekove.

Najveći utjecaj na farmakokinetiku lijekova u uvjetima povišene okolišne temperature ima način primjene lijeka od kojih značajna odstupanja pokazuju subkutani i transdermalni put primjene (82). Inzulin je lijek koji se koristi u terapiji dijabetesa ovisnog o inzulinu. Subkutana apsorpcija radioaktivno obilježenog brzodjelujućeg inzulina pri temperaturi od 85°C kod 8 muškaraca s dijabetesom ovisnom o inzulinu bila je statistički značajno povećana uspoređujući s temperaturom od 22°C te je GUK pao sukladno porastu apsorpcije inzulina (83) što se nije pokazalo i za regularni inzulin (84) tako da bi trebalo uzeti u obzir mogućnost hipoglikemije kod kontrole glukoze u krvi kod dijabetičara brzodjelujućim inzulinom u uvjetima visokih temperatura. Ispitivanjem brzodjelujućeg Lispro inzulina primjenjenog infuzijom u dozi od 0.2 jedinica na kilogram pri temperaturama okoliša od 15°C i 30 °C na 10 ispitanika s dijabetesom tip 1 pokazana je veći učinak inzulina na GUK u uvjetima više temperature što sugerira da bi pacijenti koji koriste ovaj lijek pri visokim temperaturama mogli očekivati više epizoda hipoglikemije (85). U prilog potencijalno opasnim učincima vrućine na hospitalizirane pacijente s dijabetesom mellitusom pokazala je presječna studija iz Brazila gdje je promatran period od 2000. do 2015. godine. Svako povišenje prosječne temperature okoliša od 5°C povezali su sa 6% povećanjem brojem hospitalizacija te se kao podležeci razlozi spominju se starija dob, smanjena termoregulatorna sposobnost kod ovih pacijenata kao i mogućnost interakcije lijekova koje koriste i povišene temperature okoliša što su dodatno potkrijepili time što nije pronađena korelacija povišene temperature okoliša i hospitaliziranih pacijenata s ketoacidozom u čijoj su podlozi hipoinzulinemija i hiperglikemija (86).

Transdermalna primjena 10 mg nitroglicerina kod 12 dobrovoljaca tijekom boravka u sauni pri temperaturi 90°C tijekom 20 minuta pokazala je porast koncentracije u krvi od 5 nmol/L u usporedbi sa sobnom temperaturom. Uz navedeni porast koncentracije lijeka u krvi došlo je i do pada dijastoličkog tlaka, porasta srčane frekvencije te su 9 od 12 dobrovoljaca prijavili nuspojave glavobolje (87). Ovakvi rezultati sugeriraju da su učinci nitroglicerina izraženiji uslijed vazodilatacije u koži inducirane povišenom temperaturom okoliša.

Pojava povećane apsorpcije i povišene koncentracije promatranih lijekova pri transdermalnoj i subkutanoj primjeni čini se kao posljedica vazodilatacije i povećanja protoka u koži te povišena vlažnost uslijed znojenja može biti razlogom promjene svojstva transdermalnih farmakoloških pripravaka zbog čega postoji vjerojatnost utjecaja povišene temperature okoliša na ove načine primjene lijekova pri temperaturama višim od 30°C.

## 6. Zaključak

Uvjeti povišene temperature okoliša uz primjenu lijekova mogu biti opasnost za zdravlje čovjeka. Razina te opasnosti ovisna je o karakteristikama pojedinog organizma, ali i lijeka koji se pri tome koristi. Ranjive populacije jesu stariji i osobe s kroničnim bolestima poglavito kardiovaskularnog sustava te bi se prema njima trebalo pristupati s dodatnim oprezom. Potrebna je pažnja pri propisivanju i primjeni lijekova s utjecajem na termoregulatorni sustav. Lijekovi s antikolinergičkim svojstvima, lijekovi koji se primjenjuju za kardiovaskularne bolesti i psihotropni lijekovi izdvajaju se mogućim interakcijama zbog djelovanja na spomenuti fiziološki odgovor na ekstremne vrućine. Djelovanjem na termoregulaciju mogu predisponirati nastanku toplinske bolesti. Potreban je i oprez kod lijekova koji se primjenjuju subkutano kao što je to inzulin jer bi njegova koncentracija, a time djelovanje moglo biti smanjeno kao posljedica povećanog protoka u koži. Ovo se poglavito odnosi na brzodjelujuće pripravke inzulina pa bi kod pacijenta koji koriste ovaj lijek pri visokim temperaturama mogli očekivati više epizoda hipoglikemije što je bitno predvidjeti kako bi modificirali terapiju. Globalno zagrijavanje nameće se kao izazov za čitav svijet pa tako i za zdravlje čovjeka. S obzirom na rastuće temperature i sve veći broj iznadprosječno toplih dana, kao i činjenicu da je farmakoterapija okosnica liječenja i kontrole većine bolesti, potrebno je dodatno istražiti ovu interakciju kako bi mogli smanjiti broj nepoželjnih ishoda.



## **7. Zahvale**

Zahvaljujem prof. dr. sc. Robertu Likiću na mentorstvu i pristupačnosti pri izradi ovog diplomskog rada.

Neizmjereno hvala mojim roditeljima, Nini i Kolomanu, na bezuvjetnoj ljubavi i podršci. Hvala vam što ste me iznad svega svojim primjerom naučili biti čovjekom.

Veliko hvala obitelji koju sam sama iskrojila - mojim prijateljima.

Martina, Milena i cure moje hvala vam što ste mi toliko uljepšali radne, ali i slobodne trenutke.

## 8. Literatura

- 1) Watts N, Amann M, Arnell N, Ayeb-Karlsson S, Belesova K, Berry H, i sur. The 2018 report of the Lancet Countdown on health and climate change: shaping the health of nations for centuries to come. *Lancet*. 2018; 392(10163):2479–2514.
- 2) Nitschke M, Tucker G, Hansen A, Williams S, Zhang Y, Bi P. Impact of two recent extreme heat episodes on morbidity and mortality in Adelaide, South Australia: a case-series analysis. *Environ Health*. 2011;10:42–51.
- 3) Astrom D, Forsberg B, Rocklov J. Heat wave impact on morbidity and mortality in the elderly population: a review of recent studies. *Maturitas*. 2011;69:99–105.
- 4) Fouillet A, Rey G, Laurent F, i sur. Excess mortality related to the August 2003 heat wave in France. *Int Arch Occup Environ Health*. 2006;80:16–24.
- 5) Bouchama A, Dehbi M, Mohamed G, Matthies F, Shoukri M, Menne B. Prognostic factors in heat wave-related deaths. *Arch Intern Med*. 2007;167:2170–2176.
- 6) Flouris AD. Functional architecture of behavioural thermoregulation. *Eur J Appl Physiol*. 2011;111: 1-8.
- 7) Grodzinsky E, Sund Levander M. Thermoregulation of the Human Body. U:Grodzinsky E, Sund Levander M, ur. *Understanding Fever and Body Temperature*. Palgrave Macmillan, Cham. 2020; Str. 49-65.
- 8) Wang L, Yin H, Di Y, Liu Y, Liu J. Human local and total heat losses in different temperature. *Physiol Behav*. 2016;157:270- 276.
- 9) Filingeri D. Neurophysiology of Skin Thermal Sensations. *Compr Physiol*. 2016;6(3):1429.
- 10) Leon LR, Bouchama A. Heat stroke. *Compr Physiol*. 2015;5(2):611–47.
- 11) Guyton C.A, Hall E.J. *Medicinska fiziologija: udžbenik*. U: Kukulja Taradi S, Andreis I, ur. 12.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. Str. 867-877.
- 12) Braverman IM. The Cutaneous Microcirculation: Ultrastructure and Microanatomical Organization. *Microcirculation*. 1997;4: 329-340.
- 13) Morrison F.S. Regulation of body temperature. Boron F.W., Boulpaep L.E. *Medical Physiology*. 3.izd. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017. Str. 1032-1045.
- 14) Shibasaki M, Crandall CG. Mechanisms and controllers of eccrine sweating in humans. *Front Biosci - Sch*. 2010;2 S(2):685–96.

- 15) Cheshire WP, Fealey RD. Drug-induced hyperhidrosis and hypohidrosis: Incidence, prevention and management. *Drug Saf.* 2008;31(2):109–26.
- 16) Barrow MW, Clark KA. Heat-related illness. *Am Fam Physician.* 1998;58(3):749-56
- 17) Coris EE, Ramirez AM, Van Durme DJ. Heat Illness in Athletes: The Dangerous Combination of Heat, Humidity and Exercise. *Sport Med.* 2004;34(1):9–16.
- 18) Wexler RK. Evaluation and treatment of heat-related illness. *Am Fam Physician.* 2002;65 (11): 2307-14
- 19) Gader AM, al-Mashhadani SA, al-Harthy SS. Direct activation of platelets by heat is the possible trigger of the coagulopathy of heat stroke. *Br J Haematol.* 1990;74(1):86- 92.
- 20) Lugo-Amador NM, Rothenhaus T, Moyer P. Heat-related illness. *Emerg Med Clin North Am.* 2004;22:315-27.
- 21) Armstrong LE, De Luca JP, Hubbard RW. Time course of recovery and heat acclimation: ability of prior heat stroke patients. *Med Sci Sports Exerc.* 1990;22(1):36-48.
- 22) Hajat S, O'Connor M, Kosatsky T. Health effects of hot weather: from awareness of risk factors to effective health protection. *Lancet.* 2010;375(9717):856–863
- 23) Stollberger C, Lutz W, Finsterer J. Heat-related side-effects of neurological and non-neurological medication may increase heatwave fatalities. *Eur J Neurol.* 2009;16(7):879–882
- 24) Bongers KS, Salahudeen MS, Peterson GM. Drug-associated non-pyrogenic hyperthermia: A narrative review. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2019;23;1-8.
- 25) Stollberger C, Finsterer J. Did thirst-blockers like angiotensin-converting-enzyme inhibitors, sartans, serotonin-re-uptake-inhibitors, dopamine agonists/antagonists, or atypical neuroleptics contribute to the exorbitant number of fatalities during the French 2003 heat wave? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16:1252–1253
- 26) Zhang Y, Nitschke M, Bi P. Risk factors for direct heat-related hospitalization during the 2009 Adelaide heatwave: a case crossover study. *Sci Total Environ.* 2013;442:1–5.
- 27) Oudin Astrom D, Forsberg B, Rocklov J. Heat wave impact on morbidity and mortality in elderly population: a review of recent studies. *Maturitas.* 2011;69:99–105.

- 28) Martin-Latry K, Goumy M-P, Latry P, Gabinski C, Begaud B, Faure I, Verdoux H. Psychotropic drugs use and risk of heat-related hospitalisation. *Eur Psychiatry*. 2007;22:335–338.
- 29) Nordon C, Martin-Latry K, de Roquefeuil L, et al. Risk of death related to psychotropic drug use in older people during the European 2003 heatwave: a population-based case-control study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009;17:1059–1067.
- 30) Michenot F, Sommet A, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M, Montastruc J-L. Adverse drug reactions in patients older than 70 years during the heat wave occurred in France in summer 2003: a study from the French Pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006;15:735–740.
- 31) Sommet A, Durrieu G, Lapeyre-Mestre M, Montastruc J-L. A comparative study of adverse drug reactions during two heatwaves that occurred in France in 2003 and 2006. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21:285–288.
- 32) Greenleaf JE, Castle BL. Exercise temperature regulation in man during hypohydration and hyperhydration. *J Appl Physiol*. 1971;30(6):847- 853.
- 33) Takamata A, Nagashima K, Nose H, Morimoto T. Osmoregulatory inhibition of thermally induced cutaneous vasodilation in passively heated humans. *Am J Physiol*. 1997;273(1 Pt 2):R197- R204.
- 34) Charkoudian N, Stachenfeld NS. Reproductive hormone influences on thermoregulation in women. *Compr Physiol*. 2014;4(2):793–804.
- 35) Low PA, Opfer-Gehrking TL, Kihara M. In vivo studies on receptor pharmacology of the human eccrine sweat gland. *Clin Auton Res*. 1992; 2: 29-34
- 36) Torres NE, Zollman PJ, Low PA. Characterization of muscarinic receptor subtype of rat eccrine sweat gland by autoradiography. *Brain Res*. 1991; 550: 129-32
- 37) Arnold SE, Kahn RJ, Faldetta LL, et al. Tricyclic antidepressants and peripheral anticholinergic activity. *Psychopharmacol*. 1983; 74: 325-8
- 38) DeBattista C. Antidepressant Agents. U: Katzung BG, et al. *Basic & Clinical Pharmacology*. New York: McGraw-Hill Education; 2018. Str. 532-552.
- 39) Richelson E. Pharmacology of antidepressants. *Mayo Clin Proc*. 2001; 76: 511-27

- 40) Goldsmith R, Fox RH, Hampton IFG. Effects of drugs on heat acclimatization by controlled hyperthermia. *J Appl Physiol.* 1967; 22: 301-4
- 41) Craig FN. Inhibition of sweating by salts of hyoscine and hyoscyamine. *J Appl Physiol.* 1970; 28: 779-83.
- 42) Orzechowski RF, Currie DS, Valancius CA. Comparative anti-cholinergic activities of 10 histamine H1 receptor antagonists in two functional models. *Eur J Pharmacol.* 2005; 506:257-64.
- 43) Katzung BG. Histamine, Serotonin, & the Ergot Alkaloids. U: Katzung BG,ur. *Basic & Clinical Pharmacology.*New York: McGraw-Hill Education; 2018. Str. 277-299.
- 44) Snyder SH, Yamamura HI. Antidepressants and the muscarinic acetylcholine receptor. *Arch Gen Psychiatry.* 1977; 34: 236-9.
- 45) Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, et al. A model of anticholinergic activity of atypical antipsychotic medications. *Schizophr Res.* 2006;88:63-72.
- 46) DeBattista C. Antipsychotic Agents & Lithium. U: Katzung BG,ur. *Basic & Clinical Pharmacology.* New York: McGraw-Hill Education; 2018. Str. 511-531.
- 47) Knudsen JF, Thambi LR, Kapcala LP, Racoosin JA. Oligohydrosis and fever in pediatric patients treated with zonisamide. *Pediatr Neurol.* 2003;28(3):184-189.
- 48) Cuddy MLS. The effects of drugs on thermoregulation. *AACN Clin Issues.* 2004;15(2):238–53.
- 49) Dodgson SJ, Shank RP, Maryanoff BE: Topiramate as an inhibitor of carbonic anhydrase isoenzymes. *Epilepsia.* 2000;41(Suppl 1):S35–S39.
- 50) Leppik IL: Zonisamide. *Epilepsia.* 1999;40(Suppl 5):S23–S29.
- 51) Imai K, Mano T, Shimono K, et al: Three cases of hypoactivity and poor appetite with zonisamide-induced metabolic acidosis. *No To Hattatsu.* 2000;32:75–77.
- 52) White HS: Comparative anticonvulsant and mechanistic profile of the established and newer antiepileptic drugs, review. *Epilepsia.* 1999;40(Suppl 5):S2–S10.
- 53) Ben-Zeev B, Waternberg N, Augarten A, Brand N, Yahav Y, Efrati O, i sur. Oligohydrosis and hyperthermia: Pilot study of a novel topiramate adverse effect. *J Child Neurol.* 2003;18(4):254–7.

- 54) Mathai ML, Hubschle T, McKinley MJ. Central angiotensin receptor blockade impairs thermolytic and dipsogenic responses to heat exposure in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000; 279: 1821–1826.
- 55) Sakai K, Agassandian K, Morimoto S, et al. Local production of angiotensin II in the subfornical organ causes elevated drinking. *J Clin Invest.* 2007; 117: 1088– 1095.
- 56) Kuriyama S, Tomonari H, Sakai O. Effect of cilazapril on hyperdipsia in hemodialyzed patients. *Blood Purif.* 1996; 14: 35–41.
- 57) Michenot F, Sommet A, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, the French Network of Pharmaco Vigilance Centres. Adverse drug reactions in patients older than 70 years during the heat wave occurred in France in summer 2003: a study from the French PharmacoVigilance Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006; 15: 735–740.
- 58) Kalisch Ellett LM, Pratt NL, Le Blanc VT, Westaway K, Roughead EE. Increased risk of hospital admission for dehydration or heat-related illness after initiation of medicines: a sequence symmetry analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2016;41(5):503–7.
- 59) Bersani G, Pesaresi L, Orlandi V, Gherardelli S, Pancheri P. Atypical antipsychotics and polydipsia: a cause or a treatment? *Hum Psychopharmacol.* 2007; 22: 103–107.
- 60) Robertson D, Biaggioni I. Adrenoceptor Antagonist Drugs. U: Katzung BG,ur. *Basic & Clinical Pharmacology.* New York: McGraw-Hill Education; 2018. Str. 156-172.
- 61) De Castro-e-Silva E, Sarmiento C, Nascimento TA, et al. Effect of third ventricle administration of L-694,247, a selective 5-HT<sub>1D</sub> receptor agonist, on water intake in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1997;57(4):749-754.
- 62) Walter AN, Lenz TL (2011) Hydration and medication use. *Am J Lifestyle Med.* 5(4):332–335.
- 63) Martinez M, Devenport L, Saussy J, Martinez J. Drug-associated heat stroke. *South Med J.* 2002;95:799-802.
- 64) Landsberg L, Saville ME, Young JB. Sympathoadrenal system and regulation of thermogenesis. *Am J Physiol.* 1984;247(2 Pt 1):E181–9.
- 65) Boss O, Muzzin P, Giacobino JP. The uncoupling proteins, a review. *Eur J Endocrinol.* 1998;139(1):1–9.

- 66) Gong DW, He Y, Karas M, i sur. Uncoupling protein-3 is a mediator of thermogenesis regulated by thyroid hormone, beta 3-adrenergic agonists, and leptin. *J Biol Chem.* 1997; 272(39):24129–32.
- 67) Bianco AC, Carvalho SD, Carvalho CR, i sur. Thyroxine 5-deiodination mediates norepinephrine-induced lipogenesis in dispersed brown adipocytes. *Endocrinology.* 1998; 139(2):571–8.
- 68) Silva JE. Thyroid hormone control of thermogenesis and energy balance. *Thyroid.* 1995; 5(6):481–92.
- 69) Davies PH, Franklyn JA. The effects of drugs on tests of thyroid function. *Eur J Clin Pharmacol.* 1991;40(5):439–51.
- 70) Trevor AJ. Sedative-Hypnotic Drugs. U: Katzung BG, ur. *Basic & Clinical Pharmacology.* New York: McGraw-Hill Education; 2018. Str. 381-395.
- 71) Schumacher MA, Basbaum AI, Naidu RK. Opioid Agonists & Antagonists. U: Katzung BG, ur. *Basic & Clinical Pharmacology.* New York: McGraw-Hill Education; 2018. Str. 553-574.
- 72) Chan TC, Evans SD, Clark RF. Drug-induced hyperthermia. *Crit Care Clin.* 1997;13(4):785–808.
- 73) Brevik A, Farver D. Atypical antipsychotic induced mild hypothermia. *SDJ Med.* 2003;56(2):67-70.
- 74) McEvoy GK, ed. Phenothiazines General Statement. Bethesda, Md: American Hospital Formulary Service. American Society of HealthSystem Pharmacists, Inc.; 2003:2251-2261.
- 75) Kilbourne EM, Choi K, Jones TS, Thacker SB. Risk factors for heatstroke: a case–control study. *JAMA.* 1982;247:3332-6.
- 76) Abidi S, Bhaskara SM. From chlorpromazine to clozapine—antipsychotic adverse effects and the clinician’s dilemma. *Can J Psychiatry.* 2003;48: 749-55.
- 77) Kerwin RW, Osborne S, Sainz-Fuertes R. Heat stroke in schizophrenia during clozapine treatment: rapid recognition and management. *J Psychopharmacol.* 2004;18:121-3.
- 78) Tham JC, Dickson RA. Clozapine-induced fevers and 1-year clozapine discontinuation rate. *J Clin Psychiatry.* 2002;63(10):880-884.

- 79) Holford NHG. Pharmacokinetics & Pharmacodynamics: Rational Dosing & the Time Course of Drug Action. U: Katzung BG, ur. Basic & Clinical Pharmacology. New York: McGraw-Hill Education; 2018. Str. 41-55.
- 80) Correia AM. Drug Biotransformation. U: Katzung BG, ur. Basic & Clinical Pharmacology. New York: McGraw-Hill Education; 2018. Str. 56-73.
- 81) Koda M, Komori S, Nagami M, et al. Effects of bathing in hot water on portal hemodynamics in healthy subjects and in patients with compensated liver cirrhosis. Intern Med. 1995;34(7):628- 631.
- 82) Vanakoski J, Seppälä T. Heat exposure and drugs: A review of the effects of hyperthermia on pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet. 1998;34(4):311–22.
- 83) Koivisto VA. Sauna-induced acceleration in insulin absorption from subcutaneous injection site. BMJ. 1980; 280:1411-3
- 84) Koivisto VA. Influence of heat on insulin absorption: different effects on amorphous and soluble insulin. Acta Diabetol Lat. 1983;20:175-8
- 85) Al-Qaissi A, Papageorgiou M, Javed Z, Heise T, Rigby AS, Garrett AT, i sur. Environmental effects of ambient temperature and relative humidity on insulin pharmacodynamics in adults with type 1 diabetes mellitus. Diabetes, Obes Metab. 2019;21(3):569–74.
- 86) Xu R, Zhao Q, Coelho MSZS, Saldiva PHN, Zoungas S, Huxley RR, i sur. Association between heat exposure and hospitalization for diabetes in Brazil during 2000–2015: A nationwide case-crossover study. Environ Health Perspect. 2019;127(11).
- 87) Barkve TF, Langseth-Manrique K, Bredesen JE, i sur. Increased uptake of transdermal glyceryl trinitrate during physical exercise and during high ambient temperature. Am Heart J. 1986;112(3):537-41



## **9. Životopis**

Rođena sam u Sydneyu 26. kolovoza 1991. godine. 2006. godine završila sam Osnovnu školu Vladimir Nazor u Zagrebu. Srednjoškolsko obrazovanje nastavljam upisom u 15. gimnaziju koju završavam 2010. godine i te iste godine upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Služim se engleskim i talijanskim jezikom.