

FARMAKOTERAPIJSKI PREGLED PRI BOLNIKU S KRONIČNO RANO PHARMACOTHERAPY REVIEW IN A PATIENT WITH A CHRONIC WOUND

AVTORICA / AUTHOR:

Sara Korošec, mag. farm., spec.

*Javni zavod Zasavske lekarnе Trbovlje, Rudarska
cesta 12, 1420 Trbovlje*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: sara.vucko@gmail.com

1 UVOD

Zdravljenje kroničnih ran je zahteven proces in vključuje celostno obravnavo bolnika. S predstavljenim praktičnim primerom farmakoterapijskega pregleda (FTP) želimo prikazati, na kaj vse moramo biti farmacevti pozorni pri obravnavi bolnikov s pridruženo kronično rano. Pri svetovanju bolnikom s kronično rano moramo biti pozorni tako na zdravila, ki jih ima bolnik sočasno v terapiji, kot tudi na prehrano bolnika, saj je celjenje rane s prehranjevanjem zelo tesno povezano (1, 2).

Rane po vzroku nastanka delimo na akutne in kronične. Akutne rane so tiste, ki se celijo primarno. Mednje štejemo

POVZETEK

S staranjem prebivalstva se povečuje pogostost prekomerne telesne mase in posledično sladkorne bolezni tipa 2, venske insuficience in različnih kroničnih bolezni. Na slabo celjenje ran lahko vplivajo številni vzroki, med drugim tudi starost, podhranjenost, anemija, imunosupresivna stanja, bolnikovo psihosocialno stanje in druge bolezni. Oskrba bolnikov s kronično rano zahteva celovit pristop in nepretrgano obravnavo. V prispevku je prikazan primer farmakoterapijskega pregleda pri bolnici, ki ima poleg številnih kroničnih bolezni tudi kronično razjedo na desni goleni.

KLJUČNE BESEDE:

farmakoterapijski pregled, kronična rana, slabo celjenje

ABSTRACT

As the population ages, the incidence of overweight and consequent type 2 diabetes, venous insufficiency and various chronic diseases increases. Poor wound healing can be influenced by a number of causes, including age, malnutrition, anemia, immunosuppressive conditions, the patient's psychosocial condition and other illnesses. Care of patients with chronic wounds requires a comprehensive approach and continuous treatment. Herein, we present a case of a patient who, in addition to many chronic diseases, also has a chronic ulcer on the right tibia.

KEY WORDS:

pharmacotherapy review, chronic wound, poor healing

kirurške, travmatske in opekline rane (1, 2). Druga skupina ran so kronične rane, za katere velja, da se celijo sekundarno. Pri kroničnih ranah se proces celjenja rane zavrti v eni od faz celjenja in taka rana se ne zaceli, dokler je ta motnja prisotna. Najpogostejši vzroki so okužbe, ishemija ali ponavljajoče se travme. Glavni cilj oskrbe take rane je vzpostavitev normalnega procesa celjenja (2). Sistemski razlogi za slabo celjenje so starost, podhranjenost, anemija, imunosupresivna stanja, bolnikovo psihosocialno stanje in druge bolezni. Z lokalnim in sistemskim zdravljenjem skušamo vplivati na vse naštetje dejavnike in pospešiti celjenje razjede (2).



2 PRIKAZ PRIMERA

Gospa je polimorbidna bolnica, stara 73 let in se zdravi za arterijsko hipertenzijo, sladkorno boleznijo tipa 2, psorizao s psoriatičnim artritisom, evtirotično golšo, srčnim popuščanjem, hiperholesterolemijo, generalizirano spondilozo, artrozo levega kolena in ulkusom na desnioleni. Bolnica živi z možem in ga neguje. Tudi on ima številne pridružene bolezni, je težko pokreten, zato je njen vsakdanjik fizično izredno naporen. Bolnica pogosto toži za bolečinami v križu in stopalih, že od malih nog naj bi imela ploska stopala, za noge opisuje, da jo pečejo. Ima prekomerno telesno maso, njen indeks telesne mase je okoli 40. Kljub prekomerni telesni masi zdravnica meni, da je njena prehrana skromna in da beljakovin tekom dneva skoraj zagotovo ne zaužije dovolj. Zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni še nima v terapiji, predpisano ima dieto.

Na FTP zaradi zdravstvenih težav žal ni bila prisotna. Opravili smo pogovor z zdravnikom in pregledali celotno razpoložljivo dokumentacijo. Laboratorijski izvidi so bili v ustreznih mejah normale, LDL-holesterol z zadnjega diabetološkega izvida je znašal 3,6 (terapije niso predlagali), HbA1c je bil 6 %. Bolnica ne prenaša pregabalina, ki ga je prejela za zdravljenje nevropatske bolečine, perindopriila, po katerem so se pojavili mehurji med nogami, in atorvastatina, po katerem so se pojavile bolečine v ledvenem delu. Drugače je higiensko zelo urejena in vestna, obloge si redno menjava, dvakrat na teden jo obišče patronažna služba. Mazila si nanaša redno, je zelo dosledna. Od terapije je prejela:

- levotiroksin 100 µg, 1 tableta zjutraj na tešče,
- pantoprazol 20 mg, 1 tableta zjutraj na tešče,

ALI STE VEDELI?

- Rane na splošno delimo na akutne in kronične. Kronična rana je rana, ki se ne zaceli v osmih tednih.
- Pri kronični rani se zaradi pospešenega metabolizma potrebe po energiji in nekaterih hranilih povečajo. Osnovno hranilo, ki je nujno za celjenje vsake rane, so beljakovine.
- Med zdravila, ki vplivajo na proces celjenja ran, prištevamo glukokortikoide, nesteroidne protivnetne učinkovine, citostatike in antikoagulate.

- furosemid 40 mg, 1 tableta zjutraj na tešče in 1 tableta opoldan,
- bisoprolol 1,25 mg, 1 tableta zjutraj pri zajtrku,
- enlapirol 10 mg, 1 tableta zjutraj in 1 tableta zvečer,
- acetilsalicilna kislina 100 mg, 1 tableta opoldan pred kosilom,
- tramadol/paracetamol 37,5 mg/325 mg, do trikrat na dan 1 tableta, po potrebi ob bolečini,
- metamizol 500 mg, do trikrat na dan 1 tableta, po potrebi ob bolečini,
- tizanidin 2 mg, po potrebi 1 tableta,
- sekukinumab 150 mg raztopina za injiciranje, enkrat mesečno 300 mg s. c.,
- betametazon 0,5 mg/20 g v 1 g dermalne raztopine, po potrebi enkrat na dan na lasišče,
- 30-odstotni betametazon 30 mg/1 g v belobazi, enkrat na dan za okolico rane,
- 15-odstotno olivno olje v belobazi, enkrat na dan na okolico rane.

Bolnica je vodena v ortopedski ambulanti zaradi bolečin, ki so se pojavljale v ledvenem delu hrbtenice. Po opravljenih preiskavah so ji diagnosticirali spinalno stenozo. Stanje razjede na desnioleni spremljajo v dermatovenorološki ambulanti. Rana se počasi izboljšuje. Največja širina razjede je bila 19 cm, sedaj znaša 11 cm. V dnu je bilo fibrina 50 %, postopoma se je zmanjšalo na 10 %. Do izčiščenja fibrinskih oblog so svetovali nadaljevanje z alginatnimi oblogami, nato se lahko naredi zamenjava s hidrokoloidi. Trenutno še vedno uporablja alginatne obloge. Zaradi pridružene psorizae s psoriatičnim artritisom redno hodi k dermatologu. Leta 2018 je začela s prejetjem biološkega zdravila sekukinumab, ki si ga aplicira subkutano enkrat mesečno 300 mg. Ob terapiji s sekukinumabom je psoriza dobro obvladovana, ni pa popolnoma v remisiji.

3 RAZPRAVA

Cilj, ki ga želimo doseči pri izvajanju FTP pri bolniku s kronično rano, je ustrezno svetovanje bolniku z namenom pravilne oskrbe rane, prepoznavanja težav, povezanih z zdravili, in priprava ustreznega priporočila zdravniku z namenom optimizacije terapije.

Razjede goleni so etiološko različne, zato je najpomembnejše postaviti pravilno diagnozo. Iz literature lahko razberemo, da so najpogostejši vzroki za kronično razjedo goleni

kronična venska insuficienca (45–60 %), sledijo arterijska insuficienca (10–20 %), mešane razjede (10–15 %), sladkorna bolezen (15–20 %) in drugi vzroki (5 %), med katerimi so pogostejše infekcijske bolezni in preležanine. Pri teh bolezenskih stanjih gre običajno za rane, ki se slabo celijo. Brez zdravljenja osnovne bolezni s še tako dobro lokalno terapijo ne pride do zacelitve rane (3).

Celjenje ran je zapleten proces, sestavljen iz več stopenj (hemostaza, vnetje, proliferacija in preoblikovanje), ki se odvijajo v določenem časovnem zaporedju in se navezujejo ena na drugo, končni cilj pa je obnova bariere in ponovna vzpostavitev hemostaze. Med zdravila, ki vplivajo na proces celjenja ran, prištevamo glukokortikoide, nesteroidne protivnetne učinkovine, citostatike in antikoagulate (4, 5).

3.1 VPLIV SEKUKINUMABA NA CELJENJE RAN

Bolnica ima v terapiji za zdravljenje psoriaze sekukinumab, ki deluje usmerjeno proti provnetnemu citokinu interleukinu-17A (IL-17A). IL-17A je naravno prisoten citokin in sodeluje pri normalnem vnetnem in imunskem odzivu. Sekukinumab je popolnoma humano monoklonsko protitelo IgG/k, ki se selektivno veže na IL-17A in ga nevtralizira. Usmerjeno deluje proti IL-17A in zavira njegovo interakcijo z receptorjem za IL-17A, ki je prisoten na različnih vrstah celic, med drugim tudi na keratinocitih. Na ta način sekukinumab posredno zavira sproščanje provnetnih citokinov, kemokinov in mediatorjev, ki povzročajo poškodbe tkiva, in zmanjša delovanje ter vpletenost IL-17A pri avtoimunskih in vnetnih boleznih (6). Najbolj pogosti neželeni učinki, o katerih so poročali, so okužbe zgornjih dihal (17,7 %), najpogosteje so poročali o nazofaringitisu in rinitisu. Pri večini okužb je šlo za blago do zmerno izražene okužbe zgornjih dihal, pri tem pa navedenih primerov niso opredelili kot resne in zaradi njih ni bilo potrebno prekiniti zdravljenja (6). Podobne ugotovitve so prikazali tudi v rezultatih metaanalize pri zdravljenju ankilozirajočega spondilitisa z zaviralci IL-17, vključno s sekukinumabom (7). Imunosupresivi dokazano upočasnijo celjenje kroničnih ran, torej delovanje učinkovin, ki med drugim zavirajo tudi družino IL-17, v našem primeru sekukinumab. Ni pa povsem jasno, kje vse ima vlogo skupina teh različnih IL-17 na celičnem nivoju. Domnevajo, da na začetku družina IL-17 celo koristno deluje na potek celjenja rane, kasneje pa morda ne več oz. postane pot IL-17 neregulirana, motena, kar vodi v dolgo in počasno celjenje rane (8).

3.2 BOLEČINA PRI BOLNIKU S KRONIČNO RANO

Bolečina je zaradi kronične rane pogosto neprepoznana in posledično slabo zdravljena. Največkrat so boleči arterijski in venozni ulkusi (9). Bolečina bolniku zmanjša kakovost življenja, povzroča fiziološki stres in zavira celjenje rane, zato jo moramo ustrezno zdraviti (10). Zaradi zvišanega nivoja kortizola v krvi je moten vnetni odgovor in posledično celjenje rane. Veliko dejavnikov vpliva na to, kako močno bolnik občuti bolečino, ki jo povzroča rana. Iz pogovora z bolniki in svojci v lekarni pogosto ugotovimo, da se bolniki izogibajo oskrbi rane zaradi bolečin, ki nastanejo med prevezi. Rane je potrebno redno prevezovati, menjati obloge, kar vedno znova sproži zelo intenzivne bolečine ob že prisotni stalni hudi bolečini. Na tem mestu je pomembno bolnika podučiti, da vzame zdravilo za lajšanje bolečin 20 do 30 minut pred predvidenim prevezom rane (11, 12).

Osnovna načela zdravljenja bolečine z zdravili (analgetiki) prikazuje tristopenjska lestvica Svetovne zdravstvene organizacije. Ustrezne analgetike izberemo glede na moč in vrsto bolečine ter tudi glede na vzrok za bolečino. Zdravila uvajamo stopenjsko, vedno najprej neopioide, ki jim, če ne zadostujejo, dodamo šibke opioide. Če šibki opioidi ne zadostujejo, se priporoča zamenjava z močnejšimi opiodi. Zdravila za zdravljenje prebijajoče bolečine vedno uporabljamo v obliki kratkodelujočega opioda (13).

Bolnica ima v predstavljenem primeru v terapiji kombinacijo tramadola/paracetamola 37,5 mg/325 mg v odmerku do trikrat na dan 1 tableta in metamizol 500 mg v odmerku do trikrat na dan 1 tableta. Ugotovili smo, da bolečina ni ustrezno urejena, zato smo zdravniku predlagali optimizacijo terapije.

Iz opisa bolečine je razvidno, da gre za nevropatsko bolečino, za katero trenutno nima terapije. Terapevtski algoritem za zdravljenje nevropatske bolečine priporoča za prvo linijo zdravljenja triciklične antidepresive (amitriptilin), zaviralce prevzema serotonina in noradrenalina (duloksetin in venlafaksin) in analoge gama-aminomaslene kisline – GABA (pregabalin in gabapentin) (14). V preteklosti je bolnica že prejela pregabalin, vendar je jemanje sama prekinila zaradi izcedka iz nožnice. V pregledu neželenih učinkov pregabalina (15) nismo zasledili izcedka iz nožnice, zato smo svetovali ponovno uvedbo pregabalina 25 mg in postopno titracijo do ustreznega učinka. V primeru vztrajanja bolečine smo predlagali najprej ukinitve kombinacije tramadola/paracetamola 37,5 mg/325 mg in uvedbo tramadola 50 mg ter postopno titracijo do največ 400 mg na dan ter paracetamol 1000 mg, do trikrat na dan 1 tableta po potrebi.

3.3 PREHRANSKA PRIPOROČILA PRI BOLNIKI S KRONIČNO RANO

Pri zdravljenju kronične rane je pomembna tudi ustrezna prehranska podpora. Z energijsko zadostno prehrano ter vnosom peroralnih prehranskih dodatkov izboljšamo proces celjenja ran (16). Energetska podhranjenost in/ali pomanjkanje specifičnih hranil imata negativen učinek na celjenje ran, tako da podaljšata fazo vnetja, zavirata proliferacijo fibroblastov in spremenita sintezo kolagena. Podhranjen bolnik pogosteje dobi preležanine, pogostejše so okužbe ran, slabša je tudi kakovost brazgotine. Rane se slabše in počasneje celijo, zato je pri teh bolnikih pojavljanje kroničnih ran pogostejše. Kronične rane pa so pomemben vzrok zbolečnosti in umrljivosti. Določena hranila, zlasti aminokisliline in antioksidanti, ob zadostni energetski podpori ugodno delujejo na celjenje ran (16). Osnovno hranilo, ki je nujno za celjenje vsake rane, so beljakovine. Potrebne so za sintezo encimov, ki katalizirajo procese celjenja, proliferacijo celic in kolagena ter tvorbo vezivnega tkiva. Brez beljakovin so imunski procesi, kot je celjenje ran, podaljšani, slabši ali celo onemogočeni. Dogovorjene priporočene potrebe po beljakovinah so za zdravega odraslega 0,8 g/kg telesne mase na dan, za starostnika 1g/kg telesne mase na dan, pri posameznikih s kronično rano se potrebe zvišajo na 1,2 do 1,5g/kg telesne mase, če pa so rane obsežne, je smiselno dvigniti vnos proteinov tudi do 2g/kg telesne mase (17).

Pri svetovanju ustrezne prehrane smo izpostavili zagotavljanje zadostne količine beljakovin, energije in tekočine. V lekarni pogosto opazimo zadržek bolnikov in svojcev pri nakupu peroralnih prehranskih dodatkov, predvsem zaradi finančnega vložka, zato smo najprej svetovali uživanje uravnotežene prehrane, bogate z beljakovinami.

3.4 UPORABA TOPIKALNIH KORTIKOSTEROIDOV

Topikalni kortikosteroidi so namenjeni za aplikacijo na koži, kjer delujejo protivnetno, imunosupresivno in antiproliferativno. Uporabljamo jih za zdravljenje alergijskih in vnetnih bolezni kože, kot so različne vrste dermatitisov, ekcemi, eritemi ter luskavica (18). Topikalno aplicirani kortikosteroidi v nizkih koncentracijah v kroničnih ranah spodbujajo celjenje, zmanjšajo bolečino in eksudat ter zmanjšajo hipergranulacijo (4).

Kortikosteroide za aplikacijo na koži razvrstimo v razrede po jakosti glede na njihovo zmožnost kapilarne vazokon-

strikcije. Ločimo kortikosteroide z nizko jakostjo, srednjo, močno in zelo močno jakostjo delovanja (18).

Kronično uporabo topikalnih kortikosteroidov odsvetujemo zaradi nevarnosti pojava neželenih učinkov. Neželeni učinki, ki lahko nastopijo, so lokalni ali pa sistemski. Tveganje za pojav neželenih učinkov je odvisno od jakosti topikalnega kortikosteroida, pogostosti aplikacije, trajanja terapije, mesta aplikacije ter individualnih, od bolnika odvisnih faktorjev. Lokalna aplikacija topikalnega kortikosteroida na obolelo področje lahko zmanjša vsebnost kolagena v podkožju in tako vodi k tanjšanju kože ter pojavu strij in razširjenih kapilar (4, 19). Kljub nekaterim pozitivnim učinkom zdravljenja, daljšo uporabo odsvetujemo, zaradi neželenih učinkov na celjenje ran in povečane možnosti pojava drugih sistemskih in lokalnih neželenih učinkov.

Za oskrbo okolice rane smo zato predlagali ukinitvev 30-odstotnega betametazona v belobazi in uvedbo indiferentnega mazila.

4 SKLEP

Zdravljenje bolnika s številnimi pridruženimi boleznimi in prisotno kronično rano je v večini primerov kompleksno in zahtevno, zato je optimizacija terapije s pomočjo FTP zelo pomemben del obravnave bolnika. Pri pripravi FTP pri bolniku s kronično rano je potrebno upoštevati zdravila, ki jih bolnik prejema. Če se rana dolgo časa ne zaceli, svetujemo prilagoditev terapije z zdravili oz. ukinitvev zdravil, ki zavirajo celjenje ran, če je le to možno. V našem primeru smo predlagali ustrezno optimizacijo terapije za zdravljenje bolečine, ukinitvev topikalnega kortikosteroida in uvedbo indiferentnega mazila ter ustrezno prilagoditev prehrane z zadostnim dnevnim vnosom beljakovin. Povratne informacije zdravnika glede priporočila, zapisanega v farmakoterapijskem izvidu do priprave tega prispevka, nismo prejeli, zato nimamo podatka, ali je bila sprememba terapije v opisanem primeru tudi upoštevana.

5 LITERATURA

1. Novak M. Fiziologija celjenja ran in zdravljenje ran. Izzivi sodobnih pristopov onkološke zdravstvene nege in zdravljenja:

- Oskrba ran pri bolnikih z rakom. Zbornik predavanj. Onkološki inštitut. Ljubljana 2010.
2. Ostrožnik V, Žvič S. Vrste ran, njihovo celjenje in oskrba ran v onkološki zdravstveni negi. Izzivi sodobnih pristopov onkološke zdravstvene nege in zdravljenja: Oskrba ran pri bolnikih z rakom. Zbornik predavanj. Onkološki inštitut. Ljubljana 2010.
 3. Balkovec V. Diferencialna diagnoza razjedoleni. Razjede na nogah. Društvo za oskrbo ran Slovenije 2009.
 4. Guo S, DiPietro L.A. Factors Affecting Wound Healing. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2010;89(3):219-29.
 5. Bootun R. Effects of immunosuppressive therapy on wound healing. *Int Wound J* 2013; 10:98–104.
 6. Cosentyx. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Dostop: 8.4.2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_sl.pdf.
 7. Yin Y, Wang M, Liu M. et al. Efficacy and safety of IL-17 inhibitors for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 22, 111 (2020).
 8. Hadian Y, Bagoood D M, Dahle E S, Sood A, Isseroff R R. Interleukin-17: Potential Target for Chronic Wounds. *Mediators of Inflammation*, vol. 2019, Article ID 1297675.
 9. Černic L, Vrhovnik M. Zdravstvena oskrba kronične (maligne) rane- predstavitev primera. Izzivi sodobnih pristopov onkološke zdravstvene nege in zdravljenja: Oskrba ran pri bolnikih z rakom. Zbornik predavanj. Onkološki inštitut. Ljubljana 2010.
 10. Lahajnar S, Božič H, Uštar T. Vpliv bolečine pri celoviti oskrbi rane. Izzivi sodobnih pristopov onkološke zdravstvene nege in zdravljenja: Oskrba ran pri bolnikih z rakom. Zbornik predavanj. Onkološki inštitut. Ljubljana 2010.
 11. Požlep G. Zakaj nastane kronična bolečina? Društvo za oskrbo ran Slovenije. Kakovost življenja pacienta z rano. Zbornik strokovnih prispevkov. Čatež ob Savi 2018.
 12. Vintar N. Zdravljenje kronične bolečine pri pacientu z rano. Društvo za oskrbo ran Slovenije. Kakovost življenja pacienta z rano. Zbornik strokovnih prispevkov. Čatež ob Savi 2018.
 13. Jelen A. Kakovost življenja pri pacientih s kronično rano. Društvo za oskrbo ran Slovenije. Kakovost življenja pacienta z rano. Zbornik strokovnih prispevkov. Čatež ob Savi 2018.
 14. Urbanc M, Locatelli I. Zdravila za zdravljenje nevropatske bolečine. *Farm Vestn.* 2016; 67: 325-332.
 15. Lyrica. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Dostop: 8.4.2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lyrica-epar-product-information_sl.pdf.
 16. Rotovnik Kozjek N. Način prehranjevanja in prehransko stanje bolnika sta pomembna dejavnika celjenja ran. Izzivi sodobnih pristopov onkološke zdravstvene nege in zdravljenja: Oskrba ran pri bolnikih z rakom. Zbornik predavanj. Onkološki inštitut. Ljubljana 2010.
 17. Seničar Z. Pomen prehranjevanja pri preventivi in zdravljenju razjede zaradi pritiska. Evropske smernice za preventivo in oskrbo razjede zaradi pritiska. Društvo za oskrbo ran Slovenije. Portorož 2011.
 18. Škvarč N. Ugotavljanje primesi kortikosteroidov z metodo tankoplastne kromatografije v mazilih z naravnimi izvlečki. Univerza v Ljubljani. Diplomsko naloga. Ljubljana 2014.
 19. Coondoo A, Phiske M, Verma S, Lahiri K. Side effects of topical steroids: A long overdue revisit. *Indian Dermatol Online J.* 2014;5:416-25.

