Farm Vestn 2011; 62: 223-274
UDK 615 CODEN FMVTA, SLO ISSN 0014-8229

Farmacevtski vestnik 5

Š T 5 · D E C E M B E R 2 0 1 1 · L E T N I K 6 2

STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE · PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA

FD

FARMACEVTIKA - DENTAL

Oskrbujemo lekarne, bolnišnice, zdravstvene domove in veterinarske ustanove po Sloveniji z zdravili, zdravstvenim materialom in dentalnimi izdelki

FARMADENT

FARMADENT d.o.o.
Minařikova ulica 6, 2000 Maribor

Telefon: +386 2 450 28 11
Fax: +386 2 462 20 52
E-mail: info@farmadent.si

Farmacevtski vestnik

STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE • PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA

Š T . 5 • D E C E M B E R 2 0 1 1 • L E T N I K 6 2

Odgovorni urednik
Borut Štrukelj

Častni glavni urednik
Aleš Krbavčič

Glavna urednica
Petra Slanc Može

Uredniški odbor
Janja Marc
Lucija Peterlin Mašič
Alenka Rutar Pariš
Andrijana Tivadar
Jurij Trontelj
Matjaž Tuš

Izdajateljski svet
Mira Abazovič
Mitja Kos
Polonca Fiala
Katja Razinger
Sonja Rupret
Tanja Šegula
Anamarija Zega

Naslov uredništva / Adress of the Editorial Office:
Slovensko farmacevtsko društvo,
Dunajska 184a, 1000 Ljubljana, Telefon (01) 569 26 01
Transakcijski račun pri Novi LB d.d. Ljubljana:
02010-0016686585.
Izhaja šestkrat letno.
Letna naročnina je 70 EUR.
Za tuje naročnike 100 US$.
Tiska: COLLEGIUM GRAPHICUM
Naklada: 3.400 izvodov
Farmacevtski vestnik (Pharmaceutical Journal of Slovenia) is published 6 times a year by the Slovenian Pharmaceutical Society, Subscription rate in inland 70 EUR other countries US$ 100.
Farmacevtski vestnik is regulary abstracted in: BIOLOGICAL ABSTRACTS, CHEMICAL ABSTRACTS, PHARMACEUTICAL ABSTRACTS, MEDICAL & AROMATIC PLANTS ABSTRACTS AND INBASE / Excerpta Medica
Letnik 2011 sofinancira Javna agencija za knjigo Republike Slovenije.

UVODNIK

Pred vami je zadnja številka Farmacevtskega vestnika v letu 2011. Leto, ki se izteka, je bilo pestro z vidika pomena in položaja farmacije v Sloveniji. Kljub vsesplošni recesiji in primerih zategovanja pasu, izkazuje svetovna farmacija pozitiven trend rasti novih zdravil oziroma zdravil za nova indikacijska področja. Tako v letu 2011 vstopamo v novo področje celičnih zdravil-cepiv, na tržišču je vedno več bioloških zdravil druge generacije in bioloških podobnih zdravil, prav tako so v vzponu sintezna tarčna zdravila. Z vidika stroke torej pozitivno. A prvič od obstoja napredne farmacije in medicine prihajamo v obdobje, ko si tudi najbolj razvite države vseh novih zdravil, ki so na razpolago, ne bodo mogle ekonomsko privoščiti. Državne zdravstvene blagajne naraščajočih stroškov pač ne vzdržijo. Seveda stroški za zdravila niso glavnina obremenitev, čeprav bi jih radi nekateri, odgovorni za javne zdravstvene finance, prikazali kot glavne krivce za prazno zdravstveno blagajno. Rešitev, kako do sredstev za inovativna zdravila, je večplastna, od prerazporejanja, participacije za zdravilo, do povečevanja osveščenosti prebivalstva v smer preventive. Torej lahko farmacevti tudi na tem področju strokovno pomagamo, saj znamo. A le, če nas bodo odgovorni poslušali. In ravno v tem nismo dovolj glasni, dovolj vidni in aktivni. Še vedno nas obravnavajo kot marginalen, a dobro vpeljan, neproblematičen del javnega in zasebnega zdravstva, katerega naloga je pridno delo in izvrševanje velikokrat slabih odločitev pristojnih organov. Brez prigovarjanja, če pa nastopi težava, jo bodo pa farmacevti tako ali drugače znali rešiti! V valu nezadovoljstva so trenutno aktualne študentske demonstracije s skupnim geslom: »Čas je za spremembe«. Tudi v slovenski farmaciji je čas za spremembe! Mogoče v naslednjem letu?

In kaj ponuja tekoča številka FV? Poleg preglednega članka o računalniški dinamiki tekočin v farmacevtski industriji je tudi v tej številki, zaradi aktualnosti področja o samozdravljenju, prispevek o samozdravljenju z zdravili naravnega izvora. V pričujoči številki Farmacevtskega vestnika se nahajajo tudi prispevki, ki so nastali na osnovi predavanj na 1. Simpoziju Sekcije kliničnih farmacevtov SFD aprila 2011 z naslovom: »Monitoriranje zdravljenja z zdravili«. Prispevki prikazujejo mesto in vlogo kliničnih farmacevtov v procesu zdravljenja bolnikov v enotah za intenzivno nego, bolnikov, ki potrebujejo antikoagulantno oz. antibiotično terapijo ter onkoloških bolnikov, ki potrebujejo sistemsko zdravljenje. V ospredju aktivnosti kliničnih farmacevtov so bolniki z diagnosticirano boleznijo, za katere je potrebno zagotoviti pravilno uporabo zdravil, t.j. zagotoviti ustrezen odmerek, odmerni interval in način aplikacije glede na farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti zdravil z namenom, da se doseže optimalni klinični izid ob zagotovljeni varnosti in najmanjših možnih stroških.

Gostujoči urednik:
prof.dr. Aleš Mrhar

Odgovorni urednik:
prof.dr. Borut Štrukelj

Vsebina

Pregledni znanstveni članki – Review scientific articles

Rok Šibanc
Računalniška dinamika tekočin v farmacevtski industriji
Computational fluid dynamics in pharmaceutical industry **225**

Damjan Janeš
Samozdravljenje z zdravili naravnega izvora
Self-medication with herbal medicinal products **233**

PRILOGA

Razširjeni povzetki predavanj 1. simpozija Sekcije kliničnih farmacevtov Monitoriranje zdravljenja z zdravili

Polonca Drofenik
Bolnik z akutno okvaro ledvic in bolnik s kronično ledvično boleznijo **240**

Aleš Mrhar, Martina Sabotin, Katja Trobec
Prilagajanje odmerjanja zdravil glede na oceno ledvične funkcije **242**

Maksimiljan Gorenjak
Laboratorijska medicina in interpretacija rezultatov **243**

Dragica Plevčak, Radislava Franko
Oskrba kritično bolnega otroka s popolno parenteralno prehrano v enoti za intenzivno terapijo **245**

Irina Tegelj
Oskrba otroka z zdravili pri septičnem šoku v enoti za intenzivno terapijo **247**

Brigita Mavsar- Najdenov
Bolnik v enoti intenzivne terapije **249**

Erika Oblak
Učinkovito in varno uvajanje varfarina **251**

Alenka Premuš Marušič
Antibiotična terapija pri hospitaliziranih bolnikih – pogled kliničnega farmacevta **253**

Monika Sonc
Informatizacija zdravljenja bolnikov s protitumornimi zdravili **255**

Lea Knez
Vloga farmacevta pri zagotavljanju varnosti onkoloških bolnikov med sistemskim zdravljenjem raka **259**

Razpis za podelitev društvenih priznanj v letu 2012 **258**

Novice iz sveta farmacije **261**

Društvene novice

Poročilo o izvedbi konference - 4th BBBB International Conference on Pharmaceutical Sciences **262**

Jesenski izlet članov sekcije seniorjev v Krko v Novem mestu **266**

Poročilo z generalne skupščine evropskega združenja bolnišničnih farmacevtov - EAHP **267**

Izjava o bolnikovi varnosti **268**

Izjava o specializaciji bolnišnične farmacije **268**

Čestitka **270**

Letno kazalo **271**

Računalniška dinamika tekočin v farmacevtski industriji

Computational fluid dynamics in pharmaceutical industry

Rok Šibanc, Rok Dreu

Povzetek: Računalniška dinamika tekočin (RDT) je numerično simulacijsko orodje, s katerim proučujemo različne probleme, ki obsegajo tok tekočin, prenos toplote in mase ter kemijske reakcije. Z modeliranjem z RDT lahko optimiramo različne procesne spremenljivke, izboljšamo naše razumevanje procesa in dobimo informacije o sistemu, ki ga ne moremo oziroma ga zelo težko izmerimo.

Ključne besede: *Računalniška dinamika tekočin, RDT*

Abstract: Computational fluid dynamics (CFD) uses numerical methods and physical models to solve and analyze different problems that involve fluid flow, heat transfer, mass transfer and chemical reaction. CFD modeling is used to optimize different process parameters, increase understanding of the process and get information about different process values that otherwise could not be measured or are hard to measure.

Keywords: *Computational fluid dynamics, CFD*

1 Uvod

Z naraščanjem računske moči so vedno bolj natančne in uporabne računalniške simulacije, ki jih izvajamo v najrazličnejših panogah, med drugim tudi v farmaciji. Rast računske moči lepo opisuje *Moorov zakon*, ki pravi, da se računska moč oziroma število tranzistorjev na čipu podvoji vsakih osemnajst mesecev. To potrjuje tudi statistika superračunalnikov na svetu, ki jo vodi organizacija top500 (1, 2).

Med pogostimi računalniškimi simulacijami se pojavlja računalniška dinamika tekočin (RDT), s katero v večini primerov proučujemo tok tekočin. Uporablja se za analizo in reševanje različnih problemov v zvezi s tokom tekočine na področjih aerodinamike, hidrodinamike, elektronike, kemijskih procesov, okoljevarstva, prehrambene industrije, farmacije ter mnogih drugih (3). Mnogo objavljenih raziskav z RDT je narejenih na področju prehrambene industrije, ki velikokrat uporabljaja enake procese in opremo, kot se uporablja v farmacevtski industriji. Zaradi tega je mnogo zakonitosti in modelov, ki veljajo za RDT simulacije prehrambenih procesov, možno uporabiti tudi v simulacijah v farmaciji (4). RDT orodja uporabljajo tudi že raziskovalci, zaposleni v največjih farmacevtskih podjetjih (5). V zadnjih letih postaja uporaba RDT simulacij na področju farmacije vedno bolj pogosta, vendar je do sedaj mogoče zaslediti le en pregledni članek, ki obravnava med drugimi simulacijami tudi RDT v farmaciji (6).

2 Računalniška dinamika tekočin

2.1 Zgodovina

Že v davni zgodovini so se ljudje zanimali za tok različnih tekočin: spremljali so tok vode v rekah, opazovali vetrove in vreme v atmosferi ter se ukvarjali s tokom krvi v našem telesu. V antičnem času so se stari Grki sprva ukvarjali s tekočinami bolj iz filozofskega vidika, katerega rezultat je znan kot *Heraklitov izrek* »Vse teče«. Približno 200 let kasneje, so stari Grki začeli tekočine in njihove lastnosti proučevati na bolj znanstven način. Arhimed je med drugim zaslužen za začetek statične mehanike in hidrostatike ter za določevanje gostote oziroma volumna s pomočjo tekočin. Stari Rimljani so to znanost razvijali naprej in ustvarili akvedukte, kanale, pristanišča in kopališča. Šele v srednjem veku je z razvojem mehanike tekočin nadaljeval Leonardo da Vinci, ki je natančno opisal pojave, kot so vodne površine, gibanje vode, vodni valovi, vrtinci, interferenco valov ter mnoge druge. Da Vinciju je sledil Newton, ki je želel na kvantitativen način opisati tok tekočin z osnovnimi fizikalnimi enačbami. Opisal ga je s t.i. drugim *Newtonovim zakonom*. Koncept *Newtonske viskoznosti* ter princip recipročnosti pravi, da je sila tekočine, ki deluje na mirujoč objekt enaka spremembi gibalne količine te tekočine. V osemnajstem in devetnajstem stoletju sta k razumevanju dinamike tekočin pomembno prispevala Daniel Bernoulii in Leonhard Euler. Euler je predlagal več enačb, ki opisujejo ohranitev gibalne količine za neviskozno tekočino ter enačbo, ki opisuje ohranitev mase. Velik doprinos k znanosti tekočin sta imela tudi Claude Louis Marie Henry Navier in George Gabriel Stokes, ki sta v Eulerjeve enačbe dodala še vpliv viskoznega transporta, in s tem, pred približno 200 leti, razvila *Navier-Stokesovo enačbo.* Ta enačba je osnova vsej računalniški dinamiki tekočin. Za opis realnih sistemov so enačbe težko rešljive in so zaradi tega postale uporabne šele s prihodom modernih računalnikov v letih med 1960 in 1970 (7).

Prvi poskus numeričnega reševanja *Navier-Stokesove enačbe* je povezan z Luis Fry Richardsonom, okoli leta 1910. Richardson je svojimi

Rok Šibanc, mag.farm., Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana
Dr. Rok Dreu, mag.farm., Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

izračuni želel napovedati obnašanje vremena, vendar pa se le-ti zaradi nenatačnosti niso izkazali kot uporabni. Poleg tega pa so izračuni trajali zelo dolgo, saj so bili narejeni brez pomoči računalnikov. Prve uspešne izračune počasnega toka okoli cilindra je objavil A. Thom, leta 1933. Zanimiv je tudi podatek, da je japonski znanstvenik Kawaguti za podoben izračun, leta 1953, potreboval 18 mesecev, pri čemer je s pomočjo mehanskega kalkulatorja računal 20 ur na teden. Velik napredek pri razvoju sodobne RDT je po letu 1960 naredil teoretičen oddelek NASE, v Los Alamosu (na primer s pogosto uporabljenim k-epsilon modelom za turbulenco). Nadaljnji razvoj RDT- kod je intenzivno potekal na Imperial Collegu v Londonu, kjer so razvili algoritem SIMPLE, ki se uporablja v sodobnih RDT-kodah. Pomemben mejnik v RDT, pa je objava knjige Suhas V. Patankar »*Numerical Heat Transfer and Fluid Flow*«, leta 1980. V zgodnjih osemdesetih prejšnjega stoletja, so prišle na trg različne komercialne RDT-kode, njen prvi uporabnik je postala letalska industrija, kasneje pa še avtomobilska industrija in druge (7).

2.2 Kaj je računalniška dinamika tekočin

Za vsako gibanje tekočin veljajo trije osnovni fizikalni zakoni: zakon o ohranitvi mase, drugi *Newtonov zakon* ter prvi zakon termodinamike (zakon o ohranitvi energije). Vse omenjene zakone lahko zapišemo v obliki matematičnih enačb. Pogosto le-te, v primeru tokov tekočin, zapišemo v obliki diferencialnih enačb. Računalniška dinamika tekočin je numerično reševanje teh diferencialnih enabč, pri čemer dobimo, kot rezultat, numerično opis toka tekočine po izbranem prostoru in času. Obstajajo tudi drugačni pristopi RDT, vendar je ta najbolj pogost, vsem pa je skupno, da številčno rešujemo in vrednotimo tok tekočine. Zaradi obsežnosti računov v RDT, je metoda postala uporabna šele z modernimi digitalnimi računalniki. RDT navadno obsega tisoče oziroma milijone izračunov, ki bi brez računalniške pomoči bili praktično nemogoči. Natančnost in napredek RDT je tako tesno pogojen z razvojem nove računalniške opreme, predvsem hrambo podatkov, velikostjo delovnega spomina in računsko močjo procesorjev. Zaradi tega se mnogo RDT študij izvaja na superračunalnikih (8). V Sloveniji je primer takšnega superačunalnika s 1024 procesorji HPCC – LSC Adria, v lasti Turboinštituta (hidro inštitut) (9).

Tri osnovne diferencialne enačbe v računalniški dinamiki tekočin so naslednje:

1. kontinuitetna enačba

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho \vec{v}) = 0$$

kjer je ρ gostota tekočine in $\vec{v}$ hitrost tekočine.

Enačba izhaja iz zakona o ohranitvi mase in pravi, da je sprememba mase v določenem volumnu na časovno enoto enaka masnemu toku skozi površino tega volumna (8, 10).

2. enačba o ohranitvi gibalne količine (*Navier-Stokesova enačba*)

$$\frac{\partial}{\partial t}(\rho \vec{v}) + \nabla \cdot (\rho \vec{v} \vec{v}) = -\nabla p + \nabla \cdot (\bar{\bar{\tau}}) + \rho \vec{g} + \vec{F}$$

kjer je p statični tlak, $\vec{g}$ gravitacijska sila in $\vec{F}$ ostale sile, kot so na primer sile v poroznih območjih. Napetostni tenzor $\bar{\bar{\tau}}$ je definiran kot:

$$\bar{\bar{\tau}} = \mu[(\nabla \vec{v} + \nabla \vec{v}^T) - \frac{2}{3}(\nabla \cdot \vec{v})\bar{\bar{I}}]$$

kjer je μ viskoznost tekočine in $\bar{\bar{I}}$ identični tenzor.

Enačba izhaja iz drugega *Newtonovega zakona* ($\vec{F} = m\vec{a}$). Opisuje, da so sile, ki delujejo na volumen tekočine, dveh tipov: takšne, ki delujejo na daljavo, kot je na primer gravitacijska sila ter sile, ki delujejo direktno na površino volumna. Te sile nastopajo zaradi tlačnih razlik v okoliški tekočini in zaradi strižnih, ki predstavljajo sile zaradi viskoznosti tekočine (8, 10).

3. energijska enačba

$$\frac{\partial}{\partial t}(\rho E) + \nabla \cdot (\vec{v}(\rho E + p)) = \nabla \cdot (k_{eff} \nabla T - \sum_j h_j \vec{J}_j + (\bar{\bar{\tau}}_{eff} \cdot \vec{v})) + S_h$$

kjer je k_{eff} efektivna toplotna prevodnost, $\vec{J}$ difuzijski tok komponente j. Prvi trije členi na desni strani enačbe tako opisujejo prenos energije zaradi kondukcije, difuzije in zmanjšanje energije zaradi viskoznosti. S_h predstavlja toploto, ki nastaja oziroma se porablja v kemičnih reakcijah.

Enačba izhaja iz prvega zakona termodinamike in opisuje spremembo energije v volumnu tekočine zaradi toplotnega toka in dela, ki ga opravljajo sile na volumen (8, 10).

Ker analitičnih rešitev za zgornje enačbe v splošnem ne poznamo, uporabljamo za reševanje teh enačb numerične metode. Glavni dve metodi, ki se uporabljata pri reševanju teh enačb, sta metoda končnih razlik ter metoda končnih volumnov (angl. Finite volume method), pri čemer se v večini uporablja slednja. Osnova obeh metod je, da odvode v diferencialnih enačbah nedomestimo z razlikami. Z metodo končnih volumnov preiskovano domeno razdelimo na računske celice z nekim volumnom in za njih zapišemo sistem enačb, ki ga rešujemo iterativno (8, 10).

Z RDT simulacijami lahko proučujemo tako enofazne tokove, kot tudi različne vrste dvofaznih tokov, ki so pogosti v velikem številu farmacevtskih procesov. Dvofazni tokovi za popis stanja uporabljajo večje število modelov in še skoraj enkrat toliko enačb (volume of fluid - VOF, mixture, Euler-Euler model, model diskretinih delcev), kar pomeni poleg manjše numerične stabilnosti, večjo računsko zahtevnost ter s tem počasnejši izračun (10).

Na tržišču je na voljo več komercialnih RDT paketov, med katerimi so nekateri bolj ozko usmerjeni (na primer za področje avtomobilske industrije), medtem ko so drugi namenjeni splošni uporabi. Mnogo RDT paketov je tudi odprtokodnih, vendar so ti praviloma težavnejši za uporabo.

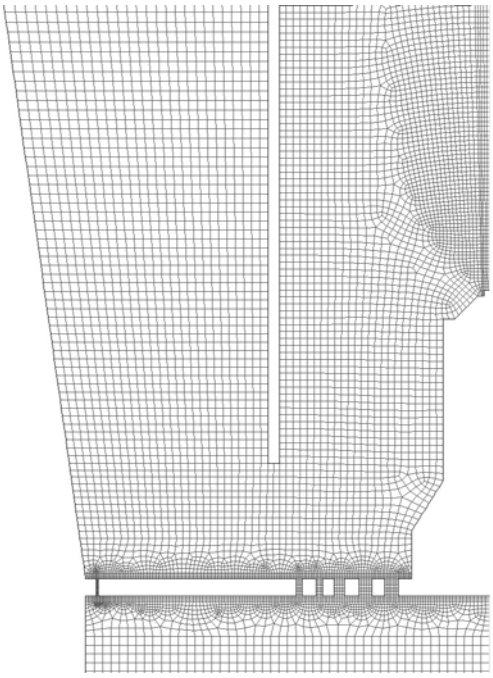
2.3 Postopek uporabe RDT paketa

Pred reševanjem nekega problema z RDT paketom se moramo najprej opredeliti o tem, katere rezultate iščemo, in katere fizikalne modele lahko uporabimo v analizi našega problema. Odločimo se, kateri del sistema bomo simulirali in preverimo katere robne pogoje poznamo na tem delu sistema. Nadalje lahko uporabo RDT paketa razdelimo na tri glavne korake: izdelava modela in računske mreže, izbira računskih modelov in izračun ter obdelava izračuna (10).

2.3.1 Izdelava modela in računske mreže

Pri izdelavi modela, ki opisuje geometrijo našega sistema moramo premisliti o možnih poenostavitvah sistema, saj lahko s tem bistveno skrajšamo čas, ki je potreben za izračun. Na izdelanem modelu moramo ustvariti računsko mrežo (Slika 1), ki bo predstavljala osnovo za numerično reševanje transportnih enačb. Pri izdelavi mreže moramo

upoštevati kompleksnost geometrije in toka ter število računskih celic v mreži. Večje število računskih celic se odraža v natančnejši rešitvi, po drugi strani pa za takšno mrežo potrebujemo večjo količino delovnega pomnilnika ter več računske moči oz. časa za izračun (10).



Slika 1: *Primer dvodimenzionalne računske mreže Wursterjeve komore, ki prikazuje velikost računskih celic v okolici distribucijske plošče ter šobe za razprševanje*

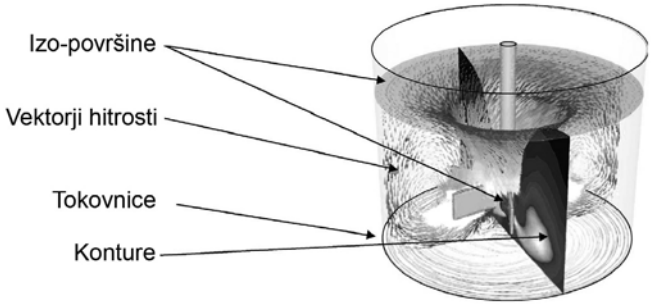
Figure 1: *Example of two dimensional computational mesh of Wurster chamber, showing the size of computational cells in the vicinity of distribution plate and spraying nozzle*

2.3.2 Izbira računskih modelov in izračun

Pri izbiri fizikalnih modelov smo na eni strani omejeni s kompleksnostjo in posledično hitrostjo reševanja enačb, po drugi strani pa s primernostjo oziroma natančnostjo modela. Na primer za simulacijo laminarnega toka tekočine ne potrebujemo turbuletnih modelov, ki bi upočasnili izračun, vendar z njimi ne bi pridobili ničesar. Nastaviti moramo tudi lastnosti simulirane snovi, kot na primer temperatura in viskoznost zraka, robne in začetne pogoje ter ostale parametre sistema. Sledi izračun vseh enačb, ki lahko trajajo od nekaj minut za enostavne geometrije z enostavnimi modeli, do več mesecev za bolj zahtevne sisteme (10).

2.3.3 Obdelava podatkov

Numerične rezultate simulacije predstavimo v numerični ali grafični obliki. Grafična oblika (Slika 2) lahko predstavlja vektorsko polje določene spremenljivke, npr. hitrost tekočine na izbrani ravnini, barvno definirane konture tlaka in druge (11). Prav tako lahko vrednosti posameznih spremenljivk podamo vzdolž določene linije, v obliki klasičnega dvodimenzionalnega grafa. Lahko podamo povprečno, minimalno ali maksimalno vrednost neke spremenljivke v določenem predelu oziroma na določeni površini. Podamo lahko tudi masni ali volumski tok tekočine skozi različne površine. Tok tekočine skozi preiskovani sistem lahko analiziramo tudi s tokovnicami. Sledi potrditev rešitve simulacije in preverjanje ustreznosti izbranih modelov. V primeru, da želimo natančneje simulirati naš sistem ali želimo preizkusiti še druge parametre sistema, se na podlagi dobljenih rezultatov vrnemo na začetek in popravimo naš model, mrežo in nastavitve ter znova opravimo izračune (10).

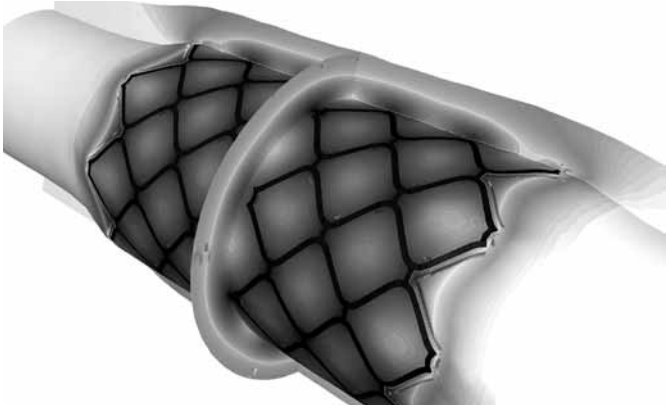


Slika 2: *Načini predstavitev rezultatov simulacije (11)*

Figure 2: *Examples of presentation of simulation results (11)*

3 Primeri uporabe RDT v farmaciji

Lastnik in razvijalec dveh največjih komercialnih RDT paketov, navaja za njihove RDT pakete široko uporabnost v farmacevtski industriji oziroma zdravstvu. V svojih reklamnih materialih omenjajo področje izdelave zdravilnih učinkovin (kristalizacija, fermentacija), farmacevtsko tehnoloških procesov, dostavnih sistemov in aplikatorjev ter pakiranja in transporta. Poudarjajo tudi dejstvo, da se uporaba RDT sklada z vizijo FDAjevih PAT in QbD smernic, ki govorijo o boljšem razumevanju proizvodnih procesov.



Slika 3: *Sproščanje učinkovine iz koronarnega stenta. Temna barva predstavlja najvišjo koncentracijo zdravilne učinkovine, svetla pa najnižjo. (15)*

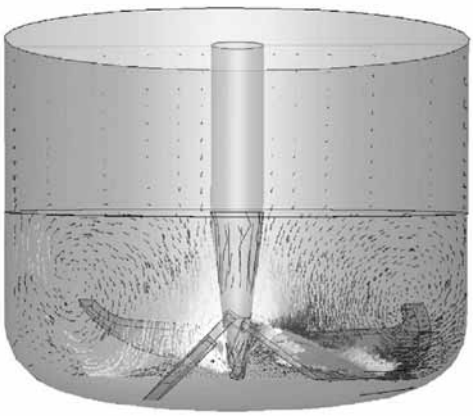
Figure 3: *Drug release from a coronary stent. Dark color represents the highst concentration of active pharmaceutical ingredient and bright color the lowest one. (15)*

Različni raziskovalci so z uporabo RDT proučevali kemijske reakcije v reaktorjih, kristalizacijo, razprševanje tekočine s šobami, gibanje delcev v *Wursterejvi komori*, mešanje in segregacijo med granulacijo in segregacijo delcev v mešalnikih. Na področju dostavnih sistemov so proučevali sproščanje zdravilne učinkovine iz koronarnih stentov (Slika 3), sproščanje v različnih delih očesa in gibanje delcev po inhalaciji s pomočjo inhalatorja. Takšne simulacije nam pomagajo pri načrtovanju dostavnih sistemov, saj lahko z njimi napovemo, v katere predele in kako hitro se bo sproščala zdravilna učinkovina. Zanimive pa so tudi RDT raziskave patoloških pojavov dihalnih poti in srčno-žilnega sistemu pri ljudeh ter načrtovanje različnih medicinskih pripomočkov, kot so injekcije brez igel (12–14).

3.1 Mešalniki

V študiji mešanja in mletja prahov so raziskovalci s pomočjo RDT razvijali nov tip opreme za prahove. Posebnost te naprave je bila uporaba nadzorovanega pretoka zraka, s katerim pospešujemo delce, kar ima za posledico mletje zaradi trkov med delci (princip mletja na zračni curek). Raziskovalci so s simulacijo iskali morebitne mrtve predele v komori in dobljene rezultate tudi eksperimentalno potrdili (16).

V drugi študiji pa so raziskovalci s pomočjo RDT simulacije proučevali gibanje delcev v hitrovrtečem mešalniku. S pomočjo takšnih simulacij naj bi bilo boljše razumevanje procesa granulacije in razvoj procesnih modelov. Simulacijo so raziskovalci želeli potrditi s pomočjo primerjave hitrostnih profilov na strani naprave, ki so jih pridobili s hitro kamero, vendar pa se eksperimentalni podatki niso popolnoma ujemali s simulacijo. Avtorji zaključujejo, da je potreben nadaljnji razvoj dvofaznih modelov, ki opisujejo gibanje trdnih delcev (17).



Slika 4: *Hitrosti delcev znotraj hitrovrtečega mešalnika, ki nam prikazuje območja s hitrejšim mešanjem (svetla) in počasnejšim mešanjem (temna) (17)*

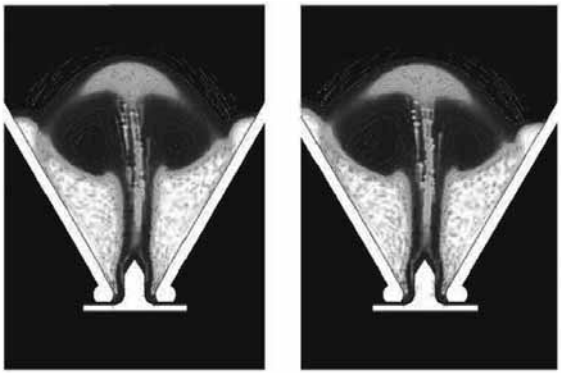
Figure 4: *Particle velocity in high shear mixer showing areas with faster mixing (bright) and slower mixing (dark) (17)*

3.2 Vrtinčno slojne naprave

Z RDT simulacijo pa se da popisati tudi dogajanje v vrtinčno slojnih napravah. V študiji, v katero je bil vključen populacijski model, so raziskovalci preiskovali rast granul med postopkom granuliranja v *Wursterjevi komori*. V ločenem eksperimentu so ugotovili, da na rast granul vpliva predvsem hrapavost površine vhodnih pomožnih snovi, kar so posredno vključeili v uporabljen populacijski model (18).

Nadaljnje raziskave so proučevale kako se razporeja zrak za potekočinjenje snovi v *Wursterjevi komori*. Raziskovalci so najprej eksperimentalno določili permeabilnost distribucijske plošče in ta podatek uporabili za poenostavitev geometrije v simulaciji, v kateri so preiskovali homogenost toka zraka skozi procesno komoro. Rezultate simulacije so potrdili z meritvami temperatur stene komore. Avtorji ocenjujejo, da je mogoče s takšnimi simulacijami preizkusiti različne konstrukcijske rešitve, s katerimi bi izboljšali delovanje komore (19).

RDT simulacije postajajo vedno bolj pomembne, saj se jih zmeraj pogosteje uporablja pri razvoju nove opreme. Tako je bila RDT simulacija uporabljena pri razvoju opreme, ki je namenjena granulaciji in oblaganju. V RDT študiji je bil za proučevanje gibanja delcev v komori uporabljen dvofazni *Eulerjev pristop*, kjer je eno fazo predstavljal zrak, drugo pa trdni delci. Simulirano gibanje delcev je bilo potrjeno z meritvami padca tlaka in vizualno analizo na modelni napravi. S pomočjo simulacij so opredelili območje delovanja komore (Slika 5) (20).



Slika 5: *Rezultat RDT simulacije nove vrtično slojne naprave v dveh različnih časovnih točkah. Vektorji prikazujejo hitrost pelet v komori, svetle konture visok volumski delež pelet ter temne konture območja brez pelet (20)*

Figure 5: *Result of a CFD simulation of novel fluid-bed device at two time points. Vectors showing velocity of the pellets in the chamber, bright contours high volume fraction of the pellets and dark contours areas without pellets (20)*

3.3 Sušenje z razprševanjem

Sušenje z razprševanjem se pogosto uporablja v farmacevtski, še bolj pa v prehrambeni industriji, kar dokazuje veliko število raziskovalnih člankov s tega področja. Ne glede na namen uporabe te metode, so zakonitosti pri uporabi naprav praktično enake na obeh področjih (12).

Z RDT je možno proučevati različne zasnove naprav, na primer primerjati delovanje široke in delovanje podolgovate komore. Prav tako je mogoče optimizirati pogoje delovanja naprav v smislu izgub, kot posledica nalaganja materiala na stene. S simulacijami so ugotovili tudi, da je pri sušenju z razprševanjem pomembna velikost kapljic, ki jih sušimo. Kapljice oziroma delci, ki so manjši od 5 µm popolnoma posnemajo gibanje zraka, kapljice velike od 5 do 30 µm se tekom sušenja zmanjšajo in nato sledijo toku zraka, kapljice večje od 30 µm pa imajo zaradi geometrije proučevane komore, tendenco, da trčijo ob steno naprave in

tam ostanejo in tako znižajo izkoristek procesa. Tako lahko s pomočjo simulacije predvidimo tudi, kje bo največje območje nalaganja materiala, ki ga želimo sušiti, kar je možno izkoristiti za validacijo simulacij. Raziskovalci so rezultate simulacije sušilnika potrdili s pomočjo sušenja vodne raztopine NaCl, kjer so spremljali hitrost nalaganja materiala na stene posode. S potrjeno simulacijo so nato proučevali vpliv kota, pod katerim prihaja v komoro zrak za sušenje in ugotovili, da se pri določenem kotu bistveno spremeni tok zraka v komori in s tem tudi sušenje. Poleg tega so avtorji ugotovili, da na gibanje zraka v komori bistveno vpliva tudi sama šoba za razprševanje (21).

Nadalje avtorji ugotavljajo, da je za modeliranje sušenja z razprševanjem smiselno uporabiti 3D časovno odvisno simulacijo, saj le-ta lahko predvidi nastanek nestabilnih tokov, ki prispevajo k nalaganju materiala na stene opreme. Avtorji navajajo, da je potrebno pri simulacijah sušilnikov z razprševanjem uporabljati bolj kompleksne modele za turbulenco, kot sta Reynolds Averaged Navier Stokes (RANS) ali Large Eddy Simulation (LES), oziroma moramo v primeru uporabe modela k-epsilon pri tem uporabiti bolj gosto mrežo in krajše časovne korake (22).

V preglednem članku avtorji opisujejo različne nivoje modeliranja sušilnikov z razprševanjem. Najbolj grob pristop opisuje le enostavne masne in energijske bilance, najbolj natančno delovanje sušilnika pa opisuje ravno uporaba RDT. Tako lahko z RDT preučujemo nalaganje materiala na stene sušilnika in nove konstrukcijske rešitve sušilnikov (23).

3.4 Liofilizacija

RDT pa je mogoče uporabiti tudi kot orodje za izboljšanje zasnove in uporabe laboratorijskih in industrijskih liofilizatorjev. Na dvodimenzionalnem modelu laboratorijskega sušilnika, so bili raziskani pogoji sušenja in zasnova opreme. Potrditev simulacij je bila opravljena na tridimenzionalnem modelu industrijskega sušilnika, kjer so raziskovalci primerjali pretok par z absorbcijsko spektroskopijo in gravimetrijo. Ugotovitve te raziskave so pokazale, da je RDT primerno orodje za raziskovanje pojavov znotraj naprave v primeru, ko so meritve določenih parametrov zelo težke oziroma nemogoče. Tako je, na primer, problematična eksperimentalna vizualizacija tokov v liofilizatorju zaradi zelo nizkih tlakov. S simulacijami laboratorijskega sušilnika so raziskovalci proučevali tudi vpliv posameznih tlakov v dveh delih naprave. Avtorji študije trdijo, da je lahko RTD uporaben pripomoček pri zasnovi izboljšanega hladilnega dela naprave.

Ugotovili so, da sistem za čiščenje CIP (clean in place) na industrijski napravi bistveno spremeni tok plina oziroma parne faze skozi napravo. Sistem CIP v napravi predstavlja cev, ki je nameščena v povezavi med vakuumskim in ohlajevalnim (kondenzatorskim) delom komore. Čeprav površina CIP predstavlja le 3 % površine povezovalnega dela, se maksimalna hitrost zraka, zaradi prisotnosti sistema CIP, zmanjša iz 34 m/s na 30 m/s in maksimalni pretok pare za 20%. Eksperimentalni podatek o zmanjšanju pretoka zaradi CIP sistema znaša 22%, kar je dobro ujemanje s simulacijo (24).

3.5 Reaktorji

Reaktorji so pogosto uporabljeni v začetnih fazah izdelave zdravila, to je v izdelavi zdravilnih učinkovin. Uporabljajo se pri kemijskih reakcijah, kristalizacijah ter pri izdelavi bioloških učinkovin. Reaktorjem podobni so mešalniki, ki se uporabljajo pri pripravi raztopin, emulzij ali suspenzij, ki lahko predstavljajo končno farmacevtsko obliko oziroma se uporabijo pri izdelavi le-te (12, 13).

Kristalizacija zdravilnih učinkovin je pomembna, saj ima lahko oblika in velikost kristalov pomemben vpliv na različne procese v izdelavi farmacevtskih oblik. V študiji, ki je proučevala kristalizacijo delcev različnih velikosti, so bili delci razdeljeni v šest velikostnih razredov med 50 in 900 µm. Raziskovalci pa so tudi predpostavili, da so vse velikostne frakcije po napravi razporejene homogeno. Ugotovili so, da hitrost mešala in velikost delcev bistveno vplivata na položaj delcev v napravi. Z nadaljnimi simulacijami so proučevali vpliv razlčnih elementov v napravi za kristalizacijo in z njo izboljšali problem posedanja velikih delcev (25). Pri študijah kristalizacije so možne tudi študije strižnih obremenitev, ki lahko igrajo pomembno vlogo pri rasti oziroma pri poškodbah kristalov. Z dodatnimi modeli lahko proučujemo tudi rast kristalov in ocenimo njihovo končno velikost (12).

Slika 6: *Tokovnice tekočine v mešalniku prikazujejo območja in hitrost mešanja (13)*

Figure 6: *Pathlines of liquid in a mixer displaying mixing areas and mixing velocity (13)*

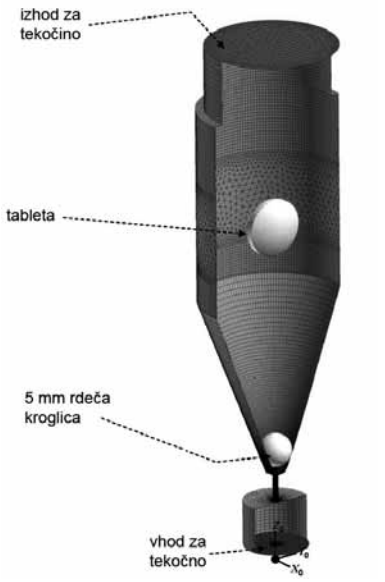
Tudi pri bioteholoških procesih si lahko pomagamo z RDT. V raztopinah je možno predvideti razporejanje zračnih mehurčkov in raztopljenih plinov ter hranilnih snovi. S takšnimi simulacijami je mogoče optimizirati pogoje delovanja reaktorja, oziroma lažje preiti na večjo ali manjšo skalo proizvodnje (12, 26).

3.6 Naprave za raztapljanje

Naslednji nivo uporabe RDT simulacij sega na področje naprav za proučevanje raztapljanja farmacevtskih oblik. S simulacijo naprave za raztapljanje I (naprava s košarico), so avtorji želeli proučiti hitrostno polje ob raztapljajoči površini tablete. Z eksperimentom so želeli poiskati korelacijo med simuliranim hitrostnim poljem in hitrostjo raztapljanja. Ugotovili so, da obstaja linearna korelacija med hitrostjo raztapljanja tablete in maksimalno hitrostjo tekočine ob površini tablete. Ko so rezultate simulacij naprave I primerjali s simulacijami naprave II, so ugotovili, da so hitrosti tekočine v napravi I podobnega reda, a malo nižje. Avtorji zaključujejo z razmislekom, da je potrebno biti pozoren pri primerjavi profilov iz različnih naprav, z različnimi nastavitvami (27).

RDT simulacija študije hidrodinamskih razmer v napravi za raztapljanje II pri normalnih pogojih, je bila uspešno eksperimentalno potrjena. Iz eksperimentalno potrjenih simulacij, so raziskovalci študije razbrali razporeditev strižnih sil ob steni posode, ki jih je sicer zelo težko izmeriti. Ugotovili so, da je razpored strižnih sil tako pri 50 rpm, kot tudi pri 100 rpm zelo neenakomeren in da je en izmed vzrokov za variabilnost rezultatov testiranja s to napravo, tudi omenjena neenakomerna razporeditev strižnih sil. Avtorji zaključujejo, da je lahko ta faktor tudi vzrok neuspelim testom v nekaterih primerih in da je potrebno pri načrtovanju novih testov raztapljanja upoštevati tudi hidrodinamske razmere v napravi za raztapljanje II (28).

V drugi študiji naprave za raztapljanje II, so raziskovalci za potrditev simulacije primerjali hitrostno polje medija, ki so ga pridobili z metodo PIV (Particle image velocimetry). V simulaciji so se zopet osredotočili na razporeditev strižnih sil v napravi. Test raztapljanja so izvedli na dveh skupinah tablet, ki sta imeli različni položaj v napravi. Položaja so izbrali na podlagi simulacije, ki je pokazala bistveno različne strižne obremenitve. Položaj prve skupine tablet je bil v središču posode, položaj druge skupine pa je bil 21 mm stran od prve skupine. Položaja predstavljata točko z najnižjo in najvišjo strižno obremenitvijo v posodi. Hitrost raztapljanja se je zaradi položaja tablete v napravi razlikovala za faktor več kot dva, na drugi strani pa je faktor podobnosti med obema profiloma znašal le 31,5 (29).



Slika 7: *Računska mreža območja simulacije naprave za raztapljanje IV ter njeni glavni elementi (30)*

Figure 7: *Computational mesh of domain of dissolution apparatus IV and its main components (30)*

Obsežna RDT študija je potekala tudi na napravi za raztapljanje IV (pretočna celica - *flow through cell*). V raziskavi so proučevali tri načine uporabe pretočne celice: brez kroglic, s 5 mm rdečo kroglico ter s 5 mm rdečo kroglico in 1 mm steklenimi kroglicami. Pretočno celico brez kroglic se uporablja za proučevanje dostavnih sistemov, kjer potrebujemo visoko mehansko obremenitev. S simulacijo so ugotovili, da v takšni konfiguraciji pretok skozi celico povzroča visoke strižne sile, ki so tri velikostne razrede večje, kot v primeru drugih dveh konfiguracij. Simulacija druge konfiguracije, kjer je pristona 5 mm rdeča kroglica, je bila težavnejša, saj so raziskovalci morali upoštevati tudi premikanje te kroglice, zaradi curka tekočine, ki prihaja skozi ozko odprtino. Ugotovili so, da je tok v okolici kroglice kompleksen in da ima bistven vpliv na vhodni curek tekočine. S simulacijami različnih pretokov skozi celico na tej konfiguraciji so ugotovili, da so sile na tableto v linearnem razmerju s povprečnim pretokom. V simulaciji tretje konfiguracije so raziskovalci nasutje 5200 steklenih kroglic predpisali kot porozno območje, s katerim so upoštevali vpliv kroglic na tok tekočine v spodnjem delu pretočne celice. Ugotovili so, da je profil hitrosti tekočine na višini tablete zelo podoben kot v primeru, ko je v sistemu samo rdeča kroglica (30).

3.7 Farmacevtske oblike za inhaliranje

Največ RDT simulacij na področju dostavnih sistemov je bilo narejenih na farmacevtskih oblikah za inhaliranje, ki omogočajo dostavo zdravilne učinkovine neposredno v pljuča, kar dokazuje veliko število publikacij s tega področja. Razlog je verjetno v tem, da je relativno enostavno mogoče izvesti preproste RDT študije, s katerimi si lahko olajšamo razvoj inhalacijskega dostavnega sistema in aplikatorja. Podobno kot za druge namene uporabe RDT simulacij, tudi v proučevanju inhalacijskih dostavnih sistemov velja, da nam kompleksnejši modeli dajejo podrobnejši vpogled v sistem, vendar so zaradi tega tudi računsko zahtevnejše.

Proučevanje inhalacijskih dostavnih sistemov lahko razdelimo na dva dela: proučevanje dostavnega sistema oz. aplikatorja in proučevanje človeškega dihalnega sistema. Pri načrtovanju inhalatorja si lahko z RDT pomagamo pri zasnovi vhodov za zrak, ustnikov, prisotnosti mrežic in tlačne kapsule. Proučujemo lahko, kako velikost delcev in njihova distribucija vpliva na njihovo gibanje. Proučujemo lahko vpliv vlažnosti zraka in različnih vdihov pacienta. Z RDT simulacijami lahko vizualiziramo tok zraka v dihalnem sistemu, proučujemo gibanje delcev po njem, raziskujemo razlike med posamezniki in proučujemo vpliv bolezenskih stanj na dostavo učinkovine (31).

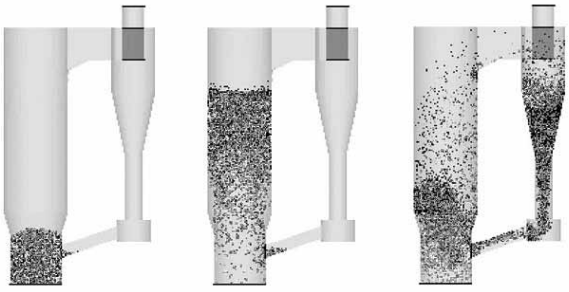
V raziskavi so z RDT preiskovali kako in koliko določeni deli inhalatorja vplivajo na njegovo delovanje. V simulacijah so uporabili model inhalatorja z različnimi dolžinami ustnika in različnimi gostotami mrežic. Simulacije so potrdili z merjenjem hitrostnega polja, z lasersko doplersko anemometrijo. V eksperimentu so ugotovili, da redkejša mrežica povzroči večje zadrževanje praška v ustniku. S simulacijo so prišli do razlage, da gosta mrežica preprečuje vrtinčenje zraka v ustniku, ki negativno vpliva na pretok praška. S krajšanjem dolžine ustnika so ugotovili, da le-to nima bistvenega vpliva na hitrostni profil zraka (32).

4 Zaključek

V članku je navedenih le nekaj primerov uporabe RDT v farmaciji. Med druga področja uporabe, ki so bolj ali manj povezana s farmacevtsko industrijo lahko štejemo tudi ogrevanje, prezračevanje in klimatizacijo, pri načrtovanju čistih prostorov (33), za proučevanje varnosti, kot na primer prašne eksplozije (34), v okoljevarstvu in nadzoru kakovosti vod. RDT simulacije so nam lahko v pomoč pri razumevanju fiziologije (prebavni trakt, srce in žile), na podlagi katerih načrtujemo nova zdravila in medicinske pripomočke (12). Tudi na področju dostavnih sistemov se mnogo pogosteje uporabljajo RDT simulacije, kot na primer pri proučevanju sproščanja učinkovine iz mikrosfer (35). Simulirajo se tudi *in*

vivo pogoji, na podlagi katerih se lažje odločamo za *in vitro* teste in napovedujemo *in vitro in vivo* korelacijo (36).

Same RDT simulacije imajo omejeno zmogljivost modeliranja realnih sistemov, zato se uporabljajo sklopitve z drugimi modeli, kot sta na primer diskretni DEM model ali model končnih elementov FEM. Takšne sklopitve postajajo uporabne predvsem v zadnjih nekaj letih, saj so le-te še mnogo bolj računsko zahtevne, kot same RDT simulacije. S pomočjo kombinacije RDT-DEM lahko proučujemo interakcije med posameznimi delci, vpliv toka tekočine na delce in obratno. Primer takšnih simulacij so pnevmatski transporti snovi in vrtično slojni sistemi (Slika 8) (37) ali vpliv zraka na polnenje matrične vdolbine tabletirke (38). Z nadaljnim razvojem računalniške opreme in simulacijskih modelov bomo lahko simulirali bolj obsežne in kompleksne sisteme, ki jih trenutno še ne moremo. Tako tretnuno še ni mogoče narediti popolne simulacije aplikacije farmacevtske oblike in spremljati sproščanja ter absorbcijo zdravilne učinkovine (39) ali simulirati industrijsko napravo, v kateri je več miljonov delcev suspendiranih v toku zraka (40).



Slika 8: *RDT-DEM simulacija vrtinčno slojne naprave s tremi različnimi velikosti delcev (odtenki sivine) prikazuje segregacijo zaradi velikosti (37)*

Figure 8: *CFD-DEM simulation of a fluid bed device of three particle sizes (shades of gray) showing segregation due to size (37)*

Pomembno se je zavedati, da pri razvoju oziroma analizi nekega sistema ne smemo uporabljati zgolj simulacij, ampak morajo biti simulacije podprte tako z eksperimenti, kot tudi z razvojem teorije oziroma modelov. Z vsemi tremi aspekti proučevanja lahko pridemo do boljšega razumevanja procesov in boljšega končnega izdelka. Boljše pozavanje procesov in njihov nadzor je hkrati tudi filozofija FDA v obliki PAT in QbD smernic (41).

5 Literatura

1. Intel. Moore's Law and Intel Innovation. http://www.intel.com/about/companyinfo/museum/exhibits/moore.htm. Dostop: 15-11-2011.
2. Performance Development | TOP500 Supercomputing Sites. http://www.top500.org/lists/2009/11/performance_development. Dostop: 17-2-2010.
3. Versteeg HK, Malalasekera W. An introduction to computational fluid dynamics. Pearson Education, 2007.
4. Norton T, Sun D-W. Computational fluid dynamics (CFD) - an effective and efficient design and analysis tool for the food industry: A review. Trends Food Sci Technol 2006; 17 (11): 600–620.
5. Darelius A, Remmelgas J, Rasmuson A, et al. Fluid dynamics simulation of the high shear mixing process. Chem Eng Sci 2010; 164 (2-3): 418–424.
6. Kremer DM, Hancock BC. Process simulation in the pharmaceutical industry: A review of some basic physical models. J Pharm Sci 2006; 95 (3): 517–529.
7. A Brief History of Computational Fluid Dynamics (CFD) from Fluent. http://www.fluent.com/about/cfdhistory.htm. Dostop: 17-2-2010.
8. Wendt JF. Computational Fluid Dynamics. Springer, 2009.
9. Turboinstitut. Computerized Fluid Dynamic (CFD). http://www.turboinstitut.si//index.php?option=com_content&task=view&id=43&Itemid=94. Dostop: 17-2-2010.
10. Ansys. Dokumentacija programskega pakega Fluent 6.3.26. Ansys, 2006.
11. Kinnear D, Atherton M, Collins M, et al. Colour in visualisation for computational fluid dynamics. Opt Laser Technol 2006; 38 (4-6): 286–291.
12. Ansys Webinar: Pharmaceutical Process Development Using ANSYS CFD Simulation Technologies.
13. Flow Modeling Solutions for the Biomedical, Healthcare & Pharmaceutical Industries from Fluent. http://www.fluent.com/solutions/biomedical/index.htm. Dostop: 4-3-2010.
14. Fluent News, Spring 2004. http://www.fluent.com/about/news/newsletters/04v13i1/04v13i1. Dostop: 1-3-2010.
15. ANSYS Advantage - Volume II, Issue 2, 2008. http://www.ansys.com/magazine/issue-6-12-2008-ansys-advantage.asp. Dostop: 15-6-2010.
16. Kay GR, Staniforth JN, Tobyn MJ, et al. Design of a fluid energy single vessel powder processor for pharmaceutical use. Int J Pharm 1999; 181 (2): 243–254.
17. Darelius A, Rasmuson A, van Wachem B, et al. CFD simulation of the high shear mixing process using kinetic theory of granular flow and frictional stress models. Chem Eng Sci 2008; 63 (8): 2188–2197.
18. Rajniak P, Stepanek F, Dhanasekharan K, et al. A combined experimental and computational study of wet granulation in a Wurster fluid bed granulator. Powder Technology 2009; 189 (2): 190-201.
19. Depypere F, Pieters JG, Dewettinck K. CFD analysis of air distribution in fluidised bed equipment. Powder Technol 2004; 145 (3): 176–189.
20. Jacob M. ProCell technology: Modelling and application. Powder Technol 2009; 189 (2): 332–342.
21. Langrish TAG, Fletcher DF. Spray drying of food ingredients and applications of CFD in spray drying. Chem Eng Process 2001; 40 (4): 345–354.
22. Fletcher DF, Guo B, Harvie DJE, et al. What is important in the simulation of spray dryer performance and how do current CFD models perform? Appl Math Model 2006; 30 (11): 1281–1292.
23. Langrish TAG. Multi-scale mathematical modelling of spray dryers. J Food Eng 2009; 93 (2): 218–228.
24. Alexeenko AA, Ganguly A, Nail SL. Computational analysis of fluid dynamics in pharmaceutical freeze-drying. J Pharm Sci 2009; 98 (9): 3483–3494.
25. Sha Z, Oinas P, Louhi-Kultanen M, et al. Application of CFD simulation to suspension crystallization—factors affecting size-dependent classification. Powder Technol 2001; 121 (1): 20–25.
26. Gad SC. Handbook of pharmaceutical biotechnology. John Wiley and Sons, 2007.
27. D'Arcy DM, Corrigan OI, Healy AM. Evaluation of hydrodynamics in the basket dissolution apparatus using computational fluid dynamics—Dissolution rate implications. Eur J Pharm Sci 2006; 27 (2-3): 259–267.
28. Kukura J, Baxter JL, Muzzio FJ. Shear distribution and variability in the USP Apparatus 2 under turbulent conditions. Int J Pharm 2004; 279 (1-2): 9–17.
29. Baxter JL, Kukura J, Muzzio FJ. Hydrodynamics-induced variability in the USP apparatus II dissolution test. Int J Pharm 2005; 292 (1-2): 17–28.
30. Kakhi M. Mathematical modeling of the fluid dynamics in the flow-through cell. Int J Pharm 2009; 376 (1-2): 22–40.
31. Dufour F, Nichols S, Downie S, et al. A Review of CFD Applications to Pulmonary Drug Delivery: Pros, Cons and Gaps.
32. Coates MS, Fletcher DF, Chan H-K, et al. Effect of design on the performance of a dry powder inhaler using computational fluid dynamics. Part 1: Grid structure and mouthpiece length. J Pharm Sci 2004; 93 (11): 2863–2876.
33. Rouaud O, Havet M. Computation of the airflow in a pilot scale clean room using K-epsilon turbulence models. Int J Pharm 2002; 25 (3): 351–361.
34. Kosinski P, Hoffmann AC. Dust explosions in connected vessels: Mathematical modelling. Powder Technol 2005; 155 (2): 108–116.

35. Arifin DY, Lee LY, Wang C-H. Mathematical modeling and simulation of drug release from microspheres: Implications to drug delivery systems. Adv Drug Deliver Rev 2006; 58 (12-13): 1274–1325.
36. D'Arcy DM, Healy AM, Corrigan OI. Towards determining appropriate hydrodynamic conditions for in vitro in vivo correlations using computational fluid dynamics. Eur J Pharm Sci 2009; 37 (3-4): 291–299.
37. Chu KW, Yu AB. Numerical simulation of complex particle-fluid flows. Powder Technol 2008; 179 (3): 104–114.
38. Guo Y, Kafui KD, Wu C-Y, et al. A coupled DEM/CFD analysis of the effect of air on powder flow during die filling. AIChE J 2009; 55 (1): 49–62.
39. Sugano K. Theoretical comparison of hydrodynamic diffusion layer models used for dissolution simulation in drug discovery and development. Int J Pharm 2008; 363 (1-2): 73–77.
40. Turton R. Challenges in the modeling and prediction of coating of pharmaceutical dosage forms. Powder Technol 2008; 181 (2): 186–194.
41. Center for Drug Evaluation and Research Food and Drug Administration. Guidance for Industry PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance. http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070305.pdf. Dostop: 10-3-2010.

Samozdravljenje z zdravili naravnega izvora

Self-medication with herbal medicinal products

Damjan Janeš

Povzetek: Uporaba zdravil rastlinskega izvora vztrajno narašča in vedno več podatkov kaže, da takšna zdravila uporabljajo vse skupine ljudi, vključno z otroki, nosečnicami, dojiljami, ženskami v menopavzi in ostarelimi. Pomembno dejstvo je, da zdravila rastlinskega izvora uporabljajo bolniki zelo različnih zdravstvenih stanj, ki hkrati uživajo zdravila sinteznega izvora na zdravniški recept. Ti bolniki svojemu zdravniku navadno ne povejo, da uporabljajo tudi zdravila rastlinskega izvora ali celo prehranska dopolnila. Iz leta v leto pridobivamo vedno nova znanja o možnih neželenih učinkih in medsebojnemu delovanju zdravil rastlinskega izvora in drugih zdravili, zato se moramo zdravstveni delavci zavedati te problematike in dobro razumeti njene učinke, da lahko bolnikom ustrezno svetujemo. Zdravila rastlinskega izvora so lahko v stanjih, ki ne ogrožajo življenja, alternativa sinteznim zdravilom, pod pogoji, da so kakovostna, varna, učinkovita in da jih pravilno uporabljamo.

Ključne besede: *zdravila rastlinskega izvora, samozdravljenje, svetovanje, neželeni učinki, medsebojno delovanje zdravil*

Abstract: The use of herbal medicinal products increases constantly and there is growing evidence that herbal medicines are used widely by all groups of society including children, pregnant and breastfeeding mothers, women during the menopause, and the elderly. Of particular importance is the use of herbal medicines by patients with a wide range of conditions many of whom take prescription medicines and are reluctant to tell their doctors about herbal medicinal products or even food supplements they are taking. Data on potential adverse effects and herb–drug interactions increase every year and healthcare professionals need to be aware of this problem and need to understand its effects to be able to offer the patient an adequate advice. Herbal medicinal products can offer an alternative to conventional medicines in non-life-threatening conditions, providing they are of adequate quality, safety and efficacy, and are used in an appropriate manner.

Key words: *herbal medicinal products, self-medication, patient consulting, adverse effects, drug interactions*

1 Uvod

Zdravila rastlinskega izvora postajajo vedno bolj priljubljena in ustrezno raste tudi njihova uporaba. Priljubljenost podpira tudi splošno nepravilno prepričanje, da so ta zdravila popolnoma varna, neškodljiva in brez neželenih učinkov. Ljudje, ki uživajo zdravila rastlinskega izvora, pridobijo večino podatkov od prijateljev in znancev in redko o tem govorijo z zdravnikom, zato o teh zdravilih niso ustrezno podučeni in tudi ne ločijo razlike med zdravili rastlinskega izvora in prehranskimi dopolnili, ki jih velikokrat kupujejo tudi preko spleta. Zaradi sočasne uporabe z zdravili, ki jih predpiše zdravnik na recept, se pogosto pojavljajo številni primeri medsebojnega delovanja zdravil. Farmacevt se pri svetovanju vedno sprašuje ali je neko zdravilo za bolnika ustrezno, to pomeni, da je kakovostno, učinkovito in varno, zato mora pridobiti veliko podatkov in o njih kritično presojati. Svetovanje farmacevta je izredno pomembno, saj lahko v veliki meri vpliva na izbor ustreznega zdravila za samozdravljenje, pravilno uporabo in s tem na uspešno zdravljenje (1, 2).

2 Zakonodaja

V Evropski uniji (EU) potekata registracija in trženje zdravil rastlinskega izvora v skladu z Direktivama 2004/24/EC in 2001/83/EC, ki ju je sprejel Evropski parlament. Namen teh smernic je zaščita javnega zdravja in omogočanje prostega pretoka zdravil znotraj EU.

Zdravila rastlinskega izvora po evropski zakonodaji uvrščamo v dve skupini:

- tradicionalna zdravila (z ustreznimi nekliničnimi podatki o varnosti, trajanju uporabe v EU in verjetni učinkovitosti),
- zdravila z dobro uveljavljeno uporabo (z ustreznimi kliničnimi podatki o varnosti in učinkovitosti).

Ker veliko postopkov za pridobivanje dovoljenja za promet z zdravilom še vedno poteka na ravni agencij za zdravila posameznih članic, je prvenstveni cilj Direktive 2004/24/EC poenotenje postopkov ocenjevanja vlog z uporabo referenčnih informacij o zdravilu z namenom poenostavitve in pospeševanja postopkov. Referenčne informacije vključujejo podatke o terapevtski uporabi in priporočenih pogojih za varno uporabo.

Med referenčne podatke sodi rastlinska monografija, ki predstavlja znanstveno mnenje Komisije za zdravila rastlinskega izvora (Committee on Herbal Medicinal Products – HMPC). Omenjena komisija deluje pri Evropski agenciji za zdravila (European Medicines Agency – EMA). Končna verzija monografije služi kot referenčni dokument pri

Doc.dr. Damjan Janeš, mag.farm., Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

pridobivanju dovoljenja za promet z zdravilom rastlinskega izvora. Monografije ne zavezujejo posameznih članic, da jih popolnoma upoštevajo, vendar pa morajo vsa neskladja oziroma neupoštevanja, za katera so se odločile, ustrezno utemeljiti.

Ne glede na kategorijo in postopke, ki vodijo do pošiljanja teh zdravil na trg, mora biti zagotovljena in dokazana njihova kakovost, varnost in učinkovitost. Kakovostne zahteve za rastlinske snovi in zdravila rastlinskega izvora predpisuje Evropska farmakopeja, ocenjevanje osnovnih kakovostnih parametrov pa poteka tudi v skladu s smernicami, ki jih je oblikovala Komisija za zdravila rastlinskega izvora (3).

Pomembno vlogo v EU imata združenji »European Scientific Cooperative on Phytotherapy« (ESCOP) in »Association of the European Self-medication Industry« (AESGP), ki z zakonodajnimi organi sodelujeta pri postopkih harmonizacije, znanstvenih študijah, pridobivanju podatkov na področjih zdravilnih rastlin, zdravil rastlinskega izvora in samozdravljenja (4, 5).

V Republiki Sloveniji področje zdravil rastlinskega izvora urejajo naslednji predpisi:

- Zakon o zdravilih (Uradni list RS, št. 31/2006 in 45/2008) in njegovi podzakonski akti, predvsem:
- Pravilnik o tradicionalnih zdravilih rastlinskega izvora (Uradni list RS, št. 55/2006)
- Pravilnik o razvrstitvi zdravilnih rastlin (Uradni list RS, št. 103/2008)

Za zdravila rastlinskega izvora je tako kot za ostala zdravila pristojna Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke Republike Slovenije (JAZMP).

Veliko rastlinskih snovi je prisotnih v hrani, kozmetiki ali prehranskih dopolnil. To področje, za katero je pristojno Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije, urejajo naslednji predpisi:

- Zakon o kozmetičnih proizvodih (Uradni list RS, št. 110/2003 in 47/2004)
- Pravilnik o prehranskih dopolnilih (Uradni list RS, št. 82/2003, 44/2004, 72/2005 in 22/2007)
- Pravilnik o živilih za posebne zdravstvene namene (Uradni list RS, št. 46/2002 in 54/2007)
- Pravilnik o živilih za posebne prehranske namene (Uradni list RS, št. 46/2002, 117/2002, 42/2003, 41/2004 in 65/2006) (6, 7, 8, 9).

3 Kakovost, varnost in učinkovitost zdravil rastlinskega izvora

Zdravila rastlinskega izvora morajo biti tako kot vsa druga zdravila kakovostna, varna in učinkovita in proizvajalec mora pred pridobivanjem dovoljenja za promet z zdravilom dokazati, da zdravilo ustreza zahtevanim standardom. Kakovost nereguliranih izdelkov, kot so npr. prehranska dopolnila, ni nadzorovana na tak način kot pri zdravilih, zato lahko to vpliva na njihovo varnost in učinkovitost. Zdravstveni delavec naj pri svetovanju o teh izdelkih kritično presodi glede na podatke, ki jih dobi in, če je treba, zahteva od proizvajalca (1).

3.1 Kakovost

Nadzor kakovosti zdravil rastlinskega izvora predstavlja specifično problematiko. Vzrok za to je zapletena sestava zdravilnih rastlin in nihanje vsebnosti zdravilnih učinkovin zaradi okoljskih vplivov. V veliko primerih celo ne vemo katera spojina ali skupina spojin je nosilka farmakološkega učinka, tako da je vrednotenje izredno zapleteno. Dodatno težavo predstavljajo zdravila, ki vsebujejo kombinacije ekstraktov različnih zdravilnih rastlin. Za zagotavljanje kakovosti moramo zato upoštevati načela dobre proizvodne prakse ter dobre kmetijske in žetvene prakse.

Z nadzorom moramo začeti že pri pridobivanju vhodnih surovin. Pri istovetenju rastlinskega materiala moramo upoštevati nihanja v okviru vrste in med vrstami, okoljske dejavnike, čas žetve, uporabljeni del rastline, sušenje, shranjevanje in prisotnost tujih primesi. Pri slednjih moramo preveriti vsebnost pepela, tujih organskih primesi, mikroorganizmov, žuželk, pesticidov, snovi za zaščito (fumigantov), težkih kovin in ostalih snovi (npr. toksinov in radioaktivnih zvrsti). Preveriti moramo tudi prisotnost drugih rastlinskih vrst zaradi možnosti nenamerne zamenjave ali celo ponarejanja!

Rastlinske ekstrakte moramo izdelovati iz kakovostnih vhodnih surovin po načelih dobre proizvodne prakse. Pri tem moramo upoštevati ustrezno razmerje med drogo in topilom ter sestavo ekstrakcijskega topila. Za vrednotenje fitokemijskega profila ekstraktov najpogosteje uporabljamo ustrezne kromatografske tehnike, pomembne pa so tudi stabilnostne študije, ki dajo podatke o roku uporabnosti (1).

3.2 Varnost

Pri vseh zdravilih najprej pomislimo na njihovo varnost. Še posebej je to pomembno pri zdravilih, ki so namenjena samozdravljenju, zato pri registraciji skrbno pretehtamo vsa tveganja v primerjavi s koristnimi učinki. Bolniki pri samozdravljenju pogosto odlašajo z iskanjem ustreznega strokovnega nasveta ali celo prekinejo terapijo z zdravili, ki jim jih je predpisal zdravnik na recept, zato je ustrezno svetovanje farmacevta v lekarni pri nakupu zdravil izrednega pomena. Poudariti moramo tudi, da bolniki zdravljenje z rastlinami večinoma napačno razumejo kot blago, neškodljivo in popolnoma varno alternativo v smislu »narava ima vedno prav«, zaradi česar velikokrat ne upoštevajo tudi priporočenih odmerkov, kar lahko pripelje do resnih zapletov zaradi možnih neželenih učinkov in medsebojnega delovanja zdravil (1).

3.2.1 Zdravilne rastline, ki imajo lahko neželene učinke

Kot vsa zdravila imajo lahko tudi zdravila rastlinskega izvora neželene učinke, med katerimi so pogosti draženje, alergijske reakcije, učinki na srce in imunski sistem in toksični učinki. Preglednica 1 vsebuje seznam pogosto uporabljanih zdravilnih rastlin in njihove možne neželene učinke (1).

Preglednica 1: *Možni neželeni učinki pogostih uporabljanih zdravilnih rastlin (1)*

RASTLINA	NEŽELENI UČINEK	VZROK*/KOMENTAR
angelika (*Angelica archangelica*)	fototoksični dermatitis	furanokumarini
aloja (*Aloe* sp.)	draženje prebavil	antrakinoni
arnika (*Arnica montana*)	dermatitis, draženje sluznic	seksviterpenski laktoni
artičoka (*Cynara scolymus*)	alergijske reakcije, dermatitis	seksviterpenski laktoni
asant (*Ferula assafoetida*)	dermatitis	gumi
azijski vodni popnjak (*Hydrocotyle asiatica*)	fototoksični dermatitis	neznan
bela omela (*Viscum album*)	hepatitis, hipotenzija	lektini, viskotoksini
beli vratič (*Tanacetum parthenium*)	alergijske reakcije, dermatitis	seksviterpenski laktoni
boldovec (*Peumus boldus*)	draženje, toksični učinki	eterično olje
boreč *(Borago officinalis*)	hepatotoksičnost, kancerogenost	pirolizidinski alkaloidi
bršljanasta grenkuljica (*Glechoma hederacea*)	draženje prebavil in ledvic	pulegon
buhu (*Agathosma betulina*)	draženje prebavil in ledvic	eterično olje
cejlonski cimetovec (*Cinnamomum zeylanicum*)	draženje, alergijske reakcije	cimetov aldehid
česen (*Allium sativum*)	draženje prebavil dermatitis	sulfidi
črna detelja (*Trifolium pratense*)	estrogenu podobno delovanje	izoflavonoidi
deljenolistna srčnica (*Leonorus cardiaca*)	fototoksični dermatitis	eterično olje
divji kostanj (*Aesculus hippocastanum*)	nefrotoksičnost	escin
dvoletni svetlin (*Oenothera biennis*)	prebavne motnje, povečana frekvenca epileptičnih napadov	olje / pri bolnikih s shizofrenijo, ki se zdravijo s fenotiazini
evkalipt (*Eucalyptus globulus*)	slabost, bruhanje	eterično olje
golostebelni sladki koren (*Glycyrrhiza glabra*)	hiperaldosteronizem	glicirizin
grebenuša (*Polygala senega*)	draženje prebavil	saponini
grint (*Senecio* sp.)	hepatotoksičnost, kancerogenost	pirolizidinski alkaloidi
indijanski tobak (*Lobelia inflata*)	slabost, bruhanje, driska	lobelin
indijski trpotec (*Plantago ovata*)	ezofagealna obstrukcija, napihnjenost	zaužit s premalo tekočine
janež (*Pimpinella anisum*)	kontaktni dermatitis	anetol
kanadski hidrast (*Hydrastis canadensis*)	draženje želodca	berberin
kava kava (*Piper methysticum*)	hepatotoksičnost	flavokavain B, kavapironi
kislica (*Rumex* sp.)	draženje prebavil	antrakinoni
kitajski cimetovec (*Cinnamomum aromaticum*)	draženje, alergijske reakcije	cimetov aldehid
klinčkovec (*Syzygium aromaticum*)	draženje	evgenol
kolovec (*Cola acuminata*)	anksioznost, nespečnost, tremor	kofein
konjska griva (*Eupatorium* sp.)	hepatotoksičnost, kancerogenost	pirolizidinski alkaloidi
kopriva (*Urtica* sp.)	draženje	amini
korenje (*Daucus carota*)	fototoksičnost, dermatitis	furanokumarini (plod, list)
koruza (*Zea mays*)	alergijske reakcije, dermatitis	laski
kosmatinec (*Pulsatilla* sp.)	alergijske reakcije, draženje	protoanemonin
krvavi mlečnik (*Chelidonium maius*)	hepatotoksičnost	alkaloidi
lesnata hortenzija (*Hydrangea arborescens*)	dermatitis, draženje prebavil	neznan
lopatica (*Ranunculus ficaria*)	draženje	protoanemonin
lucerna (*Medicago sativa*)	sistemski lupus erythemosus sindrom	kanavanin
marelica (*Prunus persica*)	zastupitev s cianidi	cianogeni glikozidi
mate (*Ilex paraguariensis*)	anksioznost, nespečnost, tremor	kofein
mehurjasti bračič (*Fucus vesiculosus*)	hipertiroidizem	jod
morska čebula (*Drimia maritima*)	draženje, kardiotonik	saponini, kardiotonični glikozidi
navadna barvilnica (*Phytolacca americana*)	slabost, bruhanje, krči	lektini
navadni brin (*Iuniperus communis*)	draženje, abortiv	eterično olje
navadna črna meta (*Marrubium vulgare*)	draženje dermatitis	sok
navadna konopljika (*Vitex agnus-castus*)	alergijske reakcije	neznan
navadni gabez (*Symphytum officinale*)	hepatotoksičnost, kancerogenost	pirolizidinski alkaloidi

RASTLINA	NEŽELENI UČINEK	VZROK*/KOMENTAR
navadni gvajak (*Guaiacum officinale*)	alergijske reakcije, dermatitis	lignani
navadni hmelj (*Humulus lupulus*)	alergijske reakcije, dermatitis	oleorezin
navadni hren (*Armoracia rusticana*)	alergijske reakcije, draženje	glukozinolati
navadna krhlika (*Frangula alnus*)	draženje prebavil	antrakinoni
navadni lapuh (*Tussilago farfara*)	hepatotoksičnost, kancerogenost	pirolizidinski alkaloidi
navadni mrzličnik (*Menyanthes trifoliata*)	driska, bruhanje	neznan / v visokih odmerkih
navadni plešec (*Capsella bursa-pastoris*)	draženje	izotiocianati
navadni regrat (*Taraxacum officinale*)	alergijske reakcije, dermatitis	seskviterpenski laktoni
navadni repuh (*Petasytes hybridus*)	hepatotoksičnost, kancerogenost	pirolizidinski alkaloidi
navadni rman (*Achillea millefolium*)	alergijske reakcije, dermatitis	seskviterpenski laktoni
navadni rožmarin (*Rosmarinus officinalis*)	konvulzije	kafra
navadni vratič (*Tanacetum vulgare*)	gastritis, konvulzije	tujon
navadni žajbelj (*Salvia officinalis*)	konvulzije	kafra, tujon
paprika (*Capsicum* sp.)	draženje	kapsaicinoidi
peteršilj (*Petroselinum crispum*)	draženje, fototoksičnost, abortiv	apiol, eterično olje
polaj (*Mentha pulegium*)	draženje, nefro- in hepatotoksičnost	pulegon
pomladanski jeglič (*Primula veris*)	alergijske reakcije	kinoni
prava kamilica (*Chamomilla recutita*)	alergijske reakcije	seskviterpenski laktoni
pravi ginseng (*Panax ginseng*)	mastalgija, vaginalne krvavitve nespečnost	neznan
pravi kolmež (*Acorus calamus*)	nefrotoksičnost, kancerogenost	β-azaron
rabarbara (*Rheum* sp.)	draženje prebavil	antrakinoni
rimska kamilica (*Chamaemelum nobile*)	alergijske reakcije	seskviterpenski laktoni
sasafras (*Sassafras albidum*)	kancerogenost	safrol
sena (*Cassia* sp.)	draženje prebavil	antrakinoni
slamnik, ehinaceja (*Echinacea* sp.)	alergijske reakcije, draženje	polisaharidi
smetlika (*Euphrasia officinalis*)	povečan očesni tlak	neznan / tinktura
svilnica (*Asclepias tuberosa*)	dermatitis, draženje, kardiotonik	kardenolidi
šentjanževka (*Hypericum perforatum*)	fototoksičnost	hipericin
veliki oman (*Inula helenium*)	alergijske reakcije, draženje	seskviterpenski laktoni
veliki trpotec (*Plantago maior*)	alergijske reakcije, dermatitis, draženje	gorčična olja
virginska čeladnica (*Scutellaria laterifolia*)	hepatotoksičnost	v primeru primesi *Teucrium* sp.
vrtni timijan (*Thymus vulgaris*)	draženje prebavil	timol
zelena (*Apium graveolens*)	fototoksični dermatitis	furanokumarini
žuka (*Spartium iunceum*)	kardiodepresija	spartein

* skupina učinkovin ali učinkovine, ki so povzročitelji neželenih učinkov

3.2.2 Posebne skupine bolnikov

Otroci. Prepričanje, da so naravna zdravila varnejša od sinteznih, pogosto vpliva na starše glede zdravljenja otrok. Zdravila rastlinskega izvora so lahko milejša alternativa sinteznim zdravilom, vendar moramo uporabo pri otrocih vedno pretehtati v smislu kakovosti, varnosti in učinkovitosti. Večina neželenih učinkov, zajetih v raziskavah, se je pojavila zaradi slabe kakovosti, še posebej pri uporabi zeliščnih čajev, ter tudi zaradi neustreznega odmerjanja. Vsekakor moramo zdravila pri otrocih uporabljati skrbno in previdno ter po posvetu zdravnika ali farmacevta (1, 2).

Nosečnice in dojilje. Splošno pravilo narekuje, da naj se nosečnica ali dojilja izogiba uporabi kakršnihkoli zdravil, razen v primerih, ko želeni učinek pretehta tveganje in to šele po nasvetu zdravnika ali farmacevta. Težava je ponovno v tem, da ljudje zdravila rastlinskega izvora razumejo kot naravna in popolnoma varna, o čemer govorijo podatki norveške študije 400 nosečnic, od katerih je 36 odstotkov uporabljalo zdravila rastlinskega izvora. Štirideset odstotkov uporabljenih zdravil je bilo potencialno škodljivih za plod in jih nosečnicam ne bi svetovali. Preglednica 2 vsebuje zdravilne rastline, ki naj se jih nosečnica ali dojilja izogiba (1, 2).

Preglednica 2: *Seznam rastlin, neprimernih za zdravljenje nosečnic in dojilj. Opomba: Odsotnost rastline na seznamu ne potrjuje varnost njene uporabe. Nosečnice in dojilje naj se pred uporabo vedno posvetujejo z zdravnikom ali farmacevtom (1).*

ZDRAVILNA RASTLINA	UČINEK
aloja (*Aloe* sp.)	močno odvajalo, abortiv
ameriški bodičasti jesen (*Zanthoxylum americanum*)	stimulant, toksični učinki
azijski vodni popnjak (*Hydrocotyle asiatica*)	abortiv, vpliv na menstrualni cikel
asant (*Ferula asafoetida*)	abortiv, vpliv na menstrualni cikel
bela omela (*Viscum album*)	uterotonik, citotoksičnost
bela vrba (*Salix alba*)	salicilati v materinem mleku
beli vratič (*Tanacetum parthenium*)	abortiv, vpliv na menstrualni cikel
boldovec (*Peumus boldus*)	draženje
boreč *(Borago officinalis*)	hepatotoksičnost, kancerogenost
bršljanasta grenkuljica (*Glechoma hederacea*)	draženje
buhu (*Agathosma betulina*)	draženje
črna detelja (*Trifolium pratense*)	hormonsko delovanje
deljenolistna srčnica (*Leonorus cardiaca*)	uterotonik (*in vitro*), vpliv na menstrualni cikel
evkalipt (*Eucalyptus globulus*)	draženje (eterično olje peroalno)
glog (*Crataegus* sp.)	uterotonik (*in vivo*, *in vitro*)
golostebelni sladki koren (*Glycyrrhiza glabra*)	abortiv, hormonsko delovanje
grint (*Senecio* sp.)	hepatotoksičnost, kancerogenost
grozdnata svetilka (*Cimicifuga racemosa*)	hormonsko delovanje
grško seno (*Trigonella foeno-graecum*)	uterotonik (*in vitro*)
indijanski tobak (*Lobelia inflata*)	toksični učinki na centralni živčni sistem
kanadski hidrast (*Hydrastis canadensis*)	uterotonik
kava kava (*Piper methysticum*)	hepatotoksičnost
kislica (*Rumex* sp.)	odvajalo
kolovec (*Cola acuminata*)	analeptično delovanje
konjska griva (*Eupatorium* sp.)	citotoksično delovanje
konopljika (*Vitex agnus-castus*)	hormonsko delovanje
kopriva (*Urtica* sp.)	abortiv, vpliv na menstrualni cikel
korenje (*Daucus carota*)	hormonsko delovanje (plod, list)
koruza (*Zea mays*)	uterotonik (*in vivo*) (laski)
kosmatinec (*Pulsatilla* sp.)	uterotonik, vpliv na menstrualni cikel
košutnik, rumeni svišč (*Gentiana lutea*)	vpliv na menstrualni cikel
krvavi mlečnik (*Chelidonium maius*)	hepatotoksičnost
malina (*Rubus idaeus*)	uterotonik (listi)
marelica (*Prunus persica*)	zastrupitev s cianidi (seme)
mate (*Ilex paraguariensis*)	analeptično delovanje
mehurjasti bračič (*Fucus vesiculosus*)	hipertiroidizem, možna prisotnost težkih kovin
mirovec (*Commiphora molmol*)	vpliv na menstrualni cikel
morska čebula (*Drimia maritima*)	abortiv, vpliv na menstrualni cikel
navadna barvilnica (*Phytolacca americana*)	citotoksičnost, uterotonik, vpliv na menstrualni cikel
močvirski oslad (*Filipendula ulmaria*)	uterotonik
navadna črna meta (*Marrubium vulgare*)	abortiv, vpliv na menstrualni cikel
navadna krhlika (*Frangula alnus*)	močno odvajalo
navadni brin (*Iuniperus communis*)	abortiv, vpliv na menstrualni cikel
navadni gabez (*Symphytum officinale*)	hepatotoksičnost, kancerogenost
navadni hmelj (*Humulus lupulus*)	uterotonik (*in vitro*)
navadni hren (*Armoracia rusticana*)	draženje
navadni lapuh (*Tussilago farfara*)	hepatotoksičnost, kancerogenost
navadni mrzličnik (*Menyanthes trifoliata*)	draženje, odvajalo
navadni ognjič (*Calendula officinalis*)	vpliv na menstrualni cikel, uterotonik (*in vivo*)
navadni plešec (*Capsella bursa-pastoris*)	abortiv, vpliv na menstrualni cikel
navadni repuh (*Petasytes hybridus*)	hepatotoksičnost, kancerogenost

ZDRAVILNA RASTLINA	UČINEK
navadni rman (*Achillea millefolium*)	abortiv, vpliv na menstrualni cikel
navadni vratič (*Tanacetum vulgare*)	abortiv
navadni žajbelj (*Salvia officinalis*)	abortiv
pasijonka (*Passiflora incarnata*)	uterotonik
polaj (*Mentha pulegium*)	abortiv
pravi ginseng (*Panax ginseng*)	hormonsko delovanje
prava kamilica (*Chamomilla recutita*)	vpliv na menstrualni cikel, uterotonik pri velikih odmerkih
rabarbara (*Rheum* sp.)	močno odvajalo
repinec (*Arctium lappa*)	uterotonik (*in vivo*)
rimska kamilica (*Chamaemelum nobile*)	vpliv na menstrualni cikel, uterotonik pri velikih odmerkih
sasafras (*Sassafras albidum*)	abortiv, kancerogenost
sena (*Cassia* sp.)	močno odvajalo
sibirski ginseng, elevterokok (*Eleutherococcus senticosus*)	hormonsko delovanje
sporiš (*Verbena officinalis*)	abortiv
vednozeleni gornik (*Arctostaphylos uva-ursi*)	sprožitev popadkov pri velikih odmerkih
virginska čeladnica (*Scutellaria laterifolia*)	hepatotoksičnost
žuka (*Spartium iunceum*)	sprožitev popadkov

Preglednica 3: *Medsebojno delovanje zdravil za zdravljenje srčno-žilnih bolezni in zdravilnih rastlin (1, 2).*

UČINKOVINA	ZDRAVILNA RASTLINA	IZID
varfarin	boldovec (*Peumus boldus*), česen (*Allium sativum*), ginko (*Ginkgo biloba*), kustovnica – goji (*Lycium barbarum*), grško seno (*Trigonella foeno-graecum*), mango (*Mangifera indica*), papaja (*Carica papaya*), vražji krempelj (*Harpagophytum procumbens*)	povečanje učinka varfarina
	ginseng (*Panax ginseng*), soja (*Glycine max*), šentjanževka (*Hypericum perforatum*), zeleni čaj (*Camellia sinensis*)	zmanjšanje učinka varfarina
digoksin	guar gumi (*Cyamopsis tetragonoloba*), sibirski ginseng – elevterokok (*Eleutherococcus senticosus*), šentjanževka (*Hypericum perforatum*)	znižanje plazemskih koncentracij digoksina
acetilsalicilna kislina	ginko (*Ginkgo biloba*)	povečan antikoagulacijski učinek acetilsalicilne kisline
tamarinda (*Tamarindus indica*)	povečana biorazpoložljivost acetilsalicilne kisline	simvastatin in lovastatin
simvastatin in lovastatin	šentjanževka (*Hypericum perforatum*), pšenica (*Triticum aestivum*) - otrobi	znižanje plazemskih koncentracij simvastatina in lovastatina
tiazidi	ginko (*Ginkgo biloba*)	hipertenzija
antihipertenzivi	golostebelni sladki koren (*Glycyrrhiza glabra*)	hipokaliemija

Starejši ljudje. Uporaba zdravil rastlinskega izvora raste tudi pri starejši populaciji. Ti bolniki navadno poleg zdravil na recept uporabljajo tudi več zdravil rastlinskega izvora. Raziskave kažejo, da starejši bolniki še posebej neradi govorijo s svojim zdravnikom o samozdravljenju s temi zdravili. Čeprav imajo lahko zdravila rastlinskega izvora pri teh bolnikih številne koristne učinke, je treba biti zaradi možnega medsebojnega delovanja zdravil in neželenih učinkov posebno previden (1, 2).

Bolniki s srčno-žilnimi boleznimi. Skupina teh bolnikov je posebej problematična, ker so možni številni primeri medsebojnega delovanja zdravil naravnega izvora in sinteznimi zdravili na recept. Sistematične študije so pokazale, da je medsebojno delovanje zdravil naravnega izvora s sinteznimi najpogostejše pri uporabi naslednjih učinkovin: varfarin, digoksin, acetilsalicilna kislina, simvastatin, lovastatin, tiazidi in antihipertenzivi (Preglednica 3) (1, 2).

Bolniki z rakom. Bolniki z rakom pogosto posegajo po zdravilih rastlinskega izvora, živilih za posebne namene in številnih prehranskih dopolnilnih in o tem redkokdaj govorijo s svojim zdravnikom. V večini primerov je vpliv teh izdelkov na uveljavljeno zdravljenje neznan, možni so številni primeri medsebojnega delovanja zdravil, kot npr. šentjanževke in irinotekana pri zdravljenju raka širokega črevesa. Sestavine česna, slamnika (ehinaceje), ginka in ginsenga lahko neposredno reagirajo s citostatiki. Bolniki se morajo o uporabi obvezno posvetovati s svojim zdravnikom (1, 2).

Operirani bolniki. Velikokrat se pojavljajo vprašanja ali naj bolnik pred operativnimi posegi prekinejo zdravljenje z zdravili rastlinskega izvora. V teh primerih so najbolj kritični neposredni farmakološki učinki ter farmakodinamične in farmakokinetične interakcije zdravil, ki vsebujejo česen, ginko, ginseng, slamnik (ehinacejo), šentjaževko in zdravilno

špajko (baldrijan). Anesteziologi so opazili značilne spremembe srčnega ritma in krvnega tlaka pri bolnikih, ki so se zdravili npr. z ginkom, ginsengom ali šentjanževko. Bolnik se mora o samozdravljenju z zdravili naravnega izvora ali uporabi prehranskih dopolnil obvezno posvetovati s svojim zdravnikom (1, 2).

Ženske v menopavzi. Študije kažejo, da ženske pogosteje uporabljajo zdravila rastlinskega izvora, zlasti v obdobju menopavze. Uveljavljena nadomestna hormonska terapija izgublja priljubljenost zaradi resnih neželenih učinkov, kot so tromboembolija, endometrijski rak in rak prsi. Rastline, ki so učinkovite za lajšanje menopavzalnih težav, vsebujejo fitoestrogene, spojine, ki delujejo podobo kot estrogen. Sem npr. uvrščamo sojo, črno deteljo, cimicifugo in ginseng. Fitoestrogensko delovanje imajo predvsem izoflavoni ter nekateri flavonoidi, stilbeni, lignani in saponini. Študije so pokazale, da ima uživanje fitoestrogenov pozitivne učinke pri menopavzalnih simptomih, benigni hiperplaziji prostate, osteoporozi in kardiovaskularnih boleznih.

Pogosta skrb, povezana s fitoestrogeni, se pojavlja pri bolnicah z vrstami raka, občutljivimi na estrogen. Nekateri ekstrakti črne detelje in soje lahko spodbudijo rast tumorskih celic v *in vitro* modelih, zato je treba biti z uporabo fitoestrogenov pri takšnih bolnicah posebej previden (1, 2).

3.3 Učinkovitost

Kljub rastoči priljubljenosti zdravilnih rastlin so za večino podatki o njihovi učinkovitosti zelo pomanjkljivi. Veliko zdravilnih rastlin v Evropi uporabljamo tradicionalno, zelo malo pa je znanstvenih podatkov o njihovih učinkovinah in farmakoloških učinkih. Za nekatere rastline imamo podatke iz farmakoloških študij na živalih, s katerimi lahko razlagamo nekatere učinke.

Za vrednotenje zdravil rastlinskega izvora veljajo zelo stroga načela. Njihovo učinkovitost moramo dokazati z naključnimi, dvojno slepimi in s placebom nadzorovanimi kliničnimi študijami. Kadar je na voljo več kliničnih študij, jih ovrednotimo s sistematičnimi pregledi in meta analizami. Takšne študije so npr. naredili za alojo, artičoko, beli vratič, belo omelo, dvoletni svetlin, česen, ginko, divji kostanj, ginseng, glog, ingver, poprovo meto, slamnik (ehinacejo), šentjanževko, zdravilno špajko (baldrijan) in žagastolistno palmo (palmeto).

Eden od temeljnih problemov pri zdravilnih rastlinah je, da vsebujejo veliko število različnih spojin. Stvari se še bolj zapletejo, ker v tradicionalnem zdravilstvu navadno ne uporabljamo posamezne rastline, ampak kombinacije več zdravilnih rastlin, saj na takšen način navadno po principu sinergije okrepimo učinek in zmanjšamo neželene učinke. Med klinično preizkušenimi zdravili zato prevladujejo zdravila z eno rastlino, ker jih bistveno lažje vrednotiti.

Za veliko skupino rastlin ne vemo katera spojina ali skupina spojin je nosilka farmakološkega učinka. Poleg tega se pogosto dogaja, da se fitokemijski profil rastline iz leta v leto spreminja, kar je popolnoma normalno, saj je odvisen od okoljskih dejavnikov, zato za zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo rastlinske ekstrakte, zahtevamo posebno vrednotenje treh skupin ekstraktov:

- **standardizirani ekstrakti** (učinkovine so v celoti poznane, uravnavanje koncentracije naredimo z mešanjem različnih serij ali z dodajanjem inertnega polnila),
- **kvantificirani ekstrakti** (učinkovine niso v celoti poznane, uravnavanje koncentracije naredimo samo z mešanjem različnih serij glede na izbrane označevalce),
- **ostali ekstrakti** (nosilci farmakološkega učinka so neznani, ekstrakt izdelamo po točno definiranem postopku, navedemo razmerje droga-topilo (DER) in uporabljeno ekstrakcijsko topilo, po izdelavi prilagajanje ekstrakta ni dovoljeno).

Standardiziranih ekstraktov ni veliko. Sem sodijo npr. ekstrakti sene, krhlike, volčje češnje in divjega kostanja (1, 3).

3.4 Medsebojno delovanje zdravil

Zdravila rastlinskega izvora se od drugih zdravil navadno razlikujejo po tem, da vsebujejo veliko število bioaktivnih spojin (učinkovin), zato je pogosto zelo težko ugotoviti, katere spojine medsebojno delujejo. Splošno sta najbolj kritična primera šentjanževke (*Hypericum perforatum*) ter grenivke (*Citrus paradisi*), za katera je opisanih največ primerov medsebojnega delovanja z drugimi zdravili. Šentjanževka zmanjša učinke (inducira metabolizem) ciklosporina, digoksina, indinavira, metadona, nifedipina, omeprazola, oralnih kontraceptivov, varfarina, verapamila, vorikonazola v kombinaciji z zaviralci ponovnega prevzema serotonina in triptani lahko povzroči serotoninski sindrom. Grenivka poveča učinke (zavira metabolizem) buspirona, ciklosporina, diazepama, inhibitorjev kalcijevih kanalov, karbamazepina, metadona, midazolama, sildenafila, statinov, takrolimusa, terfenadina, triazolama, varfarina. Učinek lahko nastopi že po zaužitju 200 mL grenivkinega soka (2)!

4 Zaključek

Ljudje smo si med seboj zelo različni in se na zdravila, ki jih uživamo, zelo različno odzivamo. Vzrok za to so npr. razlike v spolu, starosti, genski zasnovi, splošnemu stanju organizma, zato ni pri odločanju kakšno zdravilo bomo nekomu svetovali nikoli jasnega odgovora: da ali ne. H kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravila prispeva tudi pravilna uporaba, ki temelji na ustreznem svetovanju. Za to moramo imeti ustrezne podatke o bolniku in zdravilu. Pri tem moramo biti pozorni tudi na možne primere medsebojnega delovanja zdravil. Nihče ne ve vsega, zato moramo podatke znati poiskati in znati kritično presoditi.

5 Literatura

1. Barnes J., Anderson L. A., Phillipson J. D. Herbal Medicines, 3rd Ed. Pharmaceutical Press, 2007.
2. Williamson E., Driver S., Baxter K. Stockley's Herbal Medicines Interactions. Pharmaceutical Press, 2009.
3. Spletna stran Evropske agencije za zdravila – European Medicines Agency (EMA): http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/home/Home_Page.jsp&jsenabled=true Datum dostopa: 7. oktober 2011
4. Spletna stran ESCOP: http://www.escop.com Datum dostopa: 7. oktober 2011
5. Spletna stran AESGP: http://www.aesgp.be Datum dostopa: 7. oktober 2011
6. Spletna stran Uradnega lista Republike Slovenije: http://www.uradni-list.si Datum dostopa: 7. oktober 2011
7. Pečar-Čad S. Register zdravil Republike Slovenije XII. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke in Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, 2010.
8. Spletna stran Javne agencije za zdravila in medicinske pripomočke Republike Slovenije (JAZMP): http://www.jazmp.si Datum dostopa: 7. oktober 2011
9. Spletna stran Ministrstva za zdravje Republike Slovenije: http://www.mz.gov.si Datum dostopa: 7. oktober 2011

Bolnik z akutno okvaro ledvic in bolnik s kronično ledvično boleznijo

Polonca Drofenik

Uvod

Izguba ledvične funkcije je sistemska bolezen. Lahko nastopi zaradi številnih patofizioloških procesov, posledice se odražajo v povečani obolevnosti in smrtnosti bolnikov. Ledvice so med metabolno najbolj aktivnimi organi, zato je akutna okvara ledvic (AOL) zelo pogosta, če posebno v bolnišničnem okolju. Najpogosteje jo povzročajo motnje v prekrvljenosti ali prisotnost toksinov. Kronična ledvična bolezen (KLB) v začetku pogosto poteka neopazno, v napredovali obliki pa so zanjo značilni številni zapleti. Pri večini bolnikov spontano napreduje do končne ledvične odpovedi (KLO).

Akutna okvara ledvic

Med bolnišničnim zdravljenjem razvije AOL približno 5% vseh bolnikov, na oddelkih intenzivne terapije okoli 25%, relativna smrtnost bolnikov z AOL pa je med 45% do 60% in se tudi zadnjih 55 let ni bistveno zmanjšala (1).

Po tradicionalni definiciji pomeni AOL hitro, od nekaj ur do nekaj tednov trajajočo izgubo ledvične funkcije, ki jo prepoznamo po povečanju serumskih koncentracij kreatinina in sečnine ter po porušenem ravnovesju ekstracelularnega volumna in elektrolitov. Ker takšna trditev ne zajema vseh oblik ledvične okvare in ne velja za primere, ko bolnik ni v stacionarnem stanju, se je uveljavila novejša varianta definicije, ki vključuje kriterije z akronimom RIFLE (2).

Stopnje bolezni si sledijo od blage do najtežje: R (risk – tveganje), I (injury – okvara), F (failure – odpoved), L (loss – izguba) in ESKD (end stage kidney disease - končna odpoved ledvic (KLO)). Ta definicija zagotavlja primerljivost med študijami, omogoča pa tudi odkrivanje zgodnjih faz AOL.

Vzroke za AOL lahko razdelimo v tri skupine: prerenalna je posledica ledvične hipoperfuzije, renalna nastopi zaradi poškodbe ledvičnega parenhima, porenalna pa zaradi akutne obstrukcije votlega sistema sečil. Najpogostejša oblika AOL je prerenalna (okoli 80%), nastopi pa kot posledica hipovolemije, izgub v tretji prostor, zmanjšanega minutnega volumna srca, sistemske vazodilatacije, ledvične vazokonstrikcije in okvarjene avtoregulacije. Poleg ostalih vzrokov so lahko razlog za naštete težave tudi nekatera zdravila: odvajala, diuretiki, antihipertenzivi, anestetiki, noradrenalin, ergotamin, zaviralci angiotenzinske konvertaze, zaviralci sinteze prostaglandinov. Za prerenalno in porenalno AOL je značilno, da se po pravočasni odpravi motnje glomerulna filtracija (GF) hitro in popolnoma spet obnovi. Odločilnega pomena je pravočasna vzpostavitev normalnega cirkulirajočega volumna krvi in odprava vzrokov motnje (3).

Najpogostejši razlog za renalno AOL je akutna tubulna nekroza (ATN). Povzročijo jo lahko dlje časa trajajoča ishemija, različni toksini (kontrastna sredstva, mioglobin pri rabdomiolizi, hemoglobin pri intravaskularni hemolizi, etilenglikol, metanol, tumorski razgradni produkti itd) ter seveda zdravila (aminoglikozidi, cisplatin, amfotericin B, parenteralni bifosfonati ter zdravila, ki kristalizirajo v tubulih - npr. aciklovir, sulfonamidi, metotreksat) (1, 3).

Kontrastna nefropatija (KN) velja za tretji najpogostejši vzrok v bolnišnici pridobljenih AOL, bolj ogroženi pa so bolniki z že prisotno ledvično okvaro. Jodirana kontrastna sredstva povzročajo renalno vazokonstrikcijo, neposredne poškodbe tubulov in okvarjajo celice s sproščanjem prostih radikalov. Za razvito kontrastno nefropatijo ni specifičnega zdravljenja. Preventivni ukrepi vključujejo zadostno hidracijo bolnika pred in po aplikaciji kontrastnega sredstva, opustitev i.v. diuretikov in nesteroidnih antirevmatikov ter zaščito z antioksidantom N-acetilcisteinom. Zdravljenje ATN vključuje vzpostavitev normalnega cirkulirajočega volumna krvi, opustitev vseh potencialnih toksinov in kadar je potrebno, stimulacijo diureze. Restitucija po ATN je odvisna od obsega poškodbe in je sorazmerno dolgotrajna.

Podporna terapija bolnika z AOL vključuje regulacijo hiperkaliemije in metabolne acidoze, pogosto je potrebno tudi nadomestno zdravljenje z dializo. AOL je katabolno stanje, zato bolnik potrebuje prehransko podporo, ki za razliko od tiste pri KLB vsebuje tudi dovolj beljakovin. Med zdravljenjem AOL je potrebno vse odmerke zdravil prilagoditi trenutni ledvični funkciji.

Kronična ledvična bolezen

KLB je vsaka okvara ledvic, ki traja več kot tri mesece, tudi če pri bolniku še ni izraženo zmanjšanje glomerulne filtracije. Po mednarodni klasifikaciji je glede na oceno GF KLB razdeljena na pet stopenj, za vsako stopnjo pa so opredeljene tudi priporočene preiskave in terapevtski cilji (tabela 1) (4, 5).

Ključni mehanizem napredovanja bolezni je propad dela nefronov, katerih vlogo prevzamejo preostali in skušajo motnjo kompenzirati s hiperfiltracijo; sledijo glomerulna hipertenzija, glomerulna skleroza, brazgotinjenje in žilna skleroza (6). Na hitrost napredovanja bolezni pomembno vplivajo starost, spol, rasa in genetska predispozicija kot nespremenljivi ter arterijska hipertenzija, proteinurija, hiperlipidemija, hiperfosfatemija, anemija, presnovna acidoza, hiperurikemija, kajenje in debelost kot spremenljivi dejavniki. Najpomembnejši ukrep za upočasnitev napredovanja KLB je zmanjšanje previsokega krvnega tlaka in proteinurije. Zdravila izbora so zaviralci angiotenzinske konvertaze

Polonca Drofenik, mag. farm., spec., UKC Maribor, Ljubljanska 5, Maribor

Tabela 1: *Stopnje KLB, priporočene presejalne preiskave in pristop k zdravljenju (4,5)*

STOPNJA	1	2	3	4	5
oGF (ml/min/1,73m²)	≥ 90 + albuminurija (proteinurija) ali eritociturija	60 – 89 + albuminurija (proteinurija) ali eritociturija	30 - 59	15 - 29	< 15
preiskave	Enkrat letno: - Biokemične preiskave z oGF - Sediment seča - U-albumin/kreatinin oz. U-beljakovine /kreatinin			Na 6 mesecev kot pri stopnji 1 do 3	Na 3 mesece kot pri stopnji 1 do 3
zdravljenje	- krvni tlak do 130/80 ali 125/75 mm Hg pri proteinuriji - ACE in/ali ARB za zmanjšanje albuminurije oz. proteinurije - sprememba življenjskega sloga - zmanjšanje srčno-žilnega tveganja: statin, acetilsalicilna kislina				

(ACE) in blokatorji angiotenzinskih receptorjev (ARB), ki znižujejo krvni tlak in s tem filtracijski tlak v glomerulih, zmanjšujejo pa tudi pore v okvarjeni glomerulni bazalni membrani. ACE in ARB se predpisujejo tudi v kombinaciji, saj je tako zmanjšanje proteinurije še učinkovitejše. Pogosto se v terapijo dodaja tudi spironolakton, ki naj bi zaviral sklerozo glomerulov, vendar v našteti kombinaciji zelo poveča nevarnost hiperkaliemije. Med zdravljenjem z naštetimi zdravili je potrebno nadzirati GF in odmerke ustrezno prilagajati, saj lahko s prehitrim in prevelikim znižanjem tlaka dodatno okvarimo ledvično delovanje.

Med najpogostejše zaplete KLB prištevamo anemijo, motnje v presnovi kalcija in fosfatov, presnovno acidozo ter srčno-žilne bolezni.

Anemija je najpogosteje odraz pomanjkanja eritropoetina, saj je njegova sinteza zmanjšana ustrezno stopnji KLB. Zdravljenje z eritropoetinom začnemo, ko so izključeni ostali morebitni vzroki anemije, koncentracija hemoglobina (Hb) v krvi pa je ≤119g/L. Ciljne vrednosti Hb za bolnike s KLB so med 110 in 120g/L (4, 5, 6).

Motnje v presnovi kalcija in fosfatov so posledica pomanjkanja aktivne oblike vitamina D in slabšega izločanja fosfatov, kar vodi v hipokalciemijo in hiperfosfatemijo. Obščitnične žleze pospešeno izločajo parathormon, pod vplivom katerega se iz kosti sprošča kalcij, kar je vzrok za renalno osteodistrofijo. Izplavljen kalcij tvori s fosfatom netopne komplekse, ki se odlagajo v mehka tkiva. Sprva bolniku predpišemo dieto z nizko vrednostjo fosfatov, kasneje dodajamo fosfatne vezalce, ki lahko razen vezave fosfatov zagotavljajo tudi vir kalcija. Sekundarni paratireoidizem zdravimo z analogi vitamina D.

Metabolna acidoza je med poznimi zapleti KLB, povzroča pa izgubo kostne in mišične mase, posledično povzroča inzulinsko rezistenco in hiperkaliemijo. Korigiramo jo z natrijevim hidrogenkarbonatom.

Srčno-žilne bolezni so najpogostejši vzrok smrti bolnikov s KLB. Zdravljenje vključuje ustrezno urejen krvni tlak (tabela 1), normalizacijo dislipidemije (celokupni serumski holesterol <4mmol/L), pri diabetikih dobro kontrolo glikemije, opustitev kajenja, vzdrževanje normalne telesne mase in redno telesno aktivnost. Bolniki s KLB morajo zmanjšati vnos beljakovin (od 0,6-0,8g/kg telesne mase) in natrija, izogibati se morajo nefrotoksičnim zdravilom (5).

Ko KLB napreduje do četrte stopnje, je potrebno bolnika postopno pripraviti na nadomestno zdravljenje in v ta namen urediti žilni pristop. Ko bolezen napreduje do KLO in se bolnik zdravi z dializo, se njegove potrebe po beljakovinah zaradi izgub med dializo ponovno povečajo. Izguba apetita, acidoza, vpliv nevropeptidov, hipoalbuminemija vodijo v začarani krog kaheksije, ki jo s pravočasno prehransko podporo lahko prekinemo.

Sklep

AOL je sindrom hitrega upada ledvične funkcije, ki pomembno vpliva na potek zdravljenja in preživetje bolnikov. S pravočasnim prepoznavanjem ogroženih bolnikov in odločnim ukrepanjem jo lahko uspešno zdravimo. Najboljši ukrep je preprečevanje; zadostna hidracija pred in po tveganih posegih ter izogibanje potencialnim toksinom sta temeljni nalogi. Pri že nastali AOL je potrebno odpraviti vzrok in pravočasno nadomestiti cirkulirajoči volumen krvi. Nadomestno zdravljenje s hemodializo je pogosto potrebno, vendar tudi hitra uvedba dialize v zdravljenje ne zmanjša škode in ne vpliva na preživetje.

KLB se razvija postopoma, ključni mehanizem je propad nefronov. Spremljajo jo številni zgodnji in pozni zapleti. Napredovanje bolezni najuspešneje upočasnimo z zmanjšanjem hipertenzije in proteinurije. Pomembno je tudi zdravljenje zapletov, kot so anemija, motnje v presnovi kalcija in fosfatov, metabolna acidoza in srčno-žilne bolezni. Bolnik lahko k svojemu zdravju veliko prispeva z upoštevanjem navodil, dieto in zdravim življenjskim slogom.

Bolniki z okvarjeno ledvično funkcijo v veliki večini potrebujejo individualno prilagojene odmerke zdravil, zato je poznavanje ledvičnih bolezni in angažiranje kliničnih farmacevtov na tem področju ključno.

Literatura

1. Vijayan A. Overview and Management of Acute Liver Injury and Acute Tubular Necrosis. In: Windus D. The Washington Manual Nephrology Subspeciality Consult, 2nd ed. Department of Medicine, Washington University school of Medicine, 2008: 94 – 106.
2. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure – definition, outcome, animal models, fluid therapy and technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care 2004; 8:R204.
3. Ponikvar R. Akutna okvara ledvic. In: Kovač D, Lindič J, Malovrh M et al. Bolezni ledvic. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center, 2008: 157 – 171.
4. Malovrh M. Vodenje bolnika s kronično ledvično boleznijo. In: Kovač D, Lindič J, Malovrh M et al. Bolezni ledvic. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center, 2008: 173-179.
5. National Kidney Foundation KDOQI clinical practice guidelines for chronickidney disease: evaluation, clasification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39: Suppl 2:S1-246.
6. Young DO. Management of Chronic Kidney Disease. In: In: Windus D. The Washington Manual Nephrology Subspeciality Consult, 2nd ed. Department of Medicine, Washington University school of Medicine, 2008: 250-259.

Prilagajanje odmerjanja zdravil glede na oceno ledvične funkcije

Aleš Mrhar, Martina Sabotin, Katja Trobec

Serumska koncentracija kreatinina (S_{kr}) daje le grobo oceno hitrosti glomerulne filtracije (GFR). Endogeni očistek kreatinina (ECC) oceni GFR bolje, vendar se ta preiskava ne izvaja rutinsko pri vsakem bolniku. Prilagajanje odmerkov zdravil pri ledvičnem popuščanju pa večinoma temelji ravno na oceni GFR. S samim podatkom S_{kr} se torej zlahka spregleda bolnike z že prisotnim ledvičnim popuščanjem. S tem je lahko vprašljivo tako spremljanje napredovanja ledvičnega popuščanja kot tudi prilagajanje odmerjanja zdravil.

Na podlagi rutinsko izmerjene S_{kr} smo vsem bolnikom, ki so se zdravili v izbranem obdobju v Bolnišnici Golnik KOPA, izračunali oceno GFR po Modification of Diet in Renal Disease Study enačbi (MDRD). Bolnikom z rezultatom manjšim od 60 mL/min/1,73 m^2 smo določili še koncentracijo kreatinina v 24-urnem urinu, ECC ter ocene ledvičnih očistkov po Cockcrof-Gaultovi enačbi (CG), Cockcroft-Gaultovi enačbi z upoštevanjem mišične mase (CGMM) ter po MDRD enačbi. Izbrali smo enačbo, ki je najbolje korelirala z ECC ter ugotovili razlike v prilagajanju odmerkov zdravil glede na ECC.

Značilnih razlik med korelacijskimi faktorji, ki opredeljujejo odnos med posameznimi enačbami in ECC nismo dokazali. CG je pokazala slabšo korelacijo v primerjavi z CGMM ter MDRD. A za razliko od CGMM sta CG in MDRD izkazali skladnost z ECC pri primerjavi srednjih vrednosti ledvičnih očistkov in pri primerjavi porazdelitve bolnikov znotraj posameznih intervalov prilagajanja odmerjanja zdravil pri ledvičnem popuščanju. MDRD in CG pri bolnikih s komorbidnimi boleznimi in oceno GFR manjšo od 60 mL/min/1,73 m^2 dajeta enako dobro oceno GFR kot ECC. Tudi prilagajanje odmerjanja zdravil z uporabo teh dveh enačb je skladno s prilagajanjem glede na ECC.

V Bolnišnici Golnik KOPA smo ugotavljali uporabnost enačb za oceno ledvične funkcije tudi pri bolnikih s pljučnim rakom. Glede na vzeti standard (ECC) se je kot najbolj uporabna izkazala Wrightova formula, ki je bila edina razvita na onkoloških bolnikih. Pri tej populaciji bolnikov, nagnjenih h kaheksiji, se je pokazal pomemben vpliv BSA (površine) in BMI (mase) bolnika na točnost ocene ledvične funkcije.

prof.dr. Aleš Mrhar, mag.farm., Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana
Martina Sabotin, mag.farm., Splošna bolnišnica Celje, Oblakova 5, 3000 Celje
Katja Trobec, mag.farm., Bolnišnica Golnik KOPA, Golnik 36, 4204 Golnik

Laboratorijska medicina in interpretacija rezultatov

Maksimiljan Gorenjak

Kakovost in laboratorijski standardi

Za laboratorijsko medicino, in še posebej za klinično kemične laboratorije, je značilna velika stopnja avtomatiziranosti delovnih procesov. Veliki, centralizirani laboratoriji lahko na ta način opravijo več preiskav in hkrati vzdržujejo visoko kakovost opravljenega dela. Skrb za kakovost predstavlja neprekinjene aktivnosti za zagotavljanje optimalnih delovnih procesov, nadzor in sistematično prevejanje uspešnosti izpolnjevanja zahtev standardov in pravilnikov. V skladu s splošno sprejetimi usmeritvami za zagotavljanje kakovosti v laboratorijih je v laboratorijski medicini uveljavljen standard ISO 15189, ki predstavlja krovni dokument kakovosti v stroki. Temu standardu je prilagojen *Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za izvajanje preiskav na področju laboratorijske medicine*, ki velja za osnovno merilo zagotavljanja kakovosti dela v slovenskih laboratorijih (1).

Kontrolne mehanizme predstavljata v glavnem notranja in zunanja kontrola kakovosti dela. Odvisni sta od vrste laboratorija in njegovih specifičnih potreb. Predvsem zunanja kontrola pa predstavlja objektivni kazalec kakovosti opravljenih storitev.

Za laboratorijsko medicino je znano, da 60 do 80 odstotkov vseh napak uvrščamo med predanalitske napake in so v glavnem administrativne narave. Številne merilnike-kazalnike kakovosti zato prilagajamo spremljanju in kontroli predanalitskih procesov. Sodelovanje z oddelčnim osebjem, prenos znanj in ozaveščanje vseh sodelujočih v procesu diagnostike so zato ključnega pomena za kakovost laboratorijskih preiskav (2, 3).

Interpretacija rezultatov

Veliko število novih preiskav in njihova dostopnost porajata številna vprašanja klinikov, ki želijo pojasnila ali interpretacijo rezultatov. Vprašanja se običajno nanašajo na referenčna območja, neskladnost bolnikovega stanja in rezultata, neskladnost s prejšnjimi rezultati ali rezultati iz druge ustanove. V okoliščinah, ko pritiski na zdravstvene delavce postajajo vse hujši, se laboratorijski delavci ne moremo izogniti prevzemu dela odgovornosti za bolnikovo zdravljenje.

Interpretacija laboratorijskih rezultatov je kompleksna dejavnost, ki zahteva veliko strokovnega znanja, izkušenj in informacij. Ni omejena samo na redni delovni čas, ampak je še posebej zahtevna in pomembna takrat, ko so zasedbe delovnih ekip najmanjše. Sodobna tehnologija omogoča določene postopke preverjanja rezultatov in zagotavlja kvalitetne rezultate analiz v tehničnem smislu.

Enostavna interpretacija rezultatov je lahko vključena v laboratorijski izvid kot komentar. Izberemo jo na osnovi rezultata in ostalih dogovorjenih elementov. Kljub številnim možnostim ostaja takšen način povezovanja-podajanja informacij suhoparen in za naročnika pogosto manj zaželjen. Nekateri avtorji tudi dvomijo v uspešnost in smiselnost takih interpretacij – komentarjev (4).

Laboratorijski informacijski sistemi (LIS)

Laboratorijski informacijski sistemi omogočajo enostavnejši pregled nad velikim številom preiskav, sledenje preiskovančevim rezultatom in primerjavo z drugimi parametri. Množico informacij je mogoče spremljati na različnih deloviščih in „v živo“, kar prispeva k hitrosti, oziroma ažurnosti laboratorija. Prav tako je s programsko opremo mogoče zadržati vprašljive rezultate in jih preveriti. S tem načinom pa ni mogoče preprečiti izdaje rezultatov, ki niso v skladu s stanjem bolnika in pričakovanji naročnika.

V ustanovah, kjer je število zahtevnih bolnikov veliko, so odkloni od običajnih vrednosti lahko zelo veliki in posledica številnih dejavnikov. Novejši trendi v organizaciji pretoka dela vključujejo tudi algoritme delovnih procesov. Ti izhajajo iz teoretičnih in izkustvenih spoznanj ter poenostavijo delovne procese, pri tem pa vključujejo tudi elemente interpretacije. Večina algoritmov temelji na določenem priporočilu ali smernici, vendar so algoritmi dobrodošli pomočniki le, če se zavedamo njihovih slabosti.

Včasih se v praksi pokaže potreba po poenostavljenem algoritmu ali tako imenovani „dogovorjeni poti analitike“. Slabost takega načina dela je, da velja le za določeno in omejeno število naročnikov, nikakor pa ne na splošno. Omogoča racionalno trošenje sredstev in hitro sprejemanje odločitev.

Refleksno naročanje preiskav je izpopolnjen način dogovorjene poti analitike in izhaja iz kliničnih podatkov. S smiselnim dodajanjem preiskav med procesom analitike pospešimo potek dela in zbiranje pomembnih informacij brez dodatnih posvetovanj z naročnikom. Osnova takemu načinu dela je odgovornost in korektnost v odnosu do naročnika preiskav.

Interpretacija rezultatov temelji na dobrem poznavanju analitične metode, biološkega materiala in njegovih značilnosti, pred in poanalitične variabilnosti ter dogajanj v patološkem procesu bolezni. Kompleksnost znanja daje novo kakovost, “dodano vrednost” laboratorija, ki pomembno vpliva na potek zdravljenja in odnose z naročniki preiskav.

Mag. Maksimiljan Gorenjak, mag.farm., Oddelek za laboratorijsko diagnostiko, UKC Maribor, Ljubljanska 5, Maribor 2000

Literatura

1. Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za izvajanje preiskav na področju laboratorijske medicine. Ur.l. RS 64/2004.
2. Lippi G, Chance JJ, Church S et all. Preanalytical quality improvement: from dream to reality. Clin Chem Lab Med 2011;49:1113-1126.
3. Plebani M. Interpretative commenting: a tool for improving the laboratory-clinical interface. Clin Chim Acta 2009;404:46-51.
4. Kilpatrick ES and Freedman DB on behalf of the National Clinical Biochemistry Audit Group. A national survey of interpretative reporting in the UK. Ann Clin Biochem 2011;48:317-320.

Oskrba kritično bolnega otroka s popolno parenteralno prehrano v enoti za intenzivno terapijo

Dragica Plevčak, Radislava Franko

Uvod

V intenzivnih enotah bolnišnic oskrbujemo z zdravili otroke s hudo akutno in kronično odpovedjo dihal, s hudo okvaro ledvic in drugih organov, s sindromom kratkega črevesa ter otroke po hudih poškodbah tkiv in težkih operativnih posegih. Prav tako jih moramo oskrbeti tudi s primerno in zadostno količino hranil, elektrolitov in tekočine. Če otrok ne more zaužiti hrane, ga moramo hraniti po nazogastrični sondi ali po gastro oz. ileostomi z enteralno prehrano, v najtežjih primerih pa se odločimo za parenteralno hranjenje. Priporoča se, da parenteralno hranjenje traja čim krajši čas in da ga čim prej nadomestimo z enteralno prehrano oz. z uživanjem hranil skozi usta. Pri nekaterih hudo bolnih otrocih je lahko parenteralna oblika hranjenja dolgotrajna ali celo doživljenjska, npr. pri otroku s sindromom kratkega črevesa. Pravilna prehrana je za otroka izredno pomembna, ne samo za pokritje njegovih potreb po kalorijah, temveč v prvi vrsti za pravilno rast in razvoj otrokovega organizma (1, 2).

Pomen prehranske terapije za kritično bolnega otroka

Za učinkovito izvedbo prehranske terapije je pomembna pravilna ocena prehranskega stanja bolnega otroka in identifikacija osnovnih razlogov, ki mu povzročajo prehranski problem. Prehranska terapija je posebno pomembna pri kroničnih obolenjih, ki so povezana s tveganjem za nastanek podhranjenosti. Dobro prehransko stanje otroka je izredno pomembno za njegovo uspešno ozdravitev (1, 3, 4).

Otroci imajo velike potrebe po energiji. Glavni vzrok za to sta relativno velika površina otrokovega telesa glede na njegovo telesno maso ter težnja po rasti. Tudi dnevne potrebe otroka po vodi so veliko večje kot pri odraslih. Obstajajo priporočila za dnevno potrebni vnos vode in elektrolitov, ki se pa lahko spreminjajo glede na toleranco posameznega bolnega otroka do vode in elektrolitov (1, 3).

Indikacije za popolno parenteralno prehrano

Za oskrbo kritično bolnih otrok s popolno parenteralno prehrano (PPP) se odločimo pri: podhranjenosti, hudih prebavnih motnjah, malabsorbciji, anoreksiji, Chronovi bolezni, ulceroznem kolitisu, črevesnih fistulah, gastrointestinalni stenozi, ezofagealnih zožitvah, mekonijskem ileusu, multiplih poškodbah, opeklinah, peritonitisu, sepsi, ledvični in jetrni insuficienci, pankreatitisu, transplantaciji kostnega mozga in drugih bolezenskih stanjih (3).

Načrtovanje prehranske terapije pri kritično bolnem otroku

Pred uvedbo parenteralne prehrane otroku obvezno odvzamemo kri za hematološke preiskave (L, DKS, E, Hb, Ht, CRP) in biokemične preiskave (elektrolite: natrijeve, kalijeve, kloridne, magnezijeve, kalcijeve, fosfatne in bikarbonatne ione, sečnino, krvni sladkor, alkalno fosfatazo, albumine, transaminaze, bilirubin, kreatinin, trigliceride in holesterol). Za določanje kaloričnih potreb otrok, ki bodo dlje časa oz. doživljensko na PPP, napravimo indirektno kalorimetrijo (3, 4).

Pri sestavi pripravka za PPP, ki je namenjen oskrbi posameznega kritično bolnega otroka, moramo upoštevati:

- potrebe bolnika po tekočini, elektrolitih, makro in mikro hranilih;
- količino tekočine, ki jo bolnik potrebuje, oz. celotno količino tekočine, ki jo bo bolnik prejel z zdravili in s PPP;
- sestavo nosilne raztopine v infuzijah zdravil oz. sestavo topil za učinkovine v injekcijah,
- skupno količino posameznih elektrolitov (natrijevih, kloridnih ionov) in glukoze, ki jih bolnik prejme s PPP ter z infuzijami in injekcijami zdravil;
- diagnozo, ki lahko bolniku omejuje uporabo nekaterih hranil in elektrolitov.

Tako moramo pri bolniku:

- s hudim obolenjem dihal omejiti vnos glukoze na najmanjšo sprejemljivo mero;
- z jetrno okvaro uporabiti izdelke, ki vsebujejo v glavnem razvejane aminokisline. Motnje metabolizma pri jetrni odpovedi vodijo v aminokislinsko neravnotežje, ki je odgovorno za razvoj hepatične encefalopatije. Pomembna terapevtska koncepta v tem primeru sta zmanjšanje patološko zvišanih aromatskih aminokislin in povečanje koncentracije patološko znižanih razvejanih aminokislin;
- z okvaro ledvic omejiti vnos aminokislin, maščob, tekočine, natrija, kalija, magnezija in fosfata;

mag. Dragica Plevčak, mag. farm., spec., UKC Ljubljana, LEKARNA, Oddelek IPT, Zaloška 7, 1000 Ljubljana
Radislava Franko, mag. farm., UKC Ljubljana, LEKARNA, Oddelek IPT, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

- z akutnim vnetjem trebušne slinavke pripraviti izdelek brez maščob;
- z obolenjem srca pripraviti izdelek z manj tekočine, toda z zadostno količino kalija, magnezija in kalcija;
- s sepso pripraviti izdelek z ali izjemoma brez maščob in z dodatkom selena;
- po operativnem posegu zagotoviti s parenteralno prehrano za 10 % več kalorij;
- z opeklinami zagotoviti več kalorij in tekočine ter dodatno količino cinka, bakra in selena;
- z rakom zagotoviti več kalorij in tekočine ter dovolj kalija;
- s sindromom kratkega črevesa, pri katerem je povečana poraba elektrolitov, posebno kalcija in magnezija, zagotoviti tudi dovolj tekočine, maščob (nenasičenih srednje in dolgo verižnih ter omega-3 maščobnih kislin) in glutamina;
- v šoku pripraviti pripravek z večjo količino elektrolitov, toda brez maščob (2, 3).

Pomen oskrbe kritično bolnega otroka z elektroliti in tekočino

Otroka moramo dnevno oskrbeti z zadostno količino tekočine in elektrolitov. Dehidracija in hiperhidracija sta dve osnovni motnji v ravnotežju vode pri človeku. Glede na koncentracijo natrijevih ionov v ekstracelularni tekočini ločimo hipotonično, izotonično, hipertonično dehidracijo oz. hiperhidracijo. Za bolnega otroka je torej izredno pomembno, da pri njem vzdržujemo primerno ravnotežje vode in elektrolitov (1 – 4).

Primer 1:

Šest mesečnega otroka z respiratornimi težavami, visoko temperaturo, drisko in bruhanjem hospitaliziramo.

S kliničnim pregledom ugotovimo: KT 85/58, telesna temperatura 39°C, hitrost dihanja 40/min, pulz 175/min, telesna masa 7.5 kg (2 tedna prej je bila 8.3 kg).

Z biokemično preiskavo ugotovimo: Na^+ 162 mmol/l, Cl^- 126 mmol/l, K^+ 4 mmol/l, kreatinin 1 mg/dl.

S preiskavo urina ugotovimo: spec.težo 1030, kreatinin 30 mg/dl, Na^+ 30 mmol/l, ni prisotne krvi, proteinov in glukoze.

Diagnoza: hipernatremična dehidracija

Terapija akutne faze: 24-urna aplikacija I.V. infuzije s hitrostjo 50 ml/h, ki vsebuje 5% glukozo, 30-40 mmol/l Na^+ in 20 mmol/l K^+. Preverjanje tekočine in elektrolitov se izvaja vsake 2-3 ure.

Terapija vzdrževalne faze: terapijo ponovimo.

Komentar: Posledica prehoda vode iz intracelularnega prostora v ekstracelularni prostor je zvišanje osmolarnosti ekstracelularne tekočine. Če je znižanje osmolarnosti v ekstracelularnem prostoru prehitro, lahko pride do otekanja možganov z nevrološkimi simptomi. Zato je pomembno, da pravilno določimo in spremljamo hitrost infundiranja izotonične raztopine elektrolitov in glukoze. Količina glukoze, ki jo I.V. infuzija vsebuje, pa sočasno pokrije 20% otrokovih dnevnih potreb po kalorijah (5).

Pri kritično bolnem otroku spremljamo tudi acido-bazno ravnotežje.

Spremljanje kritično bolnega otroka na PPP

Otroka, ki prejema PPP, moramo redno spremljati s pomočjo izbranih kliničnih in laboratorijskih preiskav. Njihov cilj je merjenje dnevnih potreb otrokovega organizma po hranilih, tekočini in elektrolitih, da se izognemo zapletom, ki so povezani s PPP (3, 4).

Zaključek

Oskrba s kakovostnimi in pravilno sestavljenimi pripravki za popolno parenteralno prehrano zagotavlja kritično bolnim otrokom v enotah za intenzivno terapijo hitro in kakovostno okrevanje, manj zapletov z neželjenim izidom, krajše in cenejše zdravljenje ter hitrejšo vrnitev v domače okolje.

Literatura

1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the ESPGHAN and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the ESPR, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2005; 41 (2): S1 – S87.
2. Sobotka L ed.: Basics in clinical nutrition, 3rd ed., ESPEN 2004, Publishing House Galèn, Prague, 2004.
3. Lebenthal E ed.: Total Parenteral Nutrition: Indications, Utilization, Complications and Pathophysiological Considerations, Raven Press, New York, 1986.
4. Lazar I, Derganc M: Popolna parenteralna prehrana pri kritično bolnih otrocih: Izbrana poglavja iz pediatrije, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Katedra za pediatrijo, Zbornik 2010; 22: 327 – 37.
5. Feld LG, Kaskel FJ ed.: Fluid and Electrolytes in Pediatrics: A Comprehensive Handbook, Humana Press, New York, 2010; p. 37 – 44.

Oskrba otroka z zdravili pri septičnem šoku v enoti za intenzivno terapijo

Irina Tegelj

Septični šok je akutni sindrom, ki se lahko pojavi pri hudi bakterijski ali glivični okužbi. Mikroorganizmi in njihovi toksični presnovki sprožijo sistemski vnetni odgovor organizma, pri katerem se sproščajo citokini in ostali vnetni dejavniki. Ti povzročijo spremembe na nivoju mikrocirkulacije, zaradi česar pride do vazodilatacije, prehoda tekočine v medcelični prostor, nastanka edemov in padca krvnega tlaka. Obenem citokini zmanjšajo sposobnost oksidativne presnove hranil v celicah, oslabijo delovanje miokarda in poškodujejo alveolo-kapilarne membrane pljuč. Popuščanje srca, dihalna odpoved in zmanjšan periferni upor so vzrok zmanjšanemu privzemu kisika v perifernih tkivih in organih, kar povzroči njihovo okvaro. Praviloma je okvara sprva funkcionalna in se klinično kaže z reverzibilnim odpovedovanjem organov, če pa šok traja dovolj dolgo, je okvara organov tudi strukturna in njihovo odpovedovanje ireverzibilno. Ireverzibilna odpoved organov vodi v smrt (1,2).

Prvi korak pri zdravljenju šoka je nadomeščanje tekočin in zdravljenje s kisikom, s čimer naj bi izboljšali prekrvavitev organov in tkiv ter zagotovili zadostno dostavo kisika k celicam. Smernice za zdravljenje septičnega šoka priporočajo začetni odmerek 20 ml tekočin na kilogram telesne mase v intravenski ali intraosalni injekciji. Uporabimo lahko 0.9% raztopino natrijevega klorida ali Ringerjevega laktata, kasneje tudi raztopine humanih albuminov ali škrob. Bolj kot vrsta je pomembna pravočasna in zadostna uporaba tekočin (3).

Če otrok po aplikaciji 60 ml tekočine na kilogram telesne mase v prvih 15 minutah zdravljenja še vedno kaže znake šoka, je potrebno pričeti s specifičnim hemodinamskim zdravljenjem z zdravili z inotropnim delovanjem (dopamin, dobutamin, milrinon), vazokonstriktorji (adrenalin, noradrenalin) ali vazodilatatorji (natrijev nitroprusid). Dajemo jih v dolgotrajni infuziji, njihov odmerek pa titriramo glede na odziv organizma. Izbira zdravila je odvisna od hemodinamskega stanja srca in obtočil, ki se v različnih stopnjah poteka sepse in njenega zdravljenja lahko spreminja. Pri otrocih je zdravilo izbire dopamin, če ima otrok zmanjšan minutni volumen srca (MVS) in povišan periferni upor (PU) pa uporabimo dobutamin. Če se hemodinamsko stanje ne izboljša, dodamo vazokonstriktor - adrenalin ali noradrenalin. Milrinon - inhibitor fosfodiesteraze tipa III, ki poveča kontraktilnost miokarda in povzroči vazodilatacijo na periferiji, uporabimo pri šoku z zmanjšanim MVS in povečanem PU, ki se ne odzove na zdravljenje s kateholamini. Nizki odmerki hidrokortizona so upravičeni ob sumu na nezadostno delovanje nadledvične žleze, sicer pa uporabo kortikosteroidov v zdravljenju sepse pri otrocih povezujejo s povečano umrljivostjo (3).

V prvi uri po prepoznavi bolezni pričnemo s protimikrobnim zdravljenjem. To je najprej izkustveno, po identifikaciji povzročitelja pa usmerjeno. Izbira protimikrobnega zdravila je odvisna od starosti otroka, njegove nedavne zgodovine in okolja, v katerem je prišlo do okužbe. V prvi fazi zdravljenja uporabimo dva ali tri protimikrobne učinkovine, da pokrijemo čim širši spekter možnih povzročiteljev (3,4). Odmerjanje protimikrobnih zdravil pri sepsi in septičnem šoku je kompleksno. Odvisno je od fizikalno kemičnih lastnosti učinkovine, njene farmakodinamike in spremenjene farmakokinetike zaradi odpovedovanja organov oziroma zdravljenja s tekočinami. Vsaj prvi dan zdravljenja uporabimo visoke odmerke protimikrobnih zdravil, kajti volumen porazdelitve predvsem hidrofilnih učinkovin (betalaktami, aminoglikozidi) se zaradi sprememb v mikrocirkulaciji in zdravljenja s tekočinami močno poveča. V nadaljevanju zdravljenja odmerke zdravil prilagajamo glede na stopnjo okvare ledvic in jeter. Če je potrebno zmanjšanje odmerka, upoštevamo farmakodinamske lastnosti protimikrobnih zdravil. Pri koncentracijsko odvisnih antibiotikih je primerneje podaljšati interval odmerjanja ob nespremenjenem enkratnem odmerku medtem ko pri časovno odvisnih antibiotikih zmanjšamo odmerek ob nespremenjenem intervalu odmerjanja. S spremljanjem plazemskih koncentracij učinkovin lahko zagotovimo primerno odmerjanje protimikrobnih učinkovin (5).

Pri anuriji zaradi okvare ledvic uporabimo furosemid v dolgotrajni infuziji. Z antagonisti H2 receptorjev ali inhibitorji protonske črpalke preprečujemo nastanek stresnega ulkusa. Vendar pa z zaviranjem tvorbe želodčne kisline pospešimo kolonizacijo želodca s patogenimi bakterijami. Aspiracija želodčne vsebine, ki je pogostejša pri intubiranih ali enteralno hranjenih bolnikih, lahko povzroči bakterijsko pljučnico (3).

Več študij je pokazalo, da humani imunoglobulini zmanjšajo umrljivost zaradi sepse ali septičnega šoka pri novorojenčkih in otrocih. Pri tem so se pripravki, ki so poleg imunoglobulinov G vsebovali tudi imunoglobuline A in M, izkazali za bolj učinkovite (3).

Irina Tegelj, mag.farm., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Lekarna

Za sedacijo in lajšanje bolečine se najpogosteje uporabljajo midazolam ter analgetika fentanil in morfij. Dajemo jih v trajni infuziji, odmerke pa titriramo glede na klinični učinek.

Motena presnova v stanju šoka in neželeni učinki zdravil so vzrok hipo- ali hiperglikemiji, hipokalcemiji, hipofosfatemiji, hipomagnezemiji in acidozi.

Hipoglikemijo preprečujemo s trajno infuzijo glukoze. Visoki odmerki kateholaminov lahko povzročijo insulinsko rezistenco in posledično hiperglikemijo, ki jo preprečujemo oziroma zdravimo z insulinom v dolgotrajni infuziji. Preveliko nihanje plazemskih koncentracij glukoze povezujejo s povečano smrtnostjo in daljšo ležalno dobo na intenzivnih enotah, zato je potrebno redno spremljanje plazemske koncentracije glukoze (3).

Kalcij nadomeščamo z raztopinami kalcijevega klorida ali kalcijevega glukonata. Raztopine kalcijevega glukonata v steklenih ampulah vsebujejo veliko aluminija – okoli 6000 µg/L, zato njihovo uporabo odsvetujejo pri novorojenčkih in bolnikih z okvaro ledvic (4,6).

Presnovna acidoza je posledica tkivne hipoksije, zaradi katere se celice preusmerijo na anaerobni metabolizem, v katerem nastaja in se kopiči mlečna kislina. Čeprav acidoza oslabi kontraktilnost miokarda in optimalno delovanje kateholaminov, je zdravljenje z natrijevim hidrogenkarbonatom upravičeno le v primeru hude presnovne acidoze (pH ≤ 7.1) (3).

Fiziološke spremembe organizma pri septičnem šoku vplivajo na farmakokinetiko učinkovin. Peroralna absorpcija se zmanjša zaradi slabše prekrvavitve gastrointestinalnega trakta, upočasnjenega gibanja črevesja in upočasnjenega praznjenja želodca. Zato vsa zdravila v prvih dneh zdravljenja septičnega šoka dajemo intravensko. Zdravila raztapljamo in redčimo v pogojih, ki zmanjšujejo možnost mikrobiološkega onesnaženja in ob doslednem upoštevanju aseptične tehnike. Zdravila, ki jih dajemo v trajni infuziji, redčimo do standardnih koncentracij. S tem zmanjšamo možnost napak pri pripravi, predvsem pri izračunu volumna osnovne raztopine zdravila, ki ustreza predpisanemu odmerku. Pri raztapljanju zdravil za intravensko dajanje v obliki praška moramo upoštevati, da je volumen nastale raztopine večji od volumna uporabljenega topila. Razlika nastane zaradi volumna samega praška. Če moramo uporabiti le del raztopine in povečanja volumna (v angleškem jeziku »displacement value«) ne upoštevamo, lahko naredimo tudi do 15% napako pri odmerjanju. Žal večina proizvajalcev zdravil v svojih navodilih podatka o povečanju volumna ne navaja.

Zaželeno je, da so raztopine zdravil za kontinuirano infundiranje uporabne vsaj 24 ur. Tako zmanjšamo število rokovanj na infuzijskem sistemu, s čimer se zmanjša možnost bakterijske okužbe, pa tudi neželene spremembe v pretoku zdravil za hemodinamsko podporo. Čas uporabe raztopin je odvisen od mikrobioloških pogojev priprave in fizikalno kemijske stabilnosti učinkovin, na katero vplivajo koncentracija zdravilne učinkovine, vrsta nosilne infuzijske raztopine, temperatura, izpostavljenost dnevni svetlobi in vrsta vsebnika.

Otrok med zdravljenjem šoka parenteralno prejema deset ali več vrst zdravilnih učinkovin in parenteralno prehrano, ki jih moramo zaradi omejenega venskega dostopa velikokrat sočasno aplicirati skozi isti lumen katetra. Pri sočasni aplikaciji zdravil skozi isti lumen katetra moramo zagotoviti njihovo medsebojno kompatibilnost. Pri tem upoštevamo podatke iz literature (Handbook on Injectable Drugs, King Guide to Parenteral Admixtures, Micromedex – IV index, Stabilis,…), izkušnje ali pa se, če na voljo ni drugih podatkov, orientiramo glede na pH vrednost raztopin zdravilnih učinkovin.

Viri

1. Kovačič U. Šok. V: Ribarič S. Temelji patološke fiziologije, Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo 2009: 161 – 168.
2. Carcillo J.A. Shock: An Overview. In: Wheeler S.D., Wong H.R., Shanley T.P. Pediatric Critical Care Medicine: Basic Science and Clinical Evidence, Springer Verlag London Limited 2007: 274 – 298.
3. Dellinger R.P. et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 2008; 36(1):296-327.
4. Irazuzta J., Sullivan K.J., Garcia P.C., Piva J.P. Pharmacologic support of infants and children in septic shock. Journal de Pediatria 2007; 83: S36-45.
5. Ulldemolins M., Roberts J.A., Lipman J., Rello J. Antibiotic dosing in multiple organ dysfunction syndrome. Chest 2011; 139 (5): 1210-20.
6. Poole R.L., Schiff L., Hintz S.R., Wong A., Mackenzie N., Kerner J.A. Jr. Aluminium content of parenteral nutrition in neonates: measured versus calculated levels. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010; 50 (2): 208-11.

Bolnik v enoti intenzivne terapije

Brigita Mavsar-Najdenov

Uvod

Enote intenzivne terapije (EIT) so posebej organizirane in opremljene enote v bolnišnicah, ki omogočajo visoko specializirano oskrbo kritično bolnih in bolnikov po različnih hujših poškodbah. Bolniki prihajajo v EIT iz enote za nujno medicinsko pomoč, iz operacijskih dvoran, iz navadnih oddelkov bolnišnice ali pa so premeščeni iz drugih bolnišnic. Za sprejem bolnika v EIT se zdravnik odloči na podlagi ugotovitve kliničnega stanja, ki zahteva natančno opazovanje, monitoriranje in specializirane načine zdravljenja. V EIT bolnike oskrbuje multidisciplinarno osebje, ki je posebej usposobljeno na področju intenzivne medicine in nege (zdravniki, medicinske sestre, fizioterapevti, dietetiki, klinični farmacevti in drugi). Osebje v EIT mora zagotavljati enako stopnjo intenzivnosti oskrbe bolnikov vseh 24 ur na dan.

Problemi bolnikov

V splošnem obstajata dve najpomembnejši indikaciji za sprejem bolnika v EIT: nestabilno stanje z zmanjšanim delovanjem življenjsko pomembnega organa in /ali velika nevarnost za nastanek hudega zapleta. Obravnava takšnih bolnikov zahteva intenzivno in kompleksno zdravljenje ter nego, z uporabo napredne tehnologije (1). Zaradi neposredne življenjske ogroženosti, so prizadevanja osredotočena predvsem na 3 organe – možgane, srce in pljuča. Velik vpliv na klinični izid bolnikov v EIT imajo tudi okvare delovanja ledvic in jeter. Ugotovili so, da je akutna okvara ledvic povezana s 40%-80% stopnjo smrtnosti in z velikim porastom stroškov oskrbe v EIT (2). Poleg naštetega pri bolnikih v EIT nastopijo še dodatni problemi glede prehranjenosti, pojava bolečine in tesnobe ter nezmožnosti komunikacije. Glavni indikaciji za odpust bolnika iz EIT sta respiracijska in hemodinamska stabilnost in/ali pozdravljeni zapleti (1).

Načini oskrbe bolnikov

EIT omogoča življenjsko ogroženemu bolniku izrabo vseh terapevtskih možnosti za začasno nadomestitev motenega ali že izpadlega delovanja življenjsko pomembnih organov, ob hkratnem zdravljenju osnovne bolezni, ki je to motnjo povzročila (1). Zaradi okvarjenega delovanja različnih organov, zahtevajo bolniki v EIT zdravljenje s specifičnimi skupinami zdravil kot so: sedativi, analgetiki, nevromuskularni blokatorji, protimikrobna zdravila, inotropna zdravila, zaviralce izločanja želodčne kisline in drugo (3). Potreben je neprekinjen nadzor delovanja vseh prizadetih organskih sistemov ter nadomeščanje izpadlega oziroma nezadostnega delovanja le-teh, s pomočjo različne tehnologije:

- popolno in neprekinjeno invazivno spremljanje hemodinamskih kazalcev in parametrov kisikovega transporta
- popolno in neprekinjeno spremljanje delovanja centralnega živčnega sistema (tlaki, pretoki, metabolizem) pri bolniku s hudo možgansko poškodbo
- neprekinjeno spremljanje respiracijske funkcije ter prilagajanje parametrov mehanske ventilacije trenutni stopnji pljučne okvare, s poznavanjem in obvladovanjem vseh oblik mehanske ventilacije
- opredelitev srčne funkcije s pomočjo EHO kardiografije in kateterizacije
- diagnostika in terapija srčnih aritmij z aplikacijo zdravil in elektro-stimulacijo
- vse oblike nadomestnega zdravljenja (kontinuirane in intermitentne) odpovedi ledvične funkcije pri življenjsko ogroženem in nestabilnem bolniku (npr. sepsa, ARDS, Crush sindrom, politravma)

Velikega pomena je ustrezna in kompleksna prehranska podpora (enteralna, parenteralna) z ustreznim metabolnim monitoringom pri odpovedih določenih organov (kronični pljučni bolnik, bolnik s sladkorno boleznijo, imunskooslabljen bolnik).

Zagotovljeno mora biti neprekinjeno delovanje vseh podpornih služb (laboratorij za biokemične, hematološke, toksikološke in mikrobiološke preiskave, oddelek za slikovno diagnostiko, služba za transfuziologijo, oddelek za endoskopske preiskave). Prav tako mora imeti EIT zagotovljeno respiracijsko in lokomotorno fizioterapijo ter stalno in takojšnjo dosegljivost konziliarnih specialistov različnih strok. Pomembno je kontinuirano izvajanje izobraževanja zdravnikov in medicinskih sester v EIT (1).

Posebnosti farmakoterapije bolnikov v EIT

Pri kritično bolnih se zaradi patofizioloških sprememb spremenijo farmakokinetični parametri zdravil. Osnova farmakoterapije bolnikov v EIT je razumevanje, kako okvare določenih organov pri kritično bolnih vplivajo na spremembo farmakokinetike zdravil. Na podlagi poznavanja farmakodinamičnih značilnosti in potencialno spremenjenih farmakokinetičnih značilnosti zdravil pri kritično bolnih, je za optimiranje kliničnih izidov zdravljenja potreben individualen pristop s pomočjo monitoriranja zdravljenja z zdravili (Therapeutic Drug Monitoring – TDM)(4).

Zaradi spremenjenega pretoka krvi pri kritično bolnih se spremeni obseg absorbcije zdravil po enteralni, transdermalni, intramuskularni ali

Brigita Mavsar-Najdenov, mag.farm, Splošna Bolnica Jesenice

subkutani aplikaciji. Zdravila zato dajemo prednostno intravensko. Za enteralno dajanje zdravil se odločimo šele, ko je bolnik stabilen in je delovanje prebavil vzpostavljeno. Pozorni moramo biti na interakcije med zdravili in hranili ter ustrezno monitorirati zdravila z ozkim terapevtskim območjem (varfarin, lidokain). Pri določitvi začetnega odmerjanja zdravil je potrebno upoštevati spremembe v volumnih porazdelitve (Vd), ki so posledica značilnih premikov telesnih tekočin pri kritično bolnih. Pri zdravilih, ki se jim Vd poveča, je potrebno začetno odmerjanje povečati. Pri znižanju jetrnega očistka zdravila moramo znižati odmerjanje, da preprečimo akumulacijo; pri zvišanju jetrnega očistka zdravila pa moramo povečati odmerjanje, da dosežemo primerljive učinke z bolniki z normalnim jetrnim očistkom. Zaradi visoke stopnje variabilnosti ledvičnega očistka zdravil pri kritično bolnih, je težko ustrezno prenesti izsledke študij v klinično prakso. Zato je pri zdravilih, ki se pretežno izločajo skozi ledvica, potrebno dobro poznavanje navodil proizvajalcev za ustrezno prilagajanje odmerjanja različnim stopnjam okvare delovanja ledvic. Na ta način preprečimo previsoko ali prenizko odmerjanje zdravil. Za znižanje toksičnosti in zagotavljanje učinkovitosti zdravil je potreben individualen pristop z monitoriranjem (vankomicin, gentamicin) (5).

Vloga kliničnega farmacevta pri oskrbi kritično bolnih v EIT

V ZDA obstaja posebna smer farmacije Critical Care Pharmacy od zgodnjih 1970-tih let, ko so farmacevti postali del multidisciplinarnega tima v EIT. V 1980-tih so uvedli specializirane izobraževalne programe za pridobitev naziva Critical Care Pharmacist (6). V različnih raziskavah so potrdili, da prisotnost farmacevta pri oskrbi bolnikov v EIT zniža incidenco neželenih učinkov zdravil in celokupnih stroškov zdravljenja (7,8). Aktivnosti kliničnega farmacevta so: pomoč zdravnikom pri farmakoterapevtskih odločitvah, nasveti s področja farmakokinetike, monitoriranje varnosti in učinkovitosti zdravljenja bolnikov, posredovanje informacij o zdravilih ter izobraževanje zdravnikov, medicinskih sester in bolnikov (8).

Dejavnost kliničnega farmacevta v Enoti za intenzivno terapijo operativnih strok (EITOS) v Splošni bolnišnici Jesenice (SBJ)

Klinični farmacevt v SBJ bolnikom v EITOS pregleda vsa predpisana zdravila in preveri odmerjanje, načine vnosa, kompatibilnosti z nosilnimi raztopinami, interakcije med zdravili in hrano. Pri protimikrobnih zdravilih dodatno preveri indikacije in usklajenost z mikrobiološkimi izvidi. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic izvede individualno odmerjanje vankomicina s pomočjo orodja PharmaCalc za farmakokinetične simulacije (9). Veliko je tudi primerov posvetovanj zdravnikov in medicinskih sester s kliničnim farmacevtom glede osnovnih značilnosti zdravil: odmerjanja, načina priprave za dajanje ter združljivosti z ostalimi zdravili, z nosilnimi raztopinami in s pripravki za parenteralno prehrano.

Zaključek

Pri bolnikih v EIT je zaradi patofizioloških sprememb v delovanju organov, nestabilnosti kliničnega stanja in tveganja za resne zaplete, potreben multidisciplinaren pristop. Uspeh zdravljenja življenjsko ogroženih bolnikov v EIT je v veliki meri odvisen od timskega dela ter dobro organiziranega medsebojnega sodelovanja strokovnjakov različnih področij. Vloga kliničnega farmacevta pri upravljanju z zdravili na tem področju je velika, saj ima pozitiven vpliv na zniževanje neželenih učinkov zdravil, kakor tudi na znižanje stroškov zdravljenja. V prihodnje bo tudi pri nas nujno potrebno uveljaviti izobraževalne programe za usposabljanje kliničnih farmacevtov za delo v EIT.

Literatura

1. Kremžar B. Življenjsko ogrožen bolnik v enoti intenzivne terapije. Dosegljivo na: www.ztm.si/res/publication/1022.pdf
2. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. JAMA. 2005; 294: 813-818.
3. Power BM, Forbes AM, van Heerden PV, Ilett KF. Pharmacokinetics of drugs used in critically ill adults. Clin Pharmacokinet. 1998 Jan; 34(1): 25-56.
4. Bodenham A, Shelly MP, Park GR. The altered pharmacokinetics and pharmacodinamics of drugs commonly used in critically ill patients. Clin Pharmacokinet. 1988 Jun; 14(6): 347-73.
5. Boucher BA, Wood GC, Swanson JM. Pharmacokinetic changes in critical illness. Crit Care Clin. 2006; 22: 255-271.
6. Society of Critical Care Medicine and the American College of Clinical Pharmacy. Position paper on critical care pharmacy services. Pharmacother. 2000; 20(11): 1400-1406.
7. Leape LL, Cullen DJ, Dempsey Clapp M, et al. Pharmacist Participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. JAMA. 1999; 281: 267-270.
8. Papadopoulos J, Rebuck JA, Lober C, et al. The critical care pharmacist: an essential intensive care practitioner. Pharmacother. 2002; 22(11): 1484-1488.
9. Mavsar Najdenov B, Koder B, Grabnar I, Mrhar A. Analiza učinkovitosti in varnosti zdravljenja z vankomicinom. Zdrav Vestn 2007; 76: 695–700.

Učinkovito in varno uvajanje varfarina

Erika Oblak

1 Uvod

Antikoagulacijsko zdravljenje (AKZ) s kumarini je zelo pogosta intervencija za primarno in sekundarno preprečevanje tromboemboličnih dogodkov. V Sloveniji prejema AKZ s kumarini več kot 35.000 bolnikov, vsako leto pa terapijo na novo uvedejo 7000 do 8000 bolnikom (1). Indikacije za AKZ obsegajo paleto bolezenskih stanj: umetne srčne zaklopke, atrijska fibrilacija in ondulacija, venski tromboembolizmi, antifosfolipidni sindrom, itd (2). V članku se bomo osredotočili na uvajanje varfarina, saj je to najpogosteje predpisana učinkovina v skupini peroralnih antikoagulantov (3). Varfarin ima ozko terapevtsko območje in vsako neoptimalno odmerjanje lahko privede do zapletov zdravljenja, bodisi krvavitve bodisi tromboze. Ustreznost odmerjanja kontroliramo z merjenjem protrombinskega časa, ki se za objektivno primerjavo med izvidi različnih laboratorijev podaja kot mednarodno normalizirano razmerje (angleško International Normalised Ratio ali INR). Vsaka od zgoraj naštetih indikacij za AKZ zahteva svoje t.i. terapevtsko ali ciljano INR vrednost oz. območje, ki je določeno glede na indikacijo zdravljenja. Določitev ciljnega INR namreč temelji na oceni tveganja določenega bolezenskega stanja za tromboembolične dogodke (2). Odmerjanje varfarina poteka po tedenski shemi, kar pomeni, da zdravnik na osnovi bolnikove indikacije, klinične slike in izmerjene vrednosti INR glede na terapevtsko območje, določi tedenski odmerek varfarina. Kadar z odmerjanjem varfarina presežemo ciljno območje INR, s tem povečamo tveganje za nastanek krvavitev, v primeru premajhnih odmerkov pa povečamo tveganje za tromboze.

V letih od 1963 do 2008 je Angleška agencija za zdravila (The Medicines and Healthcare Regulatory Agency ali MHRA) prejela 2.233 poročil o neželenih dogodkih ob terapiji z varfarinom, od tega 297 s smrtnim izidom, pretežno zaradi krvavitev (3). Znano je, da je tveganje za krvavitve najpogostejše v prvih treh mesecih zdravljenja (4,5), njihova pogostnost pa je odvisna od kakovosti vodenja bolnikov z AKZ (6,7). Uvajanje varfarina torej zahteva podrobno spremljanje bolnika, potrebni so številni ambulantni obiski, saj z merjenjem INR in spremljanjem kliničnih znakov spremljamo učinkovitost in varnost terapije. Ob tem je potrebno poudariti, da je klinični odziv bolnikov na enake odmerke varfarina lahko zelo različen, saj nanj pomembno vplivajo številni dejavniki. Zato je za varno in učinkovito uvedbo AKZ nujno poznavanje le-teh.

2 Dejavniki tveganja za krvavitve in tromboembolične dogodke bolnikov na AKZ

Dejavniki, ki vplivajo na učinkovitost in varnost uvedbe AKZ, zajemajo dejavnike okolja in dejavnike, ki so lastnost bolnika samega. Dejavniki okolja so: izbran začetni odmerek varfarina, ustreznost odmerkov in trajanje sočasne terapije z nizkomolekularnimi heparini, čas, potreben za doseg terapevtskega INR, variabilnost INR, prisotnost interakcij varfarina z ostalimi zdravili, hrano ter alkoholom in nenazadnje seznanjenost bolnika o telesnih aktivnostih, ki povečajo možnost za krvavitev (8,9). Po drugi strani pa na metabolizem in farmakodinamsko učinkovitost varfarina vpliva bolnikova genetska predispozicija kot tudi starost, teža in pridružene bolezni (9, 10, 11). Na končni rezultat uspešnosti uvajanja AKZ torej ključno prispeva poznavanje teh dejavnikov s strani zdravstvenih delavcev, saj le na ta način lahko izberejo ustrezen odmerni režim varfarina za posameznika, poskrbijo, da je bolnik o AKZ dobro poučen in tako zagotovijo dobro konkordanco bolnika.

3 Vloga kliničnega farmacevta pri uvedbi AKZ

V Sloveniji je sodelovanje farmacevta pri uvedbi AKZ prepuščeno lastni iniciativi farmacevtov oz. strokovnemu vodstvu posameznih bolnišnic, če ta prepozna pomembnost sodelovanja farmacevta v zdravstvenem timu. V trenutni klinični praksi AKZ obvladujejo predvsem zdravniki in medicinske sestre. V tujini je situacija drugačna: v Angliji farmacevti sodelujejo v antikoagulantnih ambulantah (ali jih celo vodijo), izvajajo farmacevtsko skrb v zunanjih lekarnah ter so nepogrešljiv del zdravstvenega tima v bolnišnicah, kjer se uvaja AKZ.

3.1 Obravnava bolnika na AKZ v Sloveniji

V Sloveniji se AKZ običajno uvede v bolnišnicah, nato pa je bolnik napoten v specialistično antikoagulantno ambulanto. V ambulantah imajo na voljo podporno programsko orodje, t.i. Trombo, ki omogoča zelo pregledno vodenje in izpis bolnikovih podatkov: indikacije za AKZ, ciljni INR, predvideno trajanje AKZ ter druge demografske podatke. Program na podlagi bolnikovih odmerkov varfarina ter izmerjenih vrednosti INR tudi izračuna optimalno tedensko shemo odmerjanja varfarina do naslednjega obiska ambulante. Bolniki so v ambulantah deležni svetovanja s strani zdravnika in/ali medicinske sestre ter prejmejo knjižico »Antikoagulacijsko zdravljenje, navodila bolniku« (12), kjer so zbrane glavne informacije o AKZ.

Glavna problema v Sloveniji sta pomanjkanje informiranja bolnikov pred odpustom iz bolnišnice ter pomanjkljiv prenos informacij od bolnišničnega do ambulantnega zdravnika in obratno. Tudi v primerih

Erika Oblak, mag.farm., spec., Bolnišnica Golnik KOPA, Golnik 36, 4204 Golnik

nudenja nujne medicinske pomoči bolnikom na AKZ je pretok informacij med primarno in sekundarno ravnjo zelo omejen.

3.2 Obravnava bolnika na AKZ v Angliji

Če se osredotočimo na vlogo kliničnega farmacevta v bolnišnicah, so naloge farmacevta ob odpustu vsakega bolnika z na novo uvedenim AKZ sledeče:

- predstaviti namen AKZ za njegovo indikacijo,
- razložiti način jemanja zdravil in principe spremljanja varnosti in učinkovitosti terapije,
- opozoriti na interakcije z ostalimi zdravili ali hrano ter
- podati splošna priporočila o telesnih aktivnostih in drugih previdnostih ukrepih pri AKZ.

Farmacevt to izvede s pomočjo obrazca, ki ga vodi skozi svetovanje, hkrati pa s podpisom farmacevta in bolnika potrjuje, da je bilo svetovanje izvedeno. Obrazec je uraden dokument in je del bolnikove zdravstvene dokumentacije.

Poleg naštetega klinični farmacevt poskrbi, da vsak bolnik pred odpustom prejme knjižico z informacijami o AKZ, dnevnik spremljanja INR (t.i. »Yellow Anticoagulant Book«) in rumeno kartico, ki opozarja zdravstvene delavce, da je bolnik na AKZ. To je še posebej pomembno v primeru nudenja nujne medicinske pomoči. To informativno gradivo v Angliji izdaja njihova nacionalna agencija za varnost bolnikov (National Patient Safety Agency).

Farmacevt v sodelovanju z medicinsko sestro pred odpustom bolnika iz bolnišnice preveri tudi, če ima bolnik izpolnjen obrazec z osnovnimi podatki za zagotavljanje neprekinjenega vodenja AKZ: zabeležen dan naslednjega obiska antikoagulantne ambulante, kontakt zdravnika, ki je uvedel AKZ, indikacijo za AKZ, ciljni INR, sočasno predpisana zdravila, ipd.

Poleg opisane rutine klinični farmacevti sooblikujejo protokole uvajanja varfarina, izvajajo nadzor sledenja bolnišničnim protokolom in drugim veljavnim smernicam ter na dnevnih vizitah ugotavljajo morebitne interakcije z obstoječimi predpisanimi zdravili in na to opozarjajo zdravnike. Rezultati študij, ki primerjajo izide zdravljenja bolnikov na AKZ z in brez vključitve farmacevta, jasno kažejo na večjo urejenost INR in s tem pomembno zmanjšanje zapletov zdravljenja ter skrajšanje hospitalizacije, ko je farmacevt vključen v obravnavo bolnikov na AKZ (7,13).

4 Zaključek

Varno in učinkovito AKZ je izziv za zdravstveni tim. Znanje, ki ga farmacevti imamo, bi lahko pomembno doprineslo k uspešnosti zdravljenja bolnikov na AKZ v in izven bolnišnic. Da bi opisano prakso iz Anglije, ki je izboljšala varnost in učinkovitost AKZ, uspeli vpeljati v Sloveniji, so potrebni naslednji koraki:

- posnetek in analiza sedanjega stanja,
- identifikacija kritičnih korakov v obravnavi bolnika na AKZ,
- izdelava predloga vključitve farmacevtov v obravnavo bolnikov,
- predstavitev pomembnosti vključitve farmacevtov v AKZ bolnikov odgovornim ustanovam,
- opredelitev kompetenc (znanja in veščin) farmacevtov, ki bodo sodelovali v AKZ,
- izobraževanje farmacevtov o AKZ in nenazadnje
- preverjanje kompetenc farmacevtov (bodisi interno ali nacionalno).

5 Viri:

1. Mavri A. Organizacija vodenja antikoagulacijskega zdravljenja v Sloveniji. V Fras Z, Poredoš P, eds. Zbornik prispevkov 49. Tavčarjevi dnevi; Nov 9-10; Portorož. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino; 2007: 113 - 7.
2. Mavri A, Vene N. Smernice za vodenje antikoagulacijskega zdravljenja. Slovensko zdravniško društvo, Ljubljana, 2009
3. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), Safety information. http://www.mhra.gov.uk/safetyinformation/index.htm [dostopano januar 2010]
4. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation 2007;* 15: 2689 –2696.
5. Palareti G, Leali N, Coccheri S et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 1997; 348: 423-428.
6. Chiquette E, Amato MG, Bussey HI. Comparison of an anticoagulation clinic and usual medical care: anticoagulation control, patient outcomes, and health care costs. *Arch Intern Med* 1998; 158:1641-7.
7. Ryan F, Byrne S, O'Shea S. Managing oral antioagulation therapy: improving clinical outomes. A review. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2008;33:581-590.
8. White HD, Gruber M, Feyzi J *et al.* Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control. *Arch Intern Med* 2007;167: 239-245.
9. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C *et al.* Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007;15: 2689 –2696.
10. Hylek EM, Skates SJ, Sheean MA *et al.* An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996;335: 540-546.
11. Limdi NA, Wiener H, Goldstein JA *et al.* Influence of CYP2C9 and VKORC1 on warfarin response during initiation of therapy. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 2009;43:119-128.
12. Mavri A et al. Antikoagulacijsko zdravljenje, Navodila bolniku. Sekcija za antikoagulacijsko zdravljenje in preventivo tromboemboličnih bolezni, Slovensko zdravniško društvo.(Krka) 2006.
13. Tan ES, Bonnett TJ, Abdelhafiz AH. Delayed discharges due to initiation of warfarin in atrial fibrillation: a prospective audit. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy,* 2007; 5(3): 232-236.

Antibiotična terapija pri hospitaliziranih bolnikih - pogled kliničnega farmacevta

Alenka Premuš Marušič

1 Uvod

Protimikrobna zdravila (PZ) so med najpogosteje predpisanimi zdravili v bolnišnicah (1). S smotrno uporabo protimikrobnih zdravil vplivamo na ugoden izid bolezni, zmanjšujemo možnost za nastanek odpornih bakterij, neželenih učinkov in stroškov zdravljenja (1,2). Za uspešno delovanje na področju smotrne uporabe protimikrobnih zdravil je pomemben multidisciplinaren pristop, v katerem sodelujejo infektolog, zdravnik za obvladovanje bolnišničnih okužb (ZOBO), lečeči zdravnik, klinični farmacevt in mikrobiolog.

2 Pristopi k optimiziranju terapije s protimikrobnimi zdravili s strani kliničnega farmacevta

Klinična farmacija je zdravstvena dejavnost, skozi katero farmacevti izvajajo farmacevtsko skrb, s katero optimizirajo terapijo z zdravili in promovirajo zdravje, dobro počutje in preventivo pred boleznijo. V praksi klinična farmacija zajema filozofijo farmacevtske skrbi, združuje specializirano terapevtsko znanje, izkušnje in pravilno presojo z namenom zagotavljanja optimalnih terapevtskih izidov. (3)

Klinični farmacevt optimizira zdravljenje s protimikrobnimi zdravili z različnimi pristopi.(4)

2.1 Odmerjanje protimikrobnih zdravil glede na očistek kreatinina

V Splošni bolnišnici Murska Sobota imamo za predpisovanje antibiotikov širokega spektra (rezervni antibiotiki) in antimikotikov poseben obrazec »Naročilnica za rezervna protimikrobna zdravila.« Ob pravilno izpolnjeni naročilnici se pred vsako izdajo rezervnih protimikrobnih zdravil v lekarni vključi klinični farmacevt, ki za vsako naročilnico posebej za vsakega bolnika izračuna očistek kreatinina in glede na očistek kreatinina ustrezno svetuje glede spremembe odmerjanja (sprememba odmerka oz. odmernega intervala) izbranega rezervnega protimikrobnega zdravila ter izda ustrezno količino rezervnega protimikrobnega zdravila. Prednost takega načina izdajanja antibiotikov in antimikotikov je predvsem v optimiziranju antibiotične in antimikotične terapije za posameznega bolnika.

Predvsem pomembna je shema odmerjanja antibiotika glede na očistek kreatinina pri vankomicinu, amikacinu, karbapenemih, kinolonih ipd. (5)

2.2 Interakcije med zdravili

Kjer je klinični farmacevt prisoten pri vsakdanjem delu na oddelku bolnišnice, svetuje glede ustreznega odmerjanja protimikrobnih zdravil in glede interakcij med zdravili tako ustno kot tudi pisno s pomočjo farmakoterapijskega pregleda predvsem pri bolnikih, ki prejemajo osem ali več zdravil hkrati. Na ostalih oddelkih je podroben pregled terapije z zdravili in farmakoterapijski pregled možen s pomočjo konziljarne naročilnice.

Kot primer interakcij med protimikrobnimi zdravili naj navedemo rifampicin. Rifampicin je močan induktor encimov Cyp3A4, zato vstopa v številne farmakokinetične interakcije z zdravili, ki se metabolizirajo preko citokroma P450, Cyp3A4. Sočasna uporaba rifampicina zniža serumsko koncentracijo antimikotikov (sistemski azolni derivati, npr. flukonazol), medtem ko sistemsko aplicirani azolni derivati zvišajo koncentracijo rifampicina v plazmi. (6)

Pomembna interakcija tipa D je interakcija rifampicina z benzodiazepini. Rifampicin zviša metabolizem benzodiazepinov kot so alprazolam, bromazepam, diazepam, midazolam in ostali, ki se metabolizirajo z oksidacijo. Posledica je zmanjšan oziroma izničen terapevtski učinek benzodiazepinov, AUC se lahko zniža tudi do 96%. (7)

Rifampicin vstopa v interakcije tipa D ali celo X, kjer se priporoča zamenjava terapije oz. je sočasna terapija kontraindicirana, s številnimi učinkovinami: alfentanil, azolni derivati, atazanavit, BCG, benzodiazepini, buspiron, zaviralci kalcijevih kanalčkov, kaspofungin, kontraceptivi, ciklosporin, dabigatran, dronedaron, eltrombopag, erlotinib, inhibitorji HMG-CoA reduktaze (statini), mikofenolat, fenitoin, propafenon, valprojska kislina in druge učinkovine.

Pomembne interakcije med zdravili so prisotne pri vseh protimikrobnih zdravilih. Med pogosteje prepisanimi protimikrobnimi zdravili je antibiotik ciprofloksacin, ki vstopa v pomembne interakcije tipa D ali X s številnimi učinkovinami: antacidi, BCG, kalcijeve soli, vsi Cyp1A2 substrati, pripravki z železom, magnezijeve soli, sevelamer, sukralfat, teofilin, tizanidin, cinkove soli ipd.

Alenka Premuš Marušič, mag.farm., spec., Splošna bolnišnica Murska Sobota, Ulica dr. Vrbnjaka 6, 9000 Murska Sobota

Ker je od samih interakcij odvisen tudi terapevtski učinek zdravljenja s protimikrobnimi zdravili, je pregled interakcij med zdravili in ustrezno svetovanje s strani kliničnega farmacevta pomemben korak pri optimiziranju terapije bolnika.

2.3 Ustrezna aplikacija in način uporabe protimikrobnih zdravil

Pri antimikrobnih zdravilih je pomembno ustrezno jemanje samih protimikrobnih zdravil.

Kot primer naj navedemo kapsule z rifampicinom, ki jih je potrebno zaužiti eno uro pred ali dve uri po obroku. Pri rifampicinu hrana zmanjša hitrost in obseg absorpcije za približno 30-40%. Posledica tega so prenizke plazemske koncentracije antibiotika za dosego minimalne inhibitorne koncentracije ter neučinkovito zdravljenje okužbe.

Ustrezno svetovanje je potrebno tudi pri ciprofloksacinu. Pri hkratni uporabi ciprofloksacina (peroralno) in zdravil, ki vsebujejo večvalentne katione in mineralne dodatke (npr. kalcij, magnezij, aluminij, železo), polimerov, ki vežejo fosfat (npr. sevelamer), sukralfata ali antacidov in močno pufranih zdravil (npr. tablete, ki vsebujejo didanozin), ki vsebujejo magnezij, aluminij ali kalcij, se zmanjša absorpcija ciprofloksacina. Ciprofloksacin je treba vzeti 1 do 2 uri pred uživanjem teh zdravil ali vsaj 4 ure po jemanju naštetih zdravil. Hkratni uporabi mlečnih izdelkov ali z minerali obogatenih pijač (npr. mleko, jogurt, s kalcijem obogaten pomarančni sok) in ciprofloksacina se je treba izogibati, ker se lahko zmanjša obseg absorpcije ciprofloksacina. Zato se svetuje jemanje vsaj 1 uro pred obrokom hrane.

2.3 Farmakoekonomski pristop pri predpisovanju antibiotikov

V bolnišnicah je pomemben farmakoekonomski pristop pri porabi antibiotikov, velik farmakoekonomski vpliv ima preklopna terapija z antibiotiki. Pri določenih protimikrobnih zdravilih je smotrno intravensko terapijo preklopiti v peroralno, če lahko s peroralno aplikacijo dosežemo plazemske koncentracije zdravila primerljive s tistimi po intravenski aplikaciji, t.j. enako povprečno plazemsko koncentracijo v stacionarnem stanju. Posledično lahko pričakujemo enako učinkovitost obeh aplikacij. Pri zagotavljanju najprimernejšega odmerjanja in načina aplikacije antibiotikov ali antimikotikov imajo klinični farmacevti pomembno vlogo. (7,8).

3 Zaključek

Klinični farmacevt lahko pomembno vpliva na optimiziranje zdravljenja s protimikrobnimi zdravili na več načinov. Optimizacija antimikrobne terapije, kakor tudi ostale terapije pri hospitaliziranih bolnikih, je zelo pomembna za uspešnost zdravljenja pri vsakem posameznem bolniku, kakor tudi z vidika preprečevanja pojava in širjenja rezistence. Klinični farmacevt ima pomemben vpliv pri obvladovanju stroškov v bolnišnicah. Za nemoteno delo v bolnišnicah je potrebno ustrezno število kliničnih farmacevtov na oddelkih bolnišnic.

Potrebno je zagotoviti ustrezne finančne vire za nemoteno izvajanje dejavnosti na področju spremljanja smotrne uporabe protimikrobnih zdravil. S še večjim razumevanjem in podporo vodstva bolnišnic lahko pričakujemo dolgoročne uspehe.

Literatura

1. Čižman M, Bajec T, Pečar Čad S, Jenko S, Kopač Z, Bogovič M, et al. Poraba antibiotikov sv slovenskih bolnišnicah v obdobju 2004-2008 od nacionalne ravni do ravni oddelkov. Zdrav Vestn 2009, 78: 717-25.
2. MacKenzie FM, Struelens MJ, Towner KJ, Gould IM. Report of the Consensus Conference on Antibiotic Resistance; Prevention and Control (ARPAC). Clin Microbiol Infect 2005; 11: 937–54.
3. ACCP. The Definition of Clinical Pharmacy. Pharmacotherapy 2008; 28(6): 816-817
4. Warren S. Antibiotics and their role in managing infections. CPPE. Centre for Pharmacy Postgraduate Education. University of Manchester. 2007
5. Posamezni povzetki glavnih značilnosti zdravil (SmPC). V: Baza podatkov o zdravilih. Upravljalec: Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke. Pridobljeno 01.04.2011 s spletne strani: http://www.zdravila.net/.
6. Podatkovna baza Lexi-Comp Online, pridobljena iz spletne strani decembra 2010: http://www.uptodate.com/online/content/drugInteraction.do
7. Pavlišič M, Mrhar A. Kako zagotoviti najprimernejše odmerjanje protimikrobnih zdravil. Zdrav Vestn 2001; 70: 547-52.
8. Premuš Marušič A., Locatelli I., Mrhar A. Farmakokinetika penicilinskih antibiotikov: preklop iz intravenske na peroralno terapijo. Zdrav Var 2010; 49: 211-19.

Informatizacija zdravljenja bolnikov s protitumornimi zdravili

Monika Sonc

Uvod

Preskrba bolnikov s kakovostnimi, varnimi in učinkovitimi zdravili je poglavitna naloga vseh farmacevtov. Onkološki bolniki prejemajo številna zdravila: protitumorna zdravila, podporno terapijo in zdravila za spremljajoče bolezni, zato so interakcije med zdravili in podvojeno predpisovanje pogosto ([i]).

Rezultati različnih raziskav so pokazali, da so pogoste tudi napake pri predpisovanju protitumornih zdravil. Tako je Slama s svojo skupino pol leta preučeval frekvenco napak pri predpisovanju citostatikov v bolnišnici Laennec v Parizu. Pri sistematični analizi receptov (odmerek, protokol, fizikalno-kemijske lastnosti) so ugotovili in dokumentirali 349 napak ([i]). Prizadevanja vseh vpletenih so usmerjena v doseganje čim manjšega števila napak. Okayasu je zato s svojo skupino raziskovalcev primerjal 2 principa priprave protitumornih zdravil, z in brez računalniške podpore. Ugotovili so, da je računalniško podprta priprava bolj natančna, učinkovita in se pri njej pojavlja manj napak ([ii]). Računalniški sistem priprave in distribucije protitumornih zdravil doprinese k večji varnosti zdravljenja, omogoča osebju, da več časa preživi z bolniki in hkrati prihrani finančna sredstva ([i]). Informatizacija procesa priprave in zdravljenja s protitumornimi zdravili je zato nujen proces za vzpostavitev učinkovitega in sodobnega pristopa k delu.

Predpisovanje, priprava in aplikacija protitumornih zdravil terjajo od vseh vpletenih zdravstvenih delavcev zaradi njihove toksičnosti in ozkega terapevtskega okna posebno pozornost. Za uspešno zdravljenje je zato zelo pomembna vzpostavitev učinkovitega sistema nadzora in sledljivosti.

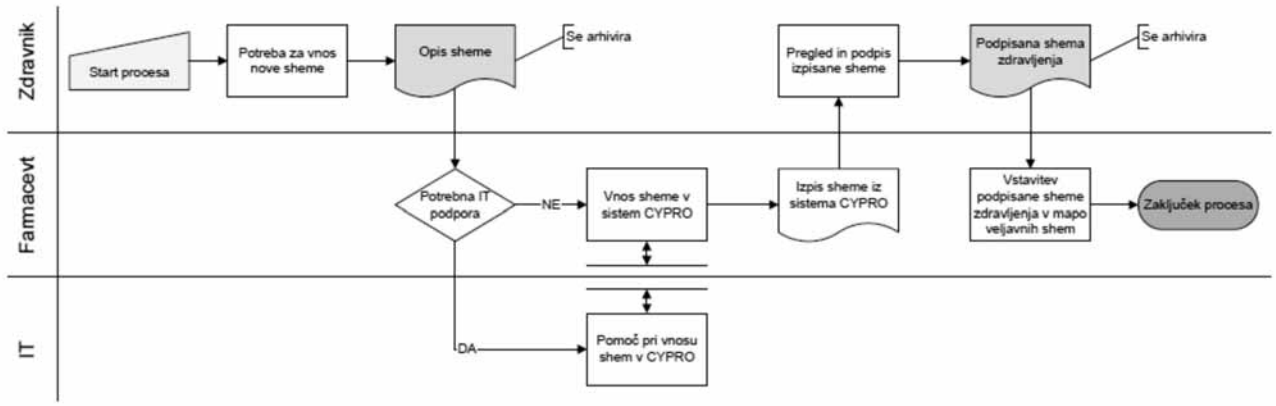
Do nedavnega pri naročanju in pripravi protitumornih zdravil zdravniki in farmacevti na Onkološkem inštitutu v Ljubljani nismo imeli računalniške podpore. Zdravniki so ročno napisane naročilnice za pripravo protitumornih zdravil posredovali v lekarno, kjer je farmacevt preveril naročilo, ročno napisal signature za zdravila, pripravil zdravila in jih posredoval na oddelek. Ta postopek zaradi obilice pisanja ni bil zgolj zamuden, temveč je terjal tudi posebno pazljivost zaradi možnosti pojava napak zaradi prepisovanja.

Glavno vodilo pri izbiri računalniškega sistema je bilo poenostaviti naročanje in pripravo protitumornih zdravil in hkrati povečati učinkovitost, zmanjšati možnost napak in omogočiti sledljivost apliciranih zdravil. Oziraje na vse zahteve smo se odločili za implementacijo programa Cypro ([v]).

Program za pripravo protitumornih zdravil

Naročanje

Program za pripravo protitumornih zdravil Cypro omogoča centralno pripravo oz. rekonstitucijo vseh zdravil in temelji na gravimetričnem nadzoru priprave.



Slika 1: *Protokol vnosa terapevtskih shem v program Cypro.*

Monika Sonc, mag.farm., spec., Onkološki inštitut Ljubljana, Slovenija

Program uporablja centralno SQL-podatkovno bazo, ki omogoča zdravnikom in farmacevtom dostop do podatkov o bolniku in vseh podatkov, ki se nanašajo na njegovo terapijo. Program sestavlja več tematskih modulov, do katerih imajo dostop različni profili uporabnikov. Tako lahko za vsak modul administrator dodeli posamezniku bodisi pravico do urejanja ali vpogleda.

Pri zdravljenju raka se skoraj nikoli ne uporablja zgolj eno zdravilo, ampak je farmakoterapija kompleksna in vključuje več protitumornih zdravil in podporno terapijo. Vsa zdravila so zbrana v obliki standardnih shem, med katerimi se zdravniki odločajo pri zdravljenju posameznega bolnika. Zdravnik tako pri predpisovanju terapije bolniku v programu Cypro izbira med shemami, ki se uporabljajo za določeno diagnozo bolezni. V programu Cypro so na voljo le sheme, ki so bile pregledane in sprejete na podlagi strokovnega mnenja. Za vnos shem v program smo pripravili protokol, ki je predstavljen na sliki 1.

Naročilo je mogoče realizirati šele, ko naročilnico potrdita tako zdravnik kot tudi farmacevt. Pravica do potrjevanja naročilnic je povezana z individualnim dostopom preko osebnega gesla, ki nadomešča podpis na naročilnici.

Odmerki zdravil

Pri uporabi standardnih shem zdravljenja program samodejno izračuna odmerek zdravilnih učinkovin na podlagi telesnih karakteristik bolnika in privzetega načina izračuna - bodisi na podlagi telesne površine bolnika, telesne mase ali glomerulne filtracije. Spremembe bolnikovih podatkov, npr. telesne mase, telesne površine, diagnoze in hitrosti glomerulne filtracije, se samodejno zabeležijo v zgodovini zdravljenja posameznega bolnika. V primeru prekoračitve maksimalnega odmerka zdravilne učinkovine program izda opozorilno obvestilo, kar zmanjšuje možnost napake pri izračunu individualnega odmerka zdravila za bolnika.

Priprava

Program Cypro prvenstveno omogoča na gravimetriji osnovano pripravo protitumornih zdravil, vendar je možna tudi volumetrična oz. delno volumetrična priprava. Slednji ne omogočata enake stopnje nadzora, varnosti in sledljivosti kot gravimetrični pristop, pri katerem je vsak korak pri rekonstituciji protitumornega zdravila nadzorovan s tehtanjem. Tehnik, ki pripravlja zdravilo, komunicira s programom preko tehtnice, na kateri potrjuje izvedbo vsakega koraka. Na ta način je mogoče pripravo v celoti kontrolirati s pomočjo tehtnice in ni potrebe po dodatni tipkovnici, kar je pomembno predvsem s stališča standardov priprave. Ti narekujejo, da naj ima oseba, ki zdravilo pripravlja, roke med pripravo ves čas v zaščitni komori in da je potrebno gibanje v prostorih, kjer pripravljamo zdravila, na minimum ([v]).

S tehtanjem program preverja ali je tehnik pravilno izvedel določen korak priprave, kar pomeni, da ni potreben nadzor s strani druge osebe, zato je ta način priprave racionalnejši.

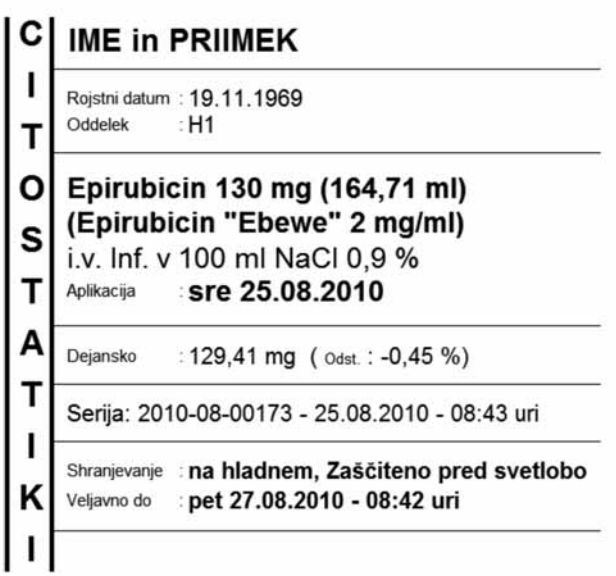
Program Cypro zagotavlja kakovost in varnost pri pripravi protitumornih zdravil. Na gravimetriji osnovana priprava omogoča lekarnam pripravo zdravil s točnimi odmerki učinkovin, ki jih je predpisal zdravnik. Na ta način lahko izključimo posledice neželenih učinkov ali slabšega kliničnega odgovora zaradi premajhnega ali prevelikega odmerka zdravila. Tudi drugi raziskovalci so ugotovili, da je gravimetrično kontrolirana priprava protitumornih zdravil zelo uporabna pri pripravi zdravil in pripomore k zagotavljanju kakovosti v bolnišnici (4).

Centralizirana priprava z računalniško podporo je tudi ekonomsko učinkovitejša, ker omogoča uporabo večjih pakiranj zdravil in racionalnejšo uporabo ostankov zdravil v vialah. Program Cypro pri postopku priprave upošteva stabilnost ostankov zdravil in pripravljenih zdravil. Odprte viale označi in jih je možno uporabiti za pripravo do izteka roka uporabe. Preostanka zdravila po izteku roka uporabe ni možno uporabiti.

Označevanje pripravljenih zdravil

Po zaključku priprave tiskalnik samodejno izpiše eno ali več signatur (nalepk). Na signaturi so navedeni naslednji podatki: podatki o bolniku, podatki o zdravilu, rok uporabnosti, navodila za shranjevanje in opozorila.

Na nalepki je zapisan tako predpisan odmerek, kot tudi dejanska količina zdravilne učinkovine v pripravljenem zdravilu.



Slika 2: *Signatura, s katero je označeno pripravljeno protitumorno zdravilo.*

Dokumentacija in statistika

Program Cypro med pripravo zajema vse vpisane podatke o bolniku in zdravilu ter shranjuje podatke kot so serijska številka zdravila ter vrsta in količina zdravilne učinkovine, tako da je celoten proces priprave možno ponovno rekonstruirati. Dokumentacija o pripravi vsebuje podatke o serijah in količini uporabljenih zdravil, medtem ko dokumentacija o izgubah omogoča določitev izpostavljenosti protitumornim zdravilom in tako predstavlja tudi podlago za nadaljnje analize s področja medicine dela in farmakoepidemiologije.

Z zajemanjem vseh podatkov pri pripravi in obsežnih podatkov o bolnikih in zdravilnih učinkovinah program omogoča izdelavo izčrpne statistične analize. Pripraviti je možno poročilo o porabi protitumornih zdravil po predpisovalcu ali oddelku, poročilo o stroških določenega pristopa zdravljenja, preverimo lahko, ali se uporabljajo preostanki zdravil.

V statistični analizi je mogoče upoštevati različne vključitvene kriterije. Tako je npr. mogoče podatke filtrirati na podlagi specifične zdravilne učinkovine, oddelka, predpisovalca, bolnika ali serije. Rezultate statistične analize je mogoče prenesti v Microsoft Excel in so na voljo tako farmacevtom kot tudi zdravnikom.

Neodvisno od osnovnih podatkov o bolniku (ime in priimek, naslov prebivališča, starost, velikost, spol, podatki o zavarovanju, prisotnost poklicnih bolezni) lahko s programom po potrebi zbiramo tudi številne klinično pomembne podatke: glavne diagnoze, spremljajoče bolezni, diagnostika, operativne posege in histologijo, klasifikacijo po WHO in Karnofsky-indeksu in laboratorijske vrednosti.

Večina teh podatkov se med zdravljenjem spreminja, zato jih program dokumentira v odvisnosti od časa. Na ta način je možno dobiti nadzor nad celotnim procesom zdravljenja. Zdravnik tako lahko dobi vse klinično pomembne podatke o bolniku, lahko dokumentira zdravljenje ter napredovanje bolezni pri bolniku in lahko analizira in optimizira strategije zdravljenja.

Program Cypro je mogoče preko HL7-vmesnika povezati v računalniški sistem celotne bolnišnice. Tako bolnikov v program ni potrebno vpisovati ročno, temveč program Cypro podatke o bolnikih prejme preko omenjenega vmesnika. Preko tega vmesnika se tako lahko po potrebi posodabljajo naslednji podatki o bolnikih: priimek, ime, datum rojstva, naslov, državljanstvo, številka popisa, lečeči zdravnik in zdravstvena zavarovalnica bolnika.

Razprava

Računalniška podpora pri pripravi oz. rekonstituciji zdravil poleg večje učinkovitosti in ekonomičnosti omogoča sledenje od uporabljenih zdravil preko pripravljene raztopine do končne uporabe zdravila in uničenja le-tega. Z uporabo računalniškega progama je mogoče optimizirati izvajanje procesov od dobavitelja do bolnikov in plačnikov (zavarovalnic), preko posameznih izvajalcev – zdravnikov in farmacevtov.

V zdravstvu je na prvem mestu varnost. Z uporabo programa lahko nedvomno izboljšamo varnost bolnikov in zaposlenih, ter izboljšamo ekonomičnost in učinkovitost postopkov. Z vpeljavo računalniške podpore pričakujemo boljšo sledljivost in večjo transparentnost porabe in uporabe protitumornih zdravil, hkrati pa tudi manjšo verjetnost pojava medicinskih napak.

Protitumorna zdravila predstavljajo veliko stroškovno breme, zato morajo biti procesi vodeni tako, da zagotavljajo učinkovito vodenje in upravljanje zalog. Z računalniško podporo pridobimo boljši pregled nad zalogo in roki uporabnosti zdravil. Na ta način lahko znižujemo vrednost zalog in povečujemo obrat zalog zdravil, manj zdravil se zavrže zaradi pretečenih rokov uporabnosti. Zmanjša se tudi frekvenca naročil zdravil, kar pomeni tudi prihranek časa. Optimizacija vodenja zalog prihrani tudi prostor v lekarni.

Veliko časa prihrani prehod iz ročnega zajemanja podatkov na avtomatsko odčitavanje in možnost računalniške izmenjave podatkov, posledica česar je večja ekonomičnost poslovanja. Odpravljeni so ročni in dvojni vnosi podatkov, predvsem tistih, ki so potrebni za sledenje (serijska številka, datum uporabe, identifikacija bolnika, medicinskega osebja). Osebje manj delovnega časa porabi za izvajane administrativnih nalog in ima na voljo več časa za delo z bolniki.

Dvojno potrjevanje naročila s strani farmacevta in zdravnika omogoča, da bolnik prejme pravo količino zdravila, ob pravem času, hkrati pa spodbuja tudi interdisciplinarno sodelovanje med zdravstvenimi delavci. Program bo vpleten v delo več poklicnih profilov zaposlenih. Uporabljali ga bodo farmacevti in farmacevtski tehniki v bolnišnični lekarni, zdravniki na oddelkih in v ambulantah, sliko bodo v organizacijskem smislu zaokrožili zaposleni v službi za informatiko.

Implementacija računalniškega programa na področju priprave zdravil prinaša številne prednosti. Za bolnike pomeni računalniška podpora večjo kakovost in varnost uporabe zdravil, ter optimalno zdravljenje zaradi elektronskih zapisov zdravstvene zgodovine in zgodovine pripravljenih ter apliciranih zdravil.

Zdravnikom predstavlja računalniški program pomoč pri predpisovanju zdravil in strokovnih odločitvah v zvezi z zdravljenjem, jim nudi dodatne informacije o pacientovi zgodovini prejetih zdravil, ter nazornejši prikaz vseh informacij, pomembnih za predpisovanje zdravil. Največja pridobitev je nedvomno zmanjšan obseg administrativnega dela in izognitev napakam pri predpisovanju.

Informatizacija priprave protitumornih zdravil prinaša veliko prednosti tudi farmacevtom. Pomeni nedvoumen podatek o zdravilu in doziranju, opustitev na roko napisanih in nečitljivih naročilnic, ter odpravlja nepopolno izpolnjene naročilnice. Farmacevti imajo na voljo informacije o bolnikovi zdravstveni zgodovini in zgodovini izdanih zdravil, na podlagi katerih lahko doprinesejo tudi k izboljšanju zdravljenja. Program omogoča boljšo komunikacijo med zdravnikom in farmacevtom. Glede na ročno vodenje izdaje zdravil uporaba računalniške podpore pomeni znatno zmanjšan obseg vnosa podatkov, izognitev napakam pri pripravi (napačne informacije o bolniku, napačna identifikacija bolnika, napačni odmerek, napačna priprava zdravila) in večjo učinkovitost poslovanja.

Pri odločitvi o uporabi programa na področju priprave zdravil je potrebno razmisliti tudi o slabostih tega. Program Cypro, ki ga uporabljamo na Onkološkem inštitutu, so razvijali v Nemčiji in ga danes uporabljajo lekarne širom Evrope. Program je bilo pred uporabo potrebno prevesti in opremiti z lastnimi podatki, kar terja precej časa. Cena programa in trud vložen v implementacijo tega programa sta zanemarljiva v primerjavi s prednostmi, ki jih prinaša.

Zaključki

Elektronsko podprto predpisovanje in priprava protitumornih zdravil je orodje za zagotavljanje varnosti bolnikov. Preprečiti je mogoče medicinske napake, bolje nadzirati stroške, pridobiti podatke o porabi, vzorcih predpisovanja in pripraviti statistične analize.

Z informatizacijo poenostavljamo delovne procese, povečujemo učinkovitost in ekonomičnost in kar je najpomembneje, povečujemo varnost bolnikov in zdravstvenega osebja.

Literatura

1. Riechelmann RP, Tannock IF, Wang L, Saad ED, Taback NA, Krzyzanowska MK. Potential drug interactions and duplicate prescriptions among cancer patients. J Natl Cancer Inst 2007; 99(8): 592-600.
2 Slama C, Jerome J, Jacquot C, Bonan B. Prescription errors with cytotoxic drugs and the inadequacy of existing classifications. Pharm World Sci 2005; 27(4):339-43.
3 Okayasu S, Nakamura M, Sugiyama T, Chigusa K, Sakurai K, Matsuura K, et al. Development of computer-assisted biohazard safety cabinet for preparation and verification of injectable anticancer agents. Chemotherapy 2009; 55 (4):234-40.
4 Chast F, Brandely ML, Bardin C. The benefits of computerized anticancer drug distribution. Bull Acad Natl Med 2005; 189:1721-32.
5 Cypro – das program der Zytostatika Herstellung, CIS healthhcare Deutschland GmBH
6 Sonc M. Standardi kakovosti za področje onkološke farmacevtske dejavnosti. Ljubljana: Lekarniška zbornica Slovenije; 2009.

Razpis za podelitev društvenih priznanj v letu 2012

Odbor za podeljevanje društvenih priznanj objavlja razpis za podelitev društvenih priznanj v letu 2012. Podružnice in sekcije prijavijo kandidate skladno z določili Pravilnika o podeljevanju društvenih priznanj najkasneje do 31. januarja 2012.

Za utemeljitev uspešnosti kandidata mora predlagatelj navesti pozitivne spremembe v delovnem okolju, ki so posledica kandidatovih aktivnosti. Iz predloga mora biti razvidno, kako je kandidat v smislu kvalitete in kvantitete presegel svoje obveznosti, ki izhajajo iz opisa del in nalog delovnega mesta, ki ga zaseda. Predlogi morajo biti pripravljeni na obrazcih, ki so sestavni del Pravilnika.

Predlog za podelitev društvenih priznanj mora predlagatelj poslati skupaj s prilogami v enem izvodu v elektronski obliki na naslov info@sfd.si in v enem izvodu v tiskani obliki tajništvu Slovenskega farmacevtskega društva najkasneje do 31. januarja 2012. Elektronsko oddane prijave, posredovane po elektronski pošti, morajo biti popolnoma enake kot pisne, poslane z navadno pošto.

Vloga farmacevta pri zagotavljanju varnosti onkoloških bolnikov med sistemskim zdravljenjem raka

Lea Knez

1 Uvod

Onkološki bolniki predstavljajo posebno skupino bolnikov, tako zaradi njihovega bolezenskega stanja kot tudi zaradi posebnosti zdravil, s katerimi ga zdravimo (1). Protitumorna zdravila uvrščamo med zdravila z visokim tveganjem: napake pri njihovem predpisovanju, pripravi in uporabi so povezane z visokim tveganjem za neželene dogodke, ki lahko ogrozijo bolnikovo zdravje in življenje (2). To dokazuje tudi podatek, da so protitumorna zdravila z deležem 15,4% na drugem mestu med zdravili, pri katerih se napake v zdravljenju končajo s smrtnim izidom (1). Resni zapleti zdravljenja s protitumornimi zdravili pa niso omejeni le na napake v njihovi uporabi, temveč se lahko pojavijo tudi ob doslednem upoštevanju vseh veljavnih navodil in priporočil. Prav zaradi vseprisotnosti tveganja so postopki predpisovanja, priprave in dajanja zdravil za zdravljenje raka ustrezno določeni in zahtevajo sodelovanje zdravstvenih delavcev različnih strok.

Prizadevanja za vzpostavitev centralizirane priprave protitumornih zdravil so izpostavila ključno vlogo farmacevtov pri zagotavljanju ustrezne kakovosti zdravil in zmanjšanju izpostavljenosti zdravstvenih delavcev (3). Vendar zgolj z vključevanjem v pripravo protitumornih zdravil farmacevti ne moremo zagotavljati kakovostnega, varnega in učinkovitega zdravljenja s protitumornimi zdravili; nujno je tudi vključevanje farmacevta v zdravljenje onkoloških bolnikov z različnimi kliničnimi dejavnostmi.

V tem prispevku opisujemo farmacevtske klinične storitve, ki so bile v preteklih letih vpeljane v Bolnišnici Golnik s skupnim prizadevanjem vseh zdravstvenih delavcev za izboljšanje kakovosti obravnave onkoloških bolnikov.

2 Pregled predpisa kemoterapije s strani farmacevta

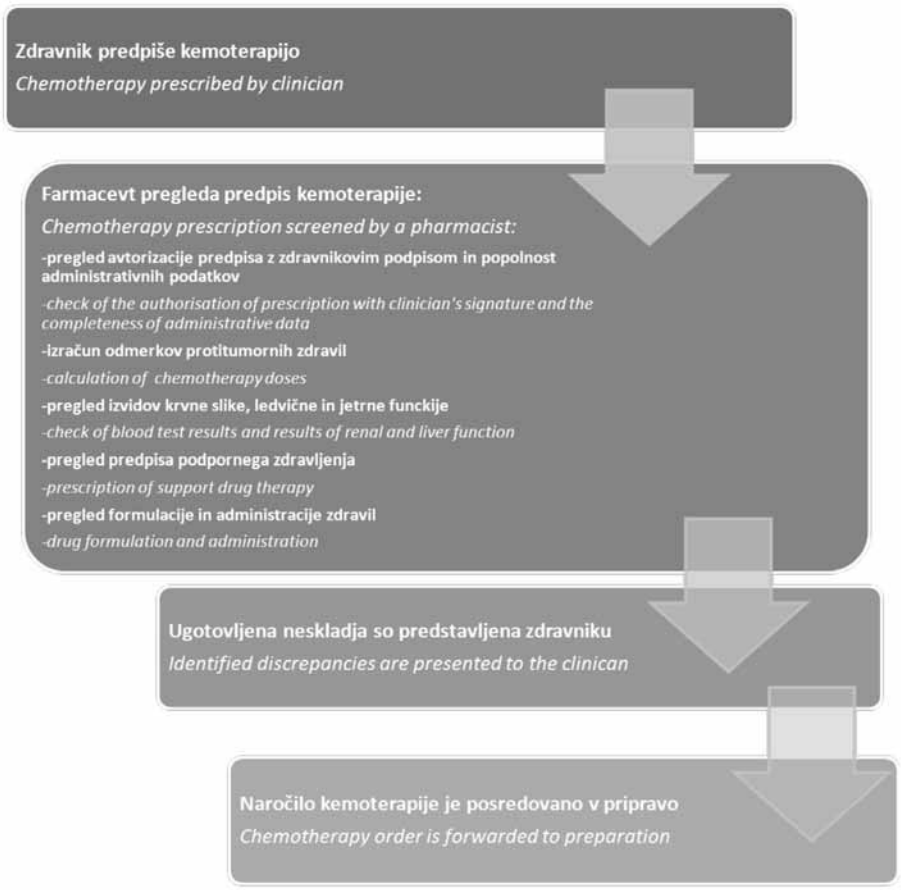
Kljub uveljavitvi številnih novih pristopov in prihodu tarčnih zdravil na področje onkologije, ohranja kemoterapija pomembno vlogo pri zdravljenju velikega števila različnih rakov. Različna priporočila o onkološki dejavnosti opisujejo farmacevtovo klinično dejavnost, in sicer v obliki pregleda predpisa kemoterapije, kot enega izmed stebrov zagotavljanja varnosti zdravljenja s kemoterapijo (1,3).

V Bolnišnici Golnik smo v preteklih letih, vzporedno s prenosom priprave protitumornih zdravil v lekarno, vpeljali pregled predpisa kemoterapije s strani farmacevta kot obvezen korak v zdravljenju s temi zdravili (2). Uvajanje nove storitve zahteva veliko samoiniciativnosti in dodatnega dela, sprejetje le-te v rutinsko klinično prakso pa zahteva tesno sodelovanje in zavzetost vseh profilov zdravstvenih delavcev ter stalno prilagajanje obsega nudenih storitev in njihovo izboljševanje. V Bolnišnici Golnik so bili vsi ti pogoji izpolnjeni in danes je pregled predpisa kemoterapije s strani farmacevta del rutinske klinične prakse.

Vsak predpis kemoterapije mora pregledati tudi farmacevt in šele po uskladitvi morebitnih nejasnosti z zdravnikom lahko farmacevt naročilo posreduje v pripravo (Slika 1; 2). Farmacevt je dolžan preveriti izračun odmerkov predpisanih zdravil glede na bolnikovo telesno površino, preveriti ustreznost odmerkov glede na bolnikovo krvno sliko, ledvično in jetrno funkcijo, ugotoviti ustreznost predpisa antiemetičnega in drugega podpornega zdravljenja ter pravilnost vseh administrativnih podatkov. Pri tem pregledu farmacevt primerja skladnost predpisa kemoterapije in podporne terapije z informacijskimi listi, ki so bili izdelani v sodelovanju z zdravniki, medicinskimi sestrami in farmacevti, in povzemajo usklajene informacije o zdravljenju s posamezno shemo kemoterapije. Namernost vsakega odstopanja mora farmacevt preveriti z odgovornim zdravnikom. Namen ponovnega pregleda predpisa kemoterapije s strani farmacevta ni iskanje zdravniških napak, temveč zagotovitev, da so vsa odstopanja od priporočil storjena namerno in uskladitev vseh nenamernih odstopanj. Pomembno je, da se vsi vpleteni zavedamo, da so namerna odstopanja od veljavnih priporočil nujna za dobro obravnavo, ki zahteva prilagajanje zdravljenja glede na potrebe in značilnosti posameznega bolnika. Hkrati pa je pomembno tudi zavedanje, da lahko vsako nenamerno odstopanje v zdravljenju s temi zdravili ogrozi bolnikovo varnost in je zato pomembno taka odstopanja prepoznati in preprečevati. Pri tem ni dovolj, da v pregled vključimo samo protitumorna zdravila, temveč je potrebno zajeti tudi zdravila antiemetične in druge podporne terapije. Podporno zdravljenje je sestavni del zdravljenja s kemoterapijo, saj preprečuje in omili njene neželene učinke, ki so v nekaterih primerih lahko zgolj neprijetni, v drugih pa lahko celo ogrozijo bolnikovo življenje.

Vsaka nova storitev predstavlja novo obremenitev in je zato ob njeni uvedbi potrebno ovrednotiti njeno dodano vrednost. S tem namenom smo v retrospektivni študiji pregledali intervencije, ki smo jih farmacevti naredili med pregledom predpisa kemoterapije v obdobju petih mesecev. Rezultati študije, ki so podrobneje opisani drugje (2), so pokazali, da je pregled predpisa kemoterapije potreben in učinkovit

Lea Knez, mag.farm., Bolnišnica Golnika KOPA, Golnik 36, 4204 Golnik



Slika 1: *Potek procesa pregleda predpisa kemoterapije*

Figure 1: *Process flowchart of chemotherapy prescription screening*

ukrep za obvladovanje tveganja pri zdravljenju s kemoterapijo. Pri pregledu 506 predpisov kemoterapije smo zabeležili 211 intervencij, ki so vključevala protitumorna zdravila (31%), antiemetike (41%) ali druga zdravila v podpornem zdravljenju (12%). Zdravniki so uresničili večino (76%) predlaganih ukrepov, kar potrjuje njihovo smiselnost tudi z zdravniškega zornega kota. Čeprav iz zbranih podatkov ne moremo sklepati na klinični pomen zabeleženih intervencij, njihovo veliko število in delež uresničenih intervencij nakazujeta na pomembnost same storitve za zagotavljanje varnosti zdravljenja s kemoterapijo.

3 Pregled interakcij med bolnikovo kronično terapijo in uvedenim sistemskim zdravljenjem raka

Interakcije med zdravili lahko vplivajo tako na učinkovitost kakor tudi na varnost zdravljenja z zdravili, njihov pomen pa dobi dodatne razsežnosti v primeru zdravil z ozkim terapevtskim območjem, kot so zdravila za zdravljenje raka. Nova znanja o interakcijah med zdravili, ki smo jih pridobili med razvojem novih protitumornih učinkovin, in številna poročila o slabših izidih zdravljenja z dolgo uveljavljenimi protitumornimi zdravili ob prisotnosti takih interakcij, so dala problematiki medsebojnega delovanja zdravil na področju onkologije nove razsežnosti (4).

V Bolnišnici Golnik smo prepoznali pomembnost te problematike in v njeno reševanje vključili ekspertizo kliničnih farmacevtov. Tako se z vsakim bolnikom, pri kateremu se uvaja sistemsko zdravljenje raka, pogovori farmacevt. V pogovoru pridobi podatke o bolnikovi zgodovini zdravljenja z zdravili, naredi farmakoterapijski pregled in s pomočjo dveh različnih podatkovnih baz pregleda morebitne interakcije med sedanjim zdravljenjem, vključujoč vsa zdravila in prehranska dopolnila, in zdravili v predvidenem sistemskem zdravljenju raka. Ker vse interakcije med zdravili niso enako klinično pomembne in vedno ne zahtevajo ukinitve zdravljenja z zdravili, je ena najpomembnejših nalog farmacevta kritično ovrednotenje dobljenih informacij v luči vzroka same interakcije in razsežnosti njenega vpliva na farmakokinetiko in farmakodinamiko zdravila. V tej interpretaciji in v predlogu ukrepov pri posameznem bolniku se nahaja dodana vrednost kliničnega farmacevta, ki je ne moremo nadomestiti zgolj z uporabo programov za iskanje interakcij. Vse pridobljene informacije in ugotovitve farmacevt posreduje zdravniku v pisni obliki, o njihovem pomenu in nadaljnjih ukrepih pa se pogovorita na rednih dnevnih srečanjih. Menimo, da s takim pristopom ne samo pridobimo bolj kakovostne informacije o bolnikovi zgodovini zdravljenja z zdravili, temveč tudi preprečujemo povečanje toksičnosti ali zmanjšanje učinkovitosti kot posledica interakcije med zdravili.

4 Zaključek

S sodelovanjem farmacevta pri sistemskem zdravljenju onkoloških bolnikov lahko povečamo varnost in kakovost njihove oskrbe. V Bolnišnici Golnik smo v rutinsko klinično prakso uspešno vpeljali dve novi storitvi, in sicer pregled predpisa kemoterapije in pregled interakcij med protitumornimi zdravili in ostalo bolnikovo terapijo z zdravili. Upamo, da bodo v prihodnosti prednosti tega sodelovanje prepoznane in ustrezno nagrajene s strani celotnega zdravstvenega sistema.

5 Viri:

1. Knez L, Laaksonen R, Duggan C. Evaluation of clinical interventions made by pharmacists in chemotherapy preparation. Radiol Oncol 2010; 44: 249-256.
2. Knez L, Jošt M, Toni J, et al. Uvajanje novih farmacevtskih storitev ob prihodu na centralizirano pripravo protitumorskih zdravil. Zdrav Var 2011; 50: 12-23.
3. Sonc M. Standardi kakovosti za področje onkološke farmacevtske dejavnosti. Lekarniška zbornica Slovenije, 2009.
4. Scripture CD, Figg WD. Drug interactions in cancer therapy. Nat Rev Cancer 2006; 6: 546-558.

Novice iz sveta farmacije

Svetovni dan sladkorne bolezni – 14. november

Dr. Petra Slanc Može

Letošnji svetovni dan sladkorne bolezni zaznamuje tretje leto, ki ga je svetovna federacija za sladkorno bolezen posvetila načrtovani petletni kampanji - *Sladkorna bolezen izobraževanje in preprečevanje*. Leto 2011 predstavlja mejnik, ko je bilo zabeleženo več kot 300 milijonov ljudi, ki živjo s sladkorno boleznijo. Vse povsod po svetu se tako odvijajo iniciative in osveščanja ter izobraževanja ljudi o sladkorni bolezni. V zgoraj omenjeni kampanji se je oblikovalo pet poglavitnih sporočil glede sladkorne bolezni:

- Sladkorna bolezen ubija: 1 vsakih 8 sekund, 4 milijone na leto
- Sladkorna bolezen ne razlikuje: vse starostne skupine, bogate in revne, v vseh državah
- Sladkorno bolezen ne moremo več ignorirati: 4 milijone življenj izgubljenih na leto, 1 milijon amputacij na leto, milijoni izgubljeni na ravni prihodkov in produktivnosti
- Pravica in ne privilegij za izobraževanje, zdravila in tehnologijo
- Izberi zdravje: zahtevaj zdravo hrano, okolje, ostani aktiven, jej dobro. Ti lahko prispevaš.

Vira:

- http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/11/news_detail_001380.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&jsenabled=true
- http://www.idf.org/

Evropski dan antibiotikov – 18. november

Dr. Petra Slanc Može

Evropski dan antibiotikov predstavlja zdravstveno iniciativo, ki prispeva k večji ozaveščenost o tveganjih, povezanih z neustrezno uporabo antibiotikov in o problemu odpornosti na antibiotike. Po zadnjih podatkih naj bi število obolelih z odpornimi bakterijskimi sevi še vedno naraščalo. Omenjeno iniciativo podpirajo tako EMA (Evropska agencija za zdravila), EPSA (Evropska farmacevtska študentska organizacija), EPA (Evropska pediatrična organizacija), ESCMID (Evropska organizacija za klinično mikrobiologijo in infekcijske bolezni), PGEU (Farmacevtska skupina Evropske unije), ERS (Evropska respiratorna organizacija) ter številne druge.

Več o sami iniciativi lahko poiščete na spletni strani: http://ecdc.europa.eu/en/eaad/Pages/partners.aspx

Vira:

- http://ecdc.europa.eu/en/eaad/Pages/partners.aspx
- http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/11/news_detail_001383.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

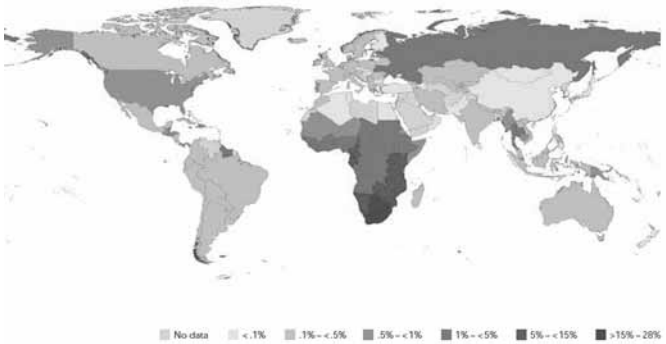
Svetovni dan boja proti AIDS-u – 1. December

Dr. Petra Slanc Može

1. december je za svetovni dan boja proti aidsu razglasila Svetovna zdravstvena organizacija leta 1988. Namenjen je vsesplošnemu osveščanju in boljši obveščenosti ljudi o možnostih okužbe z virusom HIV in opozarjanju, da je pandemijo aidsa mogoče zajeziti s posredovanjem ustreznih informacij.

Od leta 1999, ki naj bi veljalo za leto, ko naj bi epidemija dosegla svoj vrh na svetovni ravni, je število novih okužb padlo za 19%. Novi podatki iz 182 držav, skupaj z obsežnimi prispevki civilne družbe in drugih virov, jasno kažejo na stalen napredek pri uresničevanju splošnega dostopa do zdravljenja, nege, podpore in načinov za preprečevanje okuženosti z HIV. Več ko 5 milijonov ljudi prejema zdravljenje v primeru okuženosti. Preventiva na področju preprečevanja okužbe deluje, saj so podatki o upadu na novo okuženih zelo spodbudni.

Slika 1: *Svetovna razširjenost okuženih s HIV, 2009 – vir UNAIDS*



Vir:

- UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2010 - http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2010/20101123_globalreport_en.pdf

Društvene novice

Poročilo o izvedbi konference z naslovom:

4th BBBB International Conference on Pharmaceutical Sciences

New Trends in Drug Discovery, Delivery Systems and Laboratory Diagnostics

Bled, 29 september – 1 oktober, 2011

Julijana Kristl, Saša Baumgartner

Od 29. septembra do 1. oktobra je na Bledu potekala 4. mednarodna konferenca farmacevtskih znanosti, ki združuje predvsem znanstvenike s področij **B**ospor, **B**altik, **B**alaton, **B**led (od tod kratica BBBB). Cikel tovrstnih srečanj se je začel leta 2005 na Madžarskem, nato 2007 v Estoniji, 2009 v Turčiji in letos v Sloveniji. Konferenco na Bledu sta organizirali Slovensko farmacevtsko društvo in Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo.

Konferenca je potekala pod pokroviteljstvom treh mednarodnih združenj: Evropske zveze za farmacevtske znanosti (European Federation of Pharmaceutical Sciences, EUFEPS), Evropskim združenjem za farmacevtsko kemijo (European Federation for Medicinal Chemistry, EFMC) in Mednarodno zvezo klinične kemije in laboratorijske biomedicine (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory medicine, IFCC), kar je pripomoglo k odmevnosti konference v mednarodnih strokovnih in znanstvenih krogih. K organizaciji in promociji dogodka so se pridružila tudi društva držav ustanoviteljic teh srečanj (Madžarsko farmacevtsko društvo, Estonsko in Finsko ter Turško farmacevtsko društvo) ter društvi iz Nemčije (APV) in Francije (APGI).

Letos nam je prvič uspelo združiti tri različne farmacevtske znanstvene discipline: farmacevtsko kemijo, farmacevtsko tehnologijo in laboratorijsko biomedicino, kar se je odražalo v pestrosti programa konference in vseh spremljajočih dogodkih. Poleg osnovne konference smo organizirali še:

1. Pred-konferenčni farmacevtsko tehnološki satelitski simpozij: Oral Modified Release Dosage forms – From Polymer to Drug Delivery System;
2. Inavguracijski satelitski simpozij posvečen sodobni farmakogenomiki: Pharmacogenomics: From bench to bedside;
3. Post-konferenčni simpozij v okviru projekta Tempus posvečen sodobnemu izobraževanju na področju farmacevtskih znanosti: Emerging Issues in Pharmacy Education - EUFEPS/Tempus PQPharm Networking Event;
4. Razstava sodobne farmacevtske opreme, tehnologij in izdelkov različnih proizvajalcev v farmaciji in laboratorijski biomedicini.

Konferenco smo začeli s tehnološkim satelitskim simpozijem z naslovom: ***Oral Modified Release Dosage forms – From Polymer to Drug Delivery System***. Vodilna tema so bile farmacevtske oblike s podaljšanim sproščanjem. Predavatelji, ki so bili izbrani izmed tujih in domačih uveljavljenih strokovnjakov (prof. Wilson Univerza v Glasgowu, prof. Pintye Hodi z Univerze v Szegedu, prof. Ibrić z Univerze v Beogradu, dr. Schmalz podjetje Harke Pharma GmbH, prof. Baumgartner in prof. Bogataj z Univerze v Ljubljani) ter mlajših domačih strokovnjakov dr. Abramovič in dr. Pavli, so udeležencem predstavili celovito sliko parametrov, ki so ključni za razvoj farmacevtskega izdelka s podaljšanim sproščanjem. V predavanjih so avtorji predstavili tako temeljna znanja na področju raziskav kot tudi znanja, ki so ključna za uporabo teh znanj v praksi, t.j. farmacevtski industriji, od koder je bil tudi velik delež udeležencev simpozija.

Osrednji del konference z naslovom ***New Trends in Drug Discovery, Delivery Systems and Laboratory Diagnostics*** se je začel s plenarnimi predavanji znanih in priznanih znanstvenikov iz širšega Evropskega prostora, ki so opravili pionirsko delo na svojih raziskovalnih področjih (prof. Simon z Univerze v Bernu, Švica, prof. Mrhar z Univerze v Ljubljani, dr. Boyer iz podjetja AstraZeneca, Švedska, prof. Winter z Univerze v Münchnu, Nemčija, prof. Gurwitz z Univerze v Tel Avivu, Izrael, prof. F. Hincal z Univerze Hacettepe, Turčija ter prof. Matyus z Univerze Semmelweis, Madžarska). V svojih predavanjih so pokazali na danes aktualna vprašanja, s katerimi se sooča farmacevtska znanost. Poudarili so pomen interdisciplinarnosti pri iskanju uspešnih rešitev za farmakoterapijo, razumevanje metabolizma učinkovin na osnovi poznavanja genomike ter pri iskanju novih poti za načrtovanje varnih zdravilnih učinkovin.

Otvoritev konference

Konferenca je bila v nadaljevanju smiselno urejena v 7 različnih sekcij, ki so potekale zaporedno, tako da so vsi udeleženci lahko prisostvovali na čim večjem številu kakovostnih predstavitev. Program je vključeval sodobne poglede na kompleksno načrtovanje učinkovitih in varnih učinko-

vin, pokazal na večplastnost razvoja sodobnih dostavnih sistemov ter možnost izkoriščanja sodobnih tehnik laboratorijske biomedicine pri diagnosticiranju različnih bolezni. Na konferenci so bili soočeni pogledi znanstvenikov iz različnih okolij: univerzitetnega, industrijskega in bolnišničnega, kar je neke vrste vodilo, kako naj delajo strokovnjaki iz različnih okolij s skupnim ciljem, doseči boljše razumevanje poteka bolezni, terapije in kako poiskati nove poti zdravljenja v dobrobit človeštva.

Program je obogatil tudi inavguracijski simpozij z naslovom ***Pharmacogenomics: From bench to bedside***. Strokovnjaki s področja farmakogenomike so si za ustanovni kraj svojega združenja **European Society of Pharmacogenomis and Theranostics** izbrali ravno Bled oziroma BBBB konferenco, saj so po simpoziju z generalno skupščino potrdili pravila in cilje tega združenja.

Otvoritveni nagovor predsednice konference Julijane Kristl.

Na otvoritvi konference

Nagovor podpredsednika SFD Matjaža Tuša ob otvoritvi.

Konferenca se je zaključila s post-konferenčnim simpozijem z naslovom: **Emerging Issues in Pharmacy Education - EUFEPS/Tempus PQPharm Networking Event**, kjer so razpravljalci pokazali na pomen sodobnega, na znanstvenih osnovah temelječega izobraževanja v farmaciji, ki pa mora biti nenazadnje usmerjeno k razvoju kadrov, ki bodo kompetentno opravljali svoje delo na različnih področjih v farmaciji ali laboratorijski biomedicini.

Celotna konferenca je kljub globalni krizi v marsičem presegla naša pričakovanja. Konference in obkonferenčnih dejavnosti se je udeležilo več kot 350 strokovnjakov iz 29 držav, predstavljenih je bilo 8 vrhunskih plenarnih predavanj in 32 vabljenih predavanj. Izmed 165 sprejetih razširjenih povzetkov je znanstveni komite izbral 15 najboljših, ki so bili predstavljeni v obliki krajših predavanj (6 iz Slovenije, 9 iz tujine) ostalih 150 se je predstavilo v obliki posterjev (63 domačih in 87 tujih). Konferenco je spremljala tudi razstava različnih farmacevtskih podjetij, ki so prikazala sodobno tehnološko opremo, analizne metode in nove materiale.

Eden od pomembnih rezultatov tega srečanja je tudi izid posebne številke farmacevtske znanstvene revije s faktorjem vpliva **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, kjer so bili objavljeni vsi recenzirani krajši znanstveni prispevki. Kot gostujoči uredniki pa so bili povabljeni predsedniki znanstvenega odbora konference: prof. Julijana Kristl, prof. Dane Kikelj in prof. Janja Marc.

Glavni namen konference je bil omogočiti in učvrstiti sodelovanje med akademsko sfero in strokovnjaki v industriji ter bolnicah in sicer tako med domačimi kot tujimi. Izpostavljeno pa je bilo tudi medgeneracijsko sodelovanje, med uveljavljenimi znanstveniki in študenti na začetku svoje raziskovalne poti. Pomen slednjih potrjuje tudi podelitev petih nagrad najboljšim posterskim predstavitvam. Če sodimo po odmevih in mnenjih, ki smo jih prejeli po konferenci, lahko povzamemo, da je bil namen dosežen. Vsebine, predstavljene na konferenci so ponudile oziroma nakazale odgovore na probleme sodobnega farmacevtskega razvoja. Hkrati pa je ostala kopica izzivov kot gonilo nadaljnjega, še intenzivnejšega raziskovanja pa tudi mednarodnih aktivnosti v BBBB skupini.

K uspešnosti konference je seveda prispevala tudi finančna pomoč ARRS-ja ter platinastega sponzorja Krke d.d. Novo mesto, zlatega sponzorja Lek, d.d. član skupine Sandoz in tudi vseh ostalih, za kar smo vsem zelo hvaležni. Upamo, da smo s konferenco in vsemi spremljajočimi dogodki upravičili tudi njihova pričakovanja.

Plenarno predavanje Aleša Mrharja

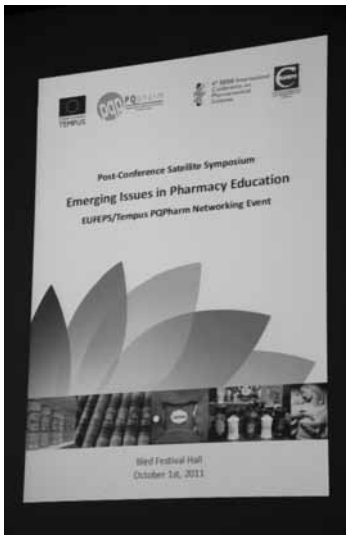
Saša Baumgartner in Franc Vrečer moderatorja tehnološkega satelitskega simpozija.

Moderatorja satelitskega tehnološkega simpozija (prof. dr. M. Bogataj in dr. J. Zadnik)

Udeleženci ESPT simpozija.

Janja Marc in Gerard Siest - moderatorja ESPT simpozija.

Nagrade avtorjem najboljših prostih tem so podelili Julijana Kristl, Clive Wilson, Janja Marc in Danijel Kikelj.



Srečanje se je zaključilo s simpozijem Emerging Issue in Pharmacy Education

Vabljeni predavatelji in člani odborov konference

V avli Festivalne dvorane.

Člani organizacijskega odbora pred zaključno večerjo.

Predavatelji konference v avli restavracije Panorama.

Jesenski izlet članov sekcije seniorjev v Krko v Novem mestu

Tatjana Kogovšek Vidmar

5. oktobra je bila prelepa in topla sreda, ko smo se člani sekcije polnoštevilno odpeljali v Novo mesto, v Krko. Bilo nas je **180**, skoraj polovica članstva naše sekcije iz vse Slovenije. Pripeljali smo se s tremi avtobusi, domačini Dolenjci pa so prišli kar sami v Krko.

Bili smo deležni toplega in gostoljubnega sprejema s strani kolegice in direktorice marketinga Slovenije Mojce Prah in njenih sodelavcev. Povabljeni smo bili v posebno dvorano upravne zgradbe Krke, z nami pa je bil tudi njihov mentor, sedaj že upokojeni, pa vendar zelo vitalen Stane Osovnikar, ki ga je direktorica Mojca Prah posebej omenila v svojem pozdravnem govoru in dala za zgled vsem mlajšim sodelavcem.

Najprej smo si v več-ih skupinah, ki so jih vodili Krkini predstavniki službe za stik z javnostmi in sodelavci marketinga ogledali Notol, obrat za proizvodnjo trdnih oblik zdravil in jim kot upokojeni farmacevti in farmacevtski tehniki zastavljali številna vprašanja. Bili smo presenečeni nad čistočo in moderno tehniko proizvodnje. Pazljivo smo poslušali razlago naših vodičev. Zanimalo nas je prav vse, saj smo bili člani Slovenskega farmacevtskega društva in sekcije iz različnih sredin, kjer smo bili včasih zaposleni, največ pa so seveda imeli povedati nekdanji zaposleni v Krki.

Po ogledu sta sledili dve zanimivi predavanji in sicer o Varnem lajšanju bolečine, ki ga je imela kolegica Maja Lipuš Sukič in o Bilobilu, o učinkovitem in kakovostnem zdravilu za izboljšanje kognitivnih sposobnosti, ki je naše člane še posebej pritegnilo. Tudi to predavanje je podala mlajša Krkašica kolegica Mirjam Pangeršič. Po predavanjih in živahni diskusiji, ki naših članov ni pustila ravnodušnih, so imeli upokojenci možnost nakupa Bilobila po posebnem popustu v najbližji lekarni.

Sledila sta ogleda Kapitlja in Dolenjskega muzeja, do koder smo se pripeljali z avtobusi, čas pa nas je kar malo preganjal. Tako smo si kar na hitro pogledali oboje in znova počakali na avtobuse, ki so nas odpeljali na Otočec, kjer so nas že pričakovali z dobrim kosilom, prekinjene pogovore pa smo medtem nadaljevali.

Srečali smo se »stari« znanci in tudi nekateri med njimi, ki so bili pred upokojitvijo sodelavci, tako da je bil izlet uspešen in obogaten ne le z lepim in toplim vremenom, odlično organizacijo strokovnega dela, ampak tudi z druženjem.

V imenu izvršilnega odbora sekcije se najlepše zahvaljujem tovarni zdravil Krka d.d. za organizacijo, gostoljubnost in odlično vodenje. V upanju, da se še kdaj srečamo, si kaj novega ogledamo in se družimo z našimi kolegi iz stroke, vse bralce Farmacevtskega vestnika prav lepo pozdravljam.

Poročilo z generalne skupščine evropskega združenja bolnišničnih farmacevtov - EAHP

Dublin, 3. – 5. junij 2011

Simona Mitrovič, Tajda Miharija Gala

Letošnja generalna skupščina (GA) Evropskega združenja bolnišničnih farmacevtov EAHP je bila od 3.-5.junija v Dublinu, na Irskem. Sodelovalo je 60 predstavnikov iz 24 držav članic. Slovenijo sva zastopali Tajda Miharija Gala in Simona Mitrovič.

Skupščino je vodil predsednik EAHP Roberto Frontini in uvodoma poročal o aktivnostih EAHP in izvršnega odbora v preteklem obdobju.

Letošnja GA je bila za združenje še posebej pomembna, saj se je s selitvijo sedeža združenja z Nizozemske v Belgijo spremenil tudi status: EAHP združenje je postalo mednarodna, nevladna in neprofitna organizacija s sedežem v Bruslju. Sprememba statusa bo organizaciji omogočila še boljše prepoznavanje in sprejetje na evropskem in svetovnem nivoju ter olajšala komunikacijo in dostopnost do najvišjih evropskih organov. Med 18 ustanovitvenimi članicami je bila tudi Slovenija.

Delegatki iz Slovenije: Simona Mitrovič in Tajda Miharija Gala

V preteklem letu se je izvršni odbor EAHP intenzivno ukvarjal s promocijo bolnišnične farmacije in specializacije iz bolnišnične farmacije.

Na GA smo z glasovanjem sprejeli *Izjavo o varnosti bolnika*, ki govori o metodah, kako izboljšati bolnikovo varnost in omogočiti načelo 7 »pravih«: pravi bolnik, pravi odmerek, pravilen način in mesto aplikacije, pravi čas, pravilno zdravilo skupaj s pravilnimi informacijami in pravo dokumentacijo.

Juraj Sykora je poročal o delu projektne skupine Pharmine, ki je pripravila listo kompetenc za magistra farmacije, pridobljenih na dodiplomskem študiju ter listo kompetenc za bolnišničnega farmacevta. Skupina je sodelovala z Evropskim združenjem farmacevtskih fakultet (EAFP) in Evropskim združenjem študentov farmacije (EPSA).

Predhodna raziskava je pokazala, da ima 16 evropskih držav, članic EAHP, že specializacijo iz bolnišnične farmacije. Na GA smo z glasovanjem sprejeli *Izjavo o specializaciji iz bolnišnične farmacije.* V izjavi je jasno navedeno stališče EAHP, da je za dosego specialnega znanja za delo v bolnišnični farmaciji potrebno najmanj 3-4 leta podiplomskega izobraževanja v bolnišničnem okolju. Po končanem izobraževanju je potrebno opraviti oceno usposobljenosti bolnišničnega farmacevta, da bi lahko bolniku omogočili optimalno zdravljenje na najvišji strokovni ravni.

Tudi letos je združenje organiziralo uspešen kongres, ki je bil konec marca na Dunaju (31.marec do 1.april 2011), s skoraj 3500 udeleženci. Naslednji kongres bo od 21.–23. marca 2012 v Milanu, leta 2013 pa v Parizu.

Vsako leto EAHP organizira tudi seminar. Letošnji je bil od 20.-22.maja v Beogradu. Tema seminarja je bila: Vloga bolnišničnega farmacevta v komisiji za zdravila in njegova vloga pri oceni tveganja za bolnika. Seminarja so se udeležili tudi trije slovenski predstavniki.

Vsi delegati generalne skupščine smo tako kot vsako leto pripravili letna poročila o delovanju bolnišničnih farmacevtov na nacionalni ravni. Ta so bila predstavljena na GA v posebnem sklopu poročil.

Tajda Miharija Gala je poročala o delu EAHP časopisa, ki izhaja v dveh izdajah: EAHP Practice - izhaja 6 krat letno in EAHP Science – izhaja 2 krat letno. V uredniškem svetu EAHP Science imamo tudi slovenskega predstavnika, prof. Mirjano Gašperlin. V prihodnosti se bosta obe izdaji združili. Z letom 2012 bo izdajanje časopisa EAHP prevzela angleška izdajateljska hiša BMJ Group: British Medical Journals, kar bo še povečalo pomen in znanstveno vrednost časopisa.

Tajda Gala je poročala tudi o raziskavi EAHP Survey 2010, v kateri je sodelovalo 30 evropskih držav, članic EAHP. To je že četrta raziskava o bolnišnični dejavnosti v evropskem prostoru, ki omogoča svojim članicam vpogled v prakso v evropskih bolnišničnih lekarnah in primerjavo med državami, ki so sodelovale v raziskavi. Za pravilno interpretacijo rezultatov je nujno poznavanje stanja v določeni državi, in nacionalni koordinatorji v tem projektu so za svojo državo verificirali podatke zbrane v tej raziskavi. Rezultati raziskave bodo objavljeni na kongresu v Milanu marca 2012 in kongresu FIP.

Delegati smo sprejeli finančno poročilo za preteklo leto in potrdili plan za leto 2011/2012. Poslovanje EAHP je bilo pozitivno. Letošnji kongres na Dunaju je bil tudi s finančnega vidika izredno uspešen.

V strokovnem delu generalne skupščine je predstavnica Nizozemskega združenja bolnišničnih farmacevtov Anne-Marie van der Aart predstavila delovanje nizozemske organizacije Central Medication Incidents Registration - CMR. Organizacijo so leta 2006 ustanovili za potrebe bolnišnic, leta 2009 pa so razširili dejavnost tudi za potrebe javnih lekarn. V nizozemski centralni sistem prijavljanja napak v zvezi z zdravili je vključenih 93 bolnišnic in 1200 javnih lekarn. Napake v procesu zdravljenja prijavljajo preko interneta in so klasificirane v 8 skupin: predpisovanje, prepisovanje, priprava, distribucija, administracija, nadzor, priprava in shranjevanje. Rezultati so pokazali, da se večina napak zgodi zaradi napačnega prenosa informacij. Na osnovi prijavljenih napak in njihovih posledic organizacija CMR izdaja opozorila z namenom preprečevanja, zmanjševanja in preprečevanja ponavljanja neželenih dogodkov v povezavi z zdravili.

Generalna skupščina Evropskega združenja bolnišničnih farmacevtov leta 2012 bo v Budimpešti na Madžarskem.

Skupinska slika vseh delegatov članic EAHP

Izjava o bolnikovi varnosti

Bolnišnični farmacevti so ključni nosilci upravljanja z zdravili v bolnišnicah zato je njihova prvenstvena naloga zagotavljaje premišljene, varne, učinkovite, ustrezne in varčne uporabe zdravil. Ključni del njihove vloge pri oskrbi bolnikov v bolnišničnem okolju ali v specializiranih ambulantah je zagotavljanje spoštovanja 7 »pravih«: pravi bolnik, pravi odmerek, pravi način dajanja, prvi čas, pravo zdravilo s pravo informacijo in prava dokumntacija.

Način s katerim bolnišnični farmacevt lahko izboljša bolnikovo varnost in zagotovi sedem »pravih« v praksi vključuje:

Zagotovljanje pravilnega svetovanja bolnikom, zdravnikom in medicinskim sestram o varni uporabi zdravila in sodelovanje pri nadzoru zdravljenja ter odločanju o njem, kar prispeva k boljšemu izidu zdravljenja.

Pridobivanje dodatnih znanj, ki ustrezajo posebnim zahtevam izredno ranljivih skupin bolnikov, na primer hemato-onkologija, intenzivna nega, infekcijske bolezni in pediatrija.

Zmanjševanje napak pri zdravljenju z zdravili z uvajanjem sistemov, ki temeljijo na dokazih ali tehnologij kot so avtomatizirana izdaja zdravil, razdeljevanje zdravil za posamezne bolnike in sistem črtnih kod.

Izboljšanje standardnih operativnih postopkov in protokolov za zagotavljanje bolnikove varnosti z javljanjem napak pri zdravljenju z zdravili ali neželenih učinkov zdravil državnim ali evropskim kliničnim sistemom, ki so nekaznovalne narave.

Dobava pravih zdravil in medicinskih pripomočkov, ki temeljijo na načelih varnosti in zagotavljanja kakovosti in priprava ukrepov za primer pomanjkanja zdravil.

Evropsko združenje bolnišničnih farmacevtov meni, da morajo imeti vsi bolniki enak dostop do varne, kakovostne farmacevtske oskrbe, kar v kompleksnem bolnišničnem okolju temelji na specialističnem znanju, sposobnosti in izkušenosti bolnišničnega farmacevta. Obstaja veliko načel in pravnih pobud v evropskem programu, ki bolnišničnim farmacevtom omogočajo, da uporabljajo svoje izkušnje v korist bolnikove varnosti. To vključuje tudi presojo evropskih pravil o poklicni mobilnosti, javnih naročilih in kliničnih raziskavah ter izvajanje pravil EU na državni ravni na področjih farmakovigilance in problematiki ponarejenih zdravil.

Združenje se zavzema za sodelovanje v evropskemu programu s skupnimi izkušnjami bolnišničnih farmacevtov za pripravo regulatornega okvira, ki bi vsem bolnikom omogočil dostop do varne visokokakovostne farmacevtske oskrbe.

Izjava o specializaciji bolnišnične farmacije

V bolnišnicah so bolnišnični farmacevti ključni nosilci upravljanja z zdravili. Njihova vloga zajema celotno pot od izbire in dobave zdravil do zagotavljanja kakovosti, načina predpisovanja in njihovega dajanja. Njihov glavni cilj je zagotavljanje boljše varnosti in kakovosti vseh z zdravili povezanih postopkov, ki zadevajo bolnike.

Zato mora biti bolnišnični farmacevt sposoben delovati v kompleksnem bolnišničnem okolju in sodelovati z multidisciplinarnimi timi zdravstvenega osebja, ker le tako lahko bolnikom zagotovi najboljše zdravljenje v akutnih situacijah ali v specialističnih ambulantah.

Osnovno izbobraževanje, ki traja 5 let po Evropski direktivi o medsebojnem priznavanju diplom in kvalifikacij 2005/36/EC, ne zagotavlja tolikšne usposobljenosti, da bi farmacevti lahko samostojno delali v bolnišničnem okolju. Dodatno usposabljanje je nujno za popolnio razumevanje bolnišničnih procesov in obvladovanje posebnih zahtev določenih skupin bolnikov (na primer v pediatriji, onkologiji, intenzivni negi, pri redkih boleznih). Evropsko združenje bolnišničnih farmacevtov je s pomočjo projekta Pharmine, ki ga je financirala EU, pripravilo obsežen seznam usposabljanj (kompetenc), ki so potrebna za izboljšanje rezultatov bolnišnične farmacije.

Združenje je prepričano, da je podiplomsko izobraževanje v bolnišnicah, ki traja najmanj 3 leta, po možnosti pa 4 in se konča z oceno posameznikove usposobljenosti, ključnega pomena za bolnikovo korist, predvsem tedaj, kadar so farmacevti neposredno v stiku z bolnikom. Bolniki so tako deležni najvišje strokovne obdelave.

Mnoge članice EU so že uradno priznale potrebo po specalizaciji iz bolnišnične farmacije, ker se zavedajo, da taka specializacija izboljšuje bolnikovo oskrbo. Vendar pa pomanjkanje medsebojnega priznavanja bolnišnične farmacije kot strukturne specializacije na nivoju EU ustvarja precejšnje razlike v kvalifikaciji framacevtov, ki delajo v bolnišnicah po vsej Evropi. To tudi spodkopava trud določenih evropskih dežel, da bi dvignile raven farmacevtske oskrbe v bolnišničnem okolju in tako ustvarja neenakost bolnikov pri njihovem dostopu do najboljše možne oskrbe.

Presoja Evropske direktive o medsebojnem priznavanju diplom in kvalifikacij nam daje možnost za reševanje omenjenih problemov. Kot zagovornik bolnikove varnosti, predvsem pa varnega in učinkovitega bolnišničnega zdravljenja z zdravili, združenje odločno zahteva posodobitev evropskih pravil o poklicni mobilnosti in vključitev bolnišnične farmacije kot medsebojno priznane specializacije. To mora biti narejeno na enak način in pod enakimi pogoji, kot so to že storili za zdravnike s specializacijo. Menimo, da je to bistven korak naprej v zagotavljanju kakovostne oskrbe bolnikov, saj imajo na ta način vsi bolniki dostop do farmacevtske oskrbe, ki temelji na najvišjem nivoju znanja, usposobljenosti in izkušenj.

Spoštovani bralci, avtorji in recenzenti!

V imenu uredništva Farmacevtskega vestnika se vam želim tudi ob koncu leta 2011 zahvaliti za sodelovanje. V prihajajočem letu pa vam želimo veliko zdravja ter osebnih uspehov. V upanju, da bomo še tako dobro sodelovali in naš/vaš Farmacevtski vestnik še izboljšali.

Z lepimi željami,

Petra Slanc Može

Recenzenti:

izr. prof. dr. Marija Bogataj • doc. dr. Tomaž Bratkovič • doc. dr. Polenca Ferk
prof. dr. Mirjana Gašperlin • Igor Glavač, mag. farm. • doc. dr. Nataša Ihan Hren
doc. dr. Damjan Janeš • doc. dr. Matjaž Jeras • dr. Javor Kac • izr. prof. dr. Janez Kerč
asist. dr. Petra Kocbek • dr. Nina Kočevar Glavač • doc. dr. Mitja Kos • prof. dr. Samo Kreft
prof. dr. Julijana Kristl • izr. prof. dr. Mojca Kržan Limpel • doc. dr. Mojca Lunder
dr. Srdjan Novaković • doc. dr. Nataša Obermajer • izr. prof. dr. Aleš Obreza
doc. dr. Barbara Ostanek • doc. dr. Lucija Peterlin Mašič • dr. Matej Pavli
izr. prof. dr. Odon Planinšek • Matjaž Ravnikar , mag. farm.
Barbara Razinger Mihovec, mag. farm. • doc. dr. Jurij Reščič • dr. Petra Slanc Može
Janika Slanc Vovk, spec. klin. farm. • asist. dr. Larisa Stojanović • prof. dr. Borut Štrukelj
dr. Urban Švajger • doc. dr. Anamarija Zega

Farmacevtski vestnik
Letnik 62, 2011 – Letno kazalo

Pregledni in originalni znanstveni članki

Sta za zdrave kosti dovolj kalcij in vitamin D?
(Mencej Bedrač S.) 3

Priprava protitumorskih cepiv na osnovi dendritičnih celic
(Obermajer N.) 9

Tekoči kristali v farmaciji: struktura in metode
za fizikalno-kemijsko vrednotenje (Gosenica M, Gašperlin M) 15

Matične celice iz zobnega in obzobnega tkiva ter njihova
potencialna uporaba v regenerativnem zobozdravstvu
(Marušič M, Jeras M) 26

Farmakogenomika – nova možnost za varnejše
in učinkovitejše zdravljenje (Marc J) 51

Pharmacogenetics: from bench to bedside
(Plebani M, Federico Zambo C) 57

Z nutrigenetiko do hrane po meri
(Milek M) 58

Farmakoneknomika v povezavi s farmakogenomiko
(Obradovič M) 63

Infekcije urogenitalnega trakta (Kmetec A) 72

Benigna hiperplazija prostate (Kmetec A) 77

Zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb
urogenitalnega trakta (Kerec Kos M) 81

Rastlinski pripravki pri infekcijah urogenitalnega trakta
(Kreft S., Lunder M.) 87

Razvoj uroginekologije v Sloveniji in sodobni pristopi
k zdravljenju stresne urinske inkontinence pri ženski
(Lukanovič A) 96

Spremljanje skladnosti uporabe protimikrobnih zdravil
pri okužbah sečil s smernicami v splošni bolnišnici
Jesenice (Mavsar – Najdenov B., Dežman K., Mrhar A.) 102

Zgodovina samozdravljenja in zdravil brez recepta
(Pisk N) 108

Kaj bolnike spodbuja k samozdravljenju in kje so meje?
(Klemenc-Ketiš Z) 110

Perspektive samozdravljenja in preklop zdravil (Mlinarič A) 112

Zakonski okviri samozdravljenja (Razinger B) 114

Zdravljenje raka z imunskimi celicami (Herman A, Jeras M) 123

Pregled metod izdelave mikrokapsul za farmacevtsko uporabo
(Zvonar A, Gašperlin M) 131

Aplikacija mikroskopije na atomsko silo (AFM)
v farmacevtsko tehnoloških raziskavah
(Govedarica B, Kerč J, Srčič S) 139

Glukozamin za peroralno zdravljenje osteoartroze
(Pal M, Vogrin M, Ferk P) 147

Taksonomska identifikacija s pomočjo sistema
črtnih kod DNA kot sodobna podpora biovarnosti
(Fišer Pečnikar Ž., Varljen Bužan E) 154

In vitro modeli za preučevanje metabolizma učinkovin
v jetrih (Trdan Lušin T, Trontelj J) 171

Pregled druge generacije bioloških zdravil s poudarkom
na PEGilaciji (Maver T., Mulinović T, Gaberc Porekar V) 175

Terapevtska ekvivalenca lokalno delujočih zdravil
(Ekar P., Mrhar A., Zajc Kreft K) 179

Raziskava javnega mnenja prebivalcev Slovenije
o izdelkih za samozdravljenje ter načinu
informiranja glede njihove uporabe (Pisk N., Pal M., Pavšar H.) 184

Dovoljenje za promet z zdravili brez recepta
(Vilfan Gobec A., Razinger B.) 191

Medsebojno delovanje zdravil brez recepta
z drugimi zdravili (Kerec Kos M) 195

Neželeni učinki in zastrupitve zaradi samozdravljenja (Brvar M) 203

Mnenje laične javnosti glede izvajanja ter plačevanja
storitev farmacevtske skrbi v Sloveniji (Kos M.) 207

Komunikacija v lekarni pri samozdravljenju (Vrhovnik I.) 214

Nacionalna strategija vključevanja lekarniške dejavnosti
in lekarniških farmacevtov v nadaljnji razvoj slovenskega
zdravstvenega sistema 221

Računalniška dinamika tekočin v farmacevtski industriji
(Šibanc R.) 225

Samozdravljenje z zdravili naravnega izvora (Janeš D.) 233

Bolnik z akutno okvaro ledvic in bolnik
s kronično ledvično boleznijo (Drofenik P.) 240

Prilagajanje odmerjanja zdravil glede na oceno
ledvične funkcije (Mrhar A., Sabotin M. , Trobec K.) 242

Laboratorijska medicina in interpretacija rezultatov
(Gorenjak M.) 243

Oskrba kritično bolnega otroka s popolno parenteralno prehrano v enoti za intenzivno terapijo (Plevčak D, Franko R.) 245

Oskrba otroka z zdravili pri septičnem šoku v enoti za intenzivno terapijo (Tegelj I.) 247

Bolnik v enoti intenzivne terapije (Mavsar- Najdenov B.) 249

Učinkovito in varno uvajanje varfarina (Oblak E.) 251

Antibiotična terapija pri hospitaliziranih bolnikih – pogled kliničnega farmacevta (Premuš Marušič A.) 253

Informatizacija zdravljenja bolnikov s protitumornimi zdravili (Sonc M.) 255

Vloga farmacevta pri zagotavljanju varnosti onkoloških bolnikov med sistemskim zdravljenjem raka (Knez L) 259

Novi doktorji znanosti v letu 2010 33

Novice iz sveta farmacije
(Slanc Može P, Štrukelj B) *31, 163, 218, 261*

Društvene novice *44, 159, 262*

Letno kazalo *270*

Farmacevtski vestnik Volume 62, 2011 – Content

Review and original scientific articles

Are calcium and vitamin D sufficient to maintain bone health? (Mencej Bedrač S.) 3

Generation of dendritic cells as cancer vaccines (Obermajer N.) 9

Liquid crystals in pharmacy: structure and physicochemical characterization (Gosenica M, Gašperlin M) 15

Stem cells from dental and periodontal tissue and their possible applications in regenerative dentistry (Marušič M, Jeras M) 26

Farmakogenomika – nova možnost za varnejše in učinkovitejše zdravljenje (Marc J) 51

Pharmacogenetics: from bench to bedside (Plebani M, Federico Zambo C) 57

With nutrigenetics towards personalized nutrition (Milek M) 58

Pharmacoecnomic aspects of pharmacogenomics (Obradovič M) 63

Infections of the urogenital tract (Kmetec A) 72

Benign prostatic hyperplasia (Kmetec A) 77

Tratment of bacterial urogenital infections (Kerec Kos M) 81

Herbal medicinal products for the treatment of the urogenital infection. (Kreft S., Lunder M.) 87

Development of urogynecology in Slovenia and modern approaches to the treatment stress urinary incontinence (Lukanovič A) 96

Monitoring of compliance with guidelines for antimicrobial therapy of urinary tract infections in Jesenice general hospital (Mavsar – Najdenov B., Dežman K., Mrhar A.) 102

The history of self-medication and non-prescription medicine (Pisk N) 108

What may stimulates patients to use self-medication and what are its limits? (Klemenc-Ketiš Z) 110

Perspectives of self-care medication and RX-to-OTC switched medicines (Mlinarič A) 112

Zakonski okviri samozdravljenja (Razinger B) 114

Cellular immunotherapies of cancer (Herman A, Jeras M) 123

Microcapsules for pharmaceutical application: review of micrčncapsulation methods (Zvonar A, Gašperlin M) 131

Application of Atomic Force Microscopy in pharmaceutical technology studies (Govedarica B, Kerč J, Srčič S) 139

Glucosamine for oral treatment of osteoporosis (Pal M, Vogrin M, Ferk P) 147

Taxonomic identification using DNA barcoding as a modern support for biosafety (Fišer Pečnikar Ž., Varljen Bužan E) 154

In vitro models for investigation of drug metabolism in the liver (Trdan Lušin T, Trontelj J) 171

Review of second-generation biopharmaceuticals with emphasis on PEGylation (Maver T., Mulinović T, Gaberc Porekar V) 175

Therapeutic equivalence of locally acting medicinal products (Ekar P., Mrhar A., Zajc Kreft K) 179

Public opinion study on medicinal products for self-treatment and ways of informing about their use among Slovenian inhabitants (Pisk N., Pal M., Pavšar H.) 184

Marketing authorisation of non-prescription medicinal products (Vilfan Gobec A., Razinger B.) 191

Drug-drug interactions of prescription free medicines (Kerec Kos M) 195

Adverse effects and poisoning due to self-medication (Brvar M) 203

Public view on performance and willingness to pay for pharmaceutical care services (Kos M.) 207

Pharmacy communication for self-treatment (Vrhovnik I.) 214

Computational fluid dynamics in pharmaceutical industry (Šibanc R.) 225

Self-medication with herbal medicinal products (Janeš D.) 233

Extended abstracts from the 1st Symposium of the Section of Clinical Pharmacists 240

Avtorsko kazalo – Index of authors

Brvar M 203
Dežman K 102
Drofenik P 240
Ekar P 179
Federico Zambo C 57
Ferk P 147
Fišer Pečnikar Ž 154
Franko R 245
Gaberc Porekar V 175
Gašperlin M 15, 131
Gorenjak M 243
Gosenica M 15
Govedarica B 139
Herman A 123
Janeš D. 233
Jeras M 26, 123
Kerč J 139
Kerec Kos M 81, 195
Klemenc-Ketiš Z 110
Kmetec A 72, 77
Knez L 259
Kos M 207
Kreft S 87
Lukanovič A 96
Lunder M 87
Marc J 51
Marušič M 26
Maver T 175
Mavsar – Najdenov B. 102, 249
Mencej Bedrač S. 3
Milek M 58
Mlinarič A. 112
Mrhar A 102, 179, 242
Mulinović T 175
Obermajer N. 9
Oblak E 251
Obradovič M 63
Pal M 147, 184
Pavšar H 184
Pisk N 108, 184
Plebani M 57
Plevčak D 245
Premuš Marušič A 253
Razinger B 114, 191
Sabotin M 242
Slanc Može P 31, 163, 218, 261
Sonc M 255
Srčič S 139
Šibanc R 225
Štrukelj B 31
Tegelj I 247
Trdan Lušin T 171
Trobec K 242
Trontelj J 171
Varljen Bužan E 154
Vilfan Gobec A 191
Vogrin M 147
Vrhovnik I 214
Zajc Kreft K 179
Zvonar A 131

"Iz Creda Johnson & Johnson, 1943:

Menimo, da smo najprej odgovorni zdravnikom, sestram in bolnikom, materam in očetom ter vsem drugim, ki uporabljajo naše izdelke in storitve.

Ko poskušamo zadostiti njihovim potrebam, mora biti zelo kakovostno vse, kar naredimo ..."

Sledimo poslanstvu Creda in z inovativnimi zdravili ustvarjamo boljšo prihodnost.

Psihiatrija
Nevrologija
Onkologija
Bolečina
Dermatologija
Ginekologija
Virologija
Nefrologija

Janssen, farmacevtski del Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska 53, 1000 Ljubljana, tel: 01 401 18 00

JAC-SLO-A-027-191010

Pot do zdravja

Naš cilj so zdravi in srečni ljudje. Smo veledrogerija za prodajo zdravil z najširšo ponudbo izdelkov za humano in veterinarsko medicino v Sloveniji. Odlikujejo nas hitrost, varnost in zanesljivost. Svoje delo opravljamo srčno in predano. Prav zaradi tega nam zaupajo številne lekarne in bolnišnice ter druge zdravstvene in veterinarske ustanove.

Zavedamo se, da nam prihodnost ponuja nešteto izzivov. Premagamo jih lahko z nenehnim izpopolnjevanjem. S kakovostnimi storitvami in s široko izbiro zdravil ter drugih izdelkov bomo zaupanje svojih kupcev opravičevali tudi v prihodnje!

01 470 98 00 | www.kemofarmacija.si

KEMOFARMACIJA