

UNIVERZITETNA KLINIKA ZA PLJUČNE BOLEZNI IN ALERGIJO GOLNIK

UNIVERZA V LJUBLJANI, FAKULTETA ZA FARMACIJO

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za farmacijo



## Golniški simpozij 2013

Klinična farmacija:

USKLAJEVANJE ZDRAVLJENJA Z ZDRAVILI

Golnik, 26. september 2013

Zbornik prispevkov

Spoštovani,

letošnji Simpozij klinične farmacije v okviru Golniškega simpozija 2013 je že tretji po vrsti. Vaša udeležba nam daje jasen znak, da smo na pravi poti. Na letošnjem simpoziju zopet združujemo predavatelje z različnih ravni, tako tiste iz zdravstvenih ustanov kot tudi iz akademskih centrov, tokrat imamo prvič tudi predavateljici iz tujine.

S tem simpozijem želimo zaobjeti vse situacije s katerimi se farmacevti in zdravniki srečujejo v vsakdanji praksi: kako od bolnika dobiti najbolj relevantne podatke o njegovi terapiji doma, kako ukrepamo ob spremenjeni funkciji ledvic. Spoznali bomo potek farmakoterapijskega pregleda s strani farmacevtke, ki obravnava bolnike v svoji ambulanti. Problematika interakcij med zdravili je dolgo poznana, vendar sama prepozna interakcije še ne pomeni, da se bo ta vedno izrazila oziroma, da bomo z njeno identifikacijo preprečili tudi posledice. Pri odpustu bolnikov oziroma ob izdaji zdravil moramo s pravilnim načinom svetovanja zagotoviti, da je bolnik res dobil informacije, s katerimi bo zdravila jemal na tak način, da mu bodo res koristila. Spoznali bomo tudi, kakšni izzivi nas čakajo pri celostni obravnava bolnikov in do kakšnih odstopanj prihaja v vsakdanjem delu.

Dve izmed tem, ki jih bomo v prvem delu obdelali tekom predavanj, bomo kasneje podrobno obdelali tudi v delavnicah, ki so razporejene tako, da se vsake delavnice udeleži prav vsak udeleženec.

Na koncu naj dodamo, da verjamemo, da bo o vsak udeleženec pridobil znanja, ki mu bodo koristila pri vsakodnevnem delu z bolniki. Želimo vam prijeten simpozij klinične farmacije!

Janez Toni, mag.farm.

prof. dr. Aleš Mrhar, mag.farm.

doc. dr. Matjaž Fležar, dr.med.spec.

Recenzijo zbornika sta opravila Katja Trobec in Matej Dobravc Verbič.

**GOLNIŠKI SIMPOZIJ 2013; KLINIČNA FARMACIJA****Usklajevanje zdravljenja z zdravili**

26. september 2013,

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Vurnikova predavalnica

|   |                                       |       |
|---|---------------------------------------|-------|
| Registracija  |                                       | 08:00 |
|   |                                       |       |
| Uvodni nagovor                                      | Matjaž Fležar                         | 08:40 |
| Uvodni nagovor                                      | Aleš Mrhar                            | 08:50 |
| Zgodovina zdravljenja z zdravili                    | Tina Morgan                           | 09:00 |
| Prilagajanje odmerkov zdravil pri ledvični odpovedi | Polonca Drofenik,<br>Iztok Grabnar    | 09:20 |
| Farmakoterapijski pregled                           | Maja Petre                            | 10:00 |
|   |                                       |       |
| Odmor s kavo  |                                       | 10:30 |
|   |                                       |       |
| Interakcije med zdravili                            | Janez Toni                            | 11:00 |
| Svetovanje o zdravilih                              | Iva Mucalo,<br>Maja Ortner Hadžiabdić | 11:30 |
| Usklajevanje zdravljenja z zdravili                 | Lea Knez                              | 12:00 |
|   |                                       |       |
| Kosilo  |                                       | 12:30 |
|   |                                       |       |
| Delavnica: Zgodovina zdravljenja z zdravili         | Lea Knez<br>Tina Morgan               | 13:30 |

|  |   |              |
|--|---|--------------|
| <b>Delavnica: Svetovanje o zdravilih</b> | <b>Iva Mucalo,<br/>Maja Ortner Hadžiabdić</b> | <b>15:00</b> |
| <b>Zaključek srečanja</b>                | <b>Janez Toni</b>                             | <b>16:30</b> |

**KAZALO:**

ZDRAVNIK IN KLINIČNI FARMACEVT Z ROKO V ROKI PRI OBRAVNAVI BOLNIKOV  
NA HOSPITALNEM ODDELKU 6

KLINIČNA FARMACIJA: STANJE V SLOVENIJI SEPTEMBRA 2013 IN DOSEŽKI V  
PRETEKLEM LETU7

ZGODOVINA ZDRAVLJENJA Z ZDRAVILI 11

PRILAGAJANJE ODMERKOV PRI LEDVIČNI ODPOVEDI 16

FARMAKOTERAPIJSKI PREGLED 29

INTERAKCIJE MED ZDRAVILI 34

SVETOVANJE O ZDRAVILIH 37

USKLAJEVANJE ZDRAVLJENJA Z ZDRAVILI OB PREHODU BOLNIKOV MED  
RAZLIČNIMI RAVNMI ZDRAVSTVENE OSKRBE 38

SPONZORJI 45

PRILOGE 46

## ZDRAVNIK IN KLINIČNI FARMACEVT Z ROKO V ROKI PRI OBRAVNAVI BOLNIKOV NA HOSPITALNEM ODDELKU

doc.dr. Matjaž Fležar, dr. med. spec.

Univerzitetna klinika Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik

kontakt: [matjaz.flezar@klinika-golnik.si](mailto:matjaz.flezar@klinika-golnik.si)

Pomen kliničnem farmacije v vsakdanjem kliničnem delu dandanašnji postaja vedno bolj pomemben, vedno večji in ni več dvoma o tem, ali profil kliničnega farmacevta bolnišnica potrebuje ali ne.

Poleg anamneze zdravnika, negovalne anamneze je na določenih oddelkih postala standard farmacevtska anamneza o jemanju bolnikovih zdravil, ki je na določenih področjih že nepogrešljiva. Pri bolnikih s sistemskim zdravljenjem raka npr. farmacevt redno sodeluje pri pregledu zdravil in zdravilnih pripravkov, ki jih lahko bolnik prejema brez recepta in na podlagi tega opredeli primernost sistema zdravljenja oz. verjetnost zapletov zaradi medsebojnega učinka teh zdravil. Klinični farmacevt ima nadzor tudi nad uporabo dragih zdravil. Predvsem v obdobju, ko se uvaja terapevtske skupine zdravil, bo klinični farmacevt tisti, ki bo pomembno prispeval pri učinkovitemu obvladovanju stroškov hospitalnih zdravil.

Nikakor pa še nismo na koncu poti. Še vedno iščemo poti komunikacije med zdravnikom na oddelku in farmacevtom, optimalen način dela, ki bi moral biti za bolnika čim bolj neopazen. Predvsem pa nas čaka identifikacija tistih področij zdravljenja in tistih skupin bolnikov, ki pomoč kliničnega farmacevta najbolj potrebujejo. Iz izkušenj namreč vemo, da ima bolnik ob odhodu iz bolnišnice velikokrat preskope informacije o zdravilih, ki jih prejema. Velikokrat tudi izbrani zdravnik ne razume zakaj se je določena terapija v toku hospitalizacije spremenila.

Klinično farmacijo in medicino čaka torej skupna pot, ki vodi k boljši obravnavi bolnikov.

## KLINIČNA FARMACIJA: STANJE V SLOVENIJI SEPTEMBRA 2013 IN DOSEŽKI V PRETEKLEM LETU

prof. dr. Aleš Mrhar, mag.farm.

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

kontakt: [ales.mrhar@ffa.uni-lj.si](mailto:ales.mrhar@ffa.uni-lj.si)

Klinična farmacija beleži v preteklem letu znaten napredek pri uveljavljanju v slovenskem zdravstvenem sistemu. Postaja prepoznavna zdravstvena dejavnost na vseh treh nivojih zdravstvenega varstva z vsemi potrebnimi strokovnimi, izobraževalnimi in raziskovalnimi atributi. Uveljavila se je že v večini slovenskih bolnišnic, kjer so vodstva in drugi zdravstveni profili spoznali, da farmacevt v bolnišnici ni kompetenten strokovnjak le za preskrbo z zdravili ampak predvsem za zdravljenje z zdravili. Ta premik (od zdravila k bolniku) ni naključen, ampak rezultat trdega dela kliničnih farmacevtov, ki se manifestira v mnogoterih oblikah.

Namen tega prispevka je podati kratko kvalitativno analizo uveljavljanja klinične farmacije v preteklem letu preko predstavitev aktivnosti na področju strokovnega, izobraževalnega in raziskovalnega dela.

Strokovno delo:

uveljavljanje kliničnega farmacevta na kliničnih oddelkih bolnišnic: sodelovanje na vizitah, pregledi uporabe zdravil, farmakoterapijski pregledi, načrti zdravljenja z zdravili, usklajevanje zdravljenja z zdravili, sodelovanje v procesu TDM (za vankomicin in gentamicin), konziliarni pregledi za hospitalizirane bolnike, razvoj in implementacija orodij za delo z zdravili na oddelkih (tabele za pripravo in aplikacijo parenteralnih zdravil, nomogrami za odmerjanje zdravil, liste medsebojno zamenljivih in medsebojno primerljivih zdravil),

uveljavljanje kliničnega farmacevta v bolnišničnih strukturah: sodelovanje v komisijah za zdravila, komisijah za antibiotike in komisijah za obvladovanje bolnišničnih okužb, izdelovanje SOP na področju upravljanja z zdravili (za onkološka zdravila in za zdravila z ozkim terapevtskim območjem), redni in izredni pregledi načina shranjevanja in evidentiranja zdravil s prepovedanimi drogami ter predpisovanja in dajanja zdravil, vpisovanje mnenj in priporočil neposredno v sistem medicinske dokumentacije bolnikov, formaliziranje dejavnosti klinične farmacije z ustanavljanjem Oddelkov za klinično farmacijo oz. pridobivanjem šifer specialistične dejavnosti klinične farmacije,

uveljavljanje kliničnega farmacevta na primarnem oz. sekundarnem nivoju: zasnova in izvedba projekta farmacevt-svetovalec, izvajanje konziliarnih pregledov za ambulantne bolnike,

objavljanje rezultatov dela v strokovnih revijah,

aktivnosti na področju popularizacije poklica klinični farmacevt v medijih.

## Izobraževalno delo

samoizobraževanje kliničnih farmacevtov: 10 zaključenih specializacij iz klinične farmacije (2 specialista sta večinski del specializacije opravila v tujini), 45 specializantov (od tega letos vpisanih 15), 1 zaključen doktorat, 15 doktorandov, samoizobraževanje na strokovnih srečanjih doma in v tujini z aktivnim sodelovanjem,

sodelovanje kliničnih farmacevtov pri izvedbi dodiplomskih in podiplomskih kurzov v okviru magistrskega ter specialističnega in doktorskega študija,

sodelovanje kliničnih farmacevtov pri eksternem izobraževanju drugi zdravstvenih profilov: predavanja in moderiranje sekcij na simpozijih za zdravnike in sestre (Infektološki simpozij Slovenije, Simpozij uporabne kardiologije, Psihiatrični kongres Slovenije, Schrottovi dnevi, Dermatološki kongres Slovenije, Kokaljevi dnevi, Cvahtetovi dnevi, strokovno srečanje Združenja ortopedov v okviru SZD),

organiziranje in izvajanje internih izobraževanj za zdravnike in sestre po posameznih oddelkih bolnišnice na temo farmakokinetike in pravilnega odmerjanja zdravil.

## Raziskovalno delo

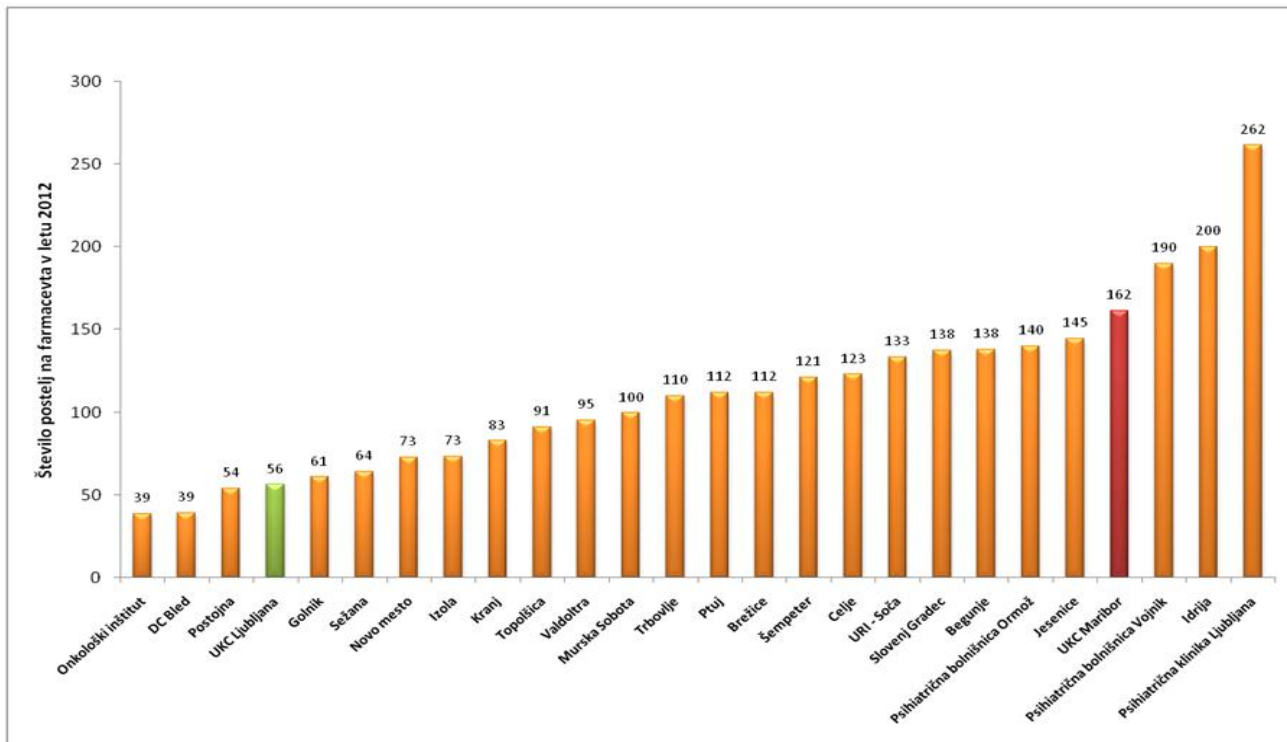
izvajanje kliničnih študij ter raziskav terapijskih (kliničnih, humanističnih in ekonomskih) izidov zdravil,

objavljanje znanstvenih originalnih in preglednih člankov v revijah s faktorjem vpliva,

objavljanje preglednih člankov v znanstvenih monografijah.

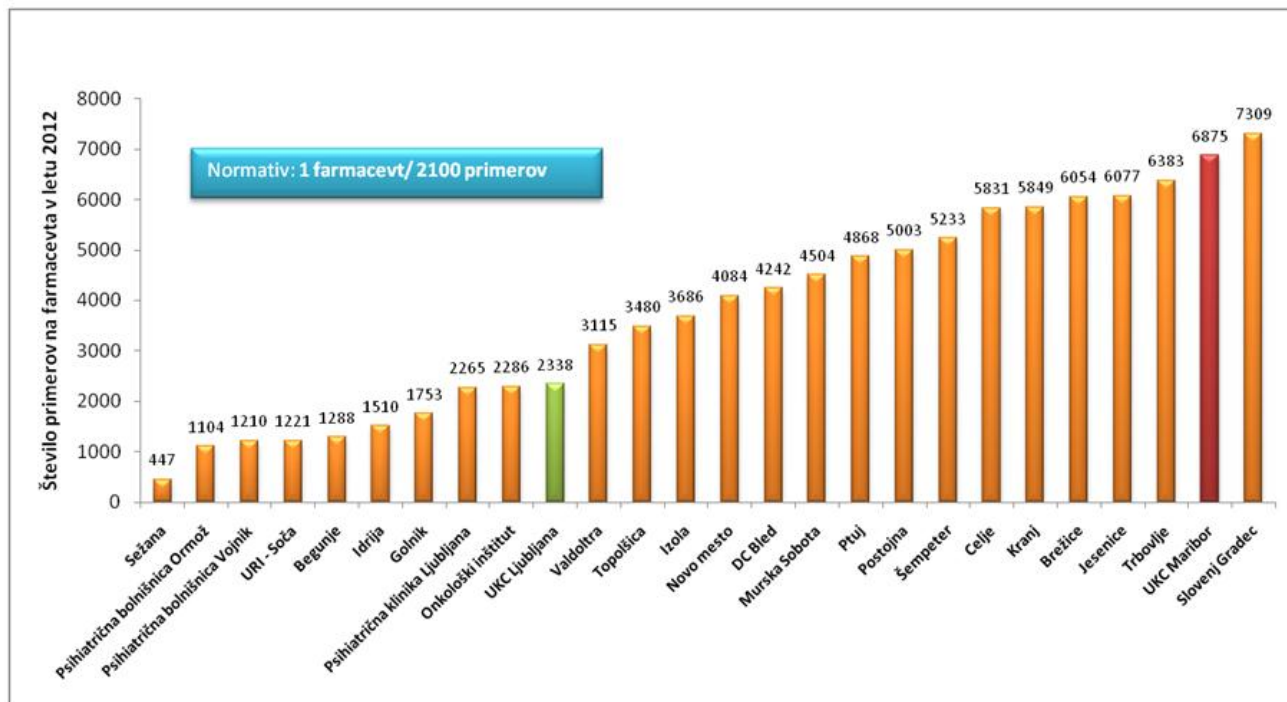
Kljub velikemu razkoraku med normativi in realno situacijo v večini slovenskih bolnišnic, kot je razvidno iz grafov na slikah 1 in 2, smo na področju klinične farmacije v preteklem letu uspeli obdržati in še okrepiti strokovno delovanje v vseh tistih delovnih okoljih, kjer se pri zdravljenju bolnikov uporabljajo zdravila. Znanim omejitvam okolja v katerem klinična farmacija deluje, pa tudi problemom, ki jih generira sam razvoj stroke, so se v preteklem letu pridružile še restrikcije na področju financiranja zdravstvene dejavnosti. Vse to upočasnjuje zagon pri nadaljnjem razvoju klinične farmacije, kateremu smo bili priča ob začetku procesa akreditacije bolnišnic. Zato bo potrebno v prihodnje prepoznati in uporabiti vse vire, da se ta neugoden trend zaustavi. Kadrovski in materialni potencial v farmacevtski stroki obstaja, imamo vse potrebne institucije stroke (Lekarniško zbornico Slovenije, RSK za lekarniško farmacijo, Slovensko farmacevtsko društvo s sekcijami, Fakulteto za farmacijo, evropsko varovalko v obliki reguliranosti poklica), tisto kar potrebujemo, pa je boljša organizacija in predvsem več volje in pripravljenosti za iskanje konsenzualnih rešitev.





Slika 1. Število postelj na farmacevta v letu 2012

(posredovala P. Drofenik, Lekarna UKC Maribor)



Slika 2. Število primerov v slovenskih bolnišnicah na farmacevta v letu 2012

(posredovala P. Drofenik, Lekarna UKC Maribor)

Za podatke, na osnovi katerih sem sestavil pričujoče poročilo, se zahvaljujem Brigiti Mavsar Najdenov, Mateju Štuhcu, Polonci Drofenik, Alenki Premuš Marušič, Mateju Dobravcu Verbiču, Nataši Faganeli in Tanji Tomšič.

## ZGODOVINA ZDRAVLJENJA Z ZDRAVILI

asist. Tina Morgan, mag. farm.

Univerzitetna klinika Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik

kontakt: [tina.morgan@klinika-golnik.si](mailto:tina.morgan@klinika-golnik.si)

Ocena učinkovanja zdravljenja je eden od temeljev za pravilno ukrepanje v procesu zdravljenja. Tako diagnostika kot kasnejše odločitve v zvezi s terapijo slonijo na oceni, kako učinkovito in varno je dosedanje zdravljenje, zato je nujno pridobiti podatke, kaj bolnik **dejansko prejema**.

V primerjavi z anamnezo bolezni, telesno preiskavo in meritvami se zgodovini zdravljenja z zdravili (v našem okolju) posveča manj pozornosti. Najširše gledano je pričakovati, da pravilna in točna anamneza zdravljenja z zdravili vpliva na potek bolezni in tudi druge izide zdravljenja.

V svojem prispevku bom poleg zgodovine zdravljenja z zdravili zajela tudi prvine pogovora z bolnikom, ki so usmerjene k oceni učinkovanja zdravljenja, identifikaciji z zdravili povezanih neželenih dogodkov ter oceni bolnikovega odnosa do zdravljenja.

**Proces** pridobivanja zgodovine zdravljenja sloni na **sistematičnosti** (pomagaj si z uporabo obrazcev, opomnikov, orodij), upoštevanju **več virov**, **aktivnem iskanju** neskladij; težav in natančnem **dokumentiranju**.

### **Viri:**

intervju z bolnikom/svojcem/skrbnikom

sezname, opomniki, pomagala, ki jih imajo bolniki s sabo

zapis zdravil na KZZ

zapisi zdravil v institucijah (DSO,...)

odpustnice iz bolnišnic, izvidi ambulantnih pregledov

dokumentacija osebnega zdravnika

Ker je v vsakem primeru človek (bolnik, svojec ali kdor da bolniku zdravila) prvi in najpopolnejši vir informacij o tem, kaj bolnik dejansko prejema, smo vedno v paradoksnem položaju, kajti primorani smo mu verjeti, hkrati pa upoštevati, da lahko zaradi neznanja (ali strahu, nezanimanja, napačne interpretacije,...) poda napačne informacije.

### **Kako se lotiti intervjuja**

predstavitev sebe, poklica

razlaga pomena pridobivanja natančne in točne zgodovine zdravljenja z zdravili

če imate izpis iz KZZ:

1.možnost: začnite po indikacijah, ki jih pričakujete iz seznama

2.možnost: začnite kronološko, npr. *Katera zdravila vzamete*

*zjutraj... popoldan... občasno... po potrebi...*

pridobi informacije :

**KATERO ZDRAVILO,**

**KOLIKO** (jakost in odmerjanje),

**KDAJ** (zjutraj, zvečer, vsak dan, samo, ko se počuti ..., občasno)

**KAKO** (pot vnosa ter relacija s hrano, specifične – bisfosfonati, insulini,...)

**ZAKAJ**

**ALI POMAGA/ŠKODI/NI OPAZNEGA UČINKA** - bolnik naj poda svojo **oceno** + poišči/izprašaj po **objektivnih znakih** ali simptomih v zvezi s tem (npr. *Ali srce manj razbija, Kakšen pritisk si namerite doma-vrednosti, Kako se počutite v želodcu, Kako odvajate? Ali je to za vas običajno ali se je spremenilo?*)

Če jemlje zdravilo **po potrebi** - natančno definirati potrebo, kako pogosto se pojavi, ali zdravilo pomaga, koliko zdravila vzame

**PREOBČUTLJIVOSTI**

odprto vprašanje: Ali ste kdaj imeli kakšno alergijo na zdravila, ali morda katerega zdravila niste prenašali?

Če ja: kdaj, ob kakšni priložnosti, kako je izzvenelo – samo od sebe ali so zdravili?

Če ja: kaj natančno se je zgodilo – ponudi možnosti (izpuščaj, srbečica, luščenje kože, otekanje po telesu, otekanje v obraz, težko dihanje, nezavest – ali drugi simptomi, ki niso alergija oz. preobčutljivost)

Ob pozitivnem odgovoru za katerega od antibiotikov – vprašati o prenašanju in jemanju drugih iz iste skupine.

Ob pozitivnem odgovoru za katerega od NSAR – enako.

Dodatna vprašanja, ki so pogosto umestna:

Kako je z odvajanjem blata? Vode?

Ali kje čutite bolečine?

Kako spite?

Kako je z želodcem (boli/peče, čutite napihnjenost, spahovanje?)

Če bolnik prejema, (na recept ali brez) **analgetike** ali če čuti **bolečine** vprašaj

kje boli

kako boli

kdaj boli (občasno, stalno, koliko krat na teden, kako dolgo traja učinek zdravil) ,

kako močno boli (na lestvici od 1 do 10)

*Ali poleg tega jemljete še kakšna zdravila iz svoje zaloge/ od žene-moža...*

Preveri, če bolnik jemlje zdravila, ki jih ne dojema kot zdravila: *Ali jemljete kakšne pumpice, obliže, kreme, kapljice...vam dajejo injekcije?...*

*Ali so vam v zadnjem času kaj spremenili odmerke/zamenjali zdravila? Zakaj?*

*Ali jemljete kakšna zdravila ali dodatke, ki jih kupite **brez recepta**?*

Usmerjeno spraševanje po pričakovanih (pogostih) **neželenih učinkih** zdravljenja.

Ocena **vodljivosti**: Kako pogosto, npr. v odstotkih, jemljete zdravila natančno tako, kot so vam jih predpisali?

Ponudite **pomoč**, dodatne razlage, pripravljenost na odgovarjanje na vprašanja, pogovor ob drugi priložnosti, izdelavo seznama zdravil,... **Svetuj** ob ugotovljenih napakah pri jemanju zdravil, nerazumevanju...

Primer **pogostih (pričakovanih) neželenih učinkov zdravljenja**: omotica ob antihipertenzivih, bolečine v želodcu ob rednem jemanju nesteroidnih antirevmatikov ali aspirinu, hripavost in »afte« ob inhalacijskih glukokortikoidih, otekanje gležnjev ob kalcijevih antagonistih, jutranja omotica, pijanost ob uspavalih; sedativih, zaprtje ob opioidih,...

## **Dodatni napotki**

prilagodi besedišče

med pogovorom ne svetuj ali popravlaj, da se ohrani rdeča nit pogovora

med pogovorom **razjasni »vsem razumljive« fraze**, kot so: *slabo sem se počutil (zaradi zdravila), nisem prenašal (zdravila), imel sem alergijo (na zdravilo), slabo mi je bilo, čudno sem se počutil...*

možna vprašanja za razjasnitev: *Kaj natančno se je zgodilo? Je bila to slabost, ki sili na bruhanje? Kaj to pomeni čudno? Zmedeno, omotično, pijano, slabotno? Se je kdaj ponovilo?*

NE PRIVZEMAJ - VPRAŠAJ IN PREVERI

ko sprašuješ, navedi primere

*Ali jemljete kakšna zdravila proti bolečinam – npr. Lekadol, Aspirin, Nalgesin, Tramal...*

*Ali jemljete kakšna zdravila ali pripravke brez recepta? Vitamine, železo, kalcij, šentjanževka, zdravilni čaji?*

NIKOLI ne predpostavljaj, da bolnik jemlje zdravila tako, kot je predpisano

NIKOLI ne predpostavljaj, da zdravila jemlje pravilno (ljudje sledijo svoji logiki)

poslušaj in ponovi povedano – to daje sogovorniku dober občutek

prava mera domačnosti in šaljivosti lahko vzpostavi pristen in zaupljiv odnos

začni široko/odprto (npr. *Katera zdravila jemljete? Kako vzamete to zdravilo? ...*)

zaključí ozko/zaprto – ko iz odprtih vprašanj ne izveš vsega, kar bi rad (npr. *Ali še jemljete Ultop? Ste že kdaj krvaveli iz želodca, ste imeli razjedo ali vas je pekla zgaga?* – da ocenite, ali obstaja indikacija za zdravilo)

PAMETOVANJE ali OBSOJANJE nikoli ne obrodi sadov

Če koga zdravje, zdravljenje, zdravila, bolezen ne zanimajo, ima do tega pravico. Ne glede na to je osnovna razlaga nujna.

Izogibaj se vzbujanju nezaupanja v kolege ali druge zdravstvene delavce (zdravnike, medicinske sestre,...), tudi če meniš, da so ravnali napak

Včasih je dobro o istih zadevah pogovoriti se ob različnih priložnostih, če situacija dopušča – ob naslednjem obisku, naslednji dan, po telefonu...

Človek se na koncu sam odloči, kaj bo z zdravili naredil. Ne jemlji osebno, če te bolnik ne upošteva, še posebej, če odkrito pove, da ne ravna po navodilih. Razišči razloge.

**Za kogar želi izvedeti več:**

<https://meds.queensu.ca/central/assets/modules/mr/4.html>

<http://sunnybrook.ca/content/?page=education-bpmh-training>

<http://sgh.org.sa/Portals/0/Articles/Clinical%20Skills%20for%20Pharmacists%20-%20A%20Patient-Focused%20Approach%20%283rd%20edition%29.pdf>



## PRILAGAJANJE ODMERKOV PRI LEDVIČNI ODPOVEDI

Polonca Drogenik, mag.farm.spec.<sup>a</sup>

izr. prof. dr. Iztok Grabnar, mag.farm.<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

<sup>b</sup>Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana

kontakt: [polonca.drogenik@ukc-mb.si](mailto:polonca.drogenik@ukc-mb.si), [Iztok.Grabnar@ffa.uni-lj.si](mailto:Iztok.Grabnar@ffa.uni-lj.si)

### Uvod

Ledvična okvara je sistemska bolezen, ki prizadene bolnikovo volumsko, elektrolitsko in kislinsko-bazno ravnotežje.

Akutna ledvična okvara (ALO) je po definiciji nenadna izguba ledvične ekskretorne funkcije, ki se manifestira s kopičenjem presnovkov in vode. Vzroki zanjo so lahko različni, neredko so v nastanek okvare vpletena tudi različna zdravila. Ker gre za življenje ogrožajoče stanje, je potrebno nemudoma odpraviti vzrok, s podpornim zdravljenjem pa omogočiti ponovno vzpostavitev diureze. Kadar gre za težko obliko ALO s hiperkaliemijo, retenco vode in znaki uremične nevrotoksičnosti, bolnik potrebuje nadomestno ledvično zdravljenje (hemodializo).

Kronična ledvična bolezen (KLB) je progresivno obolenje, ki napreduje sorazmerno počasi, zanjo pa je značilna nepovratna izguba ledvičnega delovanja. Osnovni mehanizem napredovanja KLB je propad večjega dela nefronov. Po mednarodni klasifikaciji je razdeljena na pet stopenj. Zadnjo stopnjo imenujemo tudi končna ledvična odpoved (KLO). Bolniki s KLB so izrazito kardiovaskularno ogroženi, njihovi simptomi pa so metabolna acidoza, edemi, anemija, hipertenzija, uremija, elektrolitske in nevrološke motnje. Bolnik s KLO je odvisen od nadomestnega ledvičnega zdravljenja, terapija izbora pa je presaditev ledvice.

Pri ALO in KLB z delno ohranjeno ledvično funkcijo je potrebno iz terapije izločiti ali vsaj zmanjšati obseg uporabe nefrotoksičnih zdravil. Zdravilom, katerih izločanje poteka pretežno skozi ledvice, pa je potrebno prilagoditi odmerne režime.

### Ocena ledvične funkcije

Etiologija ledvične bolezni je zelo raznolika. Primarno so lahko prizadeti glomeruli ali tubuli. Ne glede na anatomsko mesto bolezni pa je okrnjena funkcija vseh treh transportnih mehanizmov ledvic (glomerulna filtracija, tubulna sekrecija in tubulna reabsorpcija). Po hipotezi intaktnega nefrona so vsi trije procesi okrnjeni v enaki meri. Ledvični očistek vseh snovi se zato zmanjša proporcionalno enako. Zmanjšanje ledvičnega očistka zdravilne učinkovine, ki se izloča s



filtracijo in se ne reabsorbira niti secernira, je tako proporcionalno enako zmanjšanju očistka zdravilne učinkovine, ki se tudi secernira in/ali reabsorbira.

Za oceno ledvične funkcije zato lahko uporabimo hitrost glomerulne filtracije (GFR). GFR lahko izmerimo tako, da določimo očistek eksogene snovi, ki se izloča izključno z glomerulno filtracijo (npr. inulin), v praksi pa se za oceno GFR običajno uporabi očistek endogenega kreatinina ( $CL_{Cr}$ ).  $CL_{Cr}$  lahko izmerimo z zbiranjem 24-urnega urina in uporabo enačbe (1), kjer je  $U_{Cr}$  koncentracija kreatinina v zbirku urina ( $\mu\text{mol/L}$ ),  $V$  volumen zbirka urina (mL),  $t$  časovni interval zbiranja urinskih vzorcev (1440min za 24h) in  $S_{Cr}$  koncentracija kreatinina v serumskem vzorcu, ki je odvzet na sredini časovnega intervala zbiranja urina.

$$CL_{Cr} = \frac{U_{Cr} \cdot V}{S_{Cr} \cdot t} \quad (1)$$

Kreatinin se v manjši meri izloča tudi s tubulno sekrecijo.  $CL_{Cr}$  je zato vedno nekoliko večji od GFR. Ta razlika pa se je pri uporabi Jaffejeve metode za merjenje koncentracije kreatinina delno kompenzirala. Pri Jaffejevi metodi je bila namreč izmerjena koncentracija serumskega kreatinina zaradi interference drugih endogenih snovi nekoliko večja (v povprečju za 0,2 mg/dL, kar ustreza 17,7  $\mu\text{mol/L}$ ). Iz istega razloga je bila GFR v primeru zdravljenja z zdravilnimi učinkovinami, ki inhibirajo tubulno sekrecijo (amilorid, trimetoprim, spironolakton) podcenjena. Z novejšimi metodami določanja kreatinina so analitsko interferenco odpravili, zaradi tubulne sekrecije pa je zato izmerjeni  $CL_{Cr}$  ponovno večji od GFR. Določitev serumske koncentracije kreatinina lahko motijo tudi nekatere zdravilne učinkovine (cefalosporini, furosemid, metildopa, lidokain).

#### Enačbe za oceno ledvične funkcije

Za pravilno meritev  $CL_{Cr}$  je bistvena doslednost pri zbiranju 24-urnega urina. V praksi je zbiranje 24-urnega urina težavno, zato sta Cockroft in Gault že leta 1976 razvila regresijsko enačbo za oceno  $CL_{Cr}$  (eGFR). Za eGFR vzorčenje urina ni potrebno. Izmeriti moramo serumsko koncentracijo kreatinina, očistek kreatinina pa nato ocenimo na podlagi te meritve in bolnikove telesne mase, starosti in spola. Danes se poleg Cockroft-Gaultove enačbe (C-G) za oceno GFR pogosto uporabljata tudi enačbi iz raziskave *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) in *Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) (Tabela 1).

Predpogoj za uporabo vseh treh enačb je, da je ledvična funkcija stabilna (GFR se ne spreminja). Takrat je hitrost nastajanja kreatinina ( $R_{in}$ ) enaka hitrosti njegovega izločanja ( $R_{out}$ ) (Enačba 2). Serumsko koncentracija kreatinina je v stacionarnem stanju.

$$R_{in} = R_{out} = CL_{Cr} \cdot S_{Cr} \quad (2)$$

Kreatinin nastaja v mišičnem tkivu. Hitrost nastajanja kreatina je zato proporcionalna mišični masi, ta pa je odvisna od spola bolnika in njegove velikosti (telesna masa) ter se zmanjšuje s staranjem. Cockroft in Gault sta enačbo razvila na podlagi meritev količine v urin izločenega

kreatinina v 24 urah pri 249 bolnikih (96% moških). Izločeni kreatinin sta normirala na telesno maso bolnika (hitrost nastajanja kreatinina je proporcionalna telesni masi) in podatke združila v starostne skupine po 10 let. Nato sta z linearno regresijo določila odnos med združenimi podatki in starostjo. Končno obliko C-G enačbe dobimo, ko regresijsko enačbo vstavimo v enačbo za očistek (enačba 2). Združevanje podatkov ni dobra statistična praksa, zavedati pa se moramo, da leta 1976 statistični programski paketi še niso bili tako razširjeni kot danes.

Tabela 1: Nekatere regresijske enačbe za oceno ledvične funkcije

|  |  |
|--|--|
| <p>Cockroft-Gault (1976)</p> <p>(Razvita na vzorcu 249 bolnikov)</p> | <p>Moški: <math>CL_{Cr} [ml/min] = \frac{1,23 \cdot (140 - Age) \cdot WT}{S_{Cr}}</math></p> <p>Ženske: <math>CL_{Cr} [ml/min] = \frac{1,04 \cdot (140 - Age) \cdot WT}{S_{Cr}}</math></p> <p>Debelost: Namesto dejanske telesne mase v enačbi uporabimo prilagojeno telesno maso <math>WT_{adj}</math> (20%-40% razlike med dejansko (ABW) in idealno (IBW) telesno maso).</p> <p>Če je <math>ABW &gt; 120\% IBW</math>:</p> <p><math>WT_{adj} = IBW + 0,2 \cdot (ABW - IBW)</math></p> <p><math>WT_{adj} = IBW + 0,4 \cdot (ABW - IBW)</math></p> <p>Moški: <math>IBW [kg] = 50 + 0,9 \cdot (HT - 152)</math></p> <p>Ženske: <math>IBW [kg] = 45,5 + 0,9 \cdot (HT - 152)</math></p> <p>HT – telesna višina [cm]</p> <p>Nizka koncentracija kreatinina: Serumska koncentracija kreatinina je pri starostnikih in zelo suhih bolnikih pogosto zelo nizka (&lt;1 mg/dL ali &lt;88,4 μmol/L. V takih primerih nekateri avtorji priporočajo, da v C-G enačbi namesto dejanske izmerjene koncentracije kreatinina uporabimo vrednost 88,4 μmol/L.</p> |
| <p>Schwartz (1976)</p>   | <p>Otroci (0 do 20 let): <math>CL_{Cr} [ml/min / 1,73 m^2] = \frac{88,4 \cdot f \cdot HT}{S_{Cr}}</math></p> <p>HT – telesna višina [cm]</p> <p>f=0,33; nedonošeni (gestacijska starost manj kot 37 tednov) do 1 leta starosti</p> <p>f=0,43; do 1 leta starosti</p> <p>f=0,55; deklice</p> <p>f=0,70; dečki</p>   |
| <p>Salazar-Corcoran (1988)</p>                                       | <p>Moški: <math>CL_{Cr} [ml/min] = \frac{(137 - Age) \cdot (0,285 \cdot WT + 12,1 \cdot HT^2)}{0,58 \cdot S_{Cr}}</math></p> <p>Ženske: <math>CL_{Cr} [ml/min] = \frac{(146 - Age) \cdot (0,287 \cdot WT + 9,74 \cdot HT^2)}{0,68 \cdot S_{Cr}}</math></p> <p>H – telesna višina [m]</p>   |

|   |   |
|---|---|
| MDRD <sub>4-var</sub> (1999)<br>Popravljen verzija (2006)<br><i>(Razvita na vzorcu 1628 bolnikov)</i> | Moški: $eGFR[ml/min / 1,73 m^2] = \frac{30849 \cdot (1,212; \text{če črna rasa})}{S_{Cr}^{1,154} \cdot Age^{0,203}}$<br>Ženske: $eGFR[ml/min / 1,73 m^2] = \frac{22890 \cdot (0,742; \text{če črna rasa})}{S_{Cr}^{1,154} \cdot Age^{0,203}}$   |
| CKD-EPI (2009)<br><i>(Razvita na vzorcu 5504 bolnikov)</i>  | Moški: $eGFR[ml/min / 1,73 m^2] = 141 \cdot \min(S_{Cr}/80; 1)^{-0,411} \cdot \max(S_{Cr}/80; 1)^{-1,209} \cdot 0,993^{Age} \cdot (1,159; \text{če črna rasa})$<br>Ženske:<br>$eGFR[ml/min / 1,73 m^2] = 144 \cdot \min(S_{Cr}/62; 1)^{-0,329} \cdot \max(S_{Cr}/62; 1)^{-1,209} \cdot 0,993^{Age} \cdot (1,159; \text{če črna rasa})$<br>min( $S_{Cr}/k; 1$ ) – manjša od vrednosti $S_{Cr}/k$ ali 1<br>max( $S_{Cr}/k; 1$ ) – večja od vrednosti $S_{Cr}/k$ ali 1 |

$S_{Cr}$  – serumski kreatinin [μmol/L], Age – starost [leta], WT – telesna masa [kg]

Tekom dolgoletne uporabe C-G enačbe se je izkazalo, da se lahko napoved  $CL_{Cr}$  izboljša s prilagojeno telesno maso (debelost) ali prilagojeno serumsko koncentracijo (starostniki). Pri debelih je alternativna možnost uporaba enačbe po Salazar-Corcoranu, ki kot neodvisno spremenljivko vključuje tudi telesno višino. Podobno kot Cockcroft in Gault so Schwartz in sodelavci razvili enačbo za ocenjevanje  $CL_{Cr}$  pri otrocih.

Z raziskavo MDRD na 1628 bolnikih so želeli ugotoviti kako na napredovanje KLB vplivata nadzor krvnega tlaka in dieta z restrikcijo proteinov. V raziskavi so razvili enačbo MDRD za namen zgodnje diagnostike KLB. Obstaja več verzij enačbe MDRD. Prvotna enačba je imela 6 neodvisnih spremenljivk (albumin, rasa, spol, serumski kreatinin, starost in sečnina), danes pa se pogosteje uporablja poenostavljena enačba, ki vključuje le 4 neodvisne spremenljivke (MDRD<sub>4-var</sub>). Zaradi priporočila smernic National Kidney Foundation so izmerjeno GFR (očistek iotalamata) normirali na telesno površino. Za regresijsko analizo so uporabili multiplikativni linearni model. Ker so laboratoriji kasneje spremenili podajanje rezultatov analiz kreatinina (kalibracija merilnih instrumentov na IDMS standard, *Isotope Dilution Mass Spectrometry*), so morali popraviti tudi MDRD enačbi. Pri tem niso ponovili vseh analiz serumskih vzorcev, temveč so enačbi popravili za povprečno razliko obeh določitev kreatinina (približno 6%).

Najnovejša enačba za ocenjevanje GFR je CKD-EPI. Razvili so jo avtorji enačbe MDRD na osnovi meritev očistka iotalamata pri 5504 bolnikih iz desetih kliničnih raziskav.

Potrebno je poudariti, da enačba C-G podaja absolutno vrednost GFR [mL/min], pri MDRD in CKD-EPI pa je GFR standardizirana na telesno površino [mL/min/1,73 m<sup>2</sup>]. Če želimo oceniti absolutno vrednost GFR, moramo dobljeno oceno pomnožiti z  $BSA/1,73 m^2$ . Telesno površino (BSA) lahko ocenimo na podlagi telesne mase in višine z enačbo po Mostellerju ali DuBoisu.

Mnenja o tem katera enačba je najprimernejša za načrtovanje odmerjanja zdravil pri ledvični odpovedi so deljena. Food and Drug Administration v svojih smernicah (Guidance for Industry:

Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function – Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling) za oceno ledvične funkcije še vedno priporoča enačbo C-G, kljub temu, da je bila razvita na zelo majhnem vzorcu bolnikov. Najverjetnejši vzrok za to je, da so v preteklosti s to enačbo ocenjevali ledvično funkcijo v kliničnih raziskavah ter na osnovi teh ocen pripravili tudi priporočila za prilagajanje odmerjanja za povzetke glavnih značilnosti zdravil in navodila za uporabo. Skozi desetletja pa se je z uporabo te enačbe pridobilo tudi mnogo izkušenj.

Enačba MDRD je bila razvita na mnogo večjem, a zelo homogenem vzorcu bolnikov. V raziskavo so bili vključeni bolniki v zgodnji fazi KLB in zato razmeroma mladi (povprečna starost 51 let). Pri starostnikih je zato ocena GFR z MDRD običajno precenjena, tega pa se zavedajo tudi avtorji enačbe, saj je v novejši CKD-EPI enačbi relacija med GFR in starostjo bistveno drugačna.

GFR je v MDRD in CKD-EPI standardizirana na telesno površino. Odnos med telesno površino in telesno maso opisuje potenčna funkcija z eksponentom 0,67. V klinični farmakokinetiki je za procese kot so metabolizem in ledvični očistek zdravilnih učinkovin uveljavljen koncept alometričnega skaliranja z eksponentom 0,75. Alometrični eksponent 0,75 je bolje podprt, tako eksperimentalno kot tudi teoretično. Dodatno se v MDRD in CKD-EPI eksponent pri serumski koncentraciji kreatinina razlikuje od -1, kar je v nasprotju osnovno enačbo, ki povezuje hitrost izločanja, očistek in koncentracijo (enačba 2).

Raziskave, ki bi nedvoumno potrdila boljšo natančnost in točnost ocene GFR z MDRD in CKD-EPI v primerjavi s C-G ni, ker so večino primerjav izvedli avtorji teh enačb, rezultati pa so v veliki meri odvisni tudi od tega na kakšni populaciji bolnikov izvedemo primerjavo.

#### Uporaba ocene ledvične funkcije za načrtovanje režima odmerjanja

Povprečna plazemska koncentracija zdravilne učinkovine v stacionarnem stanju je odvisna od njenega očistka. Za načrtovanje režima odmerjanja zdravila pri bolniku z ledvično odpovedjo je zato nujna ocena odnosa med ledvično funkcijo in očistkom zdravilne učinkovine. Ta odnos lahko predstavimo z naslednjimi enačbami:

$$RF = \frac{CL_{Cr}(KLB)}{CL_{Cr}(TIP)} = \frac{CL_{uR}(KLB)}{CL_{uR}(TIP)} \quad (3)$$

kjer je  $CL_{Cr}(KLB)$  očistek kreatinina pri bolniku s kronično ledvično boleznijo in  $CL_{Cr}(TIP)$  očistek kreatinina pri tipičnem bolniku (60 let, 70 kg). Ledvična funkcija (RF) predstavlja njuno razmerje. Skladno s hipotezo intaktnega nefrona je v enaki meri zmanjšan tudi ledvični očistek nevezane učinkovine  $CL_{uR}$ . Celokupni očistek nevezane učinkovine ( $CL_u$ ) je odvisen od ledvičnega ( $CL_{uR}$ ) in neledvičnega ( $CL_{uNR}$ ) prispevka. Delež ledvičnega očistka v celokupnem očistku predstavlja  $fe$ :

$$CL_u(TIP) = CL_{uR}(TIP) + CL_{uNR}(TIP) = fe \cdot CL_u(TIP) + [1 - fe] \cdot CL_u(TIP) \quad (4)$$

Po Rowland-Tozerju lahko razmerje med neledvičnim očistkom pri ledvičnem bolniku in tipičnem bolniku zapišemo:

$$\frac{CL_{uNR}(KLB)}{CL_{uNR}(TIP)} = \frac{(140 - Age) \cdot WT^{0,75}}{1936} \quad (5)$$

kjer je števec ulomka enak imenovalcu, če je telesna masa bolnika 70 kg in njegova starost 60 let. Če v enačbo 4 vstavimo enačbi 3 in 5 ter preuredimo, dobimo končno obliko enačbe.

$$R(KLB) = \frac{CL_u(KLB)}{CL_u(TIP)} = RF \cdot fe + [1 - fe] \cdot \frac{(140 - Age) \cdot WT^{0,75}}{1936} \quad (6)$$

Za oceno celokupnega očistka nevezane zdravilne učinkovine moramo tako poleg ledvične funkcije poznati le še celokupni očistek nevezane učinkovine ( $CL_u(TIP)$ ) in delež, ki ga v celokupni eliminaciji učinkovine predstavlja izločanje skozi ledvice pri tipičnem bolniku ( $fe$ ). Ta podatka sta običajno navedena v povzetku glavnih značilnosti zdravila. Odmerek zdravila pri ledvičnem bolniku moramo zmanjšati za faktor  $R(KLB)$ .

Uporaba zdravil pri bolnikih z ledvično okvaro

#### ADME

Bolniki z uremijo imajo pogosto težave z navzejo, bruhanjem in drisko, kar lahko vpliva na absorpcijo zdravil.

Metabolizem zdravil pri ledvični okvari ni prizadet, izjema sta le presnova neaktivne oblike vitamina D v aktivno (zato bolniki z okvaro ledvic potrebujejo slednjo) in presnova insulina (ledvični bolniki praviloma potrebujejo nižje odmerke).

Spremembe v distribuciji zdravila so odvisne od bolnikove hidracije, potencialnih edemov in hipervolemije. Posebno pomembno je to pri učinkovinah, ki imajo sicer sorazmerno majhen porazdelitveni volumen. Zdravila, ki se vežejo na proteine, lahko ob acidozi spremenijo svojo afiniteto do vezavnih mest.

Najpomembnejši dejavnik za odmerjanje zdravil pri bolnikih z ledvično okvaro je zmanjšanje ledvičnega očistka učinkovin. Običajno ohranimo nezmanjšan polnilni odmerek (loading dose), nato pa nadaljujemo z zmanjšanim odmerkom ali podaljšamo odmerni režim, včasih pa tudi oboje.

#### Nefrotoksična zdravila

Mehanizmi, s katerimi zdravila okvarijo ledvice, so različni. Nekatera zmanjšajo prekrvitev ledvic, druge delujejo neposredno na nefron. Pretok krvi skozi ledvice se zmanjša zaradi izgube tekočine, zmanjšane minutnega volumna srca, vazokonstrikcije ali okvare avtoregulacijskih mehanizmov.

Glomerulonefritis in intersticijski nefritis sta posledica preobčutljivosti na učinkovino, za večino bolnikov so te učinkovine varne. Akutna tubularna nekroza pa je posledica neposredne toksičnosti učinkovine na ledvice in je precej bolj predvidljiva.

Idealno zdravilo za bolnika z ledvično okvaro nima aktivnih metabolitov, volumen porazdelitve se mu ne spreminja odvisno od hidracije in vezave na proteine, ima široko terapevtsko okno in ni nefrotoksično.

*Tabela 2: Zdravila in nekatere druge snovi, ki lahko povzročijo akutno ledvično okvaro*

| Hipoperfuzija ledvic | Glomerulo-nefritis | Intersticijski nefritis | Kristalurija | Akutna tubularna nekroza |
|----------------------|--------------------|-------------------------|--------------|--------------------------|
| diuretiki            | kaptopril          | alopurinol              | aciklovir    | aminoglikozidi           |
| odvajala             | solni zlata        | azatioprin              | metotreksat  | amfotericin B            |
| antihipertenzivi     | težke kovine       | kaptopril               | sulfonamidi  | ciklosporin              |
| zastropitve          | penicilamin        | cefalosporini           | oksalati     | ciprofloksacin           |
| noradrenalin         | fenitoin           | kotrimoksazol           | urati        | cisplatin                |
| ergotamin            | NSAID's            | eritromicin             |              | metotreksat              |
| ACE                  | penicilini         | izoniazid               |              | NSAID's                  |
| ARB                  |                    | metildopa               |              | kontrasti                |
| COX-2 inhibitorji    |                    | NSAID's                 |              | paracetamol (>4g/d)      |
| kontrasti            |                    | omeprazol               |              | etilenglikol, metanol    |
|                      |                    | rifampicin              |              | i.v. bifosfonati         |
|                      |                    | kinoloni                |              | rifampicin               |
|                      |                    | tiazidi                 |              | kačji strup              |
|                      |                    | vankomicin              |              | mioglobin                |
|                      |                    | fenitoin                |              | hemoglobin               |

#### Prilagajanje odmerkov

Predpogoj za prilagoditev odmerka pri bolniku z ledvično okvaro je dobro poznavanje njegovega trenutnega stanja. Ločiti moramo stabilne bolnike s KLB in bolnike z ALO. Pri bolniku z ALO potrebujemo več informacij kot le enkratno vrednost serumskega kreatinina. Nujno je poizvedeti,

ali je bolnik ustrezno hidriran, kolikšna je diureza, ali ima edeme, je bil morda že dializiran. Dokler stanje ni stabilno, je potrebna izredna previdnost pri odmerjanju, vodilo naj bo bolnikova glavna indikacija. Kadar pa imamo bolnika, katerega ledvična funkcija je sicer okrnjena, vendar stabilna, za pomoč pri odmerjanju posameznega zdravila uporabimo SmPC.

*Tabela 3: Zdravila, ki zahtevajo prilagoditev odmerka pri ledvični okvari*

| TERAPEVTSKA SKUPINA        | UČINKOVINE, KI JIH JE POTREBNO PRILAGODITI   | UKREP (PODROBNOSTI PREVERITI V SmPC!)                                   |
|----------------------------|--|---|
| protimikrobna zdravila     | penicilini, cefalosporini, karbapenemi   | prvi odmerek nespremenjen, nato manjši odmerek/daljši interval          |
|                            | aminoglikozidi   | nujno prilagoditi odmerni režim ledvični funkciji - TDM!                |
|                            | kinoloni (ciprofloksacin, levofloksacin)   | prvi odmerek nespremenjen, nato manjši odmerek in daljši interval       |
|                            | vankomicin   | nujno prilagoditi odmerni režim ledvični funkciji - TDM!                |
|                            | sulfametoksazol in trimetoprim   | polovični odmerek, pri hudi okvari odsvetovano                          |
|                            | nitrofurantoin   | odsvetovano - neučinkoviti!   |
|                            | Sist. protiglivična zdravila: flukonazol, itraconazol                                | manjši odmerek  |
|                            | protivirusna zdravila: aciklovir, valaciclovir, ganciklovir, valganciklovir          | daljši interval, nato manjši odmerek                                    |
| zdravila za srce in ožilje | diuretiki  | tiazidi v monoterapiji neučinkoviti, spironolakton neprimeren           |
|                            | ACE zaviralci  | manjši odmerek/daljši interval  |
|                            | beta zaviralci - vodotopni (atenolol, bisoprolol, sotalol)                           | manjši odmerek/daljši interval, sotalol pri hudi okvari kontraindiciran |
|                            | antihiperlipemiki (lovastatin, rosuvastatin, fibrati)                                | manjši odmerek  |
|                            | digoksin   | nujno prilagoditi odmerni režim ledvični funkciji - TDM!                |
| peroralni antidiabetiki    | metformin, klorpropamid, akarboza  | odsvetovano pri hudi ledvični okvari                                    |
|                            | vidagliptin, sitagliptin, saksagliptin   | manjši odmerek  |
| analgetiki                 | nesteroidna protivnetna zdravila   | odsvetovano, pospešijo razvoj KLO, sicer odmerek nespremenjen           |
|                            | opiodni analgetiki (fentanil, oksikodon, morfin, metadon, kodein, tramadol, petidin) | začeti z manjšimi odmerki, titrirati do učinka in podaljšati interval   |



|                           |  |  |
|---------------------------|--|--|
| nizkomolekularni heparini | nadroparin, dalteparin, enoksaparin, fondaparinuks | manjši odmerek, pri hudi okvari kontraindicirano             |
| peroralni antikoagulanti  | dabigatran, rivaroksaban                           | manjši odmerek (dabigatran, pri hudi okvari kontraindiciran) |

|                        |   |  |
|------------------------|---|--|
| psihotropne učinkovine | litij   | nujno prilagoditi odmerni režim ledvični funkciji - TDM!   |
|                        | gabapentin, pregabalin  | manjši odmerek in daljši interval                          |
|                        | topiramat, vigabatrin   | manjši odmerek   |
|                        | bupropion, paroksetin, venlafaksin, duloksetin                  | manjši odmerek, duloksetin pri hudi okvari kontraindiciran |
| razno                  | alopurinol, antagonisti histaminskih H <sub>2</sub> receptorjev | manjši odmerek   |

Pri učinkovinah z ozkim terapevtskim oknom je najbolje, da odmerke bolniku prilagajamo glede na izmerjene plazemske koncentracije. Pri tem pazimo na pravilen način in ustrezen čas odvzema vzorca, da imajo tako pridobljeni rezultati tudi pravo napovedno vrednost.

#### Sklep

Zdravljenje bolnikov z ledvično okvaro je kompleksno. Potrebno je poznati tako vrsto okvare kot njen obseg, potek in značilnosti osnovne bolezni, predvsem pa tudi farmakodinamiko in farmakokinetiko zdravil, ki jih bomo pri zdravljenju uporabili. Individualno odmerjanje učinkovin z ozkim terapevtskim oknom je pri populaciji z ledvično okvaro nepogrešljivo.

#### Literatura

Matzke R, et al. Drug Dosing Consideration in Patients With Acute and Chronic Kidney Disease. In: *Kidney Int.* 2011; 80(11):1122-1137.

Kovač D, et al. *Bolezni ledvic.* Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center, 2008.

Ashley C, Currie A. *The Renal Drug Handbook*, 3rd ed. Radcliffe Publishing, 2011.

Windus D. *Nephrology Subspeciality Consult*, 2nd ed. Woltes Kluwer/Lippincott Williams&Wilkins, 2008.

Codwell P, et al. Acute Kidney Injury. In: Walker R, Whittlesea C. *Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 5th ed. Elsevier Health Sciences UK, 2011: 255-271.

Marriott J, et al. Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease. In: Walker R, Whittlesea C. *Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 5th ed. Elsevier Health Sciences UK, 2011: 272-294.

Moote R. Acute Kidney Injury. In: Attridge RL, et al. Internal Medicine: A Guide to Clinical Therapeutics. The McGraw-Hill Companies, 2013: 92-95.

Nolen JG. Chronic Kidney Disease. In: Attridge RL, et al. Internal Medicine: A Guide to Clinical Therapeutics. The McGraw-Hill Companies, 2013: 96-100.

Rowland M, Tozer TN. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Concepts and Applications, 4th ed. Lippincott Williams &Wilkins, 2011.

Murphy JE. Clinical Pharmacokinetics, 4 th ed. American Society of Health-System Pharmacists, Inc., 2008.

Millar A. The Cockcroft and Gault formula for estimation of creatinine clearance: a friendly deconstruction. New Zel Med J. 2012;125:119-122.

Stevens LA, Levey AS. Use of the MDRD study equation to estimate kidney function for drug dosing. Clin Pharmacol Ther. 2009;86:465-7.

Spruill WJ, et al. Continuing the use of the Cockcroft-Gault equation for drug dosing in patients with impaired renal function. Clin Pharmacol Ther. 2009;86:468-70.

Stevens LA, et al; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Comparison of drug dosing recommendations based on measured GFR and kidney function estimating equations. Am J Kidney Dis. 2009;54:33-42.

Matzke GR, et al. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease-a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. 2011;80:1122-37.

Doogue MP, Polasek TM. Drug dosing in renal disease. Clin Biochem Rev. 2011;32:69-73.

Munar MY, Singh H. Drug dosing adjustments in patients with chronic kidney disease. Am Fam Physician. 2007;75:1487-96.

Stevens LA, et al. Impact of creatinine calibration on performance of GFR estimating equations in a pooled individual patient database. Am J Kidney Dis. 2007;50:21-35.

Levey AS, et al; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2006;145:247-54.

Levey AS, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med. 1999;130:461-70.

Levey AS, et al; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009;150:604-12.

Culleton BF, et al. Prevalence and correlates of elevated serum creatinine levels: the Framingham Heart Study. *Arch Intern Med.* 1999;159:1785-90.

Komenda P, et al. Regional implementation of creatinine measurement standardization. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:164-9.

Stevens LA, et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. *Am J Kidney Dis.* 2010;56:486-95.

## FARMAKOTERAPIJSKI PREGLED

Maja Petre, mag, farm. spec.

Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

kontakt: [maja.petre@ukc-mb.si](mailto:maja.petre@ukc-mb.si)

### UVOD

Pregled terapije z zdravili lahko poteka na različnih nivojih. Nivo pregleda je odvisen od strokovne usposobljenosti farmacevta ter od razpoložljivih podatkov o bolniku.

Najbolj napredno obliko pregleda terapije z zdravili imenujemo farmakoterapijski pregled (ang. Clinical Medication Review). To je strukturiran, kritičen pregled bolnikovega zdravljenja z zdravili z namenom optimizacije terapije, minimizacije neželenih učinkov zdravil in ukinitve nepotrebnih zdravil. Farmakoterapijski pregled je namenjen zdravniku, ki se nato individualno odloča, ali bo rešitve, predlagane s strani kliničnega farmacevta, pri bolnikovi terapiji upošteval. Zelo pomembno je, da se bolnik s predlaganimi rešitvami strinja in jih je sposoben upoštevati (1,2).

Za opravljanje farmakoterapijskega pregleda je usposobljen klinični farmacevt, ki ima odlično poznavanje farmakoterapije, bolezenskih stanj, laboratorijskih in diagnostičnih testov in se v svojem delovnem okolju vsakodnevno vpleta v zdravljenje bolnikov. Prav tako so izjemnega pomena njegove komunikacijske veščine, saj mora znati komunicirati tako z bolnikom kot z zdravstvenim timom.

### PRIPRAVA FARMAKOTERAPIJSKEGA PREGLEDA

Priprava farmakoterapijskega pregleda je večstopenjski proces:

#### IDENTIFIKACIJA PROBLEMOV

##### **Pridobitev podatkov o bolniku**

Pridobiti je potrebno vse potrebne podatke o bolniku, tako trenutne kot pretekle. Obsegati morajo vse laboratorijske in diagnostične preiskave, vitalne funkcije bolnika, fizično oceno bolnika, pretekle hospitalizacije, izvide specialističnih preiskav, težave ob obiskih pri družinskem zdravniku, podatke o zgodovini zdravljenja z zdravili, vključno s samozdravljenjem. Prav tako so potrebni podatki o socialnem statusu (kajenje, uživanje alkohola, prehranske navade), alergijah na zdravila ali hrano, podatki o preteklih cepljenjih.

Če je le mogoče, se opravi pogovor z bolnikom po tem, ko se pridobi čim več podatkov o bolnikovem trenutnem in preteklem stanju, saj bo lahko klinični farmacevt lažje vodil razgovor in pridobil od bolnika informacije, ki mu bodo pomagale pri optimizaciji zdravljenja z zdravili.

Pogovor z bolnikom bo pomagal oceniti njegovo poznavanje zdravil, omogočal bo oceno, ali bolnik zdravila jemlje redno in na pravilen način. Bolnika se povpraša o prisotnih neželenih učinkih zdravil, pri čemer je kliničnemu farmacevtu v pomoč seznam zdravil, ki jih bolnik jemlje. Farmacevt jih lahko odčita na kartici zdravstvenega zavarovanja oziroma uporabi bolnikov spisek zdravil...

Ob pogovoru z bolnikom se mora klinični farmacevt vedno identificirati, pojasniti mora namen pogovora, zagotoviti mora zasebnost pogovora. Komunikacija mora potekati na isti višini (npr. če bolnik leži v postelji, se klinični farmacevt usede ob postelji), uporabljati je potrebno preproste stavke in odprta vprašanja.

Razlikovati je potrebno med subjektivnimi in objektivnimi podatki. Subjektivni podatki (npr. kašelj, bolečina, nespečnost, omotičnost) so opisni in jih ne moremo natančno izmeriti ali kvantificirati. Objektivni podatki (npr. krvni pritisk, utrip srca, laboratorijske preiskave, iztisni delež srca, forsirani ekspiratorni volumen v prvi sekundi) so merljivi ali kvantificirani. Kombinacija subjektivnih in objektivnih podatkov nam omogoča natančno diagnozo bolezni.

*Npr. Če bolnik pove, da kašlja, težko diha, ga mrazi in si je izmeril povišano telesno temperaturo, hkrati pa z rentgenskim slikanjem pljuč dokažemo infiltrat, z laboratorijskimi preiskavami pa določimo levkocitozo, lahko sklepamo na bakterijsko pljučnico.*

Razlikovati je potrebno med pozitivnimi in negativnimi relevantnimi podatki.

*Npr. Pri bolniku, ki je na stalni terapiji s furosemidom in ne jemlje dodatkov kalija, lahko pričakujemo nizko serumsko vrednost kalija. Če je kalij znotraj referenčnega intervala, je to negativni relevantni podatek. Takšen delovni seznam je koristen, da ne spregledamo pomembnih problemov (1,2).*

### **Pridobivanje informacij o zdravilih iz literature**

Pri iskanju informacij je potrebna precejšnja mera kritičnosti. Posegamo po različnih virih:

- Smernice: Če obstajajo slovenske smernice, se ravnamo po njih, sicer gledamo širše (evropske, ameriške...). Pazimo, da so smernice po katerih posegamo, aktualne.
- Podatkovne baze podatkov (kvalitetne baze podatkov o zdravilih so npr. Micromedex, UpToDate, Lexi-Comp).
- Medicinske in farmacevtske revije, ki jih lahko iščemo v velikih podatkovnih zbirkah, kot sta MEDLINE ali PubMed.
- Knjige in priročniki.
- Centralna baza podatkov o zdravilih (1).

### **Prepoznavanje posameznih problemov in njihova ocena**

Vsak problem, ugotovljen na podlagi vseh podatkov, je potrebno oceniti na podlagi naslednjih karakteristik: problem je akuten ali kroničen, stopnja resnosti problema, prisotnost simptomov, ali so simptomi pod nadzorom, ali se bolnik zaradi ugotovljenega problema že zdravi, razvrstitev glede na težo bolezni (1).

Prepoznavanje problemov in njihova ocena obsega:

Pregled klinično pomembnih interakcij zdravilo-zdravilo.

Pregled klinično pomembnih interakcij zdravilo-bolnik in bolezensko stanje bolnika.

Pregled klinično pomembnih interakcij zdravilo-zelišča, prehranska dopolnila.

Pregled klinično pomembnih interakcij zdravilo-hrana.

Pregled klinično pomembnih interakcij zdravilo-alkohol, kajenje.

Pregled vseh indikacij za predpisana zdravila ter obratno – ali imajo vse indikacije bolnika ustrezno terapijo v skladu z aktualnimi smernicami.

Iskanje vzrokov in povezav za pojav neželenih učinkov zdravil (1,2).

### **POSTAVITEV PRIORITET**

Ugotovljene probleme je potrebno razvrstiti po stopnji nujnosti reševanja. Za pacienta najbolj nujni ukrepi morajo biti vedno zapisani na vrhu seznama ukrepov, tisti manj nujni pa na koncu seznama (1).

### **NAČRT NEFARMAKOLOŠKEGA IN FARMAKOLOŠKEGA ZDRAVLJENJA**

#### **Posredovanje podatkov bolniku:**

Klinični farmacevt bolniku posreduje samo nefarmakološke ukrepe ter ukrepe glede pravilne uporabe predpisanih zdravil (npr. pravilen čas jemanja zdravila). Svetuje tudi o zdravilih in prehranskih dopolnilih, ki jih lahko bolnik kupi brez recepta.

Vse ostale predloge, ki so vezani na optimizacijo terapije z zdravili, klinični farmacevt posreduje zdravniku, najbolje v pisni in ustni obliki oziroma glede na dogovor o načinu sodelovanja (1,2).

#### **Posredovanje podatkov zdravniku:**

Načrt zdravljenja mora biti zapisan in povedan kratko in jedrnato.

Nasveti pri pripravi priporočil za novo terapijo ali ukinitve stare:

Določena zdravila je potrebno ukinjati ali uvajati postopoma. V času ukinjanja oziroma uvajanja moramo opozoriti na možne neželene učinke. Vedno napišemo plan uvajanja ali ukinjanja zdravila.

Če je pri bolniku izražen neželeni učinek, je potrebno narediti sistematičen pregled pojavnosti neželenega učinka pri vseh predpisanih zdravilih, hkrati s podatkom, kdaj po uvedbi zdravila se neželeni učinek najpogosteje izrazi. Ta podatek se nato poveže s časom uvedbe posameznega zdravila. Posebej je potrebno biti pozoren na zdravila, ki so povezana z največ neželenimi učinki in povzročajo največ ponovnih hospitalizacij (inzulin, varfarin, digoksin, benzodiazepini, antipsihotiki).

Upoštevati je potrebno pričakovano življenjsko dobo bolnika, še posebej, ko se odločamo o zdravljenju s statini, bifosfonati, holinesteraznimi inhibitorji.

Upoštevati je potrebno, kakšna bo aderenza bolnika (demenca, psihično stanje bolnika, fizično stanje bolnika).

Upoštevati je potrebno strošek zdravljenja.

Farmacevtsko obliko zdravila je potrebno prilagoditi stanju bolnika. Upoštevamo težave pri požiranju, rokovanje z zdravilom (*npr. bolnik s tremorjem si ne bo mogel injicirati s.c. injekcij*).

Napisati je potrebno plan spremljanja bolnikov (*npr. pri bolniku s kronično ledvično okvaro svetujemo pogostejše kontrole ledvične funkcije zaradi prilagajanja odmerkov zdravil; za zdravila z ozkim terapevtskim oknom svetujemo posebno previdnost; če svetujemo uvedbo actilsalicilne kisline pri bolniku z astmo, dodamo navodilo, da je potrebno ob naslednji kontroli bolnika povprašati, ali je prišlo do poslabšanja astme; če pri zdravilu spremljamo plazemske koncentracije učinkovine, vedno načrtujemo tudi naslednjo kontrolo*).

Zdravnika je potrebno seznaniti z vsemi nasveti, ki smo jih že posredovali bolniku.

Če se svetuje več sprememb, je priporočljivo napisati celotno novo shemo spremenjene terapije (1,2).



## ZAKLJUČEK

Farmakoterapijski pregledi pomembno izboljšajo izide zdravljenja ter zmanjšajo pojav neželenih učinkov zdravil. Pogovor kliničnega farmacevta z bolnikom izboljša poznavanje zdravil in njihovo pravilno uporabo. Farmakoterapijske preglede je možno opravljati na vseh mestih, kjer se bolniki zdravijo (zdravstveni domovi, domovi starejših občanov, rehabilitacijski centri, bolnišnice), da lahko razpolagamo s celotnim naborom podatkov o bolniku. Zelo pomemben je kritičen odnos kliničnega farmacevta do svoje usposobljenosti, ter posledično kritična presoja, kako poglobljen farmakoterapijski pregled bo pripravil.

## LITERATURA:

- 1.) Tietze KJ. Clinical Skills for Pharmacist, Edition 3, Elsevier Mosby 2012.
- 2.) Walker R, Whittlesea C. Clinical Pharmacy and Therapeutics, Chapter 1, Clinical pharmacy process. Fifth Edition, 2012.

## INTERAKCIJE MED ZDRAVILI

Janez Toni, mag.farm.

Univerzitetna klinika Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik

kontakt: [janez.toni@klinika-golnik.si](mailto:janez.toni@klinika-golnik.si)

### Uvod

Interakcije med zdravili oziroma med zdravili in prehranskimi dopolnili/hrano imajo lahko pomemben vpliv na učinkovitost ali toksičnost posameznih zdravil. Samo zavedanje, da gre za interakcijo še ne prepreči nastop interakcije niti kliničnih posledic interakcije. Možnost nastopa določene interakcije ne pomeni, da bo tudi klinično pomembna, lahko pa se seveda zgodi, da je klinično pomembna samo pri določenem delu populacije (npr. bolj ogroženih). Kljub temu, da se interakcije lahko redko klinično izrazijo, pa to ne pomeni, da ni potrebna previdnost oziroma vsaj opozorilo zdravniku.

Interakcije so lahko farmakodinamične ali farmakokinetične. Farmakokinetične interakcije lahko potekajo na različnih nivojih, v prispevku se bomo osredotočili na interakcije na nivoju citokromov.

### Ovrednotenje klinične pomembnosti interakcije

Prvi korak pri interpretaciji interakcije je prepoznavanje, da ima bolnik 2 zdravili, ki vstopata v klinično pomembne interakcije. Tu so v pomoč razne tabele in programi, ki prepoznavo interakcij precej olajšajo. Posamezna programska orodja tudi že ovrednotijo klinično pomembnost interakcij, kar pa je lahko izjemno nevarno. Programi namreč ne upoštevajo podatkov o odmerkih, indikacijah, ledvični funkciji..., prav tako ne upoštevajo veljavnih priporočil za obravnavo posamezne indikacije.

Ko ugotovimo, da interakcija obstaja, se moramo vprašati naslednje:

*Kakšne bodo posledice interakcije in kdaj bo do njih prišlo?*

Tu nam pomaga podatek o trajanju terapije oziroma o morebitni spremembi odmerkov induktorja/inhibitorja.

*Ali se bo učinek interakcije še spremenil? Kdaj bo dosegel končni učinek?*

Tu si pomagamo s časovnim potekom interakcij (glej spodaj).

*Kaj bom svetoval zdravniku?*

Zdravnik potrebuje jasen nasvet, kakšne so lahko posledice interakcije, kdaj jih lahko pričakuje in kaj mora spremljati.

Ne smemo pozabiti tudi na to, da bo bolnik v skladu s potekom zdravljenja prenehal jemati zdravila, ki povzročajo interakcije:

*Kaj se bo zgodilo po ukinitvi zdravila, ki povzroča interakcijo, in koliko časa bo preteklo, da bo učinek interakcije izzvenel?*

*Kaj bom svetoval zdravniku?*

### Časovni potek interakcij

Učinek inhibicije CYP nastopi že po prvem odmerku inhibitorja. Pojavi se kmalu po prvem odmerku, čas do nastopa maksimalne inhibicije pa je odvisen od razpolovnega časa inhibitorja in substrata. Od trenutka ko se vzpostavi stacionarno stanje inhibitorja moramo namreč počakati še pet razpolovnih dob substrata, da v plazmi dosežemo novo stacionarno stanje substrata. Krajši kot je razpolovni čas substrata, hitreje se bodo zvišale njegove plazemske koncentracije. Pri učinku in navodilih za obravnavo bolnika moramo upoštevati tako nevarnost predoziranja s substratom kot tudi to, da ima morebitna posledica spremenjenih koncentracij substrata lahko tudi časovni zamik.

Po prenehanju jemanja inhibitorjev je trajanje učinka inhibicije odvisno od razpolovnega časa inhibitorjev in od tega ali gre za ireverzibilno ali reverzibilno inhibicijo. Pri reverzibilni inhibiciji (npr. ketokonazol) bo učinek inhibitorja izzvenel ko bodo upadle plazemske koncentracije inhibitorja, pri ireverzibilni inhibiciji (npr. eritromicin) pa bo učinek trajal, dokler se ne bodo sintetizirali novi encimi (npr. CYP3A4 ima razpolovni čas 90h (razpon 1-6 dni)).

Učinek indukcije CYP nastopi počasneje, saj mora priti do sinteze novih citokromov. Maksimalni učinek indukcije tako nastopi, ko se zaporedno zgodi več stvari:

Dosežene so stabilne plazemske koncentracije induktorja

Dosežene so stabilne koncentracije citokromov/P-Gp

Dosežene so stabilne plazemske koncentracije substrata

Upoštevati moramo morebiten učinek substrata, ki ima časoven zamik

Po prenehanju jemanja induktorja, bo čas učinka induktorja odvisen od:

Razpolovnega časa induktorja

Razpolovnega časa citokromov, ki jih ta inducira

Tako pri inhibiciji kot indukciji moramo upoštevati tudi veliko interindividualno variabilnost.

## Posledice interakcije in nasvet zdravniku

Posledica interakcije bodo spremenjene plazemske koncentracije substrata. Ta podatek bomo tudi največkrat našli v strokovni literaturi (npr. rifampicin zmanjša AUC bisoprolola za 34%). Ti podatki so navadno osnovani na interakciji 2 zdravil na majhni populaciji zdravih prostovoljcev, kar predstavlja omejitve pri interpretaciji interakcije, v katero je vključenih več zdravil. Klinične posledice in njihov pričakovan nastop zaradi npr. zmanjšanja AUC v takšnih študijah navadno niso dostopne.

Pri nekaterih interakcijah, ki sicer pomembno spremenijo plazemske koncentracije učinkovine, so njihove dolgoročne posledice verjetno klinično malo pomembne, veliko pa je tudi ugibanj in izkušenj, saj pravih literaturnih podatkov ni (npr. ali pri bolniku, ki ima med antihipertenzivi tudi bisoprolol in hkrati rifampicin pride do pomembnega zvišanja krvnega tlaka? Verjetno ne, saj ima tudi ostala antihipertenzivna zdravila hkrati pa zvišanje tlaka v za TB bolnike običajnem polletnem obdobju prejetanja rifampicina ne doprinese pomembno k tveganju za srčnožilne dogodke).

Nasvet zdravniku mora biti strukturiran z navedbo klinično pomembnih interakcij, njihovimi posledicami in predlaganimi ukrepi.

Razlikujemo, ali je ukrepanje potrebno takoj (npr. pred prvo aplikacijo vorikonazola ob sočasnem zdravljenju z verapamilom) ali pa se bo učinek razvil postopoma in takojšnje ukrepanje ni potrebno (npr. zmanjšanje koncentracije levotiroksina ob terapiji z rifampicinom).

Predlagan ukrep kot je »spremljanje bolnika« ni na mestu. Potrebna je navedba, kaj se mora spremljati (kaj gre lahko narobe) in kako pogosto.

## Zaključek

Interpretacija interakcij med zdravil je več kot le samo branje vnaprej pripravljenih opozoril, saj moramo morebitne posledice prilagoditi vsakemu posameznemu bolniku glede na indikacije ter ostale lastnosti, ki vplivajo na farmakokinetiko zdravil. Močni inhibitorji in močni induktorji se morajo znajti na listah rizičnih zdravil, kjer mora zdravnik pred prvo aplikacijo zdravila dobiti farmacevtov nasvet o morebitnih interakcijah s preostalo bolnikovo terapijo.

## SVETOVANJE O ZDRAVILIH

asist. Iva Mucalo, MPharm, PG Dip Pharm Pract

asist. Mr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić, MPharm

Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Zagreb

Kontakt: [imucalo@pharma.hr](mailto:imucalo@pharma.hr), [mortner@pharma.hr](mailto:mortner@pharma.hr)

Prispevki so v prilogah na koncu skripte.

## USKLAJEVANJE ZDRAVLJENJA Z ZDRAVILI OB PREHODU BOLNIKOV MED RAZLIČNIMI RAVNMI ZDRAVSTVENE OSKRBE

asist. dr. Lea Knez, mag. farm.

Univerzitetna klinika Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik

kontakt: [lea.knez@klinika-golnik.si](mailto:lea.knez@klinika-golnik.si)

Vzpostavitev dobre in učinkovite komunikacije med različnimi ravnmi zdravstvenega sistema predstavlja velik izziv pri zagotavljanju celostne oskrbe bolnikov (1, 2). Pri prehodu bolnikov med različnimi ravnmi zdravstvenega sistema in med različnimi izvajalci znotraj iste ravni je prenos zdravstvenih podatkov pogosto pomanjkljiv. Med najbolj problematičnimi so podatki o zdravljenju z zdravili, katerim se posvečamo v tem prispevku. Nepopolne in netočne informacije o zdravljenju z zdravili so pogost razlog za napake in neželene dogodke, povezane z zdravljenjem z zdravili. Za zagotavljanje varne in kakovostne zdravstvene oskrbe se moramo prisotnosti in razsežnosti tega problema zavedati vsi zdravstveni delavci in si skupaj prizadevati k izboljšanju sedanje situacije. Doseg teh ciljev neizogibno zahteva zelo dobro sodelovanje med različnimi zdravstvenimi profili v procesu usklajevanja zdravljenja z zdravili.

Kaj je usklajevanje zdravljenja z zdravili?

**Usklajevanje zdravljenja z zdravili** (*ang. medication reconciliation*) je definiran kot tri-stopenjski proces, v okviru katerega najprej

pridobimo popolno in točno informacijo o tem, kako in katera zdravila je bolnik jemal, t.j. informacije o bolnikovi **zgodovini zdravljenja z zdravili** (*ang. drug history*), nato

pridobljene informacije primerjamo z zdravili, predpisanimi v bolnišnici, in ugotovimo razlike v predpisu, t.j. **neskladja v terapiji** (*ang. discrepancies*), in v tretji stopnji

skupaj z odgovornim zdravnikom ugotovimo, ali so zaznane spremembe v terapiji bile storjene na podlagi strokovne odločitve, t.j. **namerna neskladja** (*ang. intentional discrepancies*), ali je bila terapija spremenjena zaradi nepopolnih podatkov o bolnikovi zgodovini zdravljenja z zdravili, t.j. **nenamerna neskladja** (*ang. unintentional discrepancies*). Vsa namerna neskladja ustrezno dokumentiramo: v zdravstveni dokumentaciji zapišemo, zakaj je bila terapija spremenjena, tako da je to razumljivo tudi za vse zdravstvene delavce, ki bodo bolnika obravnavali v prihodnje. Vsa nenamerna neskladja predstavljajo napake v zdravljenju z zdravili (*ang. medication errors*). Ker lahko ti vodijo do neželenih dogodkov, povezanih z zdravljenjem z zdravili (*ang. adverse drug events*) in ogrozijo bolnikovo zdravje, le-te, skupaj z zdravnikom, popravimo (3).

Iz tega opisa je razviden glavni namen usklajevanja zdravljenja z zdravili, ki je zagotoviti, da vse spremembe v terapiji temeljijo na namerni odločitvi odgovornega zdravnika in da je namernost te odločitve razvidna iz bolnikove zdravstvene dokumentacije. Iz opisa usklajevanja zdravljenja

z zdravili je jasno, da je celoten proces časovno in logistično zelo zahteven in neuresničljiv brez dobrega sodelovanja med vsemi vpletenimi.

Ali je usklajevanje zdravljenja z zdravili potrebno v bolnišničnem okolju?

Zelo pogost je odgovor, da je usklajevanje zdravljenja z zdravili nepotrebno, saj so podatki o bolnikovi zgodovini zdravljenja z zdravili zadovoljivo zapisani v anamnezi in navodila o nadaljevanju zdravljenja z zdravili po odpustu ustrezno podana v odpustnem pismu. Na Golniku smo veljavnost tega odgovora preverili v presečni študiji, v katero smo vključili 108 naključno izbranih internističnih bolnikov (4, 5).

V okviru te študije je zgodovino zdravljenja z zdravili pridobil farmacevt, in sicer v pogovoru z bolnikom in s pregledom različnih virov informacij: bolnikovega seznama zdravil, bolnikovih zdravil, zapisa izdanih zdravil na Kartici zdravstvenega zavarovanja, zdravstvene dokumentacije, itd. (4). Pri vključenih bolnikih smo preverili popolnost in točnost podatkov o bolnikovem zdravljenju z zdravili, zapisanih v anamnezi, ter število in klinični pomen nenamernih neskladij v terapiji, predpisani v bolnišnici, in tisti, predpisani v odpustnici (4, 5). Pri tej primerjavi smo kot osnovo vzeli zgodovino zdravljenja z zdravili, pridobljeno s strani farmacevta.

Rezultati študije so pokazali na nujnost vpeljave usklajevanja zdravljenja z zdravili v rutinsko klinično prakso (Slika 1; 4, 5).

Podatki o zgodovini zdravljenja z zdravili, zapisani v **anamnezi** so bili **nepopolni** (npr. zdravilo ni bilo zavedeno) ali **netočni** (npr. zaveden je bil napačen odmerek) pri **79 %** zdravil. Večina teh neskladij se je ohranila tekom bolnišničnega zdravljenja (76 %) in ob odpustu bolnika (70 %).

V času **hospitalizacije** je bilo zdravljenje z zdravili spremenjeno pri 74 % zdravil, vendar je v kontekstu bolnišničnega zdravljenja le manjšina (8 %) teh predstavljala napako v zdravljenju z zdravili. Polovica teh napak (52 %) je bila ocenjena kot klinično pomembnih, pri približno **petini bolnikov** (19 %) je bila prisotna **klinično pomembna napaka**.

Terapija **ob odpustu** je bila spremenjena pri 76 % predpisanih zdravil, več kot polovica katerih (65 %) je predstavljalo napako v zdravljenju z zdravili. Več kot polovico teh napak (58 %) je strokovni panel v zdravnikov in farmacevtov ocenil kot klinično pomembnih in pri **več kot 70 % bolnikov** smo zabeležili **vsaj eno klinično pomembno napako**. Pri enem bolniku smo zabeležili 11 klinično pomembnih napak.

Rezultati raziskave kažejo, da v rutinski praksi ne zagotavljamo neprekinjenega zdravljenja z zdravili (4, 5). Čeprav je naša raziskava potekala samo v eni instituciji, opisano stanje ni značilno le za našo bolnišnico: naši rezultati sovpadajo s podatki iz objavljenih študij in omogočajo posplošitev potrebe po vpeljavi usklajevanja zdravljenja z zdravili v zdravstveno obravnavo v širšem slovenskem prostoru (1 – 5).

Iz izvedenih raziskav smo prišli še do nekaj zaključkov, ki se nam zdijo še posebej pomembni za vse zdravstvene delavce na različnih nivojih zdravstvenega varstva:

Pri pridobivanju bolnikove zgodovine zdravljenja z zdravili se ne moremo zanesti le na podatke v zdravstveni dokumentaciji, ampak je potrebno vse informacije preveriti pri bolniku (4). V naši raziskavi smo ugotovili, da bolniki niso jemali približno desetino zdravil, zapisanih v anamnezi. Presenetljivo je, da med temi zdravili niso prednjačila zdravila, za katera je značilna slaba zavzetost za zdravljenje (npr. antihipertenzivi), temveč zdravila kot omeprazol, morfin, furosemid, acetilsalicilna kislina (v odmerku 100 mg).

Informacije o bolnikovi zgodovini zdravljenja z zdravili, ki jih pridobimo ob sprejemu bolnika v bolnišnici, so pogosto nepopolne in netočne (4, 5). Relativno veliko število teh napak ne razrešimo v času bolnišničnega zdravljenja in jih prenesemo v predpis zdravil v odpustnici. Na to ne smemo pozabiti pri tolmačenju priporočil za nadaljevanje zdravljenja z zdravili v odpustnici (seveda je to relevantno le pri zdravilih, pri katerih pride do spremembe predpisa in razlog za to spremembo ni razviden iz dokumentacije).

Pri interpretaciji rezultatov predstavljene študije ne smemo pozabiti, da nenamerna neskladja v navodilu za jemanje zdravil v odpustnici predstavljajo večje tveganje za razvoj neželenih dogodkov kot nenamerna neskladja v predpisu zdravil v bolnišnici (5). V bolnišnični oskrbi se bolnikovo stanje skrbno spremlja in tako lahko hitro prepoznamo neželene dogodke in omejimo njihovo škodo za bolnikovo zdravljenje (npr. prilagoditev antihipertenzivne terapije ob nizkem arterijskem krvnem tlaku). Za razliko od tega je po odpustu bolnik v nenadzorovanem okolju in bo verjetno manj uspešen pri prepoznavi neželenih dogodkov zdravljenja z zdravili in ustreznem ukrepanju ob njihovem pojavu. Tudi stik z zdravstvenimi delavci, ki lahko prepoznajo nenamerna neskladja v zdravljenju z zdravili in jih odpravijo, je omejen na obisk lekarn in izbranega zdravnika. Čeprav bolniki lekarno obiščejo običajno že na dan odpusta, mu farmacevti v zunanjih lekarnah zaradi slabe dostopnosti do bolnikovih podatkov in težke dosegljivosti (bolnišničnih) zdravnikov v običajno popoldanskem času ne morejo pomagati v zadostni meri (6). Izbranega zdravnika pa bolniki obiščejo različno hitro, tudi v najboljšem primeru bo od odpusta minilo vsaj nekaj dni.



Ali je usklajevanje zdravljenja z zdravili potrebno na primarnem nivoju?

Odgovor na to vprašanje smo poiskali tako, da smo pri istih bolnikih pogledali, kako se spremeni predpis zdravil pri prvem obisku izbranega zdravnika. V ta namen smo izbrane zdravnike vprašali, katera zdravila so predpisali ob prvem obisku bolnika po njegovem odpustu iz bolnišnice (7). Zanimalo nas je predvsem, kako so upoštevali priporočilo bolnišničnega zdravnika pri zdravilih, pri katerih smo prepoznali neskladja v odpustni terapiji.

V študiji so sodelovali izbrani zdravniki 88 od zajetih 108 bolnikov (7). Ob odpustu teh bolnikov je bila terapija pogosto spremenjena in **izbrani zdravnik je sledil tem priporočilom v veliki večini primerov (69 %)**. V primerih, pri katerih izbrani zdravniki niso sledili priporočilom v odpustnici, so se v tretjini primerov odločili za ukinitvev zdravila (32 %), v tretjini pa za ponovno uvedbo zdravila, ki je bilo ukinjeno v času bolnišničnega zdravljenja (31 %). Kot razlog za spremembo so zdravniki v 39 % primerih navedli, da ocena učinkovitosti zdravljenja zahteva spremembo v terapiji, v petini primerov se bolniki niso strinjali z zdravljenjem, predlaganim v odpustnici, v 8 % primerov se izbrani zdravnik ni strinjal s predlaganim zdravljenjem, v dodatnih 8 % so navedli, da je bila predlagana terapija v preteklosti neuspešna.

Izbrani zdravniki so sledili priporočilom o zdravljenju z zdravili v odpustnici ne glede na to, ali je bil iz odpustnice razviden razlog za spremembo v terapiji ali ne (Hi-kvadrat,  $p = 0,962$ ; 7). To pomeni, da so **izbrani zdravniki podobno sledili navodilu v odpustnici ne glede na to, ali je šlo za namerno spremembo v terapiji ali napako**. Ti rezultati nakazujejo na to, da tudi med obiskom pri izbranem zdravniku nismo uspešni pri prepoznavi nenamernih sprememb v terapiji, ki verjetno izvirajo iz pomanjkljivih začetnih informacij o bolnikovem predhodnem zdravljenju z zdravili.

**Ne glede na to, kako interpretiramo rezultate opisanih študij, se ne moremo izogniti spoznanju, da očitno velikokrat, nehote in nezavedno, spreminjamo bolnikovo zdravljenje z zdravili.**

In zdaj ko vemo, da je vpeljava procesov usklajevanja zdravljenja z zdravili nujna, kako naj nadaljujemo?

Rezultati opisanih študij velijo vpeljavo procesov usklajevanja zdravljenja z zdravili. To je večji izziv od pričakovanega, zato so pri soočanju s tem izzivom lahko v pomoč naše izkušnje.

**Na Univerzitetni kliniki Golnik smo proces usklajevanja zdravljenja z zdravili vpeljali najprej v okviru pilotnega projekta na manjšem številu bolnikov na petih različnih oddelkih.** Projekt je potekal v obdobju treh mesecev in v tem času smo pri vključenih bolnikih farmacevti i) pridobili informacije o bolnikovi zgodovini zdravljenja z zdravili, ii) skupaj z odgovornim zdravnikom razrešili nenamerna neskladja v terapiji, predpisani v bolnišnici, in iii) v priporočilu za nadaljevanje zdravljenja z zdravili v odpustnici ter iv) bolniku podali pisna in ustna navodila o jemanju zdravil po odpustu iz bolnišnice. S pilotnim projektom smo bili vsi zelo zadovoljni, tako vključeni bolniki kot zdravniki in farmacevti, sama izpeljava projekta pa je bila logistično še bolj zahtevna kakor časovno. Svojevrsten izziv je predstavljala koordinacija vseh

aktivnosti ob odpustu bolnika, kjer sta zdravnik in farmacevt morala skupaj pregledati odpustno terapijo, razrešiti morebitna neskladja, zapisati namernost neskladij v odpustnici, farmacevt pa je nato še z bolnikom pregledal navodilo o jemanju zdravil ob odpustu iz bolnišnice.

Pred uvedbo nove storitve v rutinsko klinično prakso smo želeli pridobiti tudi objektivne podatke o njeni koristi. Zato smo v **randomizirani klinični študiji preučili vpliv storitve usklajevanja zdravljenja z zdravili na število napak zdravljenja z zdravili in pojavom neželenih dogodkov** kot posledici le-teh (8, 9). Ker je bil obseg storitev, izvajanih v okviru pilotnega projekta, prevelik, smo v študijo vključili samo usklajevanje zdravljenja z zdravili ob sprejemu v bolnišnico. V študijo smo vključili 120 naključno izbranih internističnih bolnikov, ki smo jih randomizirali v študijsko skupino, ki je bila deležna storitve usklajevanja zdravljenja z zdravili, in v kontrolno skupino, ki je bila deležna standardne obravnave. Storitve usklajevanja zdravljenja z zdravili je med drugim in četrtem dnevom hospitalizacije izvedel farmacevt in podatke o bolnikovi zgodovini zdravljenja z zdravili, prepoznana neskladja in predlagane ukrepe posredoval odgovornemu zdravniku v pisnem izvidu. Zaradi racionalizacije dela sta zdravnik in farmacevt le redko skupaj pregledala izvid in farmacevt ni rutinsko preverjal, v kolikšni meri je zdravnik uskladal predpisano terapijo. Po odpustu bolnika smo raziskovalci določili število neskladij v terapiji, predpisani pred (na drugi dan hospitalizacije) in po izvedbi storitve (na četrti dan hospitalizacije). Namernost neskladij in pojav neželenih dogodkov zdravljenja z zdravili v času celotne hospitalizacije sta retrospektivno ocenila neodvisna zdravnik in farmacevt s pregledom celotne bolnikove dokumentacije.

Pri obeh skupinah bolnikov smo ugotovili čez 60 % neskladij v terapiji, predpisani na drugi dan hospitalizacije, izmed katerih je 30 % predstavljalo napako v zdravljenju z zdravili (8, 9). **Delež neskladij (65 %) in napak (25 %) na četrti dan hospitalizacije se ni pomembno zmanjšal niti razlikoval** med skupinama. V obeh skupinah smo zaznali podoben delež neželenih dogodkov zdravljenja z zdravili: **okoli 20 % prepoznanih napak se je izrazilo kot neželeni dogodek, ki je zahtevalčasno aktivno zdravljenje**. Med najpogostejšimi neželenimi dogodki so bili neurejena bolečina kot posledica opustitve analgetične terapije, neurejen krvni tlak in krvni sladkor kot posledica opustitve ali predpisa napačnega odmerka zdravil, pojav odtegnitvenega sindroma ob nenadni ukinitvi benzodiazepinov, itd.

Podatki te študije so ponovno pokazali, da pomanjkljive informacije o zdravljenju z zdravili lahko povzročijo škodo pri bolniku: pri vključenih 120 bolnikih smo zabeležili 51 neželenih dogodkov zdravljenja z zdravili, izmed katerih bi vse lahko preprečili (8, 9). Poudariti moramo, da je dejansko število neželenih dogodkov verjetno večje, saj zaradi načrta študije nismo mogli zajeti tistih neželenih dogodkov, ki se razvijejo šele po daljšem času. Nad ključnim izidom naše študije ne moremo biti zadovoljni: vpeljava storitve usklajevanja zdravljenja z zdravili v študijskem okviru ni zmanjšala niti števila napak niti neželenih dogodkov: kljub temu, da smo za bolnike študijske skupine neskladja v terapiji uspešno identificirali, nismo bili uspešni pri izvedbi dejanskega usklajevanja, to je pri njihovi odpravi. Nekoliko ironično je glavno sporočilo raziskave, saj smo v raziskovanju koristi storitve za odpravo neskladij v zdravljenju z zdravili kot posledice slabe komunikacije bili **neuspešni, ker nismo poskrbeli za dovolj dobro komunikacijo med sodelujočimi farmacevti in zdravniki**.

Danes izvajamo usklajevanje zdravljenja z zdravili po presoji kliničnega farmacevta ali na zahtevo zdravnika. Sistemske rešitve še nimamo. Verjetno bi najhujše napake preprečili že z dodatkom besedila **»V bolnišnici smo vam ukinili naslednja zdravila: ... Teh zdravil ne jemljite niti po odpustu.«** v odpustno pismo.

#### Sklep

Slaba komunikacija ob prehodu bolnika med različnimi ravni zdravstvene oskrbe je pogost razlog za napake in neželene dogodke, povezane z zdravljenjem z zdravili. Z usklajevanjem zdravljenja z zdravili lahko pravočasno odkrijemo in preprečimo tovrstne napake. **Vpeljava procesa usklajevanja zdravljenja z zdravili v klinično prakso je zahtevna naloga: samo izvajanje storitve ni dovolj za zmanjševanje napak pri zdravljenju z zdravili, temveč je za doseg tega cilja nujen predpogoj zavedanje resnosti problema s strani vseh zdravstvenih delavcev, vpletenih v zdravljenje bolnika, in njihovo zavzeto sodelovanje v procesu usklajevanja zdravljenja z zdravili.** Obogateni z izkušnjami iz zaključenih raziskav bomo na Univerzitetni kliniki Golnik nadaljevali v našem prizadevanju po uspešni vpeljavi procesov usklajevanja zdravljenja z zdravili v rutinsko klinično prakso. Prepričani smo, da bomo pri tem okrepili naše sodelovanje z zdravniki družinske medicine in farmacevti v zunanjih lekarnah.

#### Literatura

Tam VC, Knowles SR, Cornish PL, et al. Frequency, type and clinical importance of medication history errors at admission to hospital: a systematic review. JAMC 2005; 173:510-5.

Schnipper JL, Kirwin JL, Cotungo MC, et al. Role of pharmacist counselling in preventing adverse drug events after hospitalization. Arch Intern Med 2006; 166:565-71.

Jančar P, Knez L, Mrhar A. Usklajevanje zdravljenja z zdravili pri prehodu bolnikov med različnimi ravni zdravstvene oskrbe. Farm Vestn 2012; 63:133-6.

Režonja R, Knez L, Šuškovič S, et al. Comprehensive medication history: the need for implementation of medication reconciliation processes. Zdrav Var 2010; 49:202-10.

Knez L, Šuškovič S, Režonja R, et al. The need for medication reconciliation: a cross-sectional observational study in adult patients. Respir Med 2011; 105:S60-6.

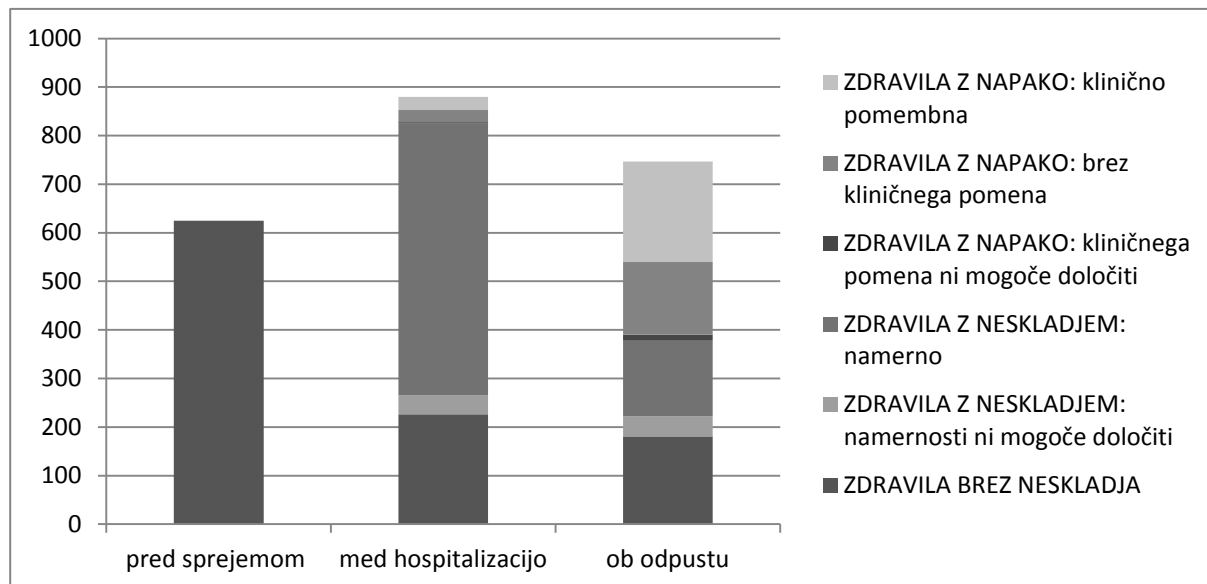
Pavšar H. Usklajevanje zdravljenja z zdravili v Lekarnah Maribor. Farm Vestn 2012; 63:137-9.

Mihovec K. Vrednotenje brezšivne oskrbe z zdravili pri bolnikih, odpuščenih iz Bolnišnice Golnik. Diplomaska naloga. Ljubljana, 2011.

Primožič A. Primerjava izidov zdravljenja z zdravili pri bolnikih s farmacevtsko anamnezo in brez nje. Diplomaska naloga. Ljubljana, 2011.

Knez L, Šuškovič S, Primožič A, et al. Neželeni dogodki zdravljenja z zdravili – randomizirana klinična študija vpliva storitve usklajevanja zdravljenja z zdravili ob sprejemu v bolnišnico. 53.

Tavčarjevi dnevi 2011. Zbornik prispevkov. V Ljubljani: Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino, 2011, str. 407-408.



Slika 1: Neskladja in napake v zdravljenju z zdravili prikazane v različnih fazah bolnikovega zdravljenja v bolnišnici (5)

## SPONZORJI

Sponzorji enodnevnega simpozija Klinična farmacija v sklopu 11. Golniškega simpozija 2013:

Astra Zeneca

Kemofarmacija

Krka

Roche

Salus

Sanofi

PRILOGE

MEDICATION-RELATED CONSULTATION FRAMEWORK (MRCF)

MEDICATION-RELATED CONSULTATION FRAMEWORK (MRCF - Summative)

PHARMACIST BRIEF: SCENARIO WARFARIN

ZGODOVINA ZDRAVLJENJA Z ZDRAVILI in USKLAJEVANJE ZDRAVLJENJA Z  
ZDRAVILI