

KLINIČNI PRIMERI REVMATIČNIH BOLNIKOV V SPECIALISTIČNI AMBULANTNI OBRAVNAVI: POTEK BOLEZNI IN IZZIVI PRI SVETOVANJU

RHEUMATIC PATIENT IN OUT-PATIENT HOSPITAL SETTING – CLINICAL CASE: DISEASE PROGRESS AND COUNSELLING CHALLENGES

AVTOR / AUTHOR:

Tomislav Laptoš, mag. farm.

*Univerzitetni klinični center Ljubljana, Lekarna,
Zaloška 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

tomi.laptoš@kclj.si

1 UVOD

Farmakološko obvladovanje revmatičnih bolezni zaradi še ne povsem poznane etiologije vključuje uporabo enega ali več temeljnih sinteznih zdravil (DMARD), ki jih v zadnjem času dopolnjujejo temeljna biološka zdravila iz skupin zaviralcev tumorje nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF- α), interleukina-6 ali rituksimab, ki deluje proti limfocitom B (1). Pridružene bolezni ali obvladovanje neželenih učinkov, kot je na primer osteoporoza zaradi uporabe glukokortikoidov (2), pogosto privedejo do polifarmakoterapije. Rezultati ene od študij kažejo, da se ta pojavlja pri 95 % bolnikov z revmatoidnim artritisom (3).

Lekarniški farmacevt ima pri obravnavi revmatičnega bolnika pomembno vlogo. Zagotavljanje visoke zavzetosti za zdravljenje, ki je ključna za uspehe zdravljenja, je odvisna tudi od načina svetovanja ob uvedbi terapije (4, 5). Bolniki so praviloma zelo motivirani za zdravljenje v začetnem obdobju bolezni, ko so prisotne bolečine, jutranja okorelost in splošno slabo počutje. Ko težave izzvenijo, pa zavzetost za zdravljenje popusti (6). Posledice nepravilne uporabe zdravil zaradi farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij, slabe biološke uporabnosti zdravil in zapletenih shem odmerjanja (npr. v primeru metilprednizolona) posredno ali neposredno vplivajo na izide zdravljenja.

2 OPIS

Bolnica, stara 75, se od leta 2007 vodi v revmatološki ambulantni zaradi serološko negativnega revmatoidnega artritisa. Ob postavitvi diagnoze je navajala znatne bolečine in otekline malih sklepov okončin, zapestij in ramen, stopnjo bolečino je po vizualno analogni skali (VAS) ocenila na vrednost med 6 in 7 od 10. V temeljni terapiji je prejela metotreksat v odmerku 15 mg/teden in tekom celotnega zdravljenja metilprednizolon v vzdrževalnem odmerku med 4 in 6 mg enkrat dnevno. Zaradi neučinkovitosti je bil odmerek metotreksata kasneje povišan na 20 mg/teden, temu je bil naknadno dodan še sulfasalazin.

Metotreksatu in sulfasalazinu je bil v letu 2008 dodan klorokin, ki je primarno antimalarik z imunomodulatornim de-



lovanjem. Ta v Sloveniji nima dovoljenja za promet in se ga uporablja kot interventno uvoženo zdravilo za potrebe posamičnega zdravljenja na predlog klinike ali kliničnega oddelka (1). Kombinacija vseh treh zdravil je bila kasneje zamenjana za leflunomid. Tudi ob odmerku leflunomida 20 mg in metilprednizolona 6 mg enkrat dnevno je bolnica leto kasneje navajala oteklost sklepov in slabšo moč v rokah, bolečino po VAS pa ocenila na 7,5 od 10. Revmatolog se je na podlagi laboratorijskih vrednosti odločil za ponovno uvedbo metotreksata v odmerku 12,5 mg/tedensko, v primeru neučinkovitosti terapije pa predlagal uvedbo biološkega zdravila.

Gospa je bil spomladi 2010 uveden zaviralec TNF- α adalimumab v odmerku 40 mg enkrat na 14 dni subkutano. Še vedno je prejela metilprednizolon v odmerku 6 mg in leflunomid 20 mg enkrat dnevno. Bolečinska simptomatika se je sprva izboljšala, saj je ocena po VAS znašala 6 od 10, vendar je na tej vrednosti vztrajala, slabša je bila tudi jutranja okorelost, ki je trajala tudi do popoldneva. Poleti 2011 je bil adalimumab zaradi neučinkovitosti ukinjen.

Biološko zdravilo je bilo ob nespremenjeni terapiji z leflunomidom in metilprednizolonom pozimi 2011 zamenjano za zaviralec interleukina-6 tocilizumab, ki ga gospa v obliki infuzije prejema v odmerku 8 mg/kg telesne mase na 28 dni v okviru specialistične ambulantne obravnave. Po 28. aplikaciji tocilizumaba v avgustu 2013 je bolezen umirjena, saj gospa navaja dobro splošno počutje, jutranjo okorelost, ki traja do nekaj ur, bolečino pa VAS pa ocenjuje na 3 od 10. Trenutno ima poleg biološke terapije predpisana naslednja zdravila:

- Leflunomid tbl. 20 mg enkrat dnevno
- Metilprednizolon tbl. 4 mg enkrat dnevno
- Kalcijev karbonat tbl. 1 g enkrat dnevno
- Alfakalcidol caps. 1 μ g enkrat dnevno
- Naproksen tbl. 375 mg 1 tbl. po potrebi
- Tramadol tbl. 100 mg 1 tbl. po potrebi
- Ibandronska kislina tbl. 150 mg enkrat mesečno
- Furosemid tbl. 40 mg enkrat dnevno
- Omeprazol caps. 20 mg enkrat dnevno
- Izosorbidmononitrat tbl. 40 mg dvakrat dnevno
- Lacidipin tbl. 4 mg enkrat dnevno
- Rosuvastatin tbl. 20 mg enkrat dnevno

Gospa ima navedene med drugimi naslednje diagnoze:

- RF (revmatoidni faktor) in ACPA (protitelesa proti cikličnemu citruliniranemu peptidu) negativni erozivni revmatoidni artritis

- Poliartroza
- Esencialna (primarna) arterijska hipertenzija
- Postmenopavzalna osteoporoza
- Neopredeljena hiperlipidemija

3 DISKUSIJA

Opisani primer kaže, da je za doseganje želenih kliničnih učinkov pri revmatičnih bolnikih pogosto potrebna uporaba več imunomodulirajočih sinteznih zdravil, ob njihovi neučinkovitosti pa tudi bioloških zdravil. Večina slednjih, predvsem iz skupine zaviralcev TNF- α , je na voljo v obliki farmacevtskih oblik za subkutano uporabo, ki si jih bolnik po opravljeni edukaciji s strani medicinske sestre v specialistični ambulanti lahko aplicira sam (1). V primeru neučinkovitosti ali slabe prenosljivosti t.i. prve biološke linije, imajo specialisti v Sloveniji na voljo tudi monoklonski protitelesi tocilizumab, ki deluje na vnetni mediator interleukin-6, in rituksimab, ki deluje na limfocite B (7, 8). Ker sta zdravili v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje in se dajeta po intravenski poti, njuna aplikacija poteka v obliki specialističnih ambulantnih obravnav v okviru kliničnih oddelkov. Na enak način poteka tudi uporaba zaviralca TNF- α infliximaba, ki se sicer lahko uporablja kot biološko zdravilo prve linije, vendar je zaradi poti dajanja primernejše za bolnike, ki si sami ne želijo aplicirati podkožnih oblik ali tiste, pri katerih gre zaradi nizke zavzetosti za zdravljenje pričakovati, da zdravila ne bodo uporabljali v skladu z navodili. Čeprav je v skladu z Aneksom št. 2 k Splošnemu dogovoru za pogodbeno leto 2010 za vse tri omenjene učinkovine potrebno beleženje porabe na posamičnega bolnika (9), se ta podatek ne zapisuje na kartico zdravstvenega zavarovanja (KZZ) in lekarniškemu farmacevtu ni viden.

Dolgotrajna uporaba glukokortikoidov povečuje tveganje za razvoj ali poslabšanje osteoporoze (10) in po slovenskih smernicah za zdravljenje osteoporoze predstavlja dejavnik tveganja, ki ob potrjeni zmanjšani kostni gostoti zahteva farmakološko zdravljenje (2, 11). Najpogosteje se uporablja kombinacija difosfonata, kalcijevega karbonata in aktivne oblike vitamina D (alfakalcidol in kalcitriol). Uporaba holekalciferola zaradi slabše absorpcije iz gastrointestinalnega trakta in slabše ledvične funkcije pri glukokortikoidni osteoporozi ni indicirana (2). Prav uvedba kalcijevega karbonata predstavlja pri načrtovanju ustreznega zdravljenja zaradi

pogostih in številnih farmakokinetičnih in redkeje farmakodinamičnih interakcij svojevrsten izziv. Iz literaturnih podatkov je razvidno, da kalcijev karbonat, kot tudi ostale kalcijeve soli, pri dolgotrajni uporabi vpliva na plazemske koncentracije zaviralcev angiotenzinske konvertaze (ACE), difosfonatov, določenih protimikrobnih učinkovin (cefuroksima, kinolonov in tetraciklinov), ščitničnih hormonov, glukokortikoidov, statinov, alopurinola in klorokina. Prav tako se lahko preko farmakodinamičnih interakcij zmanjšajo učinki zaviralcev kalcijevih kanalčkov. Največkrat zadošča eno do dourni razmik med zdravliloma, razen v primeru klorokina, kjer se priporoča štiriurni razmik med odmerkom slednjega in kalcijevega karbonata (12).

Previdnost pri umeščanju v načrt zdravljenja je potrebna tudi pri difosfonatih. Zaradi njihove slabe biološke uporabnosti po peroralni aplikaciji, ki ne presega 5 % (13), jih morajo bolniki jemati vsaj eno uro pred ostalimi zdravili in slediti ostalim priporočilom proizvajalca. Zmedo, predvsem pri starejših bolnikih, lahko povzroča sočasno jemanje ostalih zdravil, ki se prav tako odmerjajo na prazen želodec, kot so recimo ščitnični hormoni in starejši inhibitorji protonске črpalke. Pri bolnikih s polifarmakoterapijo je smiselna uporaba ibandronske kisline, ki se odmerja samo enkrat mesečno (14). Bolnik lahko glede na življenjski slog sam izbere določen dan (recimo prvo nedeljo) ali datum (recimo 1.) v mesecu.

Trenutna zakonodaja ne omogoča, da bi bolnika ob predpisu terapije oz. obravnavi v specialistični ambulanti, ki večinoma poteka v okviru kliničnih oddelkov bolnišnic, z zdravili za začetno zdravljenje oskrbela bolnišnična lekarna, zato odgovornost za pravilno svetovanje prevzema lekarniški farmacevt na primarnem nivoju. Ta pri svojem delu velikokrat nima ustreznih podatkov o terapiji, ki jo bolnik prejema, recimo v primeru zdravil z bolnišnične liste, ki se aplicirajo znotraj specialistične ambulantne obravnave (1) ali neregistriranih zdravil. Sistemsko rešitev, ki bi omenjene težave lahko odpravila, nakazuje uvedba elektronske izmenjave podatkov med izvajalci v okviru projekta eZdravje.

Svetovanje revmatičnemu bolniku s polifarmakoterapijo je zaradi naštetih dejavnikov kompleksen proces, ki ga dodatno otežuje dejstvo, da je bolniku naenkrat predpisano večje število novih zdravil. Priporočljivo je, da lekarniški farmacevt za bolnika izdela pisni načrt farmakoterapije, ki ga prilagodi priporočilom, predvidljivim interakcijam in če je možno, bolnikovim željam. V primeru metilprednizolona, kjer odmerjanje pogosto poteka po shemi z zniževanjem

odmerkov, mu lahko izdela tudi časovni načrt s predvidenimi odmerki. Pozoren mora biti tudi na dejstvo, da bolnika opozori, da mu je bil zvišan ali znižan odmerek določenega zdravila, kar je pogosto pri metotreksatu ali metilprednizolonu, in na zdravila, ki mu jih je specialist zaradi neučinkovitosti ukinil. Slednje je zaradi neurejenega dostopa do bolnikove dokumentacije žal večkrat izjemno težko. Ker ti podatki niso zabeleženi na KZZ, je potrebno tudi, da bolnika povpraša po vseh zdravilih, ki jih prejema v okviru ambulantne obravnave (intravenska in neregistrirana zdravila).

4 SKLEP

Zaradi pogosto prisotne polifarmakoterapije, včasih pomanjkljivih podatkov o vseh zdravilih, ki jih bolnik prejema, in številnih interakcij med njimi, je svetovanje revmatičnim bolnikom zahteven proces. Lekarniški farmacevt lahko s pripravo načrta zdravljenja izboljša bolnikovo zavzetost za zdravljenje in tako doda svoj del v mozaik doseganja kliničnih, humanističnih in ekonomskih izidov zdravljenja.

ALI STE VEDELI?

- Da se polifarmakoterapija pojavlja pri 95 % bolnikov z revmatoidnim artritisom.
- Da pri revmatičnih bolnikih zavzetost za zdravljenje popusti, ko izzvenijo bolečine, jutranja okorelost in slabo počutje.
- Da lekarniški farmacevt nima ustreznega dostopa o zdravljenju na različnih ravneh zdravstva, čeprav ZZZS te podatke zbira.

5 LITERATURA

1. *Zavod za zdravstveno zavarovanje. Centralna baza zdravil.* <http://www.cbz.si/>. Dostop: 02-09-2013.
2. Kocijančič A. *Smernice za odkrivanje in zdravljenje osteoporoze.* *Zdrav Vestn* 2002; 71: 571-3.
3. Bagatini F, Blatt CR, et al. *Potential drug interactions in patients with rheumatoid arthritis.* *Rev Bras Reumatol* 2011; 51: 29-39.
4. Antolič R, Polič M, Stanovnik L et al. *Interes za zdravljenje z zdravili.* *Med Razgl* 2012; 51 (S1): 1-5.



5. Petek D. Ovire sodelovanja bolnikov pri zdravljenju. *Med Razgl* 2002; 41: 321-7.
6. Medicina danes. Revmatoidni artritis: precejšnje možnosti za optimizacijo zdravljenja. <http://www.medicina-danes.si>. Dostop: 03-09-2013.
7. European Medicines Agency. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila RoActemra. <http://www.ema.europa.eu/ema/>. Dostop: 03-09-2013.
8. European Medicines Agency. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila MabThera. <http://www.ema.europa.eu/ema/>. Dostop: 03-09-2013.
9. Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. Aneks št. 2 k Splošnemu dogovoru za pogodbeno leto 2010. <http://www.zzs.si/ZZS/info/egradiva.nsf/o/FF709F5DFC514F38C12578140028C543?OpenDocument>. Dostop: 20-08-2013.
10. Solomon DH, Katz JN, et al. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: Rates and predictors of care in an academic rheumatology practice. *Arthritis & Rheumatism* 2002; 46 (12): 3136-42.
11. Kocjan T, Franić D. Osteoporoza in hormonsko nadomestno zdravljenje. *Zdrav Vestn* 2008; 77: 43-8.
12. Lexicomp. Interactions. online.lexi.com. Dostop: 03-09-2013.
13. Conte P, Guarneri V. Safety of Intravenous and Oral Bisphosphonates and Compliance With Dosing Regimens. *The Oncologist* 2004; 9 (suppl 4): 28-37.
14. European Medicines Agency. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila Bonviva. <http://www.ema.europa.eu/ema/>. Dostop: 03-09-2013.