

FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 4

OSREDNJA TEMA:
UROLOGIJA



STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE | PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA

FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 4 | oktober 2014 | letnik 65

ODGOVORNI UREDNIK:
Borut Štrukelj

GOSTUJOČI ODGOVORNI UREDNIK:
Mitja Kos

GLAVNA UREDNICA:
Petra Slanc Može

UREDNIŠKI ODBOR:
Tomaž Bratkovič
Mitja Kos
Janja Marc
Andrijana Tivadar
Matjaž Tuš
Tomaž Vovk

IZDAJATELJSKI SVET:
Cvetka Bačar Bole
Polonca Fiala
Janez Ilaš
Mitja Kos
Nina Pisk
Sonja Rupret
Franc Vrečer

NASLOV UREDNIŠTVA /
ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE:
Slovensko farmacevtsko društvo,
Dunajska 184a, 1000 Ljubljana,
T.: +386 (01) 569 26 01
Transakcijski račun pri Novi LB d.d. Ljubljana:
02010-0016686585.

Izhaja petkrat 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 5 times a year by the Slovenian Pharmaceutical Society, Subscription rate in inland 70 EUR other countries US\$ 100.

Farmacevtski vestnik is regularly abstracted in: BIOLOGICAL ABSTRACTS, CHEMICAL ABSTRACTS, PHARMACEUTICAL ABSTRACTS, MEDICAL & AROMATIC PLANTS ABSTRACTS AND INBASE / Excerpta Medica

Letnik 2014 sofinancira Javna agencija za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije iz sredstev državnega proračuna iz naslova razpisa za sofinanciranje domačih znanstvenih periodičnih publikacij.

Minili sta dve leti od uvedbe sprememb glede vsebine in vrste strokovnih prispevkov v Farmacevtskem vestniku, kjer je del prispevkov namenjen izbranemu indikacijskemu področju. Tako je pred vami nova številka Farmacevtskega vestnika, s katero se posebej posvečamo izbranim urološkim boleznim. Vse navedene tematike so obravnave z vidika magistra farmacija v zunanji lekarni in njegove vloge pri preventivi, prepoznavanju ter zdravljenju bolezni. Posebno pozornost tako najprej namenimo bolnikom z ledvično boleznijo, ki predstavlja pomembno tveganje za razvoj srčnožilnih bolezni. Eno izmed oblik kronične ledvične bolezni naj bi imel tako že vsak deseti odrasel. Pozornost smo v nadaljevanju preusmerili na urinsko inkontinenco, s katero se sooča vsaj tretjina odraslih žensk, obenem pa predstavlja pomembno težavo pri šestini vseh moških starejših od 60 let. Ta še vedno predstavlja veliko nelagodje za bolnike, sram, pa tudi strah pred zdravljenjem. Zadnja urološka tema predstavlja vnetja sečil, s katerimi se tekom življenja sooči polovica žensk. Tema posebej obravnava tudi sečne kamne, ki predstavljajo enega izmed možnih dejavnikov tveganja za okužbo sečil. Urološkim temam sledi predstavitev primera raziskave avtomatskega sistema za spremljanje interakcij v klinični praksi belgijske bolnišnice. Navedenim tematikam smo dodali tudi strokovni prispevek o konfliktih, ki lahko pomembno vplivajo na odnose med sodelavci in širše. Kot pravi avtorica: "Konflikti so lahko učilnica samospoznavanja. Ko večina razume konflikt kot pot do sebe ali do globljih rešitev, le ta izzveni." Zahvaljujemo se avtorjem prispevkov in recenzentom, predvsem pa mag. Miroslavi Abazović, ki je izrazilo prispevala k nastanku te številke.

Želimo vam zanimivo branje!

*izr. prof. dr. Mitja Kos, mag. farm.
Gostujoči urednik*

*prof. dr. Borut Štrukelj, mag. farm.
Odgovorni urednik*



VSEBINA / CONTENT

PREGLEDNI TEMATSKI ZNANSTVENI ČLANKI – THEMATIC REVIEW SCIENTIFIC ARTICLES

- 267 Alenka Ilešič: Vloga magistra farmacije v zunanji lekarni pri ledvični bolezni /
The role of community pharmacist in kidney disease
- 273 Karmen Bončina: Svetovanje farmacevta v zunanji lekarni pri zdravljenju bolnikov z urgentno urinsko inkontinenco /
Patient counselling of community pharmacists to patient with urge urinary incontinence
- 282 Barbara Koder: Pogled lekarniškega farmacevta na zdravljenje vnetij sečil ter pojav sečnih kamnov /
Urinary tract inflammation and urinary stones treatment – a community pharmacist's view

ORIGINALNI ZNANSTVENI ČLANKI – ORIGINAL SCIENTIFIC ARTICLES

- 294 Sabina Šošarić, Pieter Cornu, Alain G Dupont, Stephane Steurbaut, Aleš Mrhar:
Analiza avtomatskega sistema za spremljanje interakcij med zdravili / *Analysis of the automated drug-drug interaction system*

KRATKI ZNANSTVENI ČLANKI – SHORT SCIENTIFIC ARTICLES

- 303 Matej Dobravc Verbič:
Klinični primer bolnika z akutno ledvično odpovedjo po jemanju nesteroidnih protivnetnih zdravil v kombinaciji z diuretikom in zaviralcem angiotenzinske konvertaze
- 308 Helena Pavšar: Prepoznavanje napada ledvičnih kamnov in svetovanje pacientu v lekarni
- 312 Barbara Koder, Helena Pavšar: Ukrepanje lekarniškega farmacevta ob izdaji protimikrobnega zdravila kroničnemu pacientu z akutnim vnetjem sečil

STROKOVNI ČLANKI – PROFESSIONAL ARTICLES

- 315 Lucija Mulej Mlakar: Konflikti kot učilnica samospoznavanja: kaj dobrega lahko pridobimo iz njih?

319 PREBRALI SMO ZA VAS – SHORT PHARMA NEWS

IZ DRUŠTVENEGA ŽIVLJENJA

- 322 Zdravila v psihiatriji
- 324 Poročilo EAHP generalne skupščine 13. – 14. junij 2014, Sofija, Bolgarija

326 OSEBNE VESTI

327 NAVODILA ZA AVTORJE

VLOGA MAGISTRA FARMACIJE V ZUNANJI LEKARNI PRI LEDVIČNI BOLEZNI THE ROLE OF COMMUNITY PHARMACIST IN KIDNEY DISEASE

AVTOR / AUTHOR:

Alenka Ilesič, mag. farm., spec.

JZZ Mariborske lekarnе, Maribor

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: alenka.ilesic@mb-lekarne.si

POVZETEK

Kronična ledvična bolezen je svetovni zdravstveni problem. Mnogi ljudje, ki imajo kronično ledvično bolezen se tega ne zavedajo, saj so zgodnji znaki lahko zelo neznačilni. Najpogostejša dejavnika tveganja za razvoj ledvične bolezni sta diabetes in hipertenzija. Zgodnja prepoznavna in učinkoviti nadzor dejavnikov tveganja sta pomembna za izboljšanje izidov bolezni. Pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo obstaja veliko tveganje za razvoj kardiovaskularnih bolezni in zapletov. Ta prispevek se bo osredotočil na dejavnike tveganja, preventivo kronične ledvične bolezni, prepoznavo posameznikov z ledvično boleznijo in zdravljenje kronične ledvične bolezni. Magister farmacije v zunanji lekarni ima lahko pri tem pomembno vlogo. Prispevek podaja predloge za aktivnosti farmacevtov v zunanjih lekarnah. V lekarnah lahko svetujemo zdrav način življenja, opozarjamo na škodljive učinke nekaterih zdravil in rizičnih dejavnikov. Ledvičnim bolnikom lahko nudimo podporo pri zdravljenju. V prispevku sta predstavljena dva vprašalnika za identifikacijo oziroma napovedovanje kronične ledvične bolezni.

KLJUČNE BESEDE:

kronična ledvična bolezen, preventiva, presejalni test, farmacevt v zunanji lekarni

ABSTRACT

Chronic kidney disease is a worldwide public health problem. Many people who have chronic kidney disease don't know it because the early signs can be very subtle. The most common risk factors for developing chronic kidney disease are diabetes and hypertension. Early identification and effective control of these risk factors is important to improve outcomes. Patients with chronic kidney disease are at increased risk for cardiovascular disease and complications. This review will focus on risk factors for kidney disease, prevention of kidney disease, identification of individuals with chronic kidney disease and treatment of kidney disease. The community pharmacists can have in this a significant role. The review presents activities of community pharmacists. In pharmacy we can advise healthy lifestyle, be aware of adverse effects of some medicines and risk factors. We can provide the support for the treatment of



kidney disease. The review presents two questionnaires for the identification or prediction of chronic kidney disease.

KEYWORDS:

chronic kidney disease, prevention, screening test, community pharmacist

1 UVOD

Ledvice opravljajo endokrino, presnovno in izločevalno nalogo, kamor spadajo zagotavljanje ustreznega vodnega, elektrolitskega in acidobaznega ravnovesja v telesu. V ledvicah se izločajo hormoni, ki uravnavajo krvni tlak, presnovo kosti in nastajanje eritrocitov.

Voda in v vodi topni presnovki se iz telesa izločajo v glomerulih s pomočjo glomerulne filtracije, redki pomembni presnovki se izločajo tudi s sekrecijo v tubulih.

Normalno ledvično delovanje zagotavlja stalno sestavo in volumen telesnih tekočin, tako, da v daljšem časovnem obdobju vzdržuje ničelno bilanco vode, elektrolitov in nekaterih endogenih snovi, ki nastajajo pri presnovi (npr. sečnine in kreatinina). Normalno ledvično delovanje opredeljujejo: glomerulna filtracija (GF): normalne vrednosti pri moških 120 ± 25 ml/min/1,73 m², pri ženskah 95 ± 20 ml/min/1,73 m², koncentracijska sposobnost: sposobnost ledvic spreminjati osmolalnost seča, od 50

ALI STE VEDELI?

Strokovnjaki ocenjujejo, da ima vsak deseti odrasel eno izmed oblik kronične ledvične bolezni različne stopnje.

do 1200 mOsm/kg, in acidifikacijska sposobnost: sposobnost spreminjanja kislosti seča od pH 4,5 do pH8 (1).

2 OCENJEVANJE LEDVIČNE FUNKCIJE

Ocena glomerulne filtracije (GF) je najširše sprejeta metoda ocenjevanja ledvičnega delovanja. Z njeno enkratno ali večkratno določitvijo se ugotovi stopnja ledvične okvare, se opredeli kot akutna ali kronična in se zazna hitrost napredovanja ledvične bolezni.

Na GF vplivajo različni fiziološki dejavniki, ki jih moramo poznati, da bi lahko pri posamezniku pravilno vrednotili velikost GF: starost, spol, nosečnost, prehrana, dnevna variabilnost.

V praksi se za oceno GF najpogosteje uporablja enačbe na osnovi serumske koncentracije kreatinina. V preteklosti je bila pri odraslih bolnikih najbolj uporabljena Cockcroft-Gaultova enačba, ki sta jo v zadnjih letih nadomestili enačbi študije »Modification of Diet in Renal Disease« (MDRD) in »Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration« (CKDEPI). V zadnjem času se uveljavlja tudi določitev cistatina C v krvi in na osnovi tega izračun GF. V posebnih primerih, ko je potrebno zelo natančno izmeriti hitrost GF, se opravi radioizotopska preiskava (1,2,3,4,5).

Na osnovi laboratorijskih preiskav seča se sklepa, kaj je ledvično okvaro povzročilo. Moten rdeč seč je znak eritrociturije, bister rdeč seč pa hemoglobinurije ali prisotnosti barvil v prehrani (rdeča pesa!). Izrazito penjenje seča je značilno za bolezensko proteinurijo (1).

Pomembni laboratorijski parametri za oceno ledvične funkcije so podani v preglednicah 1 in 2 (6).

Preglednica 1: Vrednosti posameznih parametrov v krvi (6)

Table 1: Values of the parameters in blood (6)

Sečnina	2,8 - 7,5 mmol/l	Klor	97 - 110 mmol/l
Kreatinin	44 - 97 µmol/l	Železo	10,7 - 28,6 µmol/l
Sečna kislina	150 - 420 µmol/l	Kalcij	2,1 - 2,6 mmol/l
Natrij	135 - 145 mmol/l	Fosfor	0,8 - 1,4 mmol/l
Kalij	3,8 - 5,5 mmol/l	Glukoza	3,6 - 6,1 mmol/l

Preglednica 2: Vrednosti posameznih parametrov v urinu (6)
Table 2: Values of the parameters in urine (6)

Rel. gostota	1,003 - 1,04	Levkociti	< 15
pH	4,4 - 8,0	Sediment	0
Beljakovine	0	Bakterije	< 100
Glukoza	0	Eritrociti	< 7

3 BOLEZEN LEDVIC

Akutna okvara ledvic (AOL) je sindrom hitrega (od nekaj ur do nekaj tednov) zmanjševanja ledvičnega delovanja zaradi zmanjševanja glomerulne filtracije, ki se kaže s povečevanjem serumske koncentracije sečnine in kreatinina.

Kronična ledvična bolezen (KLB) je okvara ledvičnega delovanja, ki traja več kot 3 mesece in se kaže kot: zmanjšanje glomerulne filtracije (GF) pod 60 ml/min/1,73 m², proteinurija ali albuminurija, eritrociturija, morfološke spremembe pri slikovnih preiskavah ali patohistoloških preiskavah vzorca.

Med spremenljivimi dejavniki tveganja za napredujočo KLB sta najpomembnejša arterijska hipertenzija in proteinurija. Hitrejše napredovanje KLB je povezano s hudo debelostjo in s kajenjem. Po mednarodni klasifikaciji je glede na oceno GF KLB razdeljena na pet stopenj, ki so opisane v preglednici 3 (1,3,4).

Preglednica 3: Stopnje kronične ledvične bolezni (4)

Table 3: Chronic kidney disease stages (4)

Stopnja	Opis	GF (ml/min/1,73 m ²)
KLB 1. st.	Perzistentna mikroalbuminurija	>= 90
KLB 2. st.	Začetno ledvično popuščanje	60-89
KLB 3. st.	Zmerno ledvično popuščanje	30-59
KLB 4. st.	Napredovalo ledvično popuščanje	15-29
KLB 5. st.	Končna ledvična odpoved	< 15

4 VLOGA MAGISTRA FARMACIJE V ZUNANJI LEKARNI PRI PREPOZNAVANJU IN VODENJU LEDVIČNIH BOLNIKOV

Vloga magistra farmacije v zunanji lekarni je v povezavi z ledvično boleznijo trojna: pripomore lahko k preprečevanju nastanka ledvične bolezni s svetovanjem preventivnih ukrepov, pripomore lahko k prepoznavanju novih, še neodkritih ledvičnih bolnikov ter lahko nudi pomoč že prepoznanim ledvičnim bolnikom.

4.1. PREVENTIVA LEDVIČNE BOLEZNI

Pri preventivi nagovarjamo zdravo populacijo. Naš cilj je, da preprečimo nastanek ledvične bolezni. Svetujemo zdrav način življenja, ki vključuje redno telesno dejavnost (zmerna telesna aktivnost vsaj 3x na teden 1 uro oz. 30 minut vsak dan do zadihanosti), primerno telesno težo (ITM pod 25), omejitev soli, nasičenih maščob v hrani, sladkih pijač, alkohola ter opustitev kajenja. Svetujemo občasno kontrolo krvnega tlaka in sladkorja v krvi. Ljudje z ITM nad 30 imajo dvakrat večjo in kadilci za 60 % večjo možnost, da razvijejo ledvično bolezen. Diete z visoko vsebnostjo proteinov (še posebno živalskih) lahko poškodujejo ledvice. Sladke pijače so zelo kalorične, uživanje preveč sladkorja posledično lahko povzroči debelost in sladkorno bolezen, kar pa vodi naprej do ledvične bolezni. Cole vsebujejo tudi fosfatne dodatke, ki lahko poškodujejo ledvice. Tudi hitro pripravljena in konzervirana hrana je bogata s fosfatnimi dodatki in soljo (7).

Koristno je tudi opozorilo o škodljivem učinku nekaterih zdravil, ki so dostopna brez recepta (problematična je predvsem zloraba analgetikov). Nesteroidni antirevmatiki (NSAR) lahko zaradi zmanjšane sinteze prostaglandinov povzročijo akutne poškodbe ledvic, kot tudi napredovanje bolezni (z zadrževanjem natrija, edemi, hipertenzijo in hiperkaliemijo) pri bolnikih s kronično boleznijo ledvic. Redna uporaba večjih odmerkov NSAR lahko vodi v analgetično nefropatijo, ki je tudi po opustitvi zdravil pogosto ireverzibilna. Veliko tveganje je pri bolnikih, ki za obvladovanje bolečine kupujejo NSAR brez recepta in se ne zavedajo morebitnega oslabiljenega delovanja svojih ledvic (8). Te informacije lahko v lekarni podajamo preko zloženk, organizirajo se lahko predavanja in objavljajo članki v zdravstvenih revijah za laično javnost.

4.2. PREPOZNAVANJE NOVIH LEDVIČNIH BOLNIKOV

Po ocenah strokovnjakov naj bi imelo med sicer zdravim odraslim prebivalstvom vsaj deset odstotkov ljudi kronično ledvično bolezen, ki pa je pogosto še neodkrita (4).

Znaki in simptomi ledvičnih bolezni so večinoma prikriti, tihi in bolniki dolgo sploh ne vedo, da ledvice slabo delujejo. Zato je zgodnje odkrivanje bolezni tukaj usodnega pomena, saj jo lahko na začetni stopnji ustavimo ali pomembno upočasnimo, če jo začnemo pravočasno ustrezno zdraviti. Bolezen se najpogosteje odkrije naključno pri pregledu krvi zaradi kakšnega drugega vzroka, ko je že zelo napredovala, ali celo tik pred odpovedjo ledvic. Med pomembnimi znaki, ki so razlog za sum na ledvično bolezen, so: zvišan krvni tlak, otekanje gležnjev in goleni čez dan, jutranje otekline oči in obraza, odvajanje krvavega seča, penjenje seča, pogosto nočno odvajanje seča, bolečine pri odvajanju seča, zmanjšana količina izločenega seča oziroma odvajanje seča po kapljicah, ledvene bolečine. Pri napredovanju ledvične bolezni se lahko pojavijo še utrujenost, motnje v zbranosti, slabši tek, nespečnost, nočni mišični krči in suha koža, ki srbi (9).

Dejavniki povečanega tveganja za nastanek kronične ledvične bolezni so: starost več kot 60 let, sladkorna bolezen, zvišan krvni tlak, srčno-žilna bolezen, prebolel srčni infarkt ali možganska kap, družinski član s kronično ledvično boleznijo, debelost, kajenje. Bolnikom z naštetimi dejavniki tveganja se svetuje, da pri izbranem zdravniku opravijo preiskave krvi in seča za ugotovitev ledvične bolezni ter jih obdobjno ponavljajo (3,4,9).

V lekarni lahko bolnike opozorimo na dejavnike tveganja in možne simptome ledvične bolezni. V primeru, da prepoznajo nekatere simptome in dejavnike tveganja, jim priporočamo obisk pri zdravniku. Pri odkrivanju novih ledvičnih bolnikov se je smiselno usmeriti na sladkorne bolnike in bolnike s hipertenzijo. Tem bolnikom bi lahko ponudili vprašalnik, ki bi jim pomagal prepoznati dejavnike tveganja in simptome. Vprašalnik bi lahko sestavili po vzoru raziskovalcev v tujini (10,11).

Raziskovalci in zdravniki iz skupine ClinRisk Ltd in Univerze v Nottinghamu so oblikovali algoritem za individualno ugotavljanje verjetnosti (v %), da se v petih letih razvije ledvična bolezen. Rezultati so izraženi kot % verjetnosti za dva izida: zmerno-napredovala KLB in končna ledvična odpoved. Test je namenjen ljudem med 35 in 74-tim letom, ki še nimajo ugotovljene zmerne ali napredovale ledvične bole-

zni in upošteva naslednje faktorje: starost, spol, raso, ITM, kadilski status, sistolično vrednost krvnega pritiska, prisotnost diabetesa, revmatoidnega artritisa, kardiovaskularne bolezni, hipertenzije, kongestivnega srčnega popuščanja, periferne vaskularne bolezni, prisotnost ledvične bolezni v družini, sistemski lupus eritematosus (samo pri ženskah), uporaba NSAR, ledvični kamni (samo pri ženskah).

Algoritem je uporaben za ljudi, ki spadajo v rizične skupine, da prepoznajo dejavnike tveganja in na njih vplivajo z namenom, da zmanjšajo verjetnost za razvoj ledvične bolezni (10).

Skupina z Univerze Cornell v New Yorku ter Univerze North Carolina je s statističnimi metodami ugotovila, kateri dejavniki so povezani s kronično ledvično boleznijo. Glede na to so predlagali presejalni test oz. vprašalnik (preglednica 4) za ugotavljanje kronične ledvične bolezni - Screening for Occult RENal Disease (SCORED) (11).

Preglednica 4: Presejalni test – vprašalnik, za verjetnost kronične ledvične bolezni (12)

Table 4: Screening – a questionnaire for the likelihood of chronic kidney disease (12)

Ali imate ledvično bolezen? Preverite, katera izjava za vas drži. Če ne drži, napišite 0. Nato seštejte vse točke.		
Starost: 50 do 59 let	DA	2
Starost: 60 do 69 let	DA	3
Starost: 70 ali več	DA	4
Ženski spol	DA	1
Sem bil/a ali sem slabokrven/na	DA	1
Imam visok krvni tlak	DA	1
Prebolel/a sem srčno ali možgansko kap	DA	1
Imam, sem imel/a srčno popuščanje	DA	1
Imam okluzivno periferno bolezen nog	DA	1
Imam beljakovine v urinu	DA	1
VSOTA		
Če imate vsoto točk 4 ali več: v 20 % imate možnost kronične ledvične bolezni. Priporočamo pregled pri zdravniku. Zdravnik bo dokončno ugotovil, ali imate kronično ledvično bolezen.		
Če imate vsoto točk 0 do 3, verjetno nimate kronične ledvične bolezni. Vseeno enkrat letno odgovorite na ta vprašalnik.		

Ta vprašalnik bi lahko ponudili v lekarni ljudem z dejavniki tveganja (s hipertenzijo in diabetesom).

ALI STE VEDELI?

Več ljudi umre zaradi bolezni ledvic kot zaradi raka dojke ali raka prostate.

4.3. POMOČ ŽE PREPOZNAMIM LEDVIČNIM BOLNIKOM

Bolnikom lahko pomagamo razumeti nujnost zdravljenja ledvične bolezni. Pomagamo jim interpretirati laboratorijske izvide in zdravljenje z zdravili. Razložimo jim ukrepe, ki jih je potrebno upoštevati pri zdravljenju ledvične bolezni. Nekateri ukrepi so splošni: dieta, redna telesna dejavnost, primerna telesna teža (ITM 20 do 25 kg/m²), ureditev ravni maščob v krvi. Dietni ukrepi pomenijo zdrav način prehranjevanja: čim manj slano hrano z omejitvijo živalskih maščob, včasih omejimo tudi vnos beljakovin.

Preglednica 5: Prehrambeni predpis za bolnike s kronično ledvično boleznijo (2, 13)

Table 5: Food prescription for patients with chronic kidney disease (2, 13)

Beljakovine	0.6 - 1 g/kg idealne telesne mase
Energija	210 kJ/kg idealne telesne mase
Natrij	23 mg/kg idealne telesne mase
Kalij	39 mg/kg idealne telesne mase
Tekočine	prilagodimo posamezniku
Fosfor	15 mg/kg idealne telesne mase
Železo	10 mg za odrasle moške in 12 mg za ženske
Vitamini	vodotopni B vitamini, upoštevajoč folno kislino

Bolnike opozorimo na nujnost upoštevanja terapije z zdravili. Pomembno je redno spremljanje krvnega tlaka in glukoze. Zdravljenje je zelo pomembno za preprečitev srčno-žilnih zapletov. Kajenje je poleg dejavnika tveganja za kardiovaskularna obolenja tudi neodvisni dejavnik za razvoj končne odpovedi ledvic. Sladkorna bolezen je najpogostejši vzrok končne ledvične odpovedi. Dobra kontrola krvnega sladkorja upočasni napredovanje diabetične nefropatije (2,7,13).

Naš cilj je, da imajo bolniki urejen krvni tlak in sladkor. To je nujno za ustavitev oziroma upočasnitev napredovanja ledvične bolezni. Lahko jim nudimo podporo pri merjenju krvnega tlaka in sladkorja in jih vzpodbudimo k rednemu jemanju zdravil. V primeru neurejenosti teh vrednosti jih usmerimo do osebnega zdravnika.

5 ZDRAVLJENJE KRONIČNE LEDVIČNE BOLEZNI Z ZDRAVILI

Zdravljenje kronične ledvične bolezni je zelo pomembno za preprečitev srčno-žilnih zapletov. Pri bolnikih z ledvično odpovedjo je pogosto potreben integriran pristop, to je uporaba antihipertenzivnih, antilipidnih, antidiabetičnih in drugih zdravil. Najpomembnejši ukrep za upočasnitev napredovanja KLB je zdravljenje arterijske hipertenzije in zmanjševanje proteinurije. Za upočasnitev slabšanja ledvičnega delovanja, zapletov KLB in zmanjšanja nastanka srčno-žilnih bolezni mora biti cilj zdravljenja krvni tlak do 130/80 mmHg, pri tistih, ki imajo istočasno še proteinurijo ali albuminurijo, zmanjšanje proteinurije na manj kot 0,5 g/dan, celokupni serumski holesterol do 4 mmol/L, LDL holesterol 2,60 mmol/L in trigliceridi pod 2,26 mmol/L. S ciljem preprečiti napredovanje nefropatije pri diabetikih je ciljna vrednost konc. HbA1c v krvi pod 7 % (2,14,15,16).

Zdravila, ki delujejo na RAAS (zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II) so še vedno prva izbira pri antihipertenzivnem zdravljenju napredujoče KLB. Kadar ne dosežemo ciljnega krvnega tlaka, so zaviralci kalcijevih kanalčkov pomembni kot dodatek zaviralcem ACE, antagonistom receptorjev angiotenzina II in diuretikom. Nedihidropiridinska kalcijeva antagonist (verapamil in diltiazem) zmanjšujeta proteinurijo.

Zaradi dokazanih ugodnih učinkov znižanja lipidov s statini na srčno-žilni sistem, verjetnih zaščitnih učinkov stati-

ALI STE VEDELI?

Bolniki s kronično ledvično boleznijo imajo do 20-krat večje tveganje za srčno žilne dogodke kot ljudje brez kronične ledvične bolezni.

nov na ledvice in tesne povezanosti med povečanim srčno-žilnim tveganjem pri sočasni KLB je uporaba statinov pri zdravljenju bolnikov z napredujočo KLB priporočena. Zaradi nevarnosti nastanka rhabdomiolize, še posebno pri napredovalih stopnjah KLB, je potrebno skrbno spremljanje pojava simptomov in pogostejše določanje biokemičnih parametrov okvare skeletne mišice predvsem v prvih tednih po začetku zdravljenja.

Ko se delovanje ledvic zmanjša pod 30 %, se pojavijo presnovna acidoza, ledvična anemija in motnje v presnovi kalcija in fosfatov. Rekombinantni epoetini so zdravila izbora za zdravljenje anemije pri KLB. Pred uvedbo epoetinov se z dodajanjem železa dodatno zapolnijo zaloge železa. Za preprečevanje hiperfosfatemije se dodajajo fosfatni vezalci. Kalcijevi fosfatni vezalci poleg zmanjšanja absorpcije fosfatov zagotavljajo tudi vir kalcija in s tem zagotavljajo ureditev hipokalcemije.

Sekundarni paratireoidizem se zdravi z analogi vitamina D. Metabolna acidoza se korigira z natrijevim hidrogenkarbonatom. Hiperurikemija pogosto spremlja KLB in lahko tudi prispeva k njenemu napredovanju, zato se zdravi z alopurinolom. Ob tem je pomemben tudi zadosten vnos tekočine v telo. Telo potrebuje od 1,5 do 3 l tekočine dnevno (14,15,16).

6 SKLEP

Zgodnje odkrivanje ledvične bolezni je velikega pomena. S pravočasnim zdravljenjem lahko bolezen ustavimo ali jo pomembno upočasnimo. Magister farmacije v zunanji lekarni lahko pri tem igra pomembno vlogo: pri preprečitvi ledvične bolezni, pri prepoznavanju ledvičnih bolnikov in pri svetovanju ledvičnim bolnikom o prehrani, zdravem življenjskem slogu in pomenu zdravljenja z zdravili.

7 LITERATURA

1. Lindič J. Ocena ledvičnega delovanja. *Bolezni ledvic*. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center, 2014; 31-41
2. National Kidney Foundation. *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification*. *Am. J Kidney Dis* 2002; 39(2): S1-266
3. Stevens MD, et al. *Assessing Kidney Function – Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate*. *N Engl J Med* 2006; 354:2473-2483
4. Stevens PE, et al. *Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: Synopsis of Ann Intern Med*. 2013;158(11):825-830
5. Hojs R., et al. Ocena glomerulne filtracije – primerjava serumskega kreatinina, serumskega cistatina C in enačb za izračun očistka kreatinina: *Zdravniški vestnik* 2006; 75:455-62
6. Orientacijske referenčne vrednosti laboratorijskih preiskav Kliničnega inštituta za klinično kemijo in biokemijo, Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani (www.kclj.si/kikkb/).
7. Snively C.S., Gutierrez C. *Chronic Kidney Disease: Prevention and Treatment of Common Complications*. *Am Fam Physician*. 2004;70(10):1921-1928.
8. Marc E., De Broe Monique M. Elseviers. *Over-the-Counter Analgesic Use*. *J Am Soc Nephrol* 2009;20: 2098–2103
9. Kveder R. *Pristop k bolniku z ledvično boleznijo*. *Bolezni ledvic*. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center, 2014; 21-27
10. ClinRisk Ltd and University of Nottingham. *Welcome to the QKidney® risk calculator*: <http://qkidney.org>
11. Bang H., et al. *Screening for Occult Renal Disease (SCORED)-A Simple Prediction Model for Chronic Kidney Disease*. *Arch Intern Med*. 2007;167:374-381
12. Aleš A. *Vodenje bolnika s kronično ledvično boleznijo-deljena vloga zdravnika družinske medicine in nefrologa*. 33. srečanje delovnih skupin v osnovnem zdravstvu, 25.-26.5. 2007
13. Knap B. *Prehrana pri kronični ledvični bolezni*. *Bolezni ledvic*. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center, 2014; 659-670
14. Kveder R. *Sodobne smernice neimunološkega zdravljenja nediabetične kronične ledvične bolezni*. *ledvic*. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center, 2014; 569-592
15. Dobovišek J. *Zdravljenje arterijske hipertenzije pri bolnikih z ledvično odpovedjo*. *Zbornik predavanj 6. Fajdigoovi dnevi; 2004 okt 8-9; Kranjska Gora*. Ljubljana: Zdrženje zdravnikov družinske medicine SZD
16. Tumer JM, Bauer C, Abramowitz MK, et al. *Treatment of chronic kidney disease*. *Kidney Int* 2012; 81: 351–61

SVETOVANJE FARMACEVTA V ZUNANJI LEKARNI PRI ZDRAVLJENJU BOLNIKOV Z URGENTNO URINSKO INKONTINENCO PATIENT COUNSELLING OF COMMUNITY PHARMACISTS TO PATIENT WITH URGE URINARY INCONTINENCE

AVTOR / AUTHOR:

Karmen Bončina, mag. farm., spec. lek. farm.

JZ Goriške lekarne

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: karmen_boncina@t-2.net

POVZETEK

Urinska inkontinenca je neprijetna težava, ki se pojavlja pri obeh spolih in v vseh starostnih obdobjih. Zdravljenje je lahko: farmakološko, nefarmakološko ali kirurško.

Namen prispevka je osvetliti zdravljenje urgentne urinske inkontinence z zdravili in svetovanje farmacevta pri ohranjanju in izboljšanju bolnikove kakovosti življenja.

KLJUČNE BESEDE:

Urgentna urinska inkontinenca, antiholinergiki, trening mišic medeničnega dna, trening sečnega mehurja

ABSTRACT

Urinary incontinence is very frequent and unpleasant problem in both genders and in each period of life. Treatment can be pharmacological, nonpharmacological or surgical.

The aim of this article is to highlight treatment of urge urinary incontinence with medication and pharmacist's counselling to keep and improve patient's quality of life.

KEYWORDS:

Urge urinary incontinence, cholinergic antagonists, pelvic floor muscle training, bladder training

1 UVOD URINSKA INKONTINENCA

Nenadzorovano uhajanje urina ali urinska inkontinenca (UI) je pogosta in neprijetna težava, ki se pojavlja v vseh starostnih obdobjih in pri obeh spolih. Po definiciji iz leta 2002 pomeni UI vsakršno uhajanje urina in ne samo tisto, ki bi morda prizadeti osebi predstavljalo higienski problem. Gre za pogosto motnjo, saj voda uhaja kar 35 % vseh žensk, ki so starejše od 18 let. Uhajanje urina pa predstavlja tudi težavo pri moških, vendar je ta v primerjavi z ženskami redkejša in sicer jo potrdimo pri 12,4 % moških oziroma pri 17 % moških, starejših 60 let in več. Težave so 3x pogostejše pri ženskah kot pri moških (1). UI je najbolj vidna posledica številnih različnih poškodb in bolezni spodnjih sečil ali delov živčevja, ki ga oživčuje. Nekatere od teh bolezni prizadenejo oba spola, druge so vezane samo na enega (2).



Za opredelitev bolezni in uspešno zdravljenje je najprej potreben celovit diagnostični postopek saj lahko zdravila, ki zdravijo en tip UI poslabšajo stanje pri drugem tipu (3).

ALI STE VEDELI?

- Da voda uhaja kar 35 % vseh žensk starejših od 18 let in 17 % vseh moških starejših od 60 let
- Da bolniki pogosto ne spregovorijo o težavi v ambulanti zdravnika družinske medicine zaradi sramu, nelagodja ali strahu pred zdravljenjem
- Bolniki menijo, da gre za normalno posledico staranja

2 SEČNI MEHUR

Sečni mehur je gladko mišična votlina sestavljena iz 3 delov: telesa, ki ga sestavlja mišica detruzor, trigonuma - trikotno področje okrog vratu skozi katerega prehajata sečevoda in sečnica in vratu mehurja oz. sfinktra. Oživčujejo ga parasimpatični živci, ki dražijo detruzor in sproščajo sfinkter. Simpatični živci nasprotno umirjajo mehur in dražijo, krčijo sfinkter (4).

3 URINSKA INKONTINENCA

Inkontinenco lahko razdelimo glede na trajanje simptomov, klinično izraženost, ali fiziološke abnormalnosti (prirojene, pridoblje ali neoplastične) (2,5). Klinična delitev je enostavnejša. Lahko je prehodna ali potrjena.

3.1 PREHODNA UI

Prehodna UI je pogosta pri starejših. Vzroki so lahko: delirij, infekcije (urgenca, dizurija), atrofični uretritis in vaginitis, zdravila (retenco urina povzročijo: alfa adrenergični agonisti, antiholinergiki, blokatorji kalcijevih kanalčkov, narkotični analgetiki, antidepresivi, antipsihotiki, sedativi in hipnotiki, vinkristin; poliurija se izrazi pri jemanju diuretikov; relaksacija uretre pri prostaglandinskih analogih in alfa blokatorjih; kašelj pri jemanju antagonistov angiotenzinske konvertaze) in alkohol, psihiatrične bolezni, izločanje velikih količin urina (npr. hiperglikemija, hiperkalcemija,

kofein, veliko pitje tekočin, diuretiki), nočna inkontinenca je povezana s perifernimi edemi (pri popuščanju srca, periferni venski insuficienci in hipoalbuminemiji), zmanjšana mobilnost (prepreči pravočasen prihod do toaletnih prostorov) in zastoj blata (5).

3.2 POTRJENA URINSKA INKONTINENCA

Potrjena urinska inkontinenca: če se odpravi vzroke prehodne UI in simptomi ostanejo gre za spremembe v funkciji delovanja spodnjega urinarnega trakta (5).

Vzroki so lahko:

- Preveliko delovanje detruzorja pri obeh spolih. To vrsto UI imenujemo urgentna UI ali nujnostno uhajanje urina.

Gre za nenadzorovani prekomerno aktiven sečni mehur (PASM), ki pa se ne izrazi pri vseh ljudeh kot UI (5).

Vzroki so lahko dokazane okvare živčnega sistema v hrbtenjači ali v centralnem živčnem sistemu (CŽS) (multipla skleroza, možganska kap, Parkinsonova bolezen, Alzheimerjeva bolezen) ali z neznan etiologijo (lahko gre za centralne motnje kontrole mikcije ali perifernega prevelikega holinergičnega vzburjenja ali zmanjšane adrenergične inhibicije) (3,5).

Tukaj nastopi nenadna močna želja po uriniranju t.i. **urgenca** (nuja, občutek nenadnega siljenja na vodo, ki ga ne moremo odložiti, izpraznimo celoten mehur), **frekvenca** (več kot 8 uriniranj v 24 h čez dan in tudi ponoči se vsaj 2x zbudimo in gremo na vodo) ali **urgentna UI** (neželeno uhajanje urina, ki se pojavi neposredno po urgenci ali hkrati z občutkom urgence) (1, 6).

- Oslabljen zaporni mehanizem vratu sečnega mehurja. To vrsto UI imenujemo **stresna UI**. Pogosta je pri mlajših in starejših ženskah, v nosečnosti, pri debelosti. Gre za najpogostejši tip UI pri ženskah, pojavlja se tudi pri moških. Bolniki poročajo o uhajanju nekaj kapljic urina med kihanjem, kašljanjem, ob naporu, med športom. Urin namreč nenadzorovano uhaja skozi intaktno sečnico, ko je intravezikalni tlak večji od intrauretralnega zaradi porasta intraabdominalnega tlaka (kihanje, kašljanje, smeh) in to v odsotnosti detruzorske kontrakcije (3). Nezapadno delovanje zapiralke je lahko posledica poškodbe mišic in živcev medeničnega dna po vaginalnem porodu ali kirurškem posegu. V menopavzi se stanje lahko še poslabša (3). Stresna UI je pri moških lahko povzročena z okvaro sfinktra po radikalni prostatektomiji ali ob jemanju alfa antagonistov, ki povzročijo relaksacijo uretre (5).

- Preveliko delovanje detruzorja in oslabljen zaporni mehanizem vratu sečnega mehurja hkrati sta vzroka za **mešano UI**. Prepletajo se znaki obeh inkontinenc in je prisotna predvsem pri osebah ženskega spola.
- Prekomerno napolnjen mehur ima za posledico **pretočno UI**. Je najbolj razširjena UI pri moških. Pogosto je vzrok benigna hiperplazija prostate, redkeje rak prostate. Pogosta je predvsem pri starejših moških, ki zaradi povečanega pritiska prostate na izhod mehurja (mišico zapiralko) ne morejo normalno izprazniti mehurja. Seč zastaja in iz prenapoljnega mehurja uhaja nenadzorovano po kapljicah.

Vzrok za prenapolnjen mehur je lahko tudi nezadostna sposobnost krčenja mišic mehurja, ki sodelujejo pri praznjenju. Najpogosteje je posledica diabetične ali alkoholne nevropatije, poškodb spodnjega dela hrbtenjače, večjih kirurških posegov v področju hrbtenice ali uporabe zdravil z antiholinergičnim delovanjem (antihistaminiki, triciklični antidepressivi, mišični relaksansi, zdravila za zdravljenje urgentne UI) (7). Pri ženskah je ta vrsta UI zelo redka (5).

4 METODE ZDRAVLJENJA

Zdravljenje urgentne urinske inkontinence obsega:

- trening sečnega mehurja
- elektrostimulacijo
- zdravljenje z zdravili (3).

Konservativno zdravljenje stresne urinske inkontinence obsega:

- Keglove vaje
- elektrostimulacijo
- uporabo pesarjev
- kirurško zdravljenje (3)
- zdravljenje z zdravili (8).

Zdravljenje pretočne UI obsega:

- zdravljenje z zdravili
- kirurško zdravljenje
- zdravljenje z laserjem (5).

5 SAMOZDRAVLJENJE

Najboljše zdravilo je vsekakor preventiva. S pravilnim prehranjevanjem in zdravim načinom življenja lahko preprečimo marsikatero zdravstveno težavo, ki vodi do UI.

Nefarmakološko zdravljenje ima določene prednosti, saj zmanjša frekvenco UI pri večini bolnikov, nima neželenih učinkov in ne omejuje nadaljne terapije. Za preprečevanje in zdravljenje urgentne inkontinence je zelo uspešen **trening mehurja**. Sestavlja ga predpisan urnik uriniranja in postopno podaljševanja časa med posameznimi uriniranjami (2). S pomočjo svoje volje vzpostavimo normalen ritem odvajanja vode in sicer tako, da ob tiščanju na vodo (urgenci) počakamo, da ta občutek mine in šele potem gremo na stranišče. Čas med posameznimi uriniranjami postopoma podaljšujemo, dokler ne dosežemo 3-urnega intervala. Tako lahko do določene mere povečamo zmogljivost sečnega mehurja. Popiti je potrebno vsaj 1 liter tekočine čez dan. Metoda je zelo uspešna pri vztrajnih posameznikih (3).

Vaje za krepitev mišic medeničnega dna (znane kot Keglove vaje) so namenjene krepitevi mišic zapiralk in so primerne za ženske in moške, ki imajo problem s stresno inkontinenco. Mišice medeničnega dna obdajajo sečnico (izvodi iz sečnega mehurja), nožnico, zadnjično odprtino in nadzorujejo njihovo hoteno odpiranje in zapiranje. Oslabljenost mišičje medeničnega dna je ob dražljajih, ki povečajo pritisk v trebušni votlini in s tem tudi sečni mehur (kihanje, kašljanje, smeh, sunkovito dvigovanje bremen) lahko vzrok za nenadzorovano uhajanje urina.

Vaje se izvaja s kratkimi, hitrimi intervali krčenja in sproščanja mišic (2 sekundi) in dolgimi intervali (5-10 sekund). Med vajami pravilno in umirjeno dihamo. Vaditi je treba 3x na dan po 10 ponovitev. Z vajami se lahko povrne popolna kontinenca.

Za krepitev mišic medeničnega dna so v lekarnah in specializiranih trgovinah na voljo tudi vaginalne uteži in pripomoček za spremljanje krčenja mišic medeničnega dna (9).

Za samozdravljenje UI zaradi benigne hiperplazije prostate se uporabljajo uveljavljen fitofarmak, ki vsebuje palmeto (*Serenoa repens*) in prehranski dodatki kot so afriški pigej (*Prunus africana*), kopriva (*Urtica dioica*) ali njihove

kombinacije. Na osnovi ljudskega izročila pa tudi seme buče (*Cucurbita pepo*), učinkovit tudi pri ženskah z UI ter zel drobnocvetnega vrbovca (*Epilobium parviflorum*) (10).

ALI STE VEDELI?

Nefarmakološki ukrepi (poduk, zmanjšanje uživanja kofeina, prilagoditev količine dnevno zaužite tekočine, treniranje mehurja in mišic medeničnega dna) so pomemben del obravnave bolnika

6 ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILI

Naloga spodnjih sečil je shranjevanje in občasno praznenje seča, kar je odvisno od gladkih in progastih mišic mehurja, sečnice in zunanjega uretralnega sfinktra. Te strukture predstavljajo funkcionalno enoto, ki jo nadzira centralno in periferno živčevje. Motnje na različnih nivojih se manifestirajo kot motnje pri polnjenju in shranjevanju seča v mehurju in motnje pri praznjenju mehurja (2).

6.1 ZDRAVLJENJE URGENTNE URINSKE INKONTINENCE

Za zdravljenje urgentne urinske inkontinence je na voljo več zdravil, tako starejših kot novejših, ki spadajo v skupino antiholinergikov. Povzročijo relaksacijo sečnega mehurja, kar posledično vpliva na retenco urina (5).

Po ATC klasifikaciji spadajo zdravila za zdravljenje urgentne UI v skupino G04BD- urospasmolitiki. Na Slovenskem trgu so registrirani: **propiverin**, **tolterodin**, **fesoterodin**, **darifenacin**, **solifenacin**, ki delujejo antagonistično na muskarinske receptorje. Novo zdravilo pri nas je **mirabegron**, ki je agonist beta-3 adrenergičnih receptorjev (11-16).

Terapevtske indikacije so pri vseh enake in sicer simptomatsko zdravljenje UI, pri urgentnosti uriniranja in pogostega uriniranja, ki se pojavijo pri odraslih s sindromom prekomerno aktivnega sečnega mehurja.

Odmerjanje zdravil je 1x dnevno, razen propiverin se lahko daje 2-3x na dan. Bolnika moramo opozoriti, da je zdravilo potrebno jemati vsaj štiri tedne, da se izrazi njegov učinek v popolnosti.

Pri hudi okvari ledvic se propiverin daje največ v odmerku 30 mg, fesoterodin 4 mg, solifenacin 5 mg, tolterodin 2 mg, mirabegron 25 mg.

Huda okvara jeter je kontraindikacija oz. zdravila niso priporočljiva. Predpiše se lahko le tolterodin v odmerku 2 mg. Mirabegron ni priporočljivo uporabljati pri tej populaciji bolnikov.

Odmerki so navedeni v preglednici 1.

Otrokom se ta zdravila ne sme predpisovati, ker niso dovolj raziskana.

V času nosečnosti se jih ne sme uporabljati. Izjemoma solifenacin, ko je korist večja od tveganja.

Doječim materam se ne priporoča jemanje antiholinergikov. Študije za mirabegron še niso izvedene, zato se ne sme uporabljati. Če korist odtehta tveganje se lahko predpiše darifenacin.

Neželeni učinki antiholinergikov so podobni. Manj izraženi so pri darifenacinu in solifenacinu, ker sta visoko selektivna na muskarinskih M3 receptorjih, ki se nahajajo v mehurju. M3 receptorji so prisotni tudi v gladkih mišicah sapnika in v žlezah z zunanjim izločanjem.

Najbolj pogosti so suha usta, motnje akomodacije vida, utrujenost, glavobol, zaprtje. Mirabegron lahko pomembno vpliva na tahikardijo, okužbo sečil, atrijsko fibrilacijo in krvni tlak (11-16).

OPOZORILA PRI JEMANJU ZDRAVIL

Neželeni učinki

Če se pojavi angioedem je potrebno takoj prekiniti zdravljenje. Učinke na CŽS moramo opazovati (omotica, zaspanost, zamegljen vid) posebno na začetku. Če se pojavijo je ukrep zmanjšati odmerek ali opustiti zdravilo. Paziti tudi pri vožnji in delu s stroji. Obstaja nevarnost za vročinsko kap ob jemanju darifenacina, fesoterodina, solifenacina, posebno v krajih z visoko temperaturo, pri vročini ali telovadbi. Podaljšanje QT intervala je mogoče pri bolnikih, ki imajo že prirojeno daljši QT interval ali jemljejo zdravila, ki podaljšajo QT interval, pri istočasnem jemanju inhibitorjev encimov CYP450 ali pri počasnih presnavljalcih. Previdno pri jemanju solifenacina, tolterodina, mirabegrone. Dodaten rizični faktorji so ženski spol, starost in hipokaliemija. Vpliv mirabegrone na krvni tlak je odvisen od odmerka, zato se priporoča pogosta kontrola krvnega tlaka.



Preglednica 1: Prilaganje odmerjanja spremembam v farmakokinetiki (11-16).

Table 1: Dose adjustments based on pharmacokinetic considerations (11-16).

	Propiverin (mg/dan)	Tolterodin (mg/dan)	Fesoterodin (mg/dan)	Darifenacin (mg/dan)	Solifenacin (mg/dan)	Mirabegron (mg/dan)
Levična disfunkcija						
Blaga (Cl 51-80 ml/min)	2-3x 15 mg previdno	4 mg	4-8 mg	7,5-15 mg previdno	5-10 mg	50 mg
Zmerna (Cl 30-50 ml/min)	2-3x 15 mg previdno	4 mg	4-8 mg	7,5-15 mg previdno	5-10 mg	50 mg
Huda (Cl <30 ml/min)	30 mg	2 mg	4 mg	7,5-15 mg previdno	5 mg previdno	25 mg
Jetna disfunkcija						
Blaga (Child-Pugh A)	2-3x 15 mg previdno	2 mg	4-8 mg	7,5-15 mg	5-10 mg	50 mg
Zmerna (Child-Pugh B)	n.p.	2 mg	4 mg	7,5 mg	5 mg previdno	25 mg
Huda (Child-Pugh C)	n.p.	2 mg	k.i.	k.i.	k.i.	n.p.

Cl, očistek kreatinina; n.p., ni priporočeno; k.i., kontraindicirano

Istočasna obolenja pri katerih je potrebno zdravila uporabljati previdno so: pri bolnikih z obstrukcijo mehurja, obstrukcijo prebavil, z glavkomom z ozkim zakotjem, z okvaro jeter, z okvaro ledvic, z miastenijo gravis, s podaljšanim QT intervalom.

Interakcije z zdravili pri katerih je potrebna pozornost so interakcije z inhibitorji CYP3A4 in CYP2D6. Pri istočasnem jemanju sedativov ali alkohola se poveča izražnost neželenih učinkov na CZS.

Mirabegron lahko povzroči potencialno signifikantne interakcije s substrati CYP2D6 (metoprololom in propafenonom), zato je potrebno prilagoditi odmerek ali odmerni interval, dodatno opazovati ali izbrati alternativno terapijo.

Posebna populacija

Pri starejših nad 65 let je zdravljenje s potentnimi antiholinergiki neprimerno, če so oboleli za demenco ali delirijem. Mirabegron se pogosteje predpisuje ženskam. Predpiše se jih takrat, ko ne prenašajo antiholinergičnih učinkov pri zdravljenju PASM (17).

ALI STE VEDELI?

- Pred predpisom antimuskarinikov večina slovenskih zdravnikov pridobi mnenje specialista: urologa, ginekologa ali nevrologa
- Za darifenacin velja, da so neželeni učinki redkejši in blažji v primerjavi s poročanimi pri vseh drugih antiholinergikih. K temu najverjetneje prispeva njegova visoka selektivnost za M3 receptorje
- Odrasla, običajno zdrava, oseba lahko zadrži potrebo po uriniranju za 30 do 60 minut, kar je posledica kratkega sakralnega refleksa, ki zmanjša potrebo po uriniranju s povečanjem kontrakcije zunanega sfinktra in relaksacijo detruzorja v mehurju

Mehanizmi delovanja naštetih učinkovin so navedeni v preglednici 2.

Preglednica 2: Zdravilne učinkovine za zdravljenje urgentne urinske inkontinence (11-16).**Table 2:** Drugs for treatment of urge urinary incontinence (11-16).

	Terapevtske indikacije	Mehanizem delovanja	Neželeni učinki	Opozorila
Propiverin 2-3x dnevno 15 mg	UI pri urgenci, frekvenci, PASM	Zavira Ca- kanalčke, deluje antiholinergično	Zelo pogosti in pogosti: Suha usta, motnje akomodacije vida, utrujenost, glavobol, bolečine v trebuhu, slabost	Angioedem, vpliv na CŽS, ledvična/jetрна insuficienca, srčno popuščanje, hipertrofija prostate, srčne aritmije, tahikardije, glavkom
Tolterodin 1x dnevno 2 mg, 4 mg (tbl s podaljšanim sproščanjem)		Antagonist M receptorjev		Angioedem, vpliv na CŽS, vpliv na QT interval, obstrukcija mehurja in gastrointestinalnega trakta, miastenija gravis
Fesoterodin 1x dnevno 4 mg, 8 mg		Antagonist M receptorjev		Angioedem, vpliv na CŽS, vpliv na QT interval, vročinska kap, obstrukcija mehurja in gastrointestinalnega trakta, mistenija gravis
Darifenacin 1x dnevno 7,5 mg, 15 mg		Antagonist M3 receptorjev		Angioedem, vpliv na CŽS, vročinska kap, obstrukcija mehurja in gastrointestinalnega trakta, mistenija gravis, benigna hipertrofija prostate
Solifenacin 1x dnevno 5 mg, 10 mg		Antagonist M3 receptorjev		Angioedem, vpliv na CŽS, obstrukcija mehurja in gastrointestinalnega trakta, huda jerna in ledvična okvara, sindrom podaljšanega QT intervala,
Miraberon 1x dnevno 25 mg, 50 mg		Agonist beta3 receptorjev		Tahikardija, okužba sečil

Metabolizirajo se v jetrih s CYP3A4 in CYP2D6 (solifenacin in propiverin le s CYP3A4), zato vstopajo v farmakokinetične interakcije z zdravili, ki se presnavljajo z njimi. Pri slabih metabolizatorjih (7 % populacije ima pomanjkanje CYP2D6) se poveča koncentracija zdravila, zato vedno začnemo zdravljenje z najnižjim odmerkom. Pri zdravljenju starostnikov vedno velja pravilo »start low, go slow«.

Fesoterodin je predzdravilo, metabolizira se v 5-hidroksimetil tolterodin s krvnimi esterazami in se nadalje presnavlja v jetrih s CYP3A4 in CYP2D6 (11-16).

Farmakodinamične interakcije

Okrepljeno delovanje antimuskarinikov nastane pri sočasnem jemanju zdravil z antiholinergičnimi učinki (trikličnimi antidepresivi-TCA, pomirjevali, antiholinergiki, amantadinom, nevroleptiki). Delovanje mirabegrona in propiverina je okrepljeno pri istočasnem jemanju agonistov adrenergičnih receptorjev beta.

Oslabljeno delovanje antimuskarinikov je pri sočasnem jemanju holinergičnih zdravil. Propiverin, tolterodin, fesoterodin in solifenacin zmanjšajo delovanje metoklopramida. Pri sočasni uporabi propiverina in izoniazida lahko pride do hipotenzije (11-16).

Farmakokinetične interakcije so navedene v preglednici 3.

Urgentna urinska inkontinenca in njeno zdravljenje je pogostejše pri starejših. Zdravila so pri nekaterih bolnikih koristna, imajo pa neželene učinke in se jih pogosto ne predpisuje doživljensko. Uporaba teh zdravil je še bolj sporna pri krhkih starejših osebah (2). Ker imajo pogosto še druge pridružene bolezni, predpisovanje zdravil z antiholinergičnimi učinki ni primerno za dolgotrajno rabo, ker prinaša večje tveganje za nove zdravstvene zaplete, kot pa je korist same uporabe. Po Beersovih merilih so antiholinergiki neprimerni pri starostnikih z benigno hiperplazijo prostate, pri demenci in kognitivnih motnjah, pri kronični konstipaciji, glavkomu, suhih očeh in kserostomiji. Zato se je potrebno takemu zdravljenju inkontinence izogibati (18).

Merila neprimernega predpisovanja PRISCUS opozarjajo na nevarnosti neželenih učinkov antiholinergikov in priporočajo klinično opazovanje bolnikov, kontrolo delovanja CŽS in delovanja srca (EKG). Alternativa farmakološkemu zdravljenju je nefarmakološko, zato predlagajo predvsem vaje za krepitev mišic medeničnega dna, psihoterapijo in vedenjsko terapijo (19).

Preglednica 3: Metabolizem in interakcije zdravilnih učinkovin za zdravljenje urgentne urinske inkontinence (11-16).

Table 3: Metabolism and interactions of drugs for treatment of urge urinary incontinence (11-16).

	Metabolizem	Interakcije- farmakodinamične	Interakcije- farmakokinetične
Propiverin	CYP3A4, flavin monoooksigenaza	Okrepljeno delovanje pri jemanju antiholinergikov, oslabiljeno delovanje pri jemanju holinergikov	Je šibak inhibitor CYP3A4.
Tolterodin	CYP3A4, CYP2D6		Ni priporočljivo z močnimi zaviralci CYP3A4, pri slabih metabolizatorjih CYP2D6 se koncentracija poveča.
fesoterodin	CYP3A4, CYP2D6		Z močnimi zaviralci CYP3A4 le 4 mg, ni priporočljivo z močnimi induktorji CYP3A4, ni interakcij z varfarinom.
darifenacin	CYP3A4, CYP2D6		Z močnimi zaviralci CYP2D6 le 7,5 mg Z močnimi zaviralci CYP3A4 ne, z zmernimi le 7,5 mg, ni interakcij z varfarinom, spremljati koncentracijo digoksina.
solifenacin	CYP3A4		Z močnimi zaviralci le 5 mg, pri ledvični/jetrni okvari so kontraindicirani, ni interakcij z varfarinom in digoksinom.
mirabegron	CYP3A4, CYP2D6 P-glikoprotein, uridin-difosfo-glukuronoziltransferaza (UGT), butirilholinesteraza	Zavira CYP2D6 zato je povečan učinek zdravil, ki so substrati CYP2D6, posebno previdno pri zdravilih z ozkim terapevskim indeksom (TCA, antiaritmiki 1C skupine-propafenon), poveča učinek digoksina, dabigatrana	Genetski polimorfizem ne vpliva, z močnimi inhibitorji CYP3A4 le 25 mg, z induktorji odmerka ni potrebno prilagajati, spremljati koncentracijo digoksina, ni interakcij z varfarinom.

6.2 ZDRAVLJENJE STRESNE

Zdravljenje stresne UI z zdravili ima skromno vlogo. V več državah se uporablja selektivni inhibitor prevzema serotonina in noradrenalina (SNRI) duloksetin z registrirano indikacijo povišanja tonusa uretre. Pri nas te indikacije nima. Pri ženskah v postmenopavzalnem obdobju so pomembno zdravilo lokalno aplicirani estrogeni (8).

6.2 ZDRAVLJENJE PRETOČNE UI

Pretočno UI pri moških zdravimo z alfa-adrenergičnimi blokatorji. Registrirane učinkovine v Sloveniji so terazosin, doksazosin in tamsulozin, ki zmanjšajo simptome in izboljšajo rezidualni volumen in hitrost pretoka urina. Učinek se pojavi v nekaj dneh ali tednih. Predpisujejo se tudi inhibitorji 5-alfa reduktaze: finasterid in dutasterid. Njihov učinek se izrazi kasneje šele po 6-12 mesecih (5).

7 SVETOVANJE FARMACEVTA V LEKARNI

Bolniku moramo težave z zadrževanjem seča predstaviti kot znan in pogost problem, ki je lahko rešljiv ali ustrezno obvladljiv. Vsi naši nasveti naj delujejo v smislu krepitve bolnikove samozavesti. Upoštevati moramo, da prizadeti o težavah pri obvladovanju zadrževanja seča pogosto ne želijo govoriti zaradi občutka sramu, jih zanikajo oziroma ne posredujejo točnih podatkov. Bolniki trpijo tako psihološko in tudi socialno.

Zelo pomembno je vedeti spol in starost, saj so posamezni tipi inkontinence v določeni starostni skupini pogostejši. Starostne spremembe se pri ljudeh odražajo v delovanju mehurja in celotnega urinarnega trakta, ter prispevajo k razvoju inkontinence. Sposobnost ledvic za koncentracijo urina se zmanjša. Zaradi funkcionalnih sprememb starostniki pogosteje urinirajo, pojavlja se nokturija, zmanjša se tonus mišic mehurja in sfinktrov ter mišic medeničnega dna. Starostniki so tudi počasnejši v gibanju in imajo daljši reakcijski čas (ne uspejo pravočasno).

sno priti do toaletnih prostorov). Pri predebelih svetujemo zmanjšanje telesne teže.

Pri starejših ženskah je izločanje hormonov (estrogenov) zmanjšano, zato nastanejo atrofične spremembe na sluznici vagine in sečil, spremembe vaginalne flore, prisoten je atrofični vaginitis in kronični uretritis.

Pri starejših moških pa je pogostejše benigno povečanje prostate, ki povzroči obstrukcijo, zmanjšano hitrost izločanja urina in povečano zadrževanje rezidualnega volumna seča. Tudi po kirurških posegih na prostati (prostatektomija) se lahko pojavi zmanjšana sposobnost zadrževanja urina (7).

- Bolnika vprašamo, v kakšnih okoliščinah in kakšnih količinah mu urin uhaja in če je svoje težave že omenil zdravniku in kakšni so bili njegovi nasveti?

Pomembno je ugotoviti, kakšne inkontinenčne težave ima bolnik, saj mu nato lahko priporočamo napotitev k zdravniku, morebitne ukrepe in obnašanje kot tudi ustrezne pripomočke, predloge, plenice in zaščitne kreme za nego kože.

- Vprašamo ga, če morebiti jemje predpisana zdravila ali se samozdravi?

Nekatera zdravila lahko povzročijo sproščanje mišic za piralk sečnega mehurja ali pa povečajo relaksacijo mišic sečnega mehurja, kar povzroči prenapolnjenost mehurja in pretočno inkontinenco. Take učinke imajo alfa adrenergični antagonisti (terazosin, doksazosin, tamsulozin) in zdravila z antiholinergičnim delovanjem kot so npr. antipsihotiki, narkotiki, TCA in mišični relaksanti. Povečano izločanje seča je lahko tudi posledica uporabe diuretikov, zato jih svetujemo, da se jemljejo zjutraj.

- Vprašamo ga, če uživa pijače (kava, alkohol, pravi čaj) ali živila, ki delujejo diuretično ali so močnejše začinjena in dražeča za sečne poti?

Opozorimo ga, da vse naštetu pospeši nastajanje seča oz. da močnejše začinjena živila zaradi dražečega delovanja lahko poslabšajo njegovo stanje.

- Vprašamo ga, če zaradi omenjenih težav popije manj tekočine?

Omejevanje tekočine je lahko nevarno, saj vodi v dehidracijo in hipotenzijo. Zaradi premajhnega uživanja tekočine je urin bolj koncentriran in draži sečne poti in kožo.

- Vprašamo ga, če pozna izdelke za pomoč pri inkontinenci oz. ali jih že uporablja?

Glede na odgovor lahko svetujemo uporabo primerne izdelka za pomoč pri inkontinenci.

- Vprašamo ga, če mu je zdravnik predpisal ali svetoval še kakšne druge metode za izboljšanje oz. obvladovanje njegovega stanja?

Pri stresni inkontinenci zelo pomagajo vaje za krepitev mišic medeničnega dna (Keglove vaje), vaje z uporabo vaginalnih uteži, električnih stimulatorjev, izguba telesne teže, prenehanje kajenja.

Pri težjih oblikah inkontinence svetujemo obisk specialista, ki lahko predpiše predloge ali plenice na naročilnico, zdravila ali celo kirurško zdravljenje (7).

8 SKLEP

Čeprav je urinska inkontinenca pogosta motnja, pa vsee- no ni deležna ustrezne pozornosti strokovne in laične javnosti. Najverjetnejši razlog za to je sprejemanje motnje kot nekaj normalnega, kot nekaj kar pride s starostjo. Morda je razlog za to sram in nelagodje pred zdravstvenim osebjem, kakor tudi strah pred predvidenim agresivnim in vprašljivo učinkovitim zdravljenjem. V drugih državah samo vsaka tretja oseba z UI išče pomoč pri osebnem zdravniku, v raziskavi opravljeni v Sloveniji leta 2011, pa je večina anketirancev zajetih v raziskavo (75,9 %) uhajanje urina zaupala zdravniku (1).

Uhajanje seča vsekakor vpliva na družbo, saj je ta obremenjena s stroški, povezani z zdravljenjem in oskrbo. Stroški inkontinence predstavljajo neposredne stroške pri oskrbi in posredne stroške, kot so izguba učinkovitosti, obolevnost ali prizadetost tako psihološko kot socialno (2).

Farmacevt v lekarni, kot najlažje dostopen zdravstveni delavec, lahko ob poznavanju bolnikovih osebnih značilnosti in življenjskih navad ter lastnosti izdelkov za inkontinenco in učinkov delovanja zdravil ter interakcij med zdravili, celostno svetuje in tako bistveno pripomore k ohranjanju in izboljšanju bolnikove kakovosti življenja (7).

9 LITERATURA

1. But I, Palfy M, Glodež S. Uhajanje urina in prekomerna aktivnost sečnega mehurja pri bolnikih, ki obiskujejo ambulantno zdravnika družinske medicine: vseslovenska presečna raziskava na podlagi vprašalnika. *Zdravniški vestnik* 2013;82:225-233.
2. Mihelič M. Uhajanje seča pri moškem. Strokovno izobraževanje magistrov farmacije v letu 2003. *Lekarniška zbornica Slovenije*: 25-38.
3. Lukanovič A. Nenadzorovano uhajanje urina pri ženskah. Strokovno izobraževanje magistrov farmacije v letu 2003. *Lekarniška zbornica Slovenije*: 7-14.
4. Guyton A.C. *Medicinska fiziologija. Medicinska knjiga* Beograd-Zagreb, 1985.
5. Beers M.H, Berkow R. *The Merck manual of geriatrics. Third edition*, 2005.
6. Hajdinak T, Leskovar J. Darifenacin v praksi: rezultati šestmesečne raziskave IV. Faze. *Zdravniški vestnik* 2013;82:288-297.
7. Debeljak B. Samoobvladovanje inkontinenčnih težav. Strokovno izobraževanje magistrov farmacije v letu 2003. *Lekarniška zbornica Slovenije*: 43-52.
8. Martindale. *The Complete Drug Reference. 35 edition. Pharmaceutical press*, 2007.
9. Pisk N. *Samozdravljenje. Slovensko farmacevtsko društvo*, 2011.
10. Kreft S, Kočevar Glavač N. *Sodobna fitoterapija. Slovensko farmacevtsko društvo. Ljubljana*, 2013.
11. Schering – Plough Europe. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila Detrunorm. www.cbz.si. Dostopano: 14.05.2014.*
12. Pfizer Luxemburg SARL. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila Detrusitol. www.cbz.si. Dostopano: 14.05.2014.*
13. Astellas Pharma Europe B.V. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila Vesicare. www.cbz.si. Dostopano: 14.05.2014.*
14. EMA. *Emsalex. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. http://www.ema.europa.eu. Dostopano: 14.05.2014.*
15. EMA. *Toviaz. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. http://www.ema.europa.eu. Dostopano: 14.05.2014.*
16. EMA. *Betmiga. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. http://www.ema.europa.eu. Dostopano: 14.05.2014.*
17. *Podatkovna baza Lexi-Comp Online. http://lexi-comp. Dostopano: 26.05.2014.*
18. *AGS Beerscriteria. www.americaneriatrisc.org. Dostopano: 20.05.2014.*
19. Holt S., Schmiedl S, Thürmann P. A. *Potentially Inappropriate Medications in the Elderly: The PRISCUS List. Deutsches Arzteblatt International*, 2010;107(31-32): 543-51.



POGLED LEKARNIŠKEGA FARMACEVTA NA ZDRAVLJE- NJE VNETIJ SEČIL TER POJAV SEČNIH KAMNOV

URINARY TRACT INFLAMMATION AND URINARY STONES TREATMENT – A COMMUNITY PHARMACIST'S VIEW

AVTOR / AUTHOR:

Barbara Koder mag. farm.

*Javni zavod Gorenjske lekarnе,
Gospodsvetska ulica 12, 4000 Kranj*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: barbara.koder@gorenjske-lekarne.si

POVZETEK

Najpogostejši vzrok vnetja sečil je bakterijska okužba sečil, ki nastane pri vdoru bakterij v sečila ter porušenem ravnovesju med obrambnimi sposobnostmi telesa in virulenco povzročitelja. Razdelitev bakterijskih okužb sečil na nezapletene in zapletene okužbe je temelj pri obravnavi bolnika in odločitvi o zdravljenju. Lekarniški farmacevti se v vsakdanji praksi najpogosteje srečujemo z enostavnimi okužbami sečil, ki so značilne za mlajše sicer zdrave ženske. Dejavnikov tveganja za zapleteno okužbo sečil je več, eden od njih je tudi prisotnost sečnih kamnov, ki predstavljajo oviro za normalno odtekanje urina. V prispevku so posebej obravnavane okužbe sečil ter smernice zdravljenja pri nekaterih bolj problematičnih skupinah: nosečnicah, starostnikih, osebah s sladkorno boleznijo ter otrocih. Z vidika javnega zdravja je zaskrbljujoče naraščanje odpornosti najpogostejšega povzročitelja bakterijskih okužb sečil *E. coli* na večino protimikrobnih zdravil. Poleg svetovanja o pravilni in varni uporabi protimikrobnih zdravil, svetovanja pri samozdravljenju ter preventivnih ukrepih je pomembna vloga lekarniškega farmacevta tudi obvladovanje pojava bakterijske odpornosti.

KLJUČNE BESEDE:

bakterijska okužba sečil, sečni kamni, protimikrobno zdravljenje, bakterijska odpornost, preventiva

ABSTRACT

The most common cause for urinary tract inflammation is bacterial urinary tract infection which arises when bacteria invades the urinary tract and the balance between defense capability of the body and virulence ability of pathogenic organism is disturbed. Classification of bacterial infection into uncomplicated and complicated infections is fundamental when treating a patient and deciding on treatment. In everyday practice, community pharmacists mostly encounter simple urinary tract infections which are typical for younger, otherwise healthy women. There are several risk factors for complicated urinary tract infection. One of them are urinary stones which present an obstacle for normal urine excretion. In the article, special emphasis is given to the urinary tract infection and guidelines for treatment of some more problematic groups of people: pregnant women, the elder-

ly, diabetics, and children. From the public health perspective it is alarming that the most frequent urinary tract pathogen *E. coli* is developing resistance to the majority of antimicrobial medicines. In addition to counselling about correct and safe use of the antimicrobial medicines, counselling about self-medication and prophylaxis, an important role of a community pharmacist is also dealing with bacterial resistance.

KEYWORDS:

bacterial urinary tract infection, urinary stones, antimicrobial treatment, bacterial resistance, prophylaxis

1 UVOD

Izraz vnetje sečil običajno povezujemo z okužbo sečil pri kateri pride do vdora mikroorganizmov, ki se v sečilih razmnožijo in povzročijo vnetje. Daleč najpogostejši povzročitelji okužb sečil so bakterije, redkeje pa glive, virusi in drugi paraziti (1). Poznamo tudi vnetja sečil, pri katerih v urinu ne zaznamo mikrobov oziroma se ne odzovejo na protimikrobno zdravljenje. Primer takšnega vnetja sečil je intersticijski cistitis (kronično nebakterijsko vnetje mehurja), ki se odraža z različno simptomatiko, včasih zelo podobno kot klasično bakterijsko vnetje sečil (2, 3). Vnetja sečil so pogostejša pri ženskah, starostnikih, nosečnicah, osebah s sladkorno boleznijo ter bolj zapletena pri bolnikih s funkcijskimi in anatomske nepravilnostmi sečil (npr. vezikoureteralni refluks), bolnikih z vstavljenim urinskim katetrom ter bolnikih z zaporami v sečilih (npr. sečni kamni) (1).

2 BAKTERIJSKE OKUŽBE SEČIL

Sečila imajo svoj obrambni mehanizem, ki onemogoča vstop bakterij in napredovanje v zgornji del sečil. Že sam urin deluje protibakterijsko, zaradi svoje osmolalnosti, pH, koncentracije sečnine in sposobnosti, da s curkom odplakne in zniža koncentracijo bakterij. Zaščitno deluje tudi laktobacili v predelu sečnice in nožnice, prisotno pa je tudi lokalno imunomodulatorno delovanje imunoglobulinov in citokinov (4).

Do okužb sečil pride, ko je porušeno ravnovesje med obrambnimi sposobnostmi telesa in virulenco povzročitelja. Večina bakterij, ki povzročajo okužbe sečil je del lastne bolnikove flore. Bakterije izvirajo iz tankega in debelega črevesja, sečnice ter zunanega spolovila (5). Najpogostejši povzročitelj nezapletene bakterijske okužbe sečil je *Escherichia coli* (v približno 80 odstotkih), pri mladih spolno aktivnih ženskah so pogosti koagulaza negativni stafilokoki (*Staphylococcus saprophyticus*), redkejši pa *Proteus mirabilis* ali *Enterococcus faecalis*. *E. coli* lahko povzroča tudi zapletene okužbe sečil, vendar pa so v primeru zapletenih okužb značilnejši povzročitelji trdovratnejše bakterije npr. *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella* spp., *Enterococcus* spp. (1).

ALI STE VEDELI?

- 40 – 50 % žensk doživi v življenju vsaj eno okužbo sečil; najpogosteje zbole vajo mlajše spolno aktivne ženske. Poznan je izraz »cistitis medenih tednov«.
- Sečila imajo svoj obrambni mehanizem, ki onemogoča vstop bakterij in napredovanje v zgornji del sečil. Do okužb sečil pride, ko je porušeno ravnovesje med obrambnimi sposobnostmi telesa in virulenco povzročitelja.

2.1 KLASIFIKACIJA BAKTERIJSKIH OKUŽB SEČIL S KLINIČNO SLIKO NEKATERIH BOLEZENSKIH STANJ

Okužbe sečil lahko razdelimo na različne načine. Glede obravnave bolnika je najpomembnejša delitev na zapletene in nezapletene okužbe.

Za nezapletenimi okužbami sečil najpogosteje zbole vajo premenopavzalne mlajše ženske, ki niso noseče (akutni nezapleteni cistitis). Pogosteje zbole vajo spolno aktivne ženske, ki uporabljajo kemična spermicidna sredstva in so že v preteklosti prebolele okužbo sečil ter so nedavno prejemale protimikrobno zdravilo (5).

Dejavniki tveganja za pojav zapletenih okužb sečil so anatomske nepravilnosti sečil, trajni urinski kateter, nedavno zdravljenje s protimikrobnimi zdravili oziroma ponavljajoče se okužbe (relaps), vezikoureteralni refluks, sečni kamni, postoperativno stanje, ledvična odpoved, sladkorna bolezen in imunska pomanjkljivost (1, 6). Kot zapleteno obravnavamo tudi vsako okužbo sečil pri moških. V večini

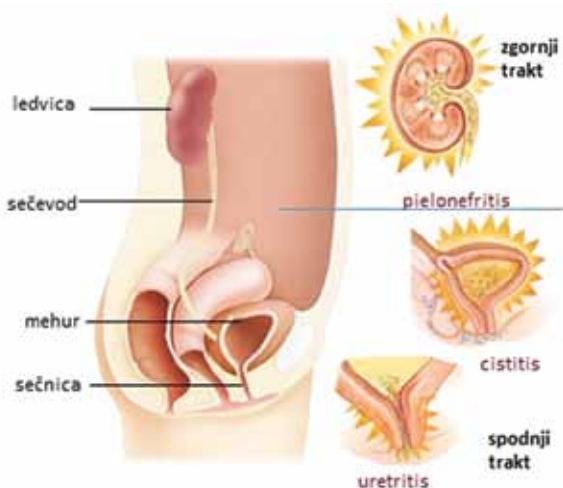
primerov zapletene okužbe sečil ne pozdravimo preden ne odstranimo osnovnega vzroka (npr. odstranitev sečnih kamnov). Neustrezno zdravljenje zapletene okužbe sečil lahko privede do zapletov, kot so akutna ledvična odpoved, izguba ledvice, sepsa ali celo smrt (7).

Glede na mesto okužbe ločimo vnetje sečnega mehurja (cistitis), vnetje sečnice (uretritis), vnetje ledvic (pielonefritis), prostatitis ter druga vnetja moških spolnih žlez ter urosepso.

Slika 1 predstavlja razdelitev okužb sečil glede na mesto okužbe (8).

Slika 1: Slikovna ponazoritev okužb sečil pri ženski glede na mesto okužbe (8).

Figure 1: Illustration of urinary tract infections in women according to anatomical level of infection (8).



Bakterijska okužba sečil je lahko simptomatska ali asimptomatska (asimptomatska bakteriurija) (6). Asimptomatska bakteriurija pomeni prisotnost bakterij v urinu, vendar pa kliničnih znakov značilnih za okužbo sečil ni (5). Asimptomatsko bakteriurijo najdemo pri 5 % žensk v rodnem obdobju, pri mlajših moških je zelo redka. S starostjo pri obeh spolih narašča in jo opisujejo pri 50 % starostnikov (1). Poznamo kronične in akutne bakterijske okužbe sečil, ki so pogostejše od kroničnih.

Za akutni cistitis je značilno nenadno pogosto in pekoče odvajanje majhnih količin seča (dizurija), ki je moten in neprijetnega vonja, včasih tudi krvav. Navzoče so bolečine v predelu sečnega mehurja (1, 5).

Klinični znaki akutnega pielonefritisa so slabo počutje, zvišana telesna temperatura, mrzlica, spontane tope ledvene bolečine, ki so lahko količne. Dizurične težave niso vedno prisotne. Pri hujši obliki bolniki tudi bruhamo in imajo drisko.

Za akutni uretritis je značilen pekoč občutek v sečnici med mikcijo, izcedek iz sečnice pri moškem in nožnični izcedek pri ženski.

Moški z akutnim prostatitisom je običajno utrujen, ima zvišano telesno temperaturo, mrzlico, bolečine v mišicah in presredku, moten seč, dizurične težave, tanjši curek seča. Prostata je zelo boleča (1).

Najpogostejši kronični bakterijski okužbi sečil sta kronični pielonefritis, za katerega so značilne morfološke spremembe ledvičnega parenhima ter kronični prostatitis, katerega simptomatika je manj izrazita, kot pri akutnem prostatitisu; poteka lahko celo asimptomatsko (1).

2.2 EPIDEMIOLOGIJA BAKTERIJSKIH OKUŽB SEČIL

Okužbe sečil sodijo med najpogostejše bakterijske okužbe. Podatki za Evropo kažejo, da je približno 15 % protimikrobnih zdravil na primarnem nivoju zdravstvene oskrbe predpisanih za zdravljenje okužb sečil (6). Pogostnost okužb sečil se značilno razlikuje pri moških in ženskah različne starosti. Glavni vzrok je razlika v anatomiji sečil. Pri ženskah je sečnica bistveno krajša kot pri moških in je bližje anusu in nožnici, zato je možnost ascendentne okužbe večja (lažji vdor bakterij, ki izvirajo iz črevesa, sečnice ter zunanega spolovila). 40 – 50 % žensk doživi v življenju vsaj eno okužbo sečil; najpogosteje zbolevalo mlajše ženske (7). Zdravstveno statistični podatki za Slovenijo iz leta 2009 kažejo, da je bilo vnetje sečnega mehurja najpogostejši vzrok za obisk v zunaj bolnišničnem zdravstvenem varstvu na primarni ravni pri ženskah (9). Pri starostnikih predstavljajo okužbe sečil 25 % vseh okužb in narastejo tudi pri moških, zaradi hipertrofije prostate (7). Podobno sliko kažejo tudi podatki zdravstvene statistike za okužbe sečil v Sloveniji v letu 2009. V odrasli populaciji je bilo v starostnem razredu 20 – 29 let na primarni ravni zaradi cistitisa obravnavanih 50 žensk/1000 prebivalcev ter 5 moških/1000 prebivalcev. V starostni skupini nad 65 let se delež obravnavanih moških poveča za štirikrat, delež žensk pa ostane enak (9).

3 SEČNI KAMNI

Sečni kamni nastanejo zaradi povečane koncentracije določenih topljencev, predvsem kalcija, oksalata in urata v seču. Ko koncentracija topljenca v seču preseže prag supersaturacije, se začno tvoriti v ledvičnih tubulih kristali, ki agregirajo v večje skupke. Gre za pogosto stanje, saj ocenjujejo, da ima 3-5 odstotkov ljudi vsaj enkrat v življenju klinično epizodo sečnih kamnov (1). Sečni kamni lahko predstavljajo oviro za odtekanje urina in so zato pomemben dejavnik tveganja za nastanek zapletenih okužb sečil, ki jih običajno povzročajo bolj odporne bakterije npr. vrste *Proteus* in *Pseudomonas* (6). Dejavniki tveganja za nastanek sečnih kamnov so poleg premajhnega vnosa tekočin tudi visoke vrednosti topljencev v seču (hiperkalciurija, hiperoksalurija, hiperurikozurija), nizke vrednosti citrata (hipocitraturija - citrat je glavni inhibitor nastajanja sečnih kamnov), velik vnos beljakovin ter okužbe sečil z bakterijami z ureazo. Določene vrste bakterij kot so *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia* in *Morganella* namreč izločajo encim ureazo, ki razgradi sečnino v amonijak, ta pa je toksičen za ledvične celice in alkalizira seč ter pripomore k nastanku ledvičnih kamnov (1,6).

Simptomi napada se običajno pojavijo, ko kamen potuje iz ledvičnega meha v sečevod. Napad ledvičnih kamnov spremlja huda bolečina, ki je po naravi količna, zato jo imenujemo tudi ledvična kolika. Intenziteta bolečine se stopnjuje in pojenja v valovih in je vezana na premike kamna v sečevodu. V večini primerov je navzoča hematurija. Urologi uporabljajo za odstranitev večjih sečnih kamnov, ki se ne izločijo sami, več tehnik, največkrat zunajtelesno ultrazvočno drobljenje (1).

4 FARMAKOTERAPIJA OKUŽB SEČIL

4.1 SMERNICE ZDRAVLJENJA NEZAPLETENIH OKUŽB SEČIL

Akutni nezapleteni cistitis pri ženskah se običajno zdravi izkustveno (10). Potreben je le pregled urina, urinokultura pa le pri sumu na akutni pielonefritis (kvantitativna urinokultura po Sanfordu). V zadnjih letih je bilo ugotovljeno, da je 3 - dnevno zdravljenje akutne nezapletene okužbe spodnjih sečil pri mlajših ženskah, ki niso noseče, enako

učinkovito kot 7- dnevno ali celo daljše zdravljenje (11, 10). Nezapletene okužbe zgornjih sečil (npr. akutni nezapleteni pielonefritis) pogosto zdravimo z enakimi protimikrobnimi zdravili kot okužbe spodnjih sečil, vendar pa z višjimi odmerki in daljši čas. Zdravili nitrofurantoin in norfloksacin nista primerna za zdravljenje okužb zgornjih sečil, prvi zaradi nizkih plazemskih koncentracij, drugi pa zaradi slabega kopičenja v ledvičnem parenhimu (1).

Preglednica 1 prikazuje smernice za zdravljenje nezapletenih okužb sečil pri odraslih (akutni nezapleteni cistitis in akutni nezapleteni pielonefritis – blaga in zmerna oblika), povzetih po priporočilih Evropskega urološkega združenja 2014 (6). Preglednica vsebuje le protimikrobna zdravila, ki so trenutno dostopna na slovenskem tržišču.

Odmerki protimikrobnih zdravil so v praksi pogosto previsoki, zdravljenje pa predolgo, kar povzroča razvoj odpornosti bakterij na najpogosteje predpisana zdravila (6, 10). Pakiranje zdravila s trimetoprim/sulfametoksazolom (20 tablet), ki se pri nas najpogosteje uporablja za zdravljenje nezapletenega cistitisa pri ženskah, ni skladno z novjšimi smernicami (3 - dnevno zdravljenje), kar zagotovo tudi vpliva na čas trajanja zdravljenja. Podatek ni pomemben z vidika plačila, saj zdravilo s trimetoprim/sulfametoksazolom ni drago, pač pa je to problematično z vidika razvoja bakterijske odpornosti (12).

Preglednica 1: Smernice za zdravljenje nezapletenih okužb sečil pri odraslih povzete po priporočilih Evropskega urološkega združenja 2014 (6).

Table 1: Guidelines for the treatment of uncomplicated urinary tract infections in adults taken from EAU Guidelines 2014 (6)

Protimikrobna terapija akutnega nezapletenega cistitisa		
Protimikrobno zdravilo	Odmerjanje	Trajanje zdravljenja
nitrofurantoin*	100 mg/12h	5-7 dni
ciprofloksacin	250 mg/12h	3 dni
levofloksacin	250 mg/24h	3 dni
norfloksacin	400 mg/12h	3 dni
trimetoprim/sulfametoksazol**	160/800 mg/12h	3 dni



Protimikrobna terapija akutnega nezapletenega pielonefritisa (blaga in zmerna oblika)		
Protimikrobno zdravilo	Odmerjanje	Trajanje zdravljenja
ciprofloksacin	500-750 mg/12h	7-10 dni
levofloksacin	250-500 mg/24h	7-10 dni
levofloksacin	750 mg/24h	5 dni
trimetoprim/sulfametoksazol***	160/800 mg/12h	14 dni
amokicilin s klavulansko k.***	625 mg/12h	14 dni

* zdravilo izbire

** lokalna odpornost E. coli < 20%

*** ob znani občutljivosti patogena

4.1.1 PROTIMIKROBNA PROFILAKSA PRI PONAVLJAJOČIH SE NEZAPLETENIH OKUŽBAH, POSTKOITALNA PROFILAKSA

Neuspešno zdravljenje okužbe sečil vodi v rekurencio okužb, kar pomeni, da se simptomi vnetja ponovijo po nekaj dneh ali tednih. Ponavljajoče se nezapletene okužbe se najpogosteje pojavljajo med mladimi sicer zdravimi ženskami. Ugotovili so, da se okužba sečil ponovi pri več kot 25 % mlajših žensk (6, 13). Profilaktično protimikrobno zdravljenje uvedemo pri ženskah z več kot tremi okužbami letno, kadar z nefarmakološkimi ter drugimi preventivnimi ukrepi okužb ne uspemo obvladati (razlaga preventivnih ukrepov v poglavju 7). Protimikrobna profilaksa je lahko kontinuirana ali pa postkoitalna. Izbira protimikrobnega zdravila je odvisna od povzročitelja preteklih okužb ter morebitne prisotnosti alergij (6). Preventivno se lahko uporablja ena od naslednjih shem: trimetoprim/sulfametoksazol 40/200 mg enkrat dnevno, trimetoprim/sulfametoksazol 40/200 mg 3x tedensko, nitrofurantoin 50 mg ali 100 mg enkrat dnevno, cefaleksin 250 mg enkrat dnevno, norfloksacin 200 mg enkrat dnevno ali ciprofloksacin 125 mg enkrat dnevno (6).

Možna je tudi postkoitalna protimikrobna profilaksa. Gre za enkratne odmerke po spolnem odnosu: trimetoprim/sulfametoksazol 40/200 mg ali 80/400 mg, nitrofurantoin 50 ali 100 mg, norfloksacin 200 mg, ciprofloksacin 125 mg ali cefaleksin 250 mg (6).

4.2 NAJPOGOSTEJE UPORABLJENA ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE NEZAPLETENIH OKUŽB SEČIL IN SVETOVANJE OB IZDAJI V LEKARNI

Za učinkovitost zdravljenja okužb spodnjih sečil so predvsem pomembne koncentracije protimikrobne učinkovine v urinu. Plazemske koncentracije so pomembne pri zdravljenju okužb zgornjih sečil npr. pri pielonefritisu ter pri zapletenih okužbah (14).

Temelj zdravljenja bakterijskih okužb sečil so trimetoprim/sulfametoksazol ter fluorokinoloni (ciprofloksacin, levofloksacin, norfloksacin). Novejši fluorokinoloni (sparfloksacin, trovafloksacin, moksifloksacin) se s sečem ne izločajo v zadostnih koncentracijah, zato se ne priporočajo za zdravljenje okužb zgornjih sečil ali zapletenih okužb (1).

Prednost trimetoprim/sulfametoksazola in fluorokinolonov je tudi minimalen učinek na nožnično floro, ki ščiti pred razrastom uropatogenih sevov, kar pa ne velja za betalaktamske antibiotike. Pri okužbah zgornjih sečil se lahko uporabljajo tudi cefalosporini 2. in 3. generacije, predvsem v primeru odpornosti bakterij na trimetoprim/sulfametoksazol in fluorokinolone(1).

Najstarejši kemoterapevtik nitrofurantoin ponovno pridobiva pomembno vlogo pri zdravljenju nezapletenih okužb sečil. Zaradi nizkih plazemskih koncentracij je primeren le za zdravljenje okužb spodnjih sečil. Najnovejše smernice Evropskega urološkega združenja nitrofurantoin predlagajo kot zdravilo izbire za zdravljenje nezapletenega cistitisa (6). Trimetoprim/sulfametoksazol je predlagan kot zdravilo izbire le na področjih, kjer je odpornost E. coli znana in manjša od 20 %. Uporaba nitrofurantoina za izkustveno zdravljenje nezapletenega cistitisa ima prednosti z vidika javnega zdravja zaradi manjšega vpliva na odpornost bakterij. Nitrofurantoin namreč ne povzroča navzkrižne odpornosti z ostalimi protimikrobnimi zdravili ter je v visokem odstotku učinkovit tudi proti odpornim sevom E. coli (15). Pri starostnikih se pri daljši uporabi nitrofurantoina poveča verjetnost neželenih učinkov (zlasti na pljuča) (16).

Osnovne lastnosti najpogosteje uporabljenih protimikrobnih zdravil za zdravljenje okužb sečil so predstavljene v preglednici 2 (16 – 21).

Preglednica 2: Najpogosteje predpisana protimikrobna zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb sečil, osnovne značilnosti in svetovanje pri uporabi (14, 16 – 21).

Table 2: Most commonly prescribed antimicrobial agents for treatment of urogenital bacterial infections, basic features and counseling in use (14, 16 – 21).

protimikrobno zdravilo	pomembne lastnosti	neželeni učinki	potencialne interakcije	svetovanje
trimetoprim/ sulfametoksazol	<ul style="list-style-type: none"> Hrana ne vpliva na absorpcijo zdravila. Obe učinkovini dobro prehajata v tkiva in tkivne tekočine (tam trimetoprim doseže večinoma višje koncentracije kot v serumu, še zlasti visoke so v seču). Potrebna je prilagoditev odmerjanja pri oslabljeni ledvični funkciji. Pri bolnikih s cistično fibrozo je plazemski očistek večji (višji odmerki, skrajšan interval). Zaradi široke uporabe problem bakterijske rezistence. Pri starejših bolnikih je lahko prisotno večje tveganje za pojav hudih neželenih učinkov (pri daljši uporabi smiselno spremljanje krvne slike). Za ublažitev in zmanjšanje pogostosti pojavljanja nekaterih sprememb v krvi lahko bolnikom med zdravljenjem dodajamo folno k. 	slabost, bruhanje, diareja, glavobol, kožni izpuščaji, motnje krvne slike, preobčutljiv. reakcije na svetlobo	<ul style="list-style-type: none"> Povečan učinek sulfonam. antidiabetikov, povečan antikoag. učinek varfarina, hiperkaliemija ob sočasni uporabi ACE -inhibitorjev, zmanjšano izločanje digoksina pri starejših bolnikih, zmanjšano izločanje metotreksata (več neželenih uč. na kostni mozeg), povečana možnost trombocitopenije ob sočasni uporabi s tiazidnimi diuretiki, antikonvulzivi. 	<ul style="list-style-type: none"> Zdravilo jemljite z večjo količino tekočine (preprečimo možnost nastanka ledvičnih kamnov). Med zdravljenjem se izogibajte pitju alkoholnih pijač. Izogibajte se prekomernemu izpostavljanju sončni svetlobi.
nitrofurantoin	<ul style="list-style-type: none"> Zaradi nizkih plazemskih konc. in hitrega izločanja v urin je zdravilo indicirano le pri nezapletenih okužbah sp. sečil ter pri profilaksi. Kontraindicirana uporaba pri hudi ledvični odpovedi. Pri starejših povečana verjetnost neželenih učinkov, zlasti na pljuča, ob dolgotrajni uporabi (intersticijska pneumonia). Manj problematičen z vidika bakterijske odpornosti (ne povzroča navzkrižne odpornosti). Lažno pozitiven test na prisotnost glukoze v seču. Bolj učinkovit v kislem seču, pri pH vrednostih nad 8 izgubi protimikrobne lastnosti. Hrana poveča biološko uporabnost nitrofurantoina ter podaljša čas delovanja. 	slabost, bruhanje, neješčnost (pogoste), redkeje nevrološki neželeni učinki ter preobč. reakcije; neželene reakcije na pljuča so redke a lahko resne	<ul style="list-style-type: none"> V splošnem malo. Antagonistično delovanje ob sočasni uporabi s kinoloni (↓učinek obeh). Učinkovitost nitrofurantoina je zmanjšana pri sočasni uporabi zdravil, ki alkalizirajo urin (npr. acetazolamid). Pri sočasni uporabi kontraceptivov se preventivno svetuje dodatna metoda kontracepcije (ni klinične potrditve). 	<ul style="list-style-type: none"> Zdravilo vzemite s hrano ali mlekom (zmanjšanje neželenih učinkov na prebavila, ↑BU). Možen je pojav rjavo obarvanega urina.

protimikrobno zdravilo	pomembne lastnosti	neželeni učinki	potencialne interakcije	svetovanje
KINOLONI ciprofloksacin	<ul style="list-style-type: none"> Sistemsko delovanje (pretežno na Gram neg. bakterije), širok spekter indikacij. Dober prehod v tkiva, predvsem ledvica, pljuča, prostato, koncentriranje v makrofagih. Potrebno je prilagajati odmerke pri bolnikih z oslabljenim ledvičnim delovanjem (pri bolnikih z očistkom kreatinina < 30 [ml/min/ 1,73m²] se interval odmerjanja podaljša na 24h). Hrana ne zmanjša absorpcije, jo pa upočasnjuje (absorpcijo ↓ kalcijevi, magnezijevi, železovi in aluminijevi ioni). Ciprofloksacin lahko znižuje prag za konvulzije. Pomanjkanje glukoza – 6 - fosfat dehidrogenaze (poročali o hemolitičnih reakcijah). Omejene indikacije pri otrocih. 	vnetje in ruptura kite (Ahilova tetiva), fotosenzit. reakcije, nevropatije, konvulzije, podaljšanje QT intervala, motnje GIT-driska, slabost, kolitis!	<ul style="list-style-type: none"> Ciprofloksacin zavira encimski sistem CYP1A2 (↑ konc. teofilina, klozapina, olanzapina, ropirinol, tizanidina, duloksetina) - monitoriranje. Kontraindicirana sočasna uporaba s tizanidinom (7-kratno povečanje cmax tizanidina). Zavrto ledvično tubulno izločanje metotreksata (ne sočasno s ciprofloksacinom). Previdno pri sočasni uporabi z zdravili, ki podaljšujejo QT interval. ↓absorp. ciprofloksacina ob sočasni uporabi zdravil z večvalentnimi kationi. 	<ul style="list-style-type: none"> Zdravila ne smete jemati hkrati z mlečnimi izdelki (npr. mleko, jogurt) ali pijačami, obogatenimi z minerali (sadni sokovi). Odsvetujemo daljše izpostavljanje neposredni sončni svetlobi ali UV sevanju. Uživajte dovolj tekočine (kristalurija). Svetujemo časovni razmik pri sočasnem uživanju antacidov in drugih mineralov.
	<ul style="list-style-type: none"> Slabo se kopiči v ledvičnem parenhimu, uporaba omejena samo na spodnja sečila. Uporaba pri otrocih kontraindicirana. 	slabost, driska, glavobol, omotica	enako kot pri ciprofloksacinu	enako kot pri ciprofloksacinu
	<ul style="list-style-type: none"> Razširjen spekter protimikrobnega delovanja tudi proti Gram + bakterijam ter atipičnim patogenom. Prilagoditev odmerjanja pri ↓ ledvični funkciji. Kontraindiciran pri bolnikih z epilepsijo, otrocih. 	večja pojavnost nespečnosti, glavobola kot pri ciprofloksacinu.	Levofloksacin ni zaviralec CYP1A2 ! (ni vpliva na teofilin) ostalo enako kot pri ciprofloksacinu	enako kot pri ciprofloksacinu

*opisane le posebnosti norfloksacina in levofloksacina, ostalo enako kot velja splošno za kinolone

Okrajšave: k – kislina; GIT – gastrointestinalni trakt; BU – biološka uporabnost

ALI STE VEDELI?

- Daleč najpogostejši povzročitelj nezapletene bakterijske okužbe sečil je E. coli (v približno 80 odstotkih).
- 3 - dnevno zdravljenje akutne nezapletene okužbe spodnjih sečil pri mlajših ženskah, ki niso noseče, je enako učinkovito kot 7- dnevno ali celo daljše zdravljenje.
- Podatki Slovenske komisije za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila iz leta 2012 kažejo, da je E. coli v 73 % občutljiva na zdravljenje s trimetoprim /sulfametoksazolom.
- Zdravljenje z vednozelenim gornikom naj ne bi trajalo več kot 2 tedna, saj pri dolgotrajni izpostavljenosti pride do mutagenega in kancerogenega delovanja.

4.3 PROBLEMATIKA ODPORNOSTI BAKTERIJ

Široko predpisovanje protimikrobnih zdravil za zdravljenje okužb sečil posledično vodi v naraščajočo problematiko odpornosti glavnih povzročiteljev okužb. Najbolj izrazito narašča odpornost najpogostejšega izolata pri bakterijskem vnetju sečil *E. coli* na protimikrobno zdravljenje s trimetoprim/sulfametoksazolom. Obstajajo razlike v pojavu odpornosti med regijami. Še posebej zaskrbljujoča je odpornost ESBL – *E. coli* (ekstended spectrum β – lactamase). Gre za seve *E. coli* z razvitimi obrambnimi mehanizmi, ki s pomočjo encimov inaktivirajo protimikrobna zdravila (22). Za izkustveno zdravljenje je pomembno poznavanje odpornosti *E. coli* na izbrano protimikrobno učinkovino. Izkustvena izbira protimikrobnega zdravila je priporočena le, kadar je delež odpornih *E. coli* na izbrano protimikrobno učinkovino v lokalni populaciji znan in ne presega 20% (6). Zaradi široke uporabe v zadnjem času narašča tudi odpornost *E. coli* na širokospektralne protimikrobne učinkovine npr. kinolone in cefalosporine. Vzporedno se lahko razvije tudi navzkrižna odpornost na druga protimikrobna zdravila, kar pa ni značilno za nitrofurantoin (6). Eden od razlogov za naraščanje bakterijske odpornosti je prav zagotovo tudi neustrezno in zlasti predolgo protimikrobno zdravljenje, ki ni skladno s smernicami. Tveganje za razvoj odpornosti bakterij je večje pri ponavljajočih se okužbah, nedavno hospitaliziranih bolnikih in oskrbovanih doma starejših občanov (10).

Podatki Slovenske komisije za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila iz leta 2012 kažejo občutljivost *E. coli* na posamezna protimikrobna zdravila (obravnavali so skupino 14887 izolatov). *E. coli* je bila na trimetoprim/sulfametoksazol občutljiva v 73 % obravnavanih sevov, na ciprofloksacin v 82 % obravnavanih sevov, na cefuroksim v 76 %, na amoksicilin/klavulansko kislino v 82 % ter na nitrofurantoin v 98 % obravnavanih sevov. Bistveno manjša je občutljivost ESBL – *E. coli* na večino široko uporabljenih protimikrobnih zdravil, razen nitrofurantoina, ki je glede na podatke učinkovit na ESBL – *E. coli* v 90 % (22). Zaradi slabe prognoze glede prihoda novih protimikrobnih zdravil (napoveduje se le par novih protimikrobnih zdravil v prihodnjih 5 do 10 letih) je za ohranjanje občutljivosti protimikrobnih zdravil na povzročitelje bistvena racionalna uporaba trenutno dostopnih protimikrobnih zdravil, ki je skladna s smernicami (6). Amoksicilin/klavulanska kislina je pri nas glede na podatke občutljivosti bakterij pri zdravljenju nezapletenih okužb sečil primerljiva s kinoloni in lahko predstavlja dobro alternativo zdravljenja, prednost je tudi v majhni verjetnosti izražanja medsebojnega delovanja z ostalimi zdravili (22).

4.4 ZDRAVLJENJE AKUTNIH STANJ SEČNIH KAMNOV TER PREVENTIVA

Akutno zdravljenje ledvičnih kamnov poteka v večini primerov z nesteroidnimi protivnetnimi in protirevmatičnimi zdravili (NSAR). Včasih je bolečina tako huda, da je potrebno analgetike aplicirati intravensko ter bolnika hospitalizirati (1). Pri bolnikih z ledvičnimi kolikami se priporoča tudi zdravljenje z antagonistami α_1 - receptorjev (npr. tamsulozin), ki povzročajo relaksacijo gladkih mišic v sečevodu in na ta način olajšajo prehod kamna skozi sečila ter izboljšajo pretok urina (1). Priporočeno odmerjanje tamsulozina je 0,4 mg na dan 4 tedne (23).

Za pospeševanje razpadanja ledvičnih kamnov in kamnov v sečnih izvodilih ter njihovo odstranjevanje iz telesa je indicirano zdravilo, ki vsebuje terpeno (npr. borneol). Terpeni, npr. borneol, se presnavljajo in izločajo s sečem predvsem v obliki glukoronidov, ki povečujejo topnost kalcijevih soli. Zdravilo deluje tudi spazmolitično ter blaži količne bolečine (24).

Najpomembnejši preventivni ukrep pri sečnih kamnih je povečan vnos tekočin (vsaj tri litre dnevno). Na ta način se zmanjša koncentracija topljencev v seču. Pri ponavljajočih se epizodah sečnih kamnov je pomembna presnovna ocena, s katero iščemo presnovni vzrok za nastajanje kamnov (1). Preventivno lahko svetujemo tudi tradicionalno zdravilo rastlinskega izvora (kombinacija zeli navadne tavžentrože, korenine luštreka, lista navadnega rožmarina), ki ob povečanem vnosu tekočin zmanjša nastajanje ledvičnega peska (25). Koristno je tudi svetovanje povečanega vnosa sadja in zelenjave ter zmanjšane vnosa živalskih beljakovin (1).

5 OBRAVNAVA OKUŽB SEČIL PRI POSEBNIH POPULACIJSKIH SKUPINAH

5.1 NOSEČNICE

Okužbe sečil v nosečnosti so pogoste. Vzrok za to so fiziološki dejavniki pod vplivom hormonov (razširitev sečevoda in ledvičnih mehov) ter pritisk ploda na sečni mehur (5). Pri 20 – 40 % nosečnic se asimptomatska bakteriurija razvije v pielonefritis (6). V nosečnosti se zato asimptomatsko bakteriurijo aktivno preseja ter zdravi, saj so posledice okužbe sečil lahko hude (npr. prezgodnji porod, hiranje otroka ali celo mrtvorojenost).

Akutni cistitis ter asimptomatsko bakteriurijo v nosečnosti lahko zdravimo z naslednjimi protimikrobnimi sredstvi: nitrofurantoin 100mg/12h (3 - 5 dni), amoksisicilin 500mg/8h (3 - 5 dni – visoka stopnja rezistence), amoksisicilin/klavulanska kislina 500mg/12h (3 - 5 dni), cefaleksin 500mg/8h (3 - 5 dni) (6).

Nitrofurantoin je kontraindiciran ob roku poroda (38 – 42 teden), saj lahko pride do razvoja hemolitične anemije pri novorojenčku (17). Uporaba trimetoprim/sulfametoksazola je odsvetovana predvsem v zadnjem trimesečju nosečnosti, ker lahko povzroči zlatenico ter hemolitično anemijo pri novorojenčku. V prvem trimesečju lahko potencialno pomanjkanje folne kisline pod vplivom zdravljenja poveča tveganje za okvare nevralne cevi (14).

V nosečnosti je še posebej pomembno svetovati nefarmakološke preventivne ukrepe (npr. povečan vnos tekočin, uriniranje po spolnem odnosu), ki zmanjšajo verjetnost pojava okužb sečil. Pazljivost je potrebna pri izboru zdravilnih rastlin, ki se tradicionalno uporabljajo pri okužbah sečil.

5.2 STAROSTNIKI

Starostniki so bolj dovzetni za okužbe sečil zaradi hormonskih in drugih sprememb sečil (1). Asimptomatske bakteriurije, ki je pri starejših lahko posledica slabše higiene, uhajanja seča ter nošenja plenice, ne zdravimo (4). Pri ženskah po menopavzi je pomemben dejavnik tveganja prisotnost atrofičnega vaginitisa. Spremembe v nožnični flori zaradi pomanjkanja estrogena imajo za posledico povečano kolonizacijo *E. coli*. Preventiva ponavljajočih se okužb pri postmenopavzalnih ženskah so zato tudi lokalni estrogeni (6).

Starejši bolniki so pogosto kateterizirani. Z vstavitvijo katetra preko sečnice se bakterije prenesejo v mehur, kjer se razmnožijo. Katetrške okužbe zaradi trajnih urinskih katetrov so med najpogostejšimi okužbami starostnikov v ustanovah in bolnišnicah (5).

Pri starostnikih, še zlasti pri telesno in psihično spremenjenih bolnikih (npr. pri bolniku z demenco), lahko okužba sečil poteka netipično. Bolnik dostikrat ni sposoben opisati svojih težav in ima sočasne simptome s strani dihal in prebavil (5).

Zdravljenje nezapletenih okužb sečil pri starostnikih poteka po enakih priporočilih kot pri ostalih odraslih. Odmerjanje protimikrobnih zdravil mora biti skrbneje prilagojeno morebitni oslABLjeni ledvični funkciji (6).

5.3 OSEBE S SLADKORNO BOLEZNIJO

Sladkorna bolezen je dejavnik tveganja za zapleteno okužbo sečil. Pri osebah s sladkorno boleznijo lahko akutni pielonefritis poteka brez posebnih bolečin zaradi prizadetosti živčevja ob diabetični nevropatiji (1).

Pri osebah s sladkorno boleznijo ženskega spola se asimptomatska bakteriurija pojavlja 4 – krat pogosteje kot pri ženskah, ki nimajo sladkorne bolezni, vendar je ne zdravimo, pač pa le skrbneje spremljamo morebitno simptomatiko (6, 5).

Osebe s sladkorno boleznijo imajo tudi večje tveganje za okužbo s *Candida* spp., še posebno, ko zaradi neurejene glukoze v krvi naraste koncentracija glukoze v seču (1). Pri protimikrobnem zdravljenju oseb s sladkorno boleznijo je zaradi možnega medsebojnega delovanja z zdravili za kronično zdravljenje potrebna večja previdnost. Zdravilo trimetoprim/sulfametoksazol lahko poveča učinek sulfonamidnih antidiabetikov (hipoglikemija) (16). Do povečanega tveganja za pojav hipoglikemije lahko pride tudi pri zdravljenju s kinoloni, še zlasti pri starejši populaciji. Potrebno je skrbno spremljanje koncentracij glukoze v krvi (19).

Novejše zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni tipa II dapagliflozin, ki deluje tako, da zmanjša ledvično reabsorpcijo glukoze in poveča njeno izločanje z urinom (zaviralec natrij-glukoznega koprenašalca 2 (SGLT2)) je lahko povezano s povečanim tveganja za okužbe sečil (neželen učinek) (26).

5.4 OKUŽBE SEČIL PRI OTROCIH

Okužbe sečil so pri otrocih pogost pojav, ki je lahko problematičen zlasti zaradi neznačilnih simptomov. Mlajši kot je otrok, bolj je klinična slika okužbe sečil neznačilna in težje je določiti mesto okužbe (27). Pri majhnih otrocih z nepojasnjeno povišano temperaturo nad 38°C je potrebno pomisliti tudi na okužbo sečil, ter pregledati urin (28). Neznačilni simptomi pri dojenčkih z okužbo sečil so: povišana telesna temperatura, zaostajanje v telesnem razvoju, prebavne težave, krči, hipotenzija, bledica (27). V prvem letu starosti je incidenca okužb sečil večja pri dečkih, po prvem letu pa pogosteje obolevajo deklice (incidenca 3 %) v primerjavi z dečki (1,1 %) (6). Glavni razlog je kratka sečnica pri deklicah ter posledično lažji vdor bakterij v mehur (27).

Pomemben dejavnik tveganja ponavljajočih se okužb sečil pri otrocih je vezikoureteralni refluks (VUR), ki pome-

ni anatomsko in funkcionalno motnjo pri kateri tok urina zahaja iz mehurja nazaj v sečevod (29). Odtekanje urina je pri bolnikih z VUR moteno. Na ta način je bakterijam olajšana pot proti ledvicam (27). Pri povečanem tveganju za pielonefritis zaradi VUR se v večini primerov priporoča protimikrobna profilaksa z nizkimi odmerki nitrofurantoina, trimetoprima, cefaleksina ali cefaklora. Tipičen odmerek je ena četrtina terapevtskega odmerka protimikrobne zdravila, ki ga običajno dajemo v obliki sirupa zvečer (6). Priporočeno profilaktično zdravljenje z nitrofurantoin sirupom pri otrocih je 1 mg/kg/dan enkrat dnevno pred spanjem (30).

Kratkotrajno zdravljenja okužb sečil s protimikrobnimi zdravili pri otrocih ni primerno. Zdravljenje naj traja 5 - 7 dni oziroma glede na resnost okužbe tudi dlje. Zdravila prve linije za zdravljenje okužb sečil pri otrocih so trimetoprim, cefalosporini (tretja generacija) ter amoksisicilin/klavulanska kislina (6). Pomembno je tudi podporno zdravljenje otrok z okužbo sečil, to pomeni primerno nadomeščanje tekočin, antipiretiki ter počitek (27).

6 SAMOZDRAVLJENJE OKUŽB SEČIL IN SEČNIH KAMNOV

Enostavne okužbe sečil z neizrazito simptomatiko, ki traja krajši čas (npr. do 3 dni) pogosto ne potrebujejo protimikrobnega zdravljenja. V teh primerih lahko svetujemo samozdravljenje. Zelo pomembno je, da ugotovimo ali so pri bolniku prisotni dejavniki tveganja, ki lahko vodijo v zapletene okužbe oziroma stanja, ki niso primerna za samozdravljenje (npr. nosečnice, otroci, osebe s sladkorno boleznijo, ponavljajoča se vnetja, sečni kamni). Bolnika napotimo k osebnemu zdravniku pri pojavu hematurije, ko bolnik opisuje motnje uriniranja ali akutno retenco urina, kadar po 2 dneh samozdravljenja ni izboljšanja ter ob prisotnosti močnih bolečin, slabosti in bruhanja ter povišane telesne temperature (31).

Za samozdravljenje nezapletenih okužb sečil pogosto uporabljamo zdravilne rastline. Gre za širok nabor zdravilnih rastlin, ki delujejo po različnih mehanizmih. Nekatere, kot je vednozeleni gornik, imajo protibakterijsko delovanje, druge delujejo diuretično in pri okužbah pomagajo le zaradi povečanega izpiranja sečnih poti (zlata rozga, luštek, kopriva, preslica, peteršilj). Le peščica zdravilnih rastlin, ki jih tradicionalno uporabljamo kot diuretike, ima

delovanje dokazano s kliničnimi raziskavami (npr. zlata rozga). Zdravilne rastline z diuretičnim delovanjem spodbujajo izločanje urina in na ta način izpirajo sečne poti, zato jih lahko uporabljamo tudi pri bolnikih s povečanim tveganjem za nastanek sečnih kamnov, za preprečevanje ponavljajočih se kamnov v sečnih izvodilih ter za pospešitev izločanja kamnov v primeru, ko je možna njihova spontana izločitev (32).

Obetavne klinične raziskave o protimikrobnem delovanju ima vednozeleni gornik, ki se uporablja za zdravljenje okužb nezapletenega vnetja spodnjih sečil, kadar zdravljenje s protimikrobnimi zdravili ni potrebno. Zdravljenje naj ne bi trajalo več kot 2 tedna, saj pri dolgotrajni izpostavljenosti pride do mutagenega in kancerogenega delovanja. Vednozelenega gornika zaradi omenjenih lastnosti ne smejo uporabljati nosečnice, doječe matere in otroci (33).

Pri nosečnicah se lahko uporablja čaj, ki vsebuje zel zlate rozge, lahko tudi v kombinaciji z navadnim regratom, korenino navadnega gladeža in listi poprove mete. Uporaba je omejena na dve do tri skodelice dnevno (34).

Novost na slovenskem tržišču je tradicionalno zdravilo rastlinskega izvora, ki vsebuje kombinacijo uprašenih rastlinskih drog zeli navadne tavžentrože, korenine luštreka ter lista navadnega rožmarina. Namenjeno je podpornemu zdravljenju in dopolnjevanju specifičnih ukrepov pri blagih težavah zaradi vnetja sečil ter izpiranju sečil ob sočasno povečanem vnosu tekočin z namenom preprečitve nalaganje ledvičnega peska. Zdravilo se lahko uporablja tudi kot podporno zdravljenje ob protimikrobni terapiji (25).

7 PREVENTIVA TER NEFARMAKOLOŠKI UKREPI PRI OKUŽBAH SEČIL IN SEČNIH KAMNIH

Temelj preventive vnetij sečil ter pojava sečnih kamnov je povečan vnos tekočine. Zelo pomembna je tudi intimna higiena ter drugi nefarmakološki ukrepi npr. uriniranje po spolnem odnosu, redno in popolno odvajanje urina, izogibanje agresivnim čistilnim sredstvom za nego intimnih predelov. Na tržišču je paleta različnih pripravkov, ki se jim pripisuje vlogo pri preprečevanju ponavljajočih se okužb spodnjih sečil. Preventivno se v zadnjem času široko uporablja ameriška brusnica. Njena dobra lastnost

je netoksičnost, lahko jo uporabljajo tudi nosečnice. Podatkov o učinkovitosti zdravljenja okužb sečil s sokom ameriške brusnice je zelo malo. Opravljene študije kažejo koristne učinke ameriške brusnice pri preprečevanju okužb sečil le pri spolno aktivnih mladih ženskah s ponavljajočimi se okužbami, za ostale skupine učinkovitost še ni dokazana (33). Preventivno vlogo pri okužbah sečil v ženski populaciji imajo tudi probiotiki. Študije s spodbudnimi rezultati so bile opravljene pri vaginalni uporabi sevov *Lactobacillus* (*L. rhamnosus* GR - 1 ter *L. Reuteri* RC -14) (6). Posamezne novejšje študije nakazujejo tudi potencialno koristno vlogo D - manoze pri preprečevanju ponavljajočih se nezapletenih okužb pri ženskah (35).

8 SKLEP - VLOGA LEKARNIŠKEGA FARMACEVTA

Lekarniški farmacevt ima pomembno vlogo na različnih ravneh obravnave bolnika z okužbo sečil. Ena od pomembnejših nalog je pravilna ocena resnosti bolnikovega zdravstvenega stanja ter zaznavanje morebitnih dejavnikov tveganja na podlagi katere se lekarniški farmacevt odloči ali bo bolniku svetoval samozdravljenje ali pa ga bo napotil v obravnavo k osebnemu zdravniku. Poleg svetovanja glede uporabe zdravil in ostalih izdelkov za samozdravljenje je pri okužbah sečil zelo pomembno tudi svetovanje o nefarmakoloških ukrepih ter preventivi.

Osnovna naloga lekarniškega farmacevta je svetovanje glede pravilne in varne uporabe zdravil predpisanih na recept. Protimikrobna zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje okužb sečil, izkazujejo precejšnje število potencialnih možnosti medsebojnega delovanja z ostalimi zdravili za kronično zdravljenje ter zlasti kinoloni tudi dokaj visoko incidenco neželenih učinkov. Neželeni učinki se pogosteje izražajo v starejši populaciji. Pomembno je, da v množici potencialnih interakcij prepoznamo klinično pomembne ter jih na primeren način predstavimo zdravniku ter bolniku. Pri oceni pomembnosti medsebojnega delovanja med zdravili upoštevamo trajanje protimikrobnega zdravljenja, odmerjanje zdravila, starost bolnika ter druge pridružene dejavnike tveganja. Protimikrobna zdravila za zdravljenje okužb sečil bolniki v lekarni pogosto dvignejo ločeno od ostalih zdravil, zato je zelo pomembno preveriti tudi celotno kronično terapijo, ki jo bolnik prejema.

Z vidika javnega zdravja je pomembno tudi sodelovanje lekarniškega farmacevta pri obvladovanju pojava bakterijske odpornosti na najpogosteje uporabljena protimi-

krobna zdravila za zdravljenje okužb sečil. Potrebno je upoštevati smernice zdravljenja, še zlasti trajanje zdravljenja za posamezne vrste okužb. Predolgo zdravljenje s protimikrobnimi zdravili, ki ni skladno s smernicami, lahko pripomore k razvoju bakterijske odpornosti. Uspešnost protimikrobnega zdravljenja okužb sečil lahko povečamo s sočasnim svetovanjem preventivnih ukrepov ter izdelkov s sinergističnim delovanjem.

9 LITERATURA

1. Košnik M. et al. *Interna medicina*. 4.izdaja. Založba Litera picta d.o.o.: Slovensko medicinsko društvo, Ljubljana, 2011: 1071 - 1084.
2. *National Kidney and Urologic Diseases Information Clearinghouse (NKUDIC). Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome*. <http://kidney.niddk.nih.gov/> Dostopano: 1.6.2014
3. H. Berry S, Elliott M, Suttrop M, M. Bogart L, A. Stoto M, Eggers P, Nyberg L, and J.Clemens Q. *Prevalence of Symptoms of Bladder Pain Syndrome / Interstitial Cystitis Among Adult Females in the United States*. *J Urol*. 2011; 186(2): 540-544
4. Kmetec A. *Infekcije urogenitalnega trakta*. *Farm Vest* 2011; 62: 72 - 76.
5. Lindič J. *Okužbe sečil*. *Krka Med Farm* 2003; 24 Suppl 1: 11-62.
6. M. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen T. E, H.M. Cek H M, Pickard RS, Tenke P, Wagenlehner F, Wullt B. *Guidelines on Urological Infections*. *European Association of Urology* 2014. *Online Guidelines*. <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/> Dostopano: 1.6.2014
7. Foxman B. *Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity and economic cost*. *DisMon* 2003; 49: 53 - 70.
8. *Spletna stran drugs.com*. <http://www.drugs.com/health-guide/urinary-tract-infection-in-women.html/>. Dostop: 4.6.2014
9. *Nacionalni inštitut za javno zdravje*. *Podatki zdravstvene statistike o okužbah sečil in rodil v Sloveniji v letu 2009*. www.ivz.si Dostopano: 1.6.2014
10. Taskovska M, Klemenc-Ketiš Z, Kersnik J. *Upoštevanje smernic za zdravljenje nezapletene okužbe spodnjih sečil v dežurni ambulanti osnovnega zdravstva*. *ZdravVar* 2013; 52:1-8.
11. Katchman EA, Milo G, Paul M, Cristiaens T, Baerhim A, Leibovici. *Three.day vs longer duration of antibiotic treatment for cystitis in women: systematic review and meta-analysis*. *Am J Med*. 2005; 118:1196-207.
12. *Centralna baza zdravil*. <http://www.cbz.si/> Dostopano: 6.6.2014
13. Car J, Marinko T. *Zdravljenje nezapletene okužbe sečnega mehurja pri ženskah v družinski medicini*. *Zdrav Vest* 2003; 72:79-83
14. Kerec Kos M. *Zdravljenje bakterijskih okužb urogenitalnega trakta*. *FarmVest* 2011; 62: 81 - 86.
15. Hooton TM. *The current management strategies for community-acquired urinary tract infection*. *Infect Dis North Am*. 2003; 17:303-32.
16. *Navodilo za uporabo zdravila Macrobid*. http://www.zdravila.net/nujna/Navodilo%20za%20uporabo_MacroBID.pdf Dostopano: 6.6.2014
17. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila Primotren*. <http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/62FADF2F5C08BB71C12579C2003F584B/>



- [\\$File/s-013839.pdf](#) Dostopano: 6.6.2014
18. Martindale: The Complete Drug Reference. Nitrofurantoin. http://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/martindale_f/1351495 Dostopano: 8.6.2014
19. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ciprobay. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/6151BEF7B09CA95AC12579C2003F5062/\\$File/s-013549.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/6151BEF7B09CA95AC12579C2003F5062/$File/s-013549.pdf) Dostopano: 6.6.2014
20. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Nolycin. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/DF9FC3BB8B83C99DC12579C2003F55A6/\\$File/s-009546.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/DF9FC3BB8B83C99DC12579C2003F55A6/$File/s-009546.pdf) Dostopano: 6.6.2014
21. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Tavanic. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search?SearchView&Query=\(%5BTXIMELAS1%5D=_tavanic*\)&SearchOrder=4&SearchMax=301](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search?SearchView&Query=(%5BTXIMELAS1%5D=_tavanic*)&SearchOrder=4&SearchMax=301) Dostopano: 6.6.2014
22. Štrumbelj I et al. Pregled občutljivosti za antibiotike – Slovenija 2012. Ljubljana: Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ); 2013. 1. izdaja. Dosegljivo na: <http://www.imi.si/strokovna-zdrzenja/Skuopz>. Dostopano: 6.6.2014
23. Martindale. The complete drug reference. Tamsulosin. http://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/martindale_f/1355629#thulist Dostopano: 6.6.2014
24. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Rowatinex. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/F75E7AF06DFE8857C12579C2003F5EBE/\\$File/s-006763.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/F75E7AF06DFE8857C12579C2003F5EBE/$File/s-006763.pdf) Dostop: 6.6.2014
25. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Canephron. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/3AB5F831E291BD57C1257C620004CE79/\\$File/s-0560.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/3AB5F831E291BD57C1257C620004CE79/$File/s-0560.pdf). Dostopano: 6.6.2014
26. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Forxiga. http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002322/WC500136026.pdf Dostopano: 8.6.2014
27. Kersnik Levart T, Kenda B R. Okužba sečil pri dojenčkih in majhnih otrocih. *Med Razgl* 2005; 44: 299 – 313.
28. NICE. Urinary tract infection in children. NICE clinical guideline 54. guidance.nice.org.uk. Dostopano: 8.6.2014
29. Medscape Reference. Pediatric Vesicoureteral Reflux. <http://emedicine.medscape.com/article/1016439-overview>. Dostopano: 9.6.2014
30. Navodilo za uporabo zdravila Nitrofurantoin peroralna suspezija. http://www.zdravila.net/nujna/Navodilo%20za%20uporabo_Nitrofurantoin.pdf Dostopano: 11.6.2014
31. Pisk N et al. Samozdravljenje – priročnik za bolnike. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo, 2011: 203 - 209.
32. Kreft S, Lunder M. Rastlinski pripravki pri infekcijah urogenitalnega trakta. *FarmVest* 2011; 62: 87 – 95.
33. Kreft S et al. Sodobna fitoterapija. Z dokazi podprta uporaba zdravilnih rastlin. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo, 2013: 397 – 444.
34. Turčin M. Samozdravljenje v nosečnosti in med dojenjem. *FarmVest* 2008; 59: 229 – 236.
35. Kranjčec B, Papeš D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol.* 2014; 32(1):79-84.

ANALIZA AVTOMATSKEGA SISTEMA ZA SPREMLJANJE INTERAKCIJ MED ZDRAVILI

ANALYSIS OF THE AUTOMATED DRUG-DRUG INTERACTION SYSTEM

AVTORJI / AUTHORS:

^{1,2} Sabina Šoštaric, mag. farm.,

² Pieter Cornu, PharmD,

² Alain G Dupont, MD PhD,

² Stephane Steurbaut, PharmD PhD,

¹ prof. dr. Aleš Mrhar, mag. farm.

¹ *Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani,
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana, Slovenija*

² *Department of Clinical Pharmacology and
Pharmacotherapy, Universitair Ziekenhuis Brussel and
Faculty of Medicine and Pharmacy, Vrije Universiteit Brussel,
Campus Jette, Laarbeeklaan 101, 1090 Brussel, Belgium*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

Sabina Šoštaric, mag. farm.

E-mail: sostaric.sabina@gmail.com

POVZETEK

Neustrezno zdravljenje pogosto privede do neželenih dogodkov zdravljenja z zdravili (NDZ), vendar je danes na voljo podpora informacijskih sistemov, s pomočjo katere lahko NDZ v veliki meri preprečimo. Namen študije je bil analizirati rezultate in zmogljivost avtomatskega sistema za spremljanje interakcij med zdravili v bolnišnici Universitair Ziekenhuis Brussel ter identificirati obstoječe težave in pomanjkljivosti pri zdravljenju z zdravili. To smo raziskali s prospektivno (geriatrični oddelek) in retrospektivno študijo (celotna bolnišnica). Med prospektivno študijo smo pri 31 bolnikih identificirali 45 NDZ povezanih z interakcijami (3 NDZ so bili ocenjeni kot nedvomno, 23 kot verjetno, 10 kot možno in 9 kot malo verjetno povezani z interakcijami med zdravili). Simptomi NDZ, ki so se najpogosteje pojavljali, so bili padci (20,4 %) in hipotenzija (18,5 %). Med retrospektivno študijo je bilo s pomočjo modula za odkrivanje interakcij med zdravili generiranih 2890 opozoril in 82,1 % le-teh zdravnikov pri predpisovanju zdravil niso upoštevali. Najbolj pogosto opozorilo (72,1 %) je bilo opozorilo za nevarnost hiperkaliemije. Študija je pokazala, da so NDZ pri starejših pogosti in da je možno njihov pojav zmanjšati s farmacevtskimi intervencijami. Avtomatski sistem za spremljanje interakcij med zdravili je dobro orodje za izboljšanje bolnikove varnosti, vendar lahko povzroči tudi napake, če je stopnja neupoštevanih opozoril previsoka. Na podlagi rezultatov retrospektivne in prospektivne študije je bil sistem prilagojen do te mere, da se opozorila generirajo le v trenutku, ko so klinično relevantna.

KLJUČNE BESEDE:

interakcije med zdravili, starostniki, elektronsko predpisovanje, sistemi za podporo pri kliničnem odločanju

ABSTRACT

Inadequate therapy often leads to adverse drug events (ADEs) which can be prevented by information technology support. The aim of this study was to analyse the results and the performance of the automated interaction check system that is implemented in the computerized physician order entry system in the Universitair Ziekenhuis Brussel hospital in order to identify current problems and shortcomings. This was investigated in a prospective (geriatric ward) and retrospective manner (hospital wide). A total of 45 ADEs were identified in 31 patients during a prospective study (6.7% of ADEs certainly, 51.1% of ADEs likely, 22.2% of ADEs possibly, and 20.0% of ADEs unlikely attributable to drug-drug interactions). Symptoms that most often occurred were falls (20.4%) and hypotension (18.5%). In the retrospective study, 2890 alerts were generated by the drug-drug interaction module and 82.1% of them were overridden by physicians. The most common alert (72.1%) was a warning for the risk of hyperkalemia. The study showed that ADEs occur frequently in the elderly and can be reduced by clinical pharmacists' interventions. An automated alert system can improve patient safety but can also cause alert fatigue if the rate of overridden alerts is too high. On the basis of retrospective and prospective studies the system was fine-tuned in such a way that alerts are generated only when clinically relevant.

KEYWORDS:

drug-drug interactions, geriatrics, computerized physician order entry, clinical decision support systems

1 UVOD

1.1 TEŽAVE POVEZANE Z ZDRAVILI

Naraščajoče število zdravil in njihovih uporabnikov, nepravilno jemanje in povečevanje števila bolnikov s kroničnimi boleznimi velikokrat vodijo v težave povezane z zdravili. Težave povezane z zdravili (angl. Drug Related Problems) lahko opredelimo kot dogodek ali situacijo, ki vključuje zdravljenje z zdravili in dejansko ali potencialno vpliva na zelene zdravstvene izide (1). Eden izmed pogostih dejavnikov tveganja za težave povezane z zdravili so interakcije med zdravili (2), ki pa jih je mogoče napovedati na podlagi kliničnih študij, poročil o kliničnih primerih in ob upoštevanju farmakoloških principov delovanja zdravil. Interakcije delimo na farmakokinetične in farmakodinamične, oboje pa lahko vodijo do neželenega dogodka zdravljenja z zdravili (NDZ), ki je le ena od težav povezanih z zdravili. NDZ je vsak neugoden zdravstveni dogodek, ki se pojavi med zdravljenjem z zdravili, ampak ni nujno vzročno povezan z zdravilom (3). Znano je, da so ti dogodki neposredno povezani z visokimi stroški zdravljenja in predstavljajo pomemben problem v sistemih zdravstvenega varstva v razvitih državah (4 - 9).

K pojavu NDZ zaradi interakcij so še posebej nagnjeni starostniki zaradi polifarmakoterapije, več sočasnih bolezni ter fizioloških starostnih sprememb, ki vplivajo na farmakokinetiko in farmakodinamiko zdravil (10). Prav zaradi polifarmakoterapije zdravstveni delavci težje prepoznajo potencialne interakcije. Vse interakcije med zdravili pa niso enako pomembne in le del jih lahko vodi v dejanske klinične posledice, zato je potrebna njihova klasifikacija glede na klinično pomembnost. Kot pomoč pri identifikaciji interakcij in oceni njihove nevarnosti za pacienta je na voljo programska oprema, kot sta na primer Lexi-Interact Online™ (11) in Stockley's Drug Interactions (12).

1.2 ELEKTRONSKO PREDPISOVANJE ZDRAVIL IN PREISKAV

Da bi preprečili napake pri zdravljenju z zdravili in izboljšali stroškovno učinkovitost v bolnišnicah, je na voljo tudi podpora informacijskih sistemov, s pomočjo katere lahko neželene dogodke v veliki meri preprečimo. Študija je pokazala, da je uporaba elektronskega predpisovanja v kombinaciji s sistemi za podporo pri kliničnem odločanju zmanjšala napake pri zdravljenju z zdravili do 81 % (13). Elektronsko predpisovanje (angl. Computerized Physi-



cian Order Entry) je računalniško podprt sistem, preko katerega zdravniki predpisujejo zdravila in naročajo laboratorijske teste ter druge preiskave. Sistem zagotavlja, da so vsa naročila čitljiva in popolna (14). Naročila zdravil so preko elektronskega sistema poslana neposredno v bolnišnično lekarno. Uporaba elektronskega predpisovanja lahko pomaga pri zmanjšanju pogostih napak zdravljenja z zdravili (npr. napake zaradi nečitljive pisave) ter prihrani dodatne stroške zaradi preprečljivih NDZ, ki jih povzročijo te napake (13, 14, 15). Implementacija elektronskega predpisovanja pa je zahteven proces zaradi več dejavnikov, kot so visok zagonski kapital, skrbno načrtovanje in usposabljanje končnih uporabnikov (13).

1.3 SISTEMI ZA PODPORO PRI KLINIČNEM ODLOČANJU

Ena izmed informacijskih podpor so sistemi za podporo pri kliničnem odločanju (angl. Clinical Decision Support Systems), ki so vgrajeni v elektronsko predpisovanje zdravil in preiskav. Zagotavljajo svetovanje o odmerkih zdravil, načinu aplikacije, pregled alergij na zdravila, pregled glede podvajanja terapije in drugo (16). Vsebujejo tudi avtomatsko spremljanje interakcij med zdravili. Ta sistem za podporo pri kliničnem odločanju lahko z opozorilom v trenutku predpisovanja pripomore k zmanjšanemu predpisovanju kontraindiciranih zdravil ter k večjemu prepoznavanju interakcij med zdravili (16, 17). Opozorila morajo vključevati imeni zdravilnih učinkovin, ki vstopata v interakcijo, kratek opis interakcije, predlagane ukrepe ter neobvezne povezave do podrobnejših informacij in nasvetov za obravnavo bolnika (16). Poleg tega morajo biti opozorila občutljiva (npr. zagotavljanje informacij o vseh morebitnih pomembnih interakcijah) in specifična (npr. zagotavljanje, da je vsako opozorilo klinično pomembno) (17). Medtem ko so opozorila, ki jih generira ta sistem, lahko zelo koristna, se hkrati pojavijo tudi tista, ki so klinično nepomembna, kar lahko privede do t. i. »alert fatigue«. To je duševno stanje, ki je posledica prevelikega števila opozoril, ki zdravniku jemljejo čas in energijo, kar pa lahko povzroči, da med nepomembnimi opozorili spregleda tudi tista, ki so klinično pomembna in se morebiti nanašajo na življenjsko ogrožajoče situacije (18).

Namen naše raziskave je bil predstaviti sistem za avtomatsko spremljanje interakcij v eni od belgijskih bolnišnic, njegove prednosti in omejitve. To smo izvedli z retrospektivno in prospektivno študijo, katerih rezultat so predlogi za izboljšanje sistema.

2 MATERIALI IN METODE

Študijo smo izvedli v bolnišnici *Universitair Ziekenhuis Brussel* v Belgiji, ki je terciarna bolnišnica s 729 posteljami. Bolnišnica je razvila svoj računalniški sistem, ki je integriran na vseh oddelkih. Ta sistem vsebuje različne module, med drugim tudi elektronske zdravstvene kartoteke, elektronsko predpisovanje zdravil in vanj vgrajene sisteme za podporo pri kliničnem odločanju. Zdravniki predpisujejo zdravila preko elektronskega predpisovanja, elektronski recept pa je avtomatsko natisnjen v lekarni. Zdravila se izdajajo na pacienta, in sicer to delo opravljajo farmacevtski tehniki pod nadzorom bolnišničnih farmacevtov. Poleg dela v bolnišnični lekarni trije farmacevti opravljajo tudi delo kliničnega farmacevta na geriatričnem oddelku, kjer sodelujejo v procesu usklajevanja zdravljenja z zdravili (ang. Medication Reconciliation). Sestavijo zgodovino zdravljenja z zdravili in pregledajo bolnikovo terapijo. Če opazijo neskladja ali druge težave povezane z zdravili, izvedejo farmacevtsko intervencijo.

V elektronsko predpisovanje je vgrajenih več modulov za podporo pri kliničnem odločanju, eden izmed njih je tudi avtomatski sistem za spremljanje interakcij med zdravili. Ta sistem preverja interakcije, ko je predpisano novo zdravilo, in upošteva vsa predpisana zdravila v obdobju zadnjih treh dni. Morebitno opozorilo, ki se pojavi na ekranu v trenutku predpisovanja, lahko zdravnik upošteva ali ne. Sistem se aktivira, če novo predpisano zdravilo vstopa v interakcijo, ki spada v eno izmed dveh klinično najbolj pomembnih skupin interakcij glede na spletno aplikacijo Delphi Care (kontraindicirana kombinacija ali zaradi previdnosti kontraindicirana kombinacija) (19). Raven 1 predstavlja kontraindicirane kombinacije, kjer se sočasna uporaba zdravil strogo odsvetuje, saj so verjetne resne posledice, pri ravni 2 pa je sočasna uporaba odsvetovana, če to res ni nujno potrebno. Delphi Care je belgijska spletna aplikacija, ki se uporablja za prepoznavanje interakcij med zdravili. Omogoča iskanje po zdravilni učinkovini ali po lastniškem imenu zdravila. Monografija o interakciji je besedilna datoteka, ki vključuje zdravilni učinkovini, intervencijski razred, farmakološki učinek, mehanizem interakcije, zahtevane ukrepe, komentarje in literaturo. Interakcije so razdeljene v 6 intervencijskih razredov glede na klinično pomembnost (Preglednica 1). Vsak ponedeljek bolnišnična služba za informacijsko tehnologijo pošlje poročilo o vseh generiranih opozorilih preteklega tedna oddelku za klinično farmakologijo in

farmakoterapijo. Na podlagi opažanj, da je pri predpisu zdravil velik del opozoril neupoštevanih, je bila izvedena retrospektivna in posledično še prospektivna študija.

Preglednica 1: Klasifikacija interakcij v Delphi Care (19)

Table 1: Classification of interactions in Delphi Care (19)

Intervencijski razred	Opis
1	Kombinacija je kontraindicirana – verjetne so resne posledice.
2	Zaradi previdnosti kontraindicirana kombinacija.
3	Potrebno je spremljanje pacienta ali sprememba terapije.
4	Potrebno je spremljanje pacienta ali sprememba terapije le v nekaterih primerih.
5	Spremljanje bolnika kot previdnostni ukrep.
6	Ni potrebno ukrepanje.

2.1 RETROSPEKTIVNA ŠTUDIJA

V retrospektivni študiji smo pregledali poročila o generiranih opozorilih za interakcije med zdravili od 1. 1. 2010 do 30. 6. 2011 ter opozorila kategorizirali glede na tip tveganja, ki ga predstavlja interakcija. Pregledali smo tudi laboratorijske izvide bolnikov, če je bilo to pri določenih vrstah interakcij potrebno. Zbrane podatke smo statistično analizirali s pomočjo programa IBM SPSS Statistics 20.0 in Microsoft Excel 2007.

2.2 PROSPEKTIVNA ŠTUDIJA

V prospektivno študijo so bili vključeni bolniki z geriatričnega oddelka. Klinični farmacevt je sestavil zgodovino zdravljenja z zdravili, opravil pregled terapije ter predlagal odpravo morebitnih neskladnosti s farmacevtsko intervencijo. Po približno 24 urah, v katerih so imeli zdravniki čas odpraviti neskladja, smo opravili pregled terapije z zdravili glede na interakcije med njimi s pomočjo programa Lexi-Interact Online™ (11) ter izdelali poročilo. Poročilo je vsebovalo podatke bolnika (identifikacijska številka, ime in priimek, številka sobe, spol, starost), datum izdelave poročila, seznam zdravil, ki jih prejema v bolnišnici ter opis interakcij. V poročilo smo vključili interakcije tipa C (potrebna je kontrola terapije), D (priporoča se zamenjava/sprememba terapije) in X (izogibanje kombinaciji). Na podlagi poročila so klinični farmacevti izvedli ponovno farmacevtsko intervencijo v zvezi z interakcijami, če

so le-te ocenili kot klinično pomembne. Poročali pa so tudi o interakcijah, ki so se morebiti klinično izrazile še preden je bila izvedena prva intervencija. NDZ, ki so se lahko pojavili v času hospitalizacije ali že pred tem, smo identificirali s pregledom elektronskih zdravstvenih kartotek (laboratorijski izvidi ter izvidi drugih preiskav, zapisi medicinskih sester in zdravnikov, anamneza idr.), s pogovorom z zdravnikom in bolnikom ter kliničnimi farmacevti. Povezavo med NDZ in interakcijami med zdravili je ocenil klinični farmakolog, ki v študijo ni bil vključen. Dobil je kratek pregled kliničnih primerov in dostop do dodatnih informacij (vsi podatki o bolniku v elektronski zdravstveni kartoteki). Bili smo na voljo za morebitna vprašanja v celotnem ocenjevalnem obdobju. Povezava je bila lahko ocenjena kot nedvomna, verjetna, možna, malo verjetna, pogojna ali neocenljiva (20).

Nedvomno povezan NDZ z interakcijami med zdravili predstavlja klinični dogodek, ki vključuje odstopanja od normalnih laboratorijskih vrednosti in se pojavi v verjetnem sorazmerju s časom aplikacije zdravila in ni razločljiv s spremljajočimi boleznimi ali uporabo drugih zdravilnih učinkovin ter ostalih ksenobiotikov. Odziv na prenehanje jemanja zdravila mora biti klinično verjeten ter, če je potrebno, dokazan s ponovno uvedbo zdravila. Če je povezava ocenjena kot verjetna, so zahteve enake, ni pa potreben dokaz s ponovno uvedbo zdravila. Za to oceno povezave je malo verjetno, da je posledica spremljajočih bolezni ali uporabe drugih zdravilnih učinkovin ter ostalih ksenobiotikov. Če je povezava ocenjena kot možna, je klinični dogodek lahko razločljiv tudi s spremljajočimi boleznimi ali uporabo drugih zdravilnih učinkovin ter ostalih ksenobiotikov (npr. polutanti, nedovoljena mamila, toksini). V tem primeru prav tako nimamo popolnih informacij, kdaj je bolnik prenehal jemati zdravilo. Malo verjetno povezan NDZ z interakcijami je opisan kot dogodek, ki sicer vključuje odstopanja od normalnih laboratorijskih vrednosti in je v časovnem razmerju z aplikacijo zdravila, vendar kaže na malo verjetno vzročno razmerje in je verjetno razločljiv z uporabo drugih zdravil ter ostalih ksenobiotikov ali z osnovno boleznijo. Klinični dogodek, pri katerem je potrebnih več podatkov bistvenega pomena za pravilno ocenitev, je ocenjen kot pogojno povezan z interakcijami med zdravili. Za neocenljivo povezavo pa velja poročilo o NDZ, ki ga ni mogoče oceniti, ker ni dovolj podatkov ali pa so informacije protislovne in jih ni mogoče dopolniti ali preveriti.

3 REZULTATI IN RAZPRAVA

3.1 RETROSPEKTIVNA ŠTUDIJA

Med retrospektivno študijo je bilo generiranih 2890 opozoril za interakcije med zdravili in 82,1 % jih ni bilo upoštevanih (Preglednica 2).

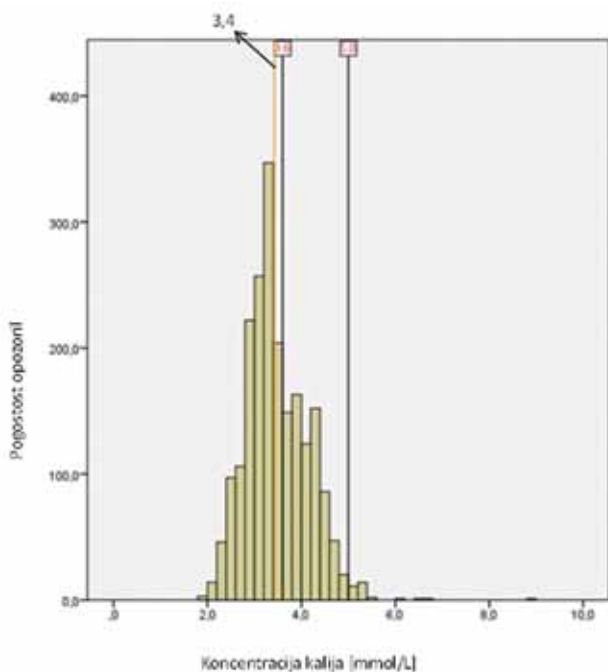
Preglednica 2: Opozorila, ki jih je generiral sistem za podporo pri kliničnem odločanju

Table 2: Alerts generated by clinical decision support system

Intervencijski razred	Potencialna interakcija med zdravili	Število opozoril	Delež neupoštevanih opozoril [%]
1 kontraindicirana kombinacija	nevarnost hiperkalemije	2084	85,7
	tveganje za miopatijo in odpoved ledvic	200	74,5
	tveganje za krvavitev	147	85,7
	nedonošenčki in dojenčki: poškodbe pljuč in ledvic	18	100,0
	povečan učinek rifabutina	17	52,9
	zmanjšana učinkovitost azolov	7	85,7
	povečan učinek pimozida (življenjsko ogrožujoče aritmije)	3	100,0
	zmanjšan učinek beta-simpatomimetikov	3	33,3
	v izjemnih primerih motnje obtočil in infarkt	2	100,0
	antagonistični učinek na rezistenco bronhijev	1	100,0
2 zaradi previdnosti kontraindicirana kombinacija	zmanjšana učinkovitost klopidogrela za zaščito srca in ožilja	329	64,7
	močnejši stranski učinki karbamazepina / lahko pride do zmanjšane učinkovitosti azolov	29	93,1
	razvoj serotoninškega sindroma	13	69,2
	povečan ali zmanjšan učinek bupropiona	8	100,0
	možna je zmanjšana ali povečana učinkovitost vorikonazola	8	50,0
	povečan učinek tizanidina	6	50,0
	zmanjšan učinek opioidnih agonistov	6	66,7
	povečan učinek rosuvastatina	4	25,0
	povečan učinek lerkandipina (hipotenzija)	2	100,0
	možna zastrupitev z amantadinom	2	50,0
povečana nefro-, oto- in nevrotoksičnost	1	100,0	
Skupno število opozoril		2890	82,1

Slika 1: Pogostost opozoril glede na serumsko koncentracijo kalija (leva navpična črta predstavlja aritmetično srednjo vrednost koncentracije kalija 3,4 mmol/L s standardno deviacijo 0,66 mmol/L, n = 2068)

Figure 1: Frequency of alerts according to potassium concentration (left vertical line presents the arithmetic mean of potassium concentration 3.4 mmol/L with standard deviation 0.66 mmol/L, n = 2068)



3.1.1 Nevarnost hiperkaliemije

Opozorilo za nevarnost hiperkaliemije se pojavi ob predpisu kombinacije kalijevega klorida in diuretika, ki varčuje s kalijem, neodvisen od laboratorijskih izvidov. To opozorilo se je pojavilo najpogosteje, in sicer predstavlja 72,1 % vseh opozoril. Generirano je bilo za 646 bolnikov. Za druge vrste interakcij, npr. zmanjšana učinkovitost klopido-grela za zaščito srca in ožilja, je bilo težko oceniti možne posledice neupoštevanih opozoril. Zato smo analizirali le podatke o opozorilih za nevarnost hiperkaliemije, saj je bilo v tem primeru nedvoumno, kateri laboratorijskih parameter (serumsko koncentracijo kalija) moramo preveriti.

62,7 % opozoril je bilo generiranih za bolnike, ko je bila njihova serumsko koncentracija kalija pod spodnjo mejo 3,6 mmol/L, 36,1 %, ko je bila koncentracija znotraj predpisanih meja in 1,2 %, ko je bila koncentracija nad zgornjo mejo 5,0 mmol/L (Slika 1). V povprečju je

bila serumsko koncentracija 3,4 mmol/L, kar je pod predpisano spodnjo mejo referenčnega območja. Pri analizi podatkov smo upoštevali 2068 opozoril od 2084, saj za vsa opozorila ni bilo na voljo spremljajočih laboratorijskih izvidov ali pa so bila le-ta na voljo izpred več kot 4 dni pred samim opozorilom.

Rezultati retrospektivne študije so pokazali visoko stopnjo neupoštevanih opozoril, kar je izpostavilo vprašanje, zakaj zdravniki opozoril ne upoštevajo in kako izboljšati obstoječi sistem za avtomatsko spremljanje interakcij med zdravili. V 62,7 % opozoril je bila serumsko koncentracija kalija pod spodnjo mejo referenčnega območja, kar kaže na to, da je bila kombinacija kalijevega klorida in s kalijem varčujočega diuretika kljub opozorilu predpisana tako, da ni prišlo do hiperkaliemije. Vendar pa je težko oceniti, ali je na zdravnikovo odločitev vplival laboratorijski izvid bolnika, saj ni znano, ali je zdravnik videl laboratorijski izvid, preden je sprejel odločitev o predpisu kombinacije zdravil in ali je bil izvid v trenutku opozorila na voljo. Glede na visoko stopnjo neupoštevanih opozoril in hkratne prenizke serumsko koncentracije kalija lahko sklepamo, da je glavna pomanjkljivost v tridnevnem časovnem obdobju za katerega sistem preveri predpisana zdravila. V trenutku predpisa novega zdravila, ki vstopa v interakcijo z enim izmed predpisanih zdravil v preteklih 3 dneh, se na ekranu pojavi opozorilo. V tem obdobju pa lahko bolnik že preneha jemati eno izmed kontraindiciranih zdravil, vendar sistem tega ne upošteva. Zato je potrebna prilagoditev avtomatskega sistema za spremljanje interakcij, saj se je tridnevno obdobje v primeru tveganja za hiperkaliemijo izkazalo kot predolgo. Prav tako bi bil sistem bolj zanesljiv, če bi preverjal dejansko aplikacijo zdravil in ne zgolj predpisanih zdravil. Rezultati kažejo, da bi bilo sistem treba prilagoditi za primere, ko je bolnikova koncentracija kalija pod spodnjo mejo referenčnega območja, saj ni smiselno, da se v tem primeru pojavi opozorilo o nevarnosti za hiperkaliemijo. Tako bi zmanjšali število neupoštevanih opozoril in hkrati povečali njihovo specifičnost.

Opazili smo še en pogost pojav. Sistem je generalno več opozoril za istega bolnika na isti dan za isto kombinacijo zdravil. Možno je, da je več kot en zdravnik poskusil predpisati kombinacijo zdravil na isti dan, opozorilo pa se pojavi ob vsakem poskusu, ne glede na to, kakšna je bila končna odločitev predpisovalca. Druga možnost pa je, da je predpisovalec med dvema opozoriloma pregledal bolnikovo diagnozo in laboratorijske izvide ter glede na to sprejel končno odločitev. Potrebna bi bila dodatna raziskava teh vrst opozoril, da bi na podlagi ugotovitev izboljšali avtomatski sistem.

3.2 PROSPEKTIVNA ŠTUDIJA

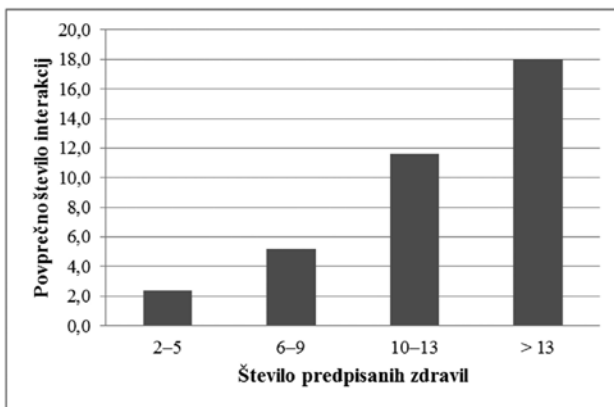
V prospektivno študijo je bilo vključenih 50 bolnikov. Mediana starosti obravnavanih bolnikov je bila 84,5 let, od tega je bilo 68,0 % bolnikov ženskega spola. V povprečju so bolniki prejeli 8 zdravil. Najbolj pogosto predpisana zdravila so bila iz skupine C po ATC klasifikaciji – pripravki za zdravljenje bolezni srca in ožilja (27,2 %), sledila so zdravila iz skupine N – pripravki, ki delujejo na živčevje (22,0 %) in A – pripravki za zdravljenje bolezni prebavil in presnove (20,2 %). Pri pregledu terapij smo med zdravili ugotovili 257 potencialnih interakcij tipa C, 47 interakcij tipa D in 2 interakciji tipa X. Število potencialnih interakcij med zdravili je naraščalo s številom predpisanih zdravil, in sicer od 2,4 za 2–5 predpisanih zdravil do 18 potencialnih interakcij za 13 ali več predpisanih zdravil (Grafikon 1).

Klinični farmacevti so izvedli 14 intervencij za preprečitev potencialnih NDZ, povezanih z interakcijami med zdravili na podlagi naših poročil (7 od 9 je bilo sprejetih; za 5 intervencij, ki so vsebovale nasvet o spremljanju bolnika, nismo mogli preveriti upoštevanja intervencije).

Med študijo smo identificirali 45 NDZ, povezanih z interakcijami (Preglednica 3), 13 od teh se je zgodilo že pred sprejemom v bolnišnico in so bili zabeleženi v sprejemni dokumentaciji.

Grafikon 1: Povprečno število potencialnih interakcij v odvisnosti od števila predpisanih zdravil

Graph 1: Average number of potential drug-drug interactions with respect to the number of drugs prescribed



Preglednica 3: Ocena povezave med NDZ in interakcijami med zdravili (17)

Table 3: Causality assessment of suspected adverse drug events (17)

Ocena povezave med NDZ in interakcijami med zdravili	Število NDZ
Nedvomno	3
Verjetno	23
Možno	10
Malo verjetno	9
Pogojno	0
Neocenljivo	0

Zdravilne učinkovine, ki so najpogosteje vstopale v interakcije, spadajo v skupino ACE inhibitorjev, sledijo jim diuretiki, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in benzodiazepini. Simptomi NDZ, ki so se najpogosteje pojavljali, so bili padci in hipotenzija, pogosti pa so bili tudi bradikardija, omotica, zmedenost, agresivnost, izguba zavesti in poslabšanje ledvične funkcije.

Ocena povezave NDZ z interakcijami med zdravili je bila včasih problematična, saj je bilo težko oceniti, ali je bil dogodek povezan s simptomi bolezni ali kombinacijo apliciranih zdravil (npr. degenerativna možganska obolenja pri starejših bolnikih ali kombinacija različnih antipsihotikov). Da bi povečali zanesljivost študije, smo vse primere NDZ ovrednotili s kliničnimi farmacevti, ki so sodelovali v študiji, in s še dvema farmacevtoma (profesor in doktorski študent) z oddelka za klinično farmakologijo in farmakoterapijo.

Stopnja sprejetosti farmacevtskih intervencij je bila 77,8-odstotna, kar kaže na dovednost zdravnikov za farmacevtove predloge. Možno pa je, da je med izvajanjem intervencij prišlo do pojavnosti pristranskosti, saj se je ob farmacevtovem predlogu o spremembi zdravljenja zmanjšalo potencialno število interakcij in posledično se je znižala pojavnost NDZ. Da bi se temu izognili, bi lahko bolnike na geriatričnem oddelku razdelili v kontrolno in intervencijsko skupino ter intervencije v zvezi z interakcijami med zdravili izvajali zgolj v drugi skupini. V kontrolni skupini bi potencialne interakcije med zdravili zgolj identificirali in nič intervenirali ter spremljali morebiten pojav NDZ. Ker to ne bi bilo etično, tega nismo storili.

Identificirani NDZ v prospektivni študiji so bili v večini povezani s hipotenzijo ali s prekomernimi zaviralnimi učinki na centralni živčni sistem. V nasprotju s tem pa so se opozorila, ki smo jih analizirali v retrospektivni študiji, nanašala predvsem na nevarnost hiperkaliemije. Le 0,9 % generiranih opozoril se je nanašalo na NDZ, ki so se tekom prospektivne študije najpogosteje klinično izrazili. To nakazuje, da avtomatski sistem za spremljanje interakcij ni zasnovan tako učinkovito, kot bi si želeli, saj ne opozarja na interakcije, ki so se v kliničnem okolju izkazale za relevantne. Vzrok temu je lahko, da so določene kombinacije zdravil uvrščene v skupino z nižjo oceno tveganja in avtomatski sistem zato ne generira opozorila. Če pacient prejema več takih kombinacij zdravil hkrati, ki predstavljajo nevarnost za isti NDZ, je tveganje zanj večje.

Preden ukrepamo ob ugotovljenih potencialnih interakcijah (ne glede na to, ali so bile ugotovljene z avtomatskim sistemom ali ročno s programsko opremo za identificiranje interakcij) je treba podrobno pregledati še dodatne informacije o bolnikovem zdravstvenem stanju ter njegovo zgodovino zdravljenja z zdravili. Pri zdravljenju z zdravili vedno tehtamo med koristjo in tveganjem. V primeru polimorbidnega bolnika, ki prejema nad 10 zdravil, je treba pretehtati, ali z izbranim ukrepom (npr. prekinitvev jemanja zdravila, ki vstopa v interakcijo C, D ali X) zmanjšamo tveganje za NDZ, ki je posledica interakcije ter ali s tem zmanjšamo tudi korist, saj bolnik ne bo prejel enega izmed zdravil. Končna odločitev je odvisna od splošnega fizičnega in psihičnega stanja bolnika ter njegovih bolezni. Včasih lahko možnost interakcije zmanjšamo že s preprostimi ukrepi, kot so časovna ločitev odmerkov ali njihova prilagoditev ter skrbno spremljanje bolnika.

Avtomatski sistem za spremljanje interakcij med zdravili je lahko učinkovito orodje za varnejše predpisovanje zdravil, vendar le, če je pravilno zasnovan. To je pokazala raziskava, katere namen je bil primerjati spremljanje interakcij med zdravili s sistemom za podporo pri kliničnem odločanju in z intervencijo kliničnega farmacevta (21). Rezultat raziskave je pokazal, da je bil uspešnejši klinični farmacevt zaradi nizke specifičnosti opozoril sistema in generiranja opozoril le za kombinacije zdravil, ki so uvrščene v prvi in drugi intervencijski razred. Zavedati pa se moramo, da je implementacija elektronskega predpisovanja zahteven proces, vendar v veliki meri izboljša varnost pri zdravljenju z zdravili in stroškovno učinkovitost zdravljenja.

3.3 IMPLEMENTACIJA REZULTATOV RETROSPEKTIVNE IN PROSPEKTIVNE ŠTUDIJE

Sistem za podporo pri kliničnem odločanju v bolnišnici *Universitair Ziekenhuis Brussel* je bil na podlagi rezultatov retrospektivne in prospektivne študije prilagojen. Posodobljena verzija je že vpeljana in preizkušena na dveh oddelkih, sledi pa še njena implementacija na preostale bolnišnične oddelke.

Interakcije med zdravili so bile klasificirane v tri nove ravni, saj se je izkazalo, da trenutna klasifikacija glede na Delphi Care ne zadošča za učinkovito preprečevanje NDZ. Tako so povečali občutljivost opozoril. Raven 1 zdaj predstavljajo interakcije, pri katerih se generirajo najpomembnejša prekinjajoča opozorila. Predpisovalec mora v primeru neupoštevanja tega opozorila vnesti svoje uporabniško ime, geslo in razlog, zakaj je kljub interakciji zdravilo predpisal. Na podlagi interakcij, ki so klasificirane na raven 2, se pojavijo aktivna opozorila v obliki pojavnih oken, vendar pa predpisovalcu ni potrebno podati razloga za neupoštevanje. Interakcije z ravni 3 pa generirajo pasivna opozorila, ki se običajno ne prikažejo na ekranu in mora predpisovalec za ogled interakcije klikniti na posebno ikono. Zaradi neskladja med laboratorijskimi rezultati in pogostostjo opozoril za nevarnost hiperkaliemije so nekatere interakcije povezali z laboratorijskimi izvidi in/ali s karakteristikami bolnika, da bi povečali specifičnost opozoril. Resnost opozorila, ki se pojavi ob predpisu kombinacije 2 zdravil, je odvisna od dobljenih laboratorijskih izvidov. Na podlagi ugotovitve, da je tridnevno obdobje, za katerega sistem preveri predpisana zdravila, neustrezno, so za vsako interakcijo individualno prilagodili ta časovni interval.

4 ZAKLJUČKI

Retrospektivna študija je pokazala, da bi bilo smiselno sistem za podporo pri kliničnem odločanju ustrezno prilagoditi ter povezati z različnimi laboratorijskimi vrednostmi glede na tip interakcije, saj se le tako lahko izognemo velikemu številu neupoštevnih opozoril in posledično NDZ. NDZ, ki so posledica interakcij med zdravili, so pogost pojav pri starejših zaradi velikega števila zdravil in več sočasnih bolezni, kar smo dokazali s prospektivno študijo. Izkazalo se je, da je farmacevtska intervencija učinkovit ukrep pri preprečevanju ali

reševanju že nastalih NDZ, za katere sumimo, da so posledica interakcij med zdravili.

5 LITERATURA

1. PCNE. PCNE Working group on drug-related problems. <http://www.pcne.org/sig/drp/drug-related-problems.php>. Dostopano: marec 2013.
2. Premuš Marušič A., Mrhar A. Interakcije med zdravili pri bolnikih na kirurškem oddelku splošne bolnišnice Murska Sobota. *Zdrav Var* 2010; 49: 189–201.
3. Delamothe T. Reporting adverse drug reactions. *British Medical Journal* 1992; 304: 465.
4. Bates DW et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. *JAMA* 1995; 274: 29–34.
5. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200–1205.
6. Zhan C, Miller MR. Excess length of stay, charges, and mortality attributable to medical injuries during hospitalization. *JAMA* 2003; 290: 1868–1874.
7. Bates DW et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA* 1997; 277: 307–311.
8. Wiffen P, Gill M, Edwards J, Moore A. Adverse drug reactions in hospital patients. A systematic review of the prospective and retrospective studies. *Bandolier extra*. June 2002; 101–104.
9. Hoonhout LHF, De Bruijne MC, Wagner C, Zegers M et al. Direct medical costs of adverse events in Dutch hospitals. *BMC Health Service Research* 2009; 9: 27.
10. Vovk T. Fiziološke posebnosti starostnikov in njihov vpliv na terapijo. *Farm vestn* 2010; 61: 221–226.
11. Lexi-Interact™ Online. <http://www.uptodate.com/crsql/interact/frameset.jsp>. Dostopano: julij 2012.
12. Stockley's Drug Interactions. <https://www.medicinescomplete.com/mc/stockley>. Dostopano: julij 2012.
13. Kaushal R, Shojania KG, Bates DW. Effects of computerized physician order entry and clinical decision support systems on medication safety. A systematic review. *Arch Intern Med* 2003;163:1409-1416.
14. Wolfstadt JI, Gurwitz JH, Field TS, Lee M et al. The effect of computerized physician order entry with clinical decision support on the rates of adverse drug events: a systematic review. *J Gen Intern Med* 2008;23(4):451-458.
15. Menachemi N, Brooks RG. Reviewing the benefits and costs of electronic health records and associated patient safety technologies. *J Med Syst* 2006;30:159-168.
16. Kuperman GJ, Bobb A, Payne TH, Avery AJ et al. Medication-related clinical decision support in computerized provider order entry system: a review. *J Am Med Inform Assoc* 2007; 14(1): 29–40.
17. Glassman PA, Simon B, Belperio P, Lanto A. Improving recognition of drug interactions. Benefits and barriers to using automated drug alerts. *Medical care* 2002; 40(12): 1161–1171.
18. Van der Sijs H, Aarts J, Vulto A, Berg M. Overriding of drug safety alerts in computerized physician order entry. *J Am Med Inform Assoc* 2006;13:138-147.
19. Delphi Care. <http://www.delphicare.be/aspnet/InteractieAnalyse.aspx>. Dostopano: avgust 2012.
20. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000; 356: 1255–1259.
21. Cornu P, Steurbaut S, Šoštaric S, Mrhar A, Dupont GA. Performance of a clinical decision support system and of clinical pharmacists in preventing drug-drug interactions on a geriatric ward. *Int J Clin Pharm* 2014; 36: 519-525.

KLINIČNI PRIMER BOLNIKA Z AKUTNO LEDVIČNO ODPOVEDJO PO JEMANJU NESTE- ROIDNIH PROTIV- NETNIH ZDRAVIL V KOMBINACIJI Z DIURETIKOM IN ZAVIRALCEM ANGI- OTENZINSKE KON- VERTAZE

AVTOR / AUTHOR:

Matej Dobravc Verbič, mag. farm., spec.

Univerzitetni klinični center Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: matej.dobravcverbic@kclj.si

IZOBRAŽEVALNI POMEN

Akutna ledvična odpoved (ALO) je zunaj bolnišnic redek, vendar resen – v številnih primerih smrten zaplet. Znaki so pogosto nespecifični, zato jo bolniki težje prepoznajo, na pojav bolezni pa lahko vplivajo različni vzroki, tako pridružene bolezni kot tudi številna zdravila. V lekarni je za ustrezno svetovanje pomembno prepoznati bolnike z višjim tveganjem za ALO, med katere sodijo tudi tisti, ki prejemajo določene pogosto uporabljene kombinacije zdravil. Predstavljen je klinični primer bolnika z akutno ledvično odpovedjo po jemanju nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) v kombinaciji z diuretikom in zaviralcem angiotenzinske konvertaze (ACE-inhibitorjem). Zaplet bi bilo v lekarni mogoče preprečiti že pred izdajo NSAID brez recepta, ključno v navedenem primeru pa je bilo tudi poznavanje simptomov ob ALO in takojšnja napotitev k zdravniku.

OPIS PACIENTA OZ. PROBLEMA

OBRAVNAVA BOLNIKA V LEKARNI

70-letni bolnik je zaradi slabega počutja prišel v zunanjo lekarno in tožil za sledečimi simptomi: zatekanje gležnjev, zmanjšano izločanje urina, slabost, izguba apetita, splošna oslabelost. Zanimalo ga je, ali bi lahko bila vzrok za slabo počutje zdravila. Povedal je, da jemlje več zdravil na recept, za pritisk, sladkor in srce. Pred tednom dni je v lekarni na lastno odločitev kupil tablete proti bolečinam v križu, o čemer se predhodno ni posvetoval z zdravnikom. Imena se ni spominjal (posumili smo, da gre najverjetneje za zdravilo iz skupine nesteroidnih protivnetnih zdravil). Deloval je nekoliko zmeden. Bolnik je bil takoj napoten k zdravniku ob sumu na akutno ledvično okvaro.

OBRAVNAVA BOLNIKA V BOLNIŠNICI

Dan kasneje je bil preko Internistične prve pomoči sprejet v bolnišnico. Ob sprejemu je imel urejen krvni pritisk in srčno frekvenco, povišane so bile serumske vrednosti kreatinina (225 $\mu\text{mol/L}$; referenčne vrednosti 44-97 $\mu\text{mol/L}$), sečnine (32,1 mmol/L ; referenčne vrednosti 2,8-7,5 mmol/L), kalija (5,8 mmol/L ; referenčne vrednosti 3,8-5,5 mmol/L) in glukoze (11,8 mmol/L ; referenčne vrednosti 3,6-6,1 mmol/L), znižane so bile vrednosti natrija (125 mmol/L ; referenčne vrednosti 135-145 mmol/L) (9). Po podatkih iz anamneze je pred sprejemom v bolnišnico



prejemal naslednja zdravila:

- ramipril 2,5 mg tablete (1 tableta zjutraj) in indapamid 1,5 mg tablete (1 tableta zjutraj) za zdravljenje arterijske hipertenzije
- atorvastatin 40 mg tablete (1 tableta zvečer) za zdravljenje hiperlipidemije
- metformin 850 mg tablete (1 tableta 2x dnevno) in gliklazid 60 mg tablete (1 tableta zjutraj) za zdravljenje sladkorne bolezni tipa II
- naproksen 275 mg tablete zaradi bolečin v križu (brez recepta, po potrebi)

V bolnišnici so bolnika hidrirali z infuzijsko raztopino 0,9% NaCl, uvedli so intravensko infuzijo insulina in glukoze, furosemid (40 mg 2x dnevno) in amlodipin (10 mg 1x dnevno). Ukinjena sta bila naproksen in indapamid, začasno so bili ukinjeni tudi ramipril, metformin in gliklazid. Bolnik je bil po 14 dneh odpuščen iz bolnišnice. Ob odpustu so bili predpisani ramipril, atorvastatin, metformin in gliklazid v enakih odmerkih kot pred sprejemom v bolnišnico ter amlodipin v enakem odmerku kot v bolnišnici.

DISKUSIJA

DEFINICIJA AKUTNE LEDVIČNE ODPOVEDI

Akutna ledvična odpoved (ALO) je diagnosticirana, kadar se izločevalna funkcija ledvic hitro, v roku nekaj ur do nekaj dni, pomembno poslabša. Največkrat posledično pride do akumulacije vode in metabolitov (1). Serumske koncentracije sečnine se povečujejo za 3,3-6,6 mmol/L/dan, serumske koncentracije kreatinina pa za 44-88 μmol/L/dan (2). Količina izločenega seča je pogosto zmanjšana (2). Gre za resno stanje, stopnja smrtnosti pri ALO je odvisna od vzroka in sočasne odpovedi drugih organov (1).

DEJAVNIKI TVEGANJA IN VZROKI ZA ALO

Dejavniki tveganja in neposredni vzroki za ALO so številni, v grobem pa jih lahko razdelimo na 3 skupine:

- **prerenalne** (funkcijske): stanja, ki vplivajo na ledvično hemodinamiko in zmanjšujejo perfuzijo ledvic
- **renalne** (intrinzične): stanja, ki vplivajo na dotok krvi (kisika in hranil) v ledvica ali na filtracijsko kapaciteto ledvic
- **post-renalne**: stanja, ki povzročajo obstrukcijo zbiralnega sistema in izvodil (1, 2).

Preglednica 1 prikazuje najpogostejše dejavnike tveganja in vzroke ALO.

ALI STE VEDELI?

Zdravljenje z NSAID (ali acetilsalicilno kislino, tudi v antiagregacijskem odmerku) sočasno s kombinacijo diuretika in ACE-inhibitorja (t.i. »Triple Whammy«) lahko predstavlja nevarnost za akutno ledvično odpoved, zlasti pri bolnikih s pridruženimi dejavniki tveganja.

Pri bolniku so bili prisotni dejavniki tveganja za ALO – sladkorna bolezen, arterijska hipertenzija, visoka starost in jemanje določenih zdravil – antihipertenzivi, diuretiki ter ob zadnjem obisku lekarne tudi NSAID.

KLINIČNI ZNAKI IN SIMPTOMI ALO

Klinični znaki in simptomi ALO so pogosto nespecifični. Bolnik lahko ima znake hip- ali hipervolemije, odvisno od osnovnega vzroka, poteka bolezni in predhodnega zdravljenja (1). Za hipovolemijo so značilni posturalna hipotenzija, tahikardija, zmanjšana elastičnost kože, suhost sluznic in hladne okončine, oligurija (zmanjšano izločanje urina – 200-400 mL v 24 urah). Povišane so vrednosti serumskih koncentracij kreatinina, sečnine, kalija in vodikovih ionov (acidoza) (1). V akutnih stanjih serumski kreatinin sicer ni zanesljiv za oceno ledvične funkcije, okvara je namreč lahko resnejša kot bi sklepali iz same vrednosti kreatinina (1). Pri bolnikih z ohranjenim normalnim vnosom tekočin lahko pride do znakov hipervolemije, kot so edemi in zatekanje gležnjev, oteženo dihanje, pljučni poki in pridobitev telesne teže (1). Ob povišanem nivoju sečnine se lahko pojavijo znaki uremije – slabost, bruhanje, neješčnost, utrujenost, pomanjkanje sape, srbečica, slab spanec, pomanjkanje koncentracije, poslabšane stopnje zavesti in nemirne noge (zlasti ponoči). Možne so gastrointestinalne krvavitve, ki so poleg sepse najpogostejši vzrok smrti bolnikov z ALO.

Bolnik je imel ob obisku v lekarni številne simptome ALO, od nespecifičnih – slabost, izguba apetita, splošna oslabelost, zmedenost (najverjetneje posledice uremije), do specifičnih, kot sta zatekanje gležnjev in oligurija. Povišane vrednosti serumskega kreatinina, sečnine in kalija ter znižane vrednosti natrija, ki so se pokazale ob sprejemu v bolnišnico, so značilne za ALO.

NESTEROIDNA PROTIVNETNA ZDRAVILA IN ALO

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) so pogosto spregledani vzrok ALO (8). To velja tudi za acetilsalicil-

Preglednica 1: Pogostejši dejavniki tveganja in vzroki akutne ledvične odpovedi (1, 2, 3)

PRE-RENALNI	RENALNI	POST-RENALNI
hipovolemija: krvavitev, opekline, driska, bruhanje, čezmerno potenje, prekomerno ledvično izločanje tekočin (npr. nepravilna raba diuretikov, osmotska diureza ob sladkorni bolezni), izgube v tretji prostor (pankreatitis, hipoalbuminemija)	huda ishemija (veliki operativni posegi, poškodbe, hude hipovolemije, neobvladljiva sepsa, opekline, hepatorenalni sindrom), zdravila (NSAID, paracetamol, aciklovir, aminoglikozidi, vankomicin, amfotericin, ciklosporin, takrolimus, nekateri citostatiki), rentgenska kontrastna sredstva, rabdomioliza, multipli mielom, hiperurikemija, hiperoksalurija ... lahko povzročijo akutno tubulno nekrozo	obstrukcija votlega sistema sečil: sečni kamni, benigna hipertrofija prostate, karcinom, zdravila (kalcij, aciklovir, metotreksat)
zmanjšan minutni volumen srca: akutni miokardni infarkt, srčno popuščanje, boleznj zaklop, hipotenzija, operacije, pljučna hipertenzija, pljučni embolizmi, aterosklerotična bolezen perifernega žilja	... lahko povzročijo akutno tubulno nekrozo	
sistemska dilatacija: sepsa, anafilaksija, zdravila (antihipertenzivi, anestetiki)	infekcije, avtoimuni glomerulonefritis, sladkorna bolezen, hipertenzija, zdravila (alopurinol, NSAID, penicilini, cefalosporini, sulfonamidi, kinoloni, rifampicin, izoniazid, aminosalicilati, azatioprin, tiazidi, furosemid, fenitoin)	
konstrikcija aferentne arteriole: sepsa, hiperkalcemija, jetrna bolezen, zdravila (noradrenalin, ergotamin)	... lahko povzročijo glomerulonefritis, vaskulitis ali tubulointersticijski nefritis	
dilatacija eferentne arteriole: zdravila (ACE-inhibitorji, AT II antagonisti)	boleznj velikih ledvičnih žil	
starost		

no kislino (ASA) v nizkem (antiagregacijskem) odmerku (8). NSAID manj vplivajo na ledvično funkcijo pri zdravih ljudeh, pomemben pa je vpliv pri stanjih, pri katerih je ledvični krvni obtok odvisen od produkcije vazodilatatornih prostaglandinov – npr. pri cirozi, srčnem popuščanju, obstoječi ledvični bolezni, dehidraciji, izgubi krvi ipd (5, 6, 7). Akutna ledvična bolezen se običajno pojavi po 3-7 dneh, tveganje pa ostane povišano tudi do 45 dni od začetka zdravljenja z NSAID (3, 11). Pojavijo se lahko otekline, arterijska hipertenzija ali kongestivno srčno popuščanje. Značilno je povišanje serumske koncentracije kreatinina, hiponatriemija, hiperkaliemija in blaga proteinurija (11). Obsežnejša farmakoepidemiološka raziskava NSAID je pokazala, da je tveganje za ALO največje ob jemanju acetilsalicilne kisline v visokem odmerku (>400 mg/dan). Večje tveganje za ALO so imeli bolniki, ki so sočasno jemali več NSAID, in tisti, ki so menjavali različne učinkovine (3, 6). Selektivni inhibitorji ciklooksigenaze 2 imajo podobne reno-vaskularne učinke in nefrotoksični potencial kot neselektivni NSAID (3, 7).

ALI STE VEDELI?

Paracetamol je z vidika preprečevanja ledvičnih zapletov pri bolnikih, ki prejemajo ACE-inhibitor in diuretik, za terapijo bolečine primernejši od NSAID. Vendar je tudi paracetamol, še posebej njegova redna raba v višjih odmerkih ali raba ob sočasnem jemanju acetilsalicilne kisline, lahko nefrotoksičen.

»TRIPLE WHAMMY« (TRISTRANSKA GROŽNJA)

Zdravljenju z NSAID (ali ASA v nizkem odmerku) sočasno s kombinacijo diuretika in ACE-inhibitorja pravimo tudi »Triple Whammy« (kar bi lahko prevedli kot »tristranska grožnja«). Omenjena kombinacija je predvsem lahko problematična pri bolnikih s pridruženimi dejavniki tveganja za ALO (Preglednica 1).

Ob prejetanju diuretika katerekoli skupine je prekrvljenost ledvic zmanjšana, zato so za ohranitev primerne ledvične funkcije potrebni kompenzacijski mehanizmi. Pri prvem mehanizmu gre za vazokonstrikcijo eferentne arteriole, ki jo spodbuja angiotenzin II. Ob jemanju ACE inhibitorjev (ali zaviralcev receptorjev za angiotenzin II – AT



II antagonistov) je nastajanje angiotenzina II zmanjšano (8). Drugi kompenzacijski mehanizem predstavlja dilatacija aferentne arteriole, ki jo spodbujajo prostaglandini, s čimer se poveča dotok krvi v glomerule (8). Ob jemanju NSAID je tudi ta mehanizem lahko okvarjen (6). Tako lahko pride do reverzibilne ledvične ishemije, zmanjšanja znotrajglomerulnega pritiska in posledične ALO (7).

ALI STE VEDELI?

Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo ACE-inhibitor in NSAID, je pri bolnikih z dejavniki tveganja za akutno ledvično odpoved kot dodatno zdravljenje arterijske hipertenzije namesto diuretika primernejši predpis kalcijevega antagonista dihidropiridinskega tipa.

UKREPI V LEKARNI

Pri terapiji z ACE-inhibitorjem, diuretikom in NSAID (ali ASA v antiagregacijskem odmerku) je pomembno pomisliti na nevarnost ALO. Pri kliničnem primeru bolnika s pridruženimi dejavniki tveganja je ob pričetku jemanja NSAID po lastni presoji prišlo do ALO. Zaplet bi lahko preprečili z napotitvijo bolnika k zdravniku pred izdajo NSAID (v tem primeru naproksena), za kar bi bila potrebna ustrežna obravnava bolnika ob izdaji brez recepta. V navedenem primeru je bilo ob naslednjem obisku bolnika v lekarni ključno prepoznati simptome ALO in bolnika nemudoma napotiti k zdravniku. V nasprotnem primeru bi se njegovo stanje po vsej verjetnosti hitro poslabševalo, zdravljenje ALO pa bi lahko bilo bistveno manj uspešno, izid bi lahko bil tudi smrten.

Za terapijo bolečine je v primerih sočasnega jemanja ACE-inhibitorja in diuretika ustrežnejši paracetamol, pri hujših bolečinah pa je primernejši tramadol ali kratkotrajno močni opioid (8). Takemu bolniku torej lahko brez recepta izdamo paracetamol, ob neustrezni učinkovitosti pa ga napotimo k zdravniku. Kljub temu velja opozoriti na možen pojav nekroze celic ledvičnih tubulov po jemanju paracetamola (2, 12). Redna raba paracetamola v višjih odmerkih lahko povzroči poslabšanje obstoječe ledvične bolezni (2). Sočasna uporaba paracetamola in ASA je potencialno bolj nefrotoksična, zato je v tem primeru potrebna previdnost (18). Bolniki naj v izogib kronični ledvični bolezni uporabljajo najmanjše odmerke paracetamola, ki še zagotavljajo ustrežno analgezijo, se izogibajo različnim kombiniranim pripravkom in ohranjajo ustrezen vnos tekočin (17).

Kadar je uporaba NSAID neizogibna, so primernejši tisti s krajšo razpolovno dobo, npr. ibuprofen ($t_{1/2}$ 2 uri) ali ketoprofen ($t_{1/2}$ 2 uri) (8, 13, 14). NSAID z dolgo razpolovno dobo, kot sta naproksen ($t_{1/2}$ 12-15 ur) ali meloksikam ($t_{1/2}$ 13-25 ur), niso optimalna izbira (15, 16).

UKREPI V BOLNIŠNICI

Za zdravljenje ALO so bistveni uravnava in nadzor tekočinske bilance in elektrolitskega ravnovesja, po potrebi srčna podpora z inotropi in prehranska podpora ter ukinitvev nefrotoksičnih zdravil (1, 2, 3). V primeru jemanja ACE-inhibitorja se priporoča začasna ukinitvev, zdravilo pa se lahko ponovno uvede, ko je bolnik hemodinamsko stabilen in ustrezno hidriran (3). AT II antagonisti pri takem bolniku niso ustrežna alternativa ACE-inhibitorjem zaradi podobnih mehanizmov in učinkov na ledvica (3).

Če je pri bolniku z arterijsko hipertenzijo, ki prejema terapijo z ACE-inhibitorjem, diuretikom in NSAID, to mogoče (glede na pridružene bolezni), se svetuje zamenjava diuretika za kalcijev antagonist dihidropiridinskega tipa. NSAID namreč lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek diuretikov, ne zmanjšujejo pa antihipertenzivnega učinka kalcijevih antagonistov. Poleg tega dihidropiridinski kalcijevi antagonisti povzročajo dilatacijo aferentne arteriole v ledvicah – učinek, nasproten delovanju NSAID (8, 11). Pri bolnikih, ki sočasno z NSAID prejemajo ACE-inhibitor, AT II-antagonist in/ali diuretik, se priporoča tedenska kontrola vrednosti serumskega kreatinina in kalija vsaj prvih nekaj tednov (8).

V navedenem primeru so bolniku v bolnišnici ukinili naproksen, začasno so bili ukinjeni tudi ramipril, metformin in gliklazid. Namesto indapamida je bil uveden amlodipin. Bolnik je bil ustrezno hidriran, predpisan je bil furosemid (diuretiki Henleyeve zanke so potrebni v primeru hipervolemije ali prisotnih edemov, dokler se ledvična funkcija ne popravi) ter infuzija insulina in glukoze (zdravljenje hiperkalemije – s kotransportom glukoze pride do redistribucije kalija v celice) (10, 19).

LITERATURA

1. Marriott J, Smith S. Acute renal failure. In: Walker R, Whittlesea C. *Clinical pharmacy and therapeutics*, 4th ed., 2008: 250-263.
2. Akutna odpoved ledvic. V: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. *Interna medicina*, 3. izdaja, 2005: 1054-1061.
3. Munar MY, Brophy DF. Acute Kidney Injury. In: Koda-Kimble & Young's *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*, 10th ed. 2013: 743-763.
4. Analgetična nefropatija. V: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. *Interna medicina*, 3. izdaja, 2005: 1019-1021.
5. *The Kidney*. In: Rang HP, Dale MM. *Pharmacology*, 6th ed. 2007:

- Ch. 24, 368-384.
6. Lafrance JP, Miller DR. *Selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute kidney injury.* *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009; 18 (10): 923-931.
 7. Uptodate. <http://www.uptodate.com/contents/nsaids-acute-kidney-injury-acute-renal-failure>. Dostop 15-08-2014.
 8. PL Detail-Dokument, The »Triple Whammy.« *Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter.* April 2013.
 9. Klinični inštitut za klinično kemijo in biokemijo. <http://www.kikkb.si/> Dostop 12-09-2014.
 10. Hiperkaliemija. V: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. *Interna medicina*, 3. izdaja, 2005: 969-970.
 11. Ledvice in nesteroidni antirevmatiki. V: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. *Interna medicina*, 3. izdaja, 2005: 1021-1023.
 12. Harmful effects of drugs. In: Rang HP, Dale MM. *Pharmacology*, 6th ed. 2007. Ch. 53, 751-763.
 13. SPC Brufen 200 mg, 400 mg, 600 mg filmsko obložene tablete (datum zadnje revizije 12.1.2012).
 14. SPC Ketonol 50 mg trde kapsule, 100 mg filmsko obložene tablete (datum zadnje revizije 5.12.2012).
 15. SPC Nalgesin S 275 mg filmsko obložene tablete (datum zadnje revizije 15.1.2014).
 16. SPC Movalis 15 mg tablete (datum zadnje revizije 7.11.2013).
 17. Mason DL, Assimon MM. *Chronic Kidney Disease.* In: Koda-Kimble & Young's *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*, 10th ed. 2013: 764-796.
 18. Analgetična nefropatija. V: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. *Interna medicina*, 3. izdaja, 2005: 1019-1021.
 19. NICE clinical guideline 169: *Acute kidney injury.* Izdano: Avgust 2013, National Institute for Health and Care Excellence.



PREPOZNAVANJE NAPADA LEDVIČNIH KAMNOV IN SVETOVANJE PACIENTU V LEKARNI

AVTOR / AUTHOR:

Helena Pavšar, mag.farm., spec.

JZZ Mariborske lekarnе Maribor

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: helena.pavsar@mb-lekarne.si

IZOBRAŽEVALNI POMEN

V primeru predstavljamo značilne simptome in zdravljenje napada ledvičnih kamnov, pomen presnovne ocene pri obravnavi pacienta z ledvičnimi kamni, nefarmakološke (preventivne) in farmakološke (ciljane) ukrepe za preprečevanje nastajanja ledvičnih kamnov in vlogo lekarniškega farmacevta pri svetovanju pacientu z ledvičnimi kamni v lekarni.

OPIS PACIENTA OZ. PROBLEMA IN UKREPANJE S SVETOVANJEM PACIENTU

- Gospa stara 53 let, redna obiskovalka lekarnе, je imela predpisana naslednja zdravila:
 - tianeptin 12,5 mg 3x1 tabl., 3x90 tabl.
 - domperidon 2-3x1 tabl., 1x30 tabl.
 - zolmitriptan 2,5 mg 1 tabl. ob migreni, 2x6 tabl.
 - omeprazol 20 mg 1x1 tabl., 2x28 tabl.

Po letu dni se je gospe ponovil migrenski napad, sililo jo je na bruhanje, imela je težave z refluksom kisline. Opazala je bolečine v ledvenem predelu, ki so bile spremenljive narave, občasno zelo močne, pogosto pa so povsem izginile. Bolečine je omenila zdravniku, ki je bil mnenja, da gre za bolečine v križu. Svetoval ji je, naj po potrebi vzame zdravilo proti bolečinam, ki naj ga kupi v lekarni, če pa se bodo težave poslabšale naj se ponovno oglasi.

V lekarni smo gospe izdali predpisana zdravila z natančnimi navodili za uporabo. Za lajšanje bolečin v križu smo ji svetovali jemanje tabl. paracetamola v odmerku do 3x2 tabl. dnevno. Kljub našemu nasvetu je gospa želela kupiti naproksen, ker ji paracetamol tudi ob uporabi višjih odmerkov ni pomagal. Ob prodaji naproksena 275 mg smo ji svetovali uporabo izključno ob močnejših bolečinah do 3 tabl. dnevno po obroku. Gospo smo opozorili, naj v primeru poslabšanja težav z želodcem ali ob pojavu močnejših bolečin obišče zdravnika. Ponudili smo ji tudi alternativo naproksenu ibuprofen, ki izkazuje manj neželenih učinkov na želodčno sluznico.

- Do ponovnega obiska lekarnе čez 10 dni, je napad migrene minil, zato je gospa prenehala jemati zolmitriptan. Ker je še vedno čutila slabost, refluks kisline in siljenje na bruhanje, je nadaljevala z jemanjem omeprazola in domperidona, redno je jemala tianeptin in za lajšanje bolečin v ledvenem predelu po potrebi naproksen. V zadnjih dneh je opazila rahlo krvav in moten seč, občasno je imela bolečine tudi v področju mehurja, pogosto jo je sililo na vodo, povišane telesne temperature do sedaj ni imela. Gospa je že sama pomislila, da gre najverjetneje za vnetje sečil in želela na svet glede nastalih težav.

Zaradi opisanih simptomov smo gospe svetovali, naj čim prej obišče zdravnika. Na njeno željo smo ji prodali urološki čaj in svetovali povečano pitje tekočine.

3. Naslednji dan je gospa prišla v lekarno z receptoma za naproksen 550 mg 2-3x1 tabl. (2x20 tabl.) in trimetoprim/sulfametoksazol 80 mg/400 mg na 12 ur 2 tabl. (2x20 tabl.). Zdravnik je gospo naročil na ponovni obisk čez 10 dni in ji svetoval, naj pije urološki čaj in vsaj 2 l tekočine na dan ter nadaljuje z jemanjem omeprazola in tianeptina. Odmerek omeprazola naj poveča na 2x1 tabl. zjutraj in zvečer.

Ob izdaji zdravil smo gospe svetovali naj nadaljuje z jemanjem omeprazola pol ure pred obrokom, trimetoprim/sulfametoksazol pa naj vzame kasneje po obroku s kozarcem vode, oboje vsakih 12 ur. Po obroku naj vzame tudi naproksen. Opomnili smo jo na pomembnost pitja večjih količin tekočine in ji svetovali pitje urološkega čaja ali jemanje tablet s kombinacijo uprašenih rastlinskih drog zeli navadne tavžentrože, korenine luštreka ter lista navadnega rožmarina. Gospa se je odločila za nakup urološkega čaja. Gospo smo opozorili na omejitev uporabe gornika ter ponudili ostale zdravilne čaje, ki jih svetujemo ob vnetjih sečil z diuretičnim delovanjem).

4. Ob pregledu pri zdravniku čez 10 dni, je gospa še vedno imela bolečine v ledvenem predelu, urinokultura je potrdila prisotnost bakterijske infekcije, zato je zdravnik namesto trimetoprim/sulfametoksazola predpisal ciprofloksacin 500 mg na 12 ur 1 tabl. (2x10 tabl.). Gospe je svetoval naj nadaljuje s povečanim pitjem tekočine in urološkega čaja ter jemanjem ostalih zdravil.

Gospe smo ob izdaji zdravil svetovali jemanje omeprazola pred obrokom in ciprofloksacina po obroku na 12 ur. Gospo smo opozorili, da obroki, ki ji zaužije pred ciprofloksacinom ne smejo vsebovati mlečnih izdelkov in pijač, ki vsebujejo minerale (npr. kalcij, magnezij). Svetovali smo ji naj nadaljuje s povečanim pitjem tekočine. Ob dolgotrajni terapiji z antibiotiki smo ji svetovali tudi nakup probiotika, ki naj ga jemlje vsaj tri ure po zaužitju antibiotika.

5. Bakterijska infekcija je bila ozdravljena šele po 10 dneh terapije s ciprofloksacinom, kar je bilo potrjeno tudi z urinokulturo. Ker je gospa še vedno imela občasne bolečine v ledvenem predelu, jo je zdravnik napotil na ultrazvok trebuha, na katerem so ugotovili prisotnost kalcijevih ledvičnih kamnov. Zdravnik, ki je opravil ultrazvok je gospe svetoval jemanje zdravila Rowatinex in pitje do 3 l tekočine dnevno.

Po opravljenem ultrazvoku je osebni zdravnik gospe predpisal naslednja zdravila:

- ranitidin 300 mg 1x1 tabl. po potrebi, 2x30 tabl.
- trospijev klorid tabl. 2-3x1 tabl., 3x20 tabl.
- etodolak 300 mg 2x1 tabl., 2x20 tabl.
- Rowatinex 3x1 tabl., 2x50 tabl.

Želel je, da gospa nadaljuje terapijo s tianeptinom in odmerek omeprazola zmanjša na 1x1 tabl. zjutraj in po potrebi čez dan vzame še ranitidin. Gospo je naročil na ponovni pregled čez mesec dni in jo opozoril, da se lahko kamni ali pesek v tem času izločijo, svetoval ji je naj izločen kamen shrani, da ga bosta poslala na analizo. V primeru povišane telesne temperature, ob motnjah pri izločanju seča ali zelo močnih bolečinah pa naj pride takoj na ponovni pregled.

Gospe smo izdali predpisana zdravila z natančnimi navodili za uporabo. Svetovali smo ji naj jemlje trospijev klorid najmanj eno uro pred obrokom, omeprazol pol ure pred zajtrkom, Rowatinex pred obrokom, etodolak pa namesto naproksena po obroku. Gospo smo ponovno opozorili na nujnost povečanega pitja tekočine.

V fazi izločanja sečnega kamna bi bilo ob upoštevanju smernic Evropskega združenja za urologijo (EAU) smiselno, da bi zdravnik gospe predpisal antagonist adrenergičnih receptorjev α . Zdravniki antagonist adrenergičnih receptorjev α ob omenjeni indikaciji, še posebno pri ženskah, redko predpišejo, ker gre za uporabo zdravila izven indikacij.

6. Pri gospe se je v času do naslednjega obiska pri zdravniku izločil majhen kamenček, ki ga je shranila. Zdravnik je poslal izločen kamenček in 24 urni vzorec urina na analizo. Ugotovili so, da gre za kamen kalcijevega oksalata, analiza 24 urnega vzorca urina pa je pokazala blago hiperoksalurijo (0,45-0,85 mmol/dan) in blago hipocitaturijo (<2,5 mmol/dan). Gospe so za preprečevanje ponovnega nastajanja ledvičnih kamnov svetovali povečano pitje tekočine (3 l dnevno), zmanjšano uživanje hrane z veliko vsebnostjo oksalatov (čokolada, zelena, grozdje, fižol, jagode, rabarbara, repa, špinača, blitva, šparglji, pesa, sladki krompir, črni čaj, orehi, lešniki, izdelki iz soje), zmerno uživanje hrane z živalskimi beljakovinami in dodatek kalijevega citrata. Osebni zdravnik je gospe predpisal šumeče tablete s kalijevim citratom z odmerjanjem 1x1 tabl. dnevno.

Ob izdaji šumečih tablet s kalijevim citratom smo gospe pojasnili, da lahko pripravljena raztopina povzroči bole-



čine v želodcu in bruhanje, zato smo ji svetovali, naj jo popije počasi po požirkih s hrano v času 10-ih minut.

NADALJNJE VODENJE PACIENTA

Ob nadaljnjih obiskih preverimo, ali gospa upošteva priporočene nefarmakološke (preventivne) in farmakološke ukrepe. Svetujemo ji v primeru nastalih težav povezanih z zdravili, o pravilni uporabi zdravil, ki ji jih na novo predpiše zdravnik ter o primernosti in načinu uporabe zdravil, ki jih želi uporabiti pri samozdravljenju. Ob izdaji zdravil, ki lahko tvorijo ledvične kamne ali povzročijo njihov nastanek (Preglednica 1), gospe obvezno svetujemo povečano pitje tekočine.

ALI STE VEDELI?

Dovolj velik vnos tekočin je najpomembnejši ukrep za preprečevanje vseh vrst ledvičnih kamnov.

DISKUSIJA

Za pojav ledvičnih kamnov je značilna zelo močna bolečina v ledvenem predelu, ki lahko ob premikih kamna seva proti spodnjim sečilom in stegnu. Pogosto je prisotna hematurija, slabost in bruhanje ter močna potreba po uriniranju, lahko je prisotna tudi povišana telesna temperatura, ki je lahko znak vnetja ter motnje uriniranja (1).

Smernice Evropskega združenja za urologijo (EAU) (3) kot prvo izbiro za lajšanje bolečin pri ledvičnih kolikah priporočajo uporabo nesteroidnih antirevmatikov (NSAID), ki imajo boljši analgetični učinek kot ostali analgetiki. V času napada ledvičnih kamnov in določeno obdobje po njem je redna uporaba NSAID učinkovitejša od občasne uporabe. V primeru kontraindikacij za NSAID in kadar niso dovolj učinkoviti, smernice za lajšanje bolečin priporočajo uporabo opioidov (1,3), v praksi pa se pogosto uporabljajo tudi spazmolitiki (npr. tropsijev klorid)(1).

Izločanje ledvičnega kamna iz sečevoda v mehur dokazano olajšajo antagonisti adrenergičnih receptorjev α (tamsulozin, terazosin in doksazosin), ki so med seboj primerljivo učinkoviti (1, 3). Za olajšanje izločanja ledvičnega kamna se lahko uporabljajo tudi kalcijevi antagonist npr. nifedipin, ki pa je manj učinkovit od tamsulozina (3). Ker gre v tem primeru za uporabo zdravil izven indikacij, v Priloženem navodilu za uporabo uporaba v ta namen ni navedena. Zato je smiselno ob izdaji zdravila z učinkovino tamsulozin ženski tudi v lekarni razložiti namen uporabe, čeprav bolnice običajno vedo, da je zdravilo predpisano zaradi težav z ledvičnimi kamni (7).

Glede na sestavo ločimo več vrst ledvičnih kamnov, najpogostejši so kalcijevi kamni (80 %), ki najpogosteje vsebujejo kalcijev oksalat redkeje pa kalcijev fosfat, struvitni kamni (15 %), ki jih sestavlja magnezijev amonijev fosfat in nastajajo zaradi nekaterih okužb sečil ter uratni in cistinski kamni (1). Najučinkovitejši način za preprečevanje nastajanja ledvičnih kamnov je zdravljenje presnovnih motenj, ki so najpogostejši vzrok za nastanek ledvičnih kamnov in so v večini primerov prirojene (1). Ukrepe za preprečevanje ledvičnih kamnov delimo na splošne nefarmakološke (preventivne) in farmakološke (ciljane). Splošni preventivni ukrepi so primerni za večino bolnikov z ledvičnimi kamni in obsegajo priporočila glede vnosa tekočin, prehrane in življenjskega sloga (1, 3).

Bolnikom z ledvičnimi kamni priporočamo vnos približno 3 l tekočine na dan (oz. izločanje seča 2,0 -2,5 l dnevno). Priporočamo pitje vode in naravnih pijač in odsvetujemo pitje umetno sladkanih pijač. Pitje tekočine naj bo enakomerno razporejeno čez cel dan. Svetujemo uravnoteženo prehrano s čim več sadja, zelenjave in vlaknin, omejen vnos soli do 4 -5 g dnevno, običajen vnos kalcija 1-1,2 g dnevno in zmeren vnos živalskih beljakovin. Pomembno je vzdrževanje primerne telesne mase (BMI 18-25 kg/m²) in redna telesna dejavnost, saj sta debelost in metabolni sindrom dejavnika tveganja za nastajanje ledvičnih kamnov (1, 3).

Pri bolnikih s povečano verjetnostjo za ponovitev nastanka ledvičnih kamnov, zdravnik opravi presnovno oceno bolnika. Pri presnovni oceni z dodatnimi preiskavami krvi, seča in z analizo izločenega ledvičnega kamna oceni, ali bolnik potrebuje dodatno farmakološko zdravljenje pri njem prisotnih presnovnih motenj (1,3,4).

Ledvični kamni lahko nastanejo tudi kot posledica zdravljenja z zdravili, zaradi obarjanja (kristalizacije) nekaterih učinkovin ali njihovih presnovkov v urinu ali kot posledica presnovne motnje, ki jo povzroči zdravilo (Preglednica1) (3, 5). Obarjanje učinkovin ali njihovih presnovkov nastopi ob povečani koncentraciji učinkovine v urinu, ki nastane zaradi jemanja visokih odmerkov zdravila ali premajhnega pitja tekočine v času zdravljenja. Obarjanje preprečimo s povečanim pitjem tekočine. V primerih, kadar ledvični kamni nastanejo kljub povečanemu pitju, se svetuje prekinitev terapije z zdravilom in uvedba alternativnega zdravljenja. Ledvične kamne, ki nastanejo zaradi presnovne motnje, ki jo povzroči zdravljenje z zdravilom, preprečimo z odpravo nastale presnovne motnje (3, 5).

Preglednica 1: Učinkovine, ki lahko povzročijo nastanek ledvičnih kamnov (3, 5, 6, 8, 9)

Vzrok nastanka sečnih kamnov	Učinkovine
tvorba kristalov učinkovine ob povečani koncentraciji zdravila v urinu bolnika	aciklovir, valaciklovir, amoksicilin, ceftriakson, ciprofloksacin ¹ , sulfametoksazol ² , sulfasalazin, alopurinol, efedrin, gvaifenezin, metotreksat ² , primidon, inhibitorji proteaze (atazanavir, darunavir, indinavir)
učinkovina povzroči spremembo pH ali sestave urina	topiramata ³ , askorbinska kislina ⁴ , acetazolamid ³ , holekalciferol, kalcijev karbonat (zdravila, ki vsebujejo kalcij), furosemid ⁵ , torasemid ⁵ , odvajala ⁶

Legenda:

- Ledvični kamni nastajajo* ¹ *pri pH urina >7,* ² *pri pH urina <7,* ³ *učinkovina povzroči alkalen pH urina; (pospešeno nastajanje kamnov kalcijevega fosfata).* ⁴ *Učinkovina povzroči kisel pH urin; (pospešeno nastajanje kamnov kalcijevega oksalata).* ⁵ *Diuretiki vhodnega kraka Henlejeve zanke zavrejo reabsorbcijo Ca in Na v ascendentnem delu Henlejeve zanke, zaradi svojega mehanizma delovanja pogosto povzročijo nastanek hiperkalciurije, ki je lahko vzrok za nastanek kamnov kalcijevega oksalata.* ⁶ *Pri pacientih s stalno diarejo ali ob zlorabi odvajal se pogosteje tvorijo ledvični kamni iz amonijevega urata.*

POMEMBNO

Napad ledvičnih kamnov je stanje, ki zahteva obravnavo zdravnika, zato je pomembno, da lekarniški farmacevt pacienta, ki navaja znake hematurije, motenj uriniranja ali zastoja urina, močne bolečine, slabosti, bruhanja ali povišane telesne temperature, napoti k zdravniku. Naloga lekarniškega farmacevta je, da pacientu z ledvičnimi kamni ob izdaji zdravil posreduje natančna navodila za uporabo predpisanih zdravil, opozori pacienta na povečan vnos tekočine, mu priporoči ostale nefarmakološke (preventivne) ukrepe in pacientu svetuje o primernosti uporabe zdravil za samozdravljenje. Pomembno je, da pacienta s primernim pogovorom spodbudi k rednemu izvajanju predpisanega zdravljenja in preventivnih ukrepov, saj na ta način pripomore k izboljšani adherenci pri zdravljenju.

LITERATURA

1. *Bolezni ledvic.* 2014. 3. izd. Ljubljana. 2014. Slovensko zdravniško društvo - Slovensko nefrološko društvo in Univerzitetni klinični center Ljubljana - Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika
2. Pisk N et al. *Samozdravljenje – priročnik za bolnike.* Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo, 2011: 203 - 209.
3. *Guidelines on Urolithiasis C. Türk (chair), T. Knoll (vice-chair), A. Petrik, K. Sarica, A. Skolarikos, M. Straub, C. Seit* http://www.uroweb.org/gls/pdf/22%20Urolithiasis_LR.pdf
4. *Priročnik za bolnike-Presnovna ocena pri sečnih kamnih* http://patients.uroweb.org/fileadmin/files/slovenian/05_Presnovna_ocena_pri_secnih_kamnih.pdf
5. Matlaga BR, Shah OD, Assimios DG. *Drug induced urinary calculi.* *Rev Urol* 2003 Fall;5(4):227-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16985842>
6. Mohammad A. Rattu, PharmD, *The Role of Pharmacists in the Management of Acute Kidney Stones* http://www.uspharmacist.com/content/d/health_systems/c/42381/#sthash.6ef5S9tL.dpuf
7. Jagodoč K *Zdravljenje s tamsulozinom pri kamnih v spodnji tretjini sečevoda.* *Zdrav Vestn* 2008; 77: IV-33-6
8. SmPC Sulfasalazin 500 mg tabl. Datum zadnje revizije besedila: 24.07.2012. Dostopano na: CBZ2, avgust 2014.
9. SmPC Vaposirup 200 mg/15 ml sirup Datum zadnje revizije besedila: 10.04.2013. Dostopano na: CBZ2, avgust 2014.



UKREPANJE LEKARNIŠKEGA FARMACEVTA OB IZDAJI PRO- TIMIKROBNEGA ZDRAVILA KRONIČNEMU PACIENTU Z AKUTNIM VNETHJEM SEČIL

AVTORJI / AUTHORS:

Barbara Koder, mag. farm. ¹

Helena Pavšar, mag. farm., spec. ²

¹Javni zavod Gorenjske lekarne

²JZZ Mariborske lekarne Maribor

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: barbara.koder@gorenjske-lekarne.si,
helena.pavsar@mb-lekarne.si

IZOBRAŽEVALNI POMEN

V primeru predstavljamo ukrepanje lekarniškega farmacevta ob izdaji protimikrobnega zdravila kroničnemu pacientu z akutnim vnetjem sečil.

OPIS PACIENTA OZ. PROBLEMA

V lekarni se je oglašila gospa stara približno 40 let z receptom za eno škatlico trimetoprim/sulfametoksazol 80 mg/400 mg tabl., z odmerjanjem 2X2 tabl. dnevno. S pogovorom smo ugotovili, da ima pacientka epilepsijo, zato smo pregledali zgodovino zdravljenja. Gospa je tožila tudi zaradi spastičnih bolečin v hrbtenici.

Gospo smo ob izdaji zdravila povprašali, kakšne zdravstvene težave so bile vzrok za predpis trimetoprim/sulfametoksazola. Povedala je, da je imela večkrat pekoč občutek ob uriniranju. Do sedaj je težave uspešno lajšala z zeliščnimi tabletami z ekstrakti iz brusnic. Ker se tokrat težave po nekaj dneh samozdravljenja niso izboljšale, je ob dvigu receptov za ostala zdravila, zdravniku omenila še težave z mehurjem.

Kronična terapija:	Odmerjanje:
fenobarbital 100 mg tablete	2 x 100 mg
karbamazepin 200 mg tablete	2 x 400 mg
nitrazepam 5 mg tablete	5mg ob nespečnosti
tizanidin 4 mg tablete	4 mg zvečer
ketoprofen 100 mg	100 mg ob bolečini

UKREPANJE S SVETOVANJEM PACIENTU

Ob pregledu terapije smo ugotovili, da bi lahko predpisana protiepileptična zdravila klinično pomembno zmanjšala učinkovitost predpisane antibiotične terapije. Zato smo se odločili, da bomo zdravniku predlagali zamenjavo trimetoprim/sulfametoksazola za drug antibiotik. Če upoštevamo smernice in priporočila, so možne zamenjave za trimetoprim/sulfametoksazol nitrofurantoin, ciprofloksacin, levofloksacin, amoksisicilin/klavulanska (1). Smernice kot prvo izbiro za zdravljenje akutnega nezapletenega cistitisa priporočajo nitrofurantoin. Pri pregledu interakcij smo ugotovili, da nitrofurantoin nima klinično pomembnih interakcij z zdravili, ki jih gospa že jemlje. Ugotovili smo tudi, da je ciprofloksacin v našem primeru neprimerna zamenjava, zaradi klinično pomembne interakcije s tizanidimom (Preglednica 1).

Poklicali smo zdravnika, mu pojasnili težavo in predlagali zamenjavo trimetoprim/sulfametoksazola za nitrofurantoin. Zdravnik je predlog sprejel in želel, da gospe izdamo nitrofurantoin z odmerjanjem na 12 ur 1 tabl. 7 dni. Gospe smo pojasnili vzrok za zamenjavo trimetoprim/sulfametoksazola z nitrofurantoinom in ji izdali zdravilo z navodili za uporabo. Opozorili smo jo, naj bo pozorna na nekatere neželene učinke nitrofurantoina (Preglednica 2) in ji sve-

tovali, naj zdravilo jemlje s hrano ali mlekom, saj se na ta način zmanjša možnost nastanka gastrointestinalnih težav, ki jih zdravilo pogosto povzroča. Gospe smo priporočili, da v času jemanja antibiotika, zaradi omenjenih ponavljajočih težav z vnetji mehurja, pa tudi po tem, pije večje količine tekočine (3 l dnevno) in upošteva druge nefarmakološke (preventivne) ukrepe (npr. čiščenje po defekaciji od spredaj nazaj, izpraznjenje mehurja po spolnem odnosu).

Svetovali smo ji nakup urološkega čaja ali tablet s kombinacijo uprašenih rastlinskih drog zeli navadne tavžentrože, korenine luštreka ter lista navadnega rožmarina, ki jih lahko jemlje v času zdravljenja z antibiotikom, lahko pa z jemanjem z namenom preprečevanja ponovnega vnetja sečil, nadaljuje tudi po končanem zdravljenju.

NADALJNJE VODENJE PACIENTA

Ob ponovnem obisku v lekarni se z gospo pogovorimo o uspešnosti protimikrobnega zdravljenja. Kot preventivo pri preprečevanju ponovnih okužb sečil ji priporočimo

povečano pitje tekočine in nadaljevanje uporabe zeliščnih pripravkov z ekstrakti iz brusnic ali tablet s kombinacijo uprašenih rastlinskih drog zeli navadne tavžentrože, korenine luštreka ter lista navadnega rožmarina.

POMEMBNO

Pomembno je, da se lekarniški farmacevt pred izdajo protimikrobnega zdravila kroničnemu pacientu z vnetjem sečil, s pacientom pogovori o vzroku za predpis protimikrobnega zdravila in se seznanji s celotno kronično terapijo, ki jo pacient prejema. V primerih, ko farmacevt oceni, da obstaja možnost medsebojnega delovanja med predpisanim protimikrobnim zdravilom in ostalimi pacientovi zdravili, mora farmacevt zdravnika na primeren način seznaniti z možnostjo medsebojnega delovanja zdravil in zdravniku predlagati zamenjavo zdravila z upoštevanjem predpisanih smernic in informacij o pacientovem zdravstvenem stanju. Pacienta naj lekarniški farmacevt opozori tudi na povečano pitje tekočine in mu priporoči ostale nefarmakološke (preventivne) ukrepe.

Preglednica 1: Klinično pomembne interakcije med predpisanimi zdravili.

učinkovina	mehanizem interakcije	učinek	posledice interakcije
karbamazepin, fenobarbital	indukcija CYP2C9	↓Cp trimetoprima in sulfametoksazola	zmanjšan učinek protimikrobne terapije (2)
karbamazepin, fenobarbital	indukcija CYP3A4	↓Cp trimetoprima	zmanjšan učinek protimikrobne terapije (2)
ciprofloksacin	inhibicija CYP1A2	↑Cmax tizanidina 7-10x	hipotenzija, omotica, izguba zavesti, cirkulatorni kolaps (2,3,4)

Legenda: Cp-plazemska koncentracija, Cmax- najvišja plazemska koncentracija, ↓-zmanjšanje, ↑-povečanje, CYP-encimi citokroma P-450

Preglednica 2: Možni neželeni učinki nitrofurantoina (5)

Organski sistem	Neželeni učinki
Prebavila	• siljenje na bruhanje (navzea), izguba apetita, bruhanje, bolečine v trebuhu, driska
Pljuča	• vročina, mrzlica, kašelj in oteženo dihanje Znaki se lahko pojavijo v prvem tednu zdravljenja lahko pa, še posebej pri starejših bolnikih, nastopijo zelo počasi. Kronična okvara pljuč je lahko trajna.
Jetra	• vnetje jeter in zlatenica
Živčevje	• glavobol, omotica, skrajna nihanja v razpoloženju ali stanju zavesti, zmedenost, šibkost, dremavost, moten vid, šumenje v ušesih, izguba občutkov ali nadzora nad gibanjem
Preobčutljivost	• hude kožne spremembe po koži trupa in obraza (angionevrotični edem, ekcematozne spremembe, lupusu podobne spremembe) Ob močnih reakcijah z oteženim dihanjem in požiranjem je potrebno prenehati z jemanjem zdravila. Pri bolnikih z astmo lahko nitrofurantoin sproži akutni napad astme.
Krvotvorni organi	• Drobnе krvavitve in podplutbe, boleče žrelo, vročina, slabokrvnost so lahko posledica motenj v strjevanju krvi.

LITERATURA

1. M. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen T. E, H.M. Cek H M, Pickard RS, Tenke P, Wagenlehner F, Wullt B. *Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology 2014. Online Guidelines.* <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/> Dostopano: 25.08.2014
2. Lexicomp, <https://online.lexi.com/crlsql/servlet/crlonline> , Dostopano 25.08.2014
3. Stockleys drug interactions 9
4. SmPC Ciprobay 500mg tabl. Datum zadnje revizije besedila: 20.09.2013. Dostopano na: CBZ2, avgust 2014.
5. Navodilo za uporabo Macrobid 100 mg http://www.zdravila.net/nujna/Navodilo%20za%20uporabo_MacroBID.pdf Dostopano: 25.08.2014
6. CBZ, [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm?SearchView](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView), Dostopano, avgust 2014.

KONFLIKTI KOT UČILNICA SAMOSPOZNA- VANJA: KAJ DOBREGA LAHKO PRIDOBIMO IZ NJIH?

AVTOR / AUTHOR:

izr. prof. dr. Lucija Mulej Mlakar, mag. ant.,
univ. dipl. soc.

FOŠ Novo mesto, Budnjani d.o.o.

POVZETEK

Konflikti so stalnica človeškega udejstvovanja. Vzroki za konflikte so proučevani s strani številnih družboslovnih, naravoslovnih in humanističnih disciplin: psihologije, sociologije, antropologije, medicine, nevrologije itd. Razumevanje le teh se spreminja od epohe do epohe in le redkokdaj so razumljeni kot znanilci nečesa novega ali dobrega. Slednje razumevanje pa je seveda soodvisno od posameznika, ki konflikt doživlja, o njegovi ozaveščenosti in avtorefleksiji lastnega momenta parcialnega znanja in izkušenj, ki rezultirajo v prepričanja, ki gradijo naše svetove. Po globalizaciji ne moremo mimo koncepta holizma, ki zaobjema pojem soodvisnosti in so-prežemanja. So-prežemanje namreč pomeni, da smo medsebojno povezani ne zgolj preko kolektivno nezavednega, pač pa preko umevanja in tolmačenja pojmov, ki jih medsebojno delimo in potrjujemo kot (ne)prave. Ko večina razume konflikt kot pot do sebe ali do globljih rešitev, le ta izzveni z lastno revolucionarno uničevalno konotacijo. Vse več posameznikov in strokovnjakov opaža, da konflikti kažejo smeri rešitev, ki jih obravnavamo v pričujočem članku.

KLJUČNE BESEDE:

napetost, vrednote, konflikti, rast, avtorefleksija, samospoznavanje

ABSTRACT

Conflicts with permanency alongside human behavior do collapse when certain conditions are met. Causes had been investigated from various natural and social disciplines like psychology, sociology, anthropology, medicine and neurology. Understanding of the two is still trivial among epochal proceedings hitherto rarely find to understand conflict as means of good and novel. Last but not least depends on individual's inner perception of conflict, his inner reflection of imperfection in knowledge, experiences and convictions that burden interpretation of reality and builds inner worlds affecting causal relates. Concepts of holism alongside globalization do stress all over entanglement and interdependence. Entanglement not solely reflects collective unconscious but merely conscious understanding of terms and conditions we share and build upon. While majority is in a process of understanding



conflict as a means of self-reflections and self growth, master mind of humans behavior can actually bent and change. Conflict as a term in this respect neglects it revolutionary and destructive etymology. Many professionals do see these precursors of new time.

KEYWORDS:

distress, values, mistakes, conflict, growth, auto-reflection, self-recognition

ZAČETEK KONFLIKTA IN VPRAŠANJE SPORAZUMEVANJA: PRIMER KOMUNIKACIJE

Sporazumevanje ni zgolj prenos besed od komunikatorja do recipienta. Komunikologija kot veda o sporazumevanju na sistemski ravni opredeljuje semantično, paradigmatično, svetovno nazorsko in ostale vidike ali kontekste komuniciranja, ki vplivajo na sam prenos sporočila. Veliko govora je o komunikacijskem šumu, ki nastane zaradi kontekstov ali komunikacijske situacije in semantične izgube pri prevodih. Seveda velja, da je v vsaki komunikaciji prisotnost šuma, kar samo sporazumevanje in komuniciranje naredi zelo zanimivo, a obenem težavno. Vir napetosti in posledično napak v komunikaciji lahko najdemo ravno v šumu, ki je prisoten v komunikaciji med ljudmi, ki se ne zavedajo paralingvističnih oblik komuniciranja (PLOK) oz. metajezikovnega koda v realnem življenju. PLOK razumemo kot nevidni komunikacijski kod, ki samo komunikacijo obarva, izgradi in nenazadnje, onemogoči. (glej Južnič, 1973) Preden se mu posvetimo, pogledimo, kaj lahko – za dobro sporazumevanje, naredimo na vidni materialni sliki celotnega konteksta komuniciranja.

Za učinkovito komunikacijo moramo vse, kar je generalizirano, konkretizirati, saj generalizacije pogosto vodijo do predsodkov in stigmatizacij. Kadar je neobhodno potrebno vključiti generalizacijo, je smiselno poudariti možnost izjem ter omejiti lastne izjave na konkretne primere. Ker se pomen nekega dogodka ali situacije gradi glede na celotno sliko, je potrebno vse, kar je izpuščeno, dopolniti do te mere, da slušateljem podamo celovit pošten argumentiran opis dogodka ali situacije (npr. da smo jasni je potrebno vključiti konkretne osebe, navajati vzroke, opisovati možne posledice in navedena dejstva primerjati, s čimer zadostimo analizi). Vrednotna nevtralnost, ki je srčika tako naravoslovnih kot družboslovnih znanosti, veleva, da je potrebno preveriti vse subjektivne predsodke (ob

pomoči PLOK ali metakomunikacije in komunikacijskega feedbacka preverjamo in v dialogu razjasnujemo posamične dileme).

Pri medosebnem sporazumevanju igra pomembno vlogo skladnost med besednim in nebesednim jezikom, torej PLOK. Na tej ravni recipienti sporočila čutijo, ali je govorrec v svojem bistvu iskren ali ni, od česar seveda zavisi uspeh naše komunikacije. Prepričljiv govorec je tisti, pri katerem so nebesedna sporočila skladna z besednimi – ko nebesedna sporočila podprejo besedna in potrdijo vsebino, ki jo sporoča z besedami, takrat govorimo o celoviti komunikaciji, kjer v govorcu ni vrzeli, s čimer zmanjšamo sam komunikacijski šum in minimaliziramo konflikte.

Da bi vidna in nevidna sporočila dejansko prišla do recipienta v nemoteni sporočilni sliki, moramo kot recipienti sporočila in govorniki besed osredotočiti lastno zavest na ozaveščanje (prepoznavanje lastnega in tujega neverbalnega vedenja med komuniciranjem), verbalizacijo (način govora) in metakomunikacijo (čutenje lastnih besed v telesu in umu). Ker so nevidna oz. nebesedna sporočila večznačna/večpomenska, se nepravilni interpretaciji izognemo le z odkritim pogovorom. Na koncu je pogosto smiselno/potrebno skupno pojasnjevanje neusklajenosti, vzajemno uglaševanje in pojasnjevanje napačno interpretiranih verbalnih in neverbalnih sporočil. Torej, za uspešno komunikacijo so ključnega pomena vrednote osebnosti, ki bi jim lahko rekli odkritost, jasnost in integriteta. Kajti, pri PLOK ne gre zgolj za komunikacijo nezavednih ravni gest in mimike obraza, pač pa za celotno totaliteto tistega, ki komunicira: za njegovo držo, zavest pri sami komunikaciji in za intuicijo, ki kaže drugačne prvine samega komuniciranja. (glej Južnič, 1973)

VZROKI ZA KONFLIKTE: OVIRE V SPORAZUMEVANJU

Semantične ovire so tiste, ki govorijo o samem pomenu besed, ki ostanejo v mislih in ne besedah samih. Ključnega pomena seveda je, kako nekaj povemo, s kakšnim namenom govorimo in s kakšnim namenom nas nekdo posluša ter, ali nas sliši. Če izvzamemo notranje in zunanje vzroke ali interese samega komuniciranja, poskusimo razumeti, da imamo kot komunikatorji ali recipienti s pomočjo znanj in treningov veliko možnosti zmanjševati šume in preprečevati konflikte. Poleg vidne (besedne) in nevidne (nebesedne) komunikacije nas pri samem sporočanju in slišanju lahko obremenijo tudi fizične ovire, ki so mehanske narave in s tem razlogom lažje odpravljene.

Psihološke ovire so tisti segment, ki povzroča največ težav, in prav tako tiste nemogoče ovire, ki se zdijo nepremagljive zlasti takrat, ko imamo opravka s predsodki in prepričanji ter stališči, ki ne prenesejo objektivnega ugovora, argumenta vesti ali zdrave pameti. Vendar, kot pravijo svetovni lingvisti, je jezik čas duha, in vsaka nrav, še tako neuka, najde svoj smisel in katarzo, če ne preko logosa, erosa, pa tanatosa. Psihodinamika in psihoanaliza o sami ječi, ki nam jo da posamični jezik, pove veliko in od samega govorca in njegovih specifičnih znanj je odvisno, kako prepričevati tiste, ki so kontra po sebi in vse tiste, ki se borijo tako proti argumentu vesti, resnice ali zdrave pameti. Vic, pregovor in šala so tista nadomestila v jeziku, kjer se v ogledalu humorja uvidi vse tisto, kar se s pomočjo argumenta zakrije. Prav tako je izrednega pomena, da pri samem opazovanju sledimo lapsusom, ki jih ljudje seveda nevede izrekajo. *Lapsus linguae* in *calami* sta orodji dobrih opazovalcev komunikacijske situacije.

Torej so ovire v procesu zaznavanja in filtriranja sporočil v tesni povezavi s psihološkimi ovirami, saj je filtriranje povezano s kognitivnimi funkcijami/procesi. Pri filtriranju so temeljnega pomena predpostavke in vnaprejšnje domneve, ki jih imamo. Predpostavke vplivajo na to, kako zaznavamo in komuniciramo z različnimi ljudmi (npr. z Norvežanom in s Kitajcem bi po vsej verjetnosti komunicirali drugače – vendar ne le na ravni besednega jezika).

KAJ JE KONFLIKT IN KATERE VRSTE KONFLIKTOV POZNAMO?

Konflikt v občem besedoslovju razumemo kot neko napetost ali spor; v ožjem pomenu kot besedni ali telesni spopad dveh ali več oseb; sociološko kot družbene tenzije, ki izhajajo iz same strukture družbe, stratifikacije in saturacije. Zaostritev samega konflikta lahko definiramo kot prakso ali procese, pri katerih skuša ena stran odstraniti drugo bodisi z uničenjem bodisi z onesposobitvijo. (glej Selič, 1999, 2007).

Konflikte spremljajo tipična razdiralna čustva, ki uničujejo osebnost in sedanjost posameznika: navadno ga spremljajo občutki nezadovoljstva, jeze in besa, zaskrbljenosti, nezaupanja in sumničenja v tuje namere. Na družbeni ravni se zgodijo zaradi alokacije potreb in dobrin, ki so omejene: gre za nasprotovanje različnih potreb, želja, interesov, čustev in ravnanja. Primerjava konflikta z izbruhom je dokaj nazorna, saj pokaže, da smo omejeni v stopnji sprejemanja navodil, zapovedi in dopovedovanj: v polno skledo vsebine in tenzij ne moremo stlačiti ničesar več. Če skušamo na sogovornika pritiskati z različnimi

sredstvi, ne bo zdržal, saj notranja psihodinamika odpora, frustracij in jeze ustvarja specifično situacijo potlačitve, kjer gre za samo še vprašanje časa, kdaj bodo negativna čustva izbruhnila.

Teoretsko ločimo konflikte v skupini (ki se središčijo okoli vprašanja moči, interesov, vizije in poslanstva skupine (politične skupine, društva, klike, podjetniški krožki, managerski krogi), medosebne konflikte (interpersonalne, kjer gre za konflikte vrednostnih sistemov, čustvenih shem, svetovnih nazorov, pogledov, prepričanij in vrednot) ter notranje konflikte (osebnost posameznika, eventualne psihopatologije, vedenjske in osebnostne motnje).

Vsak konflikt nujno ne odraža nasprotja ali želje po škodovanju drugemu, zato ločimo konstruktivne od destruktivnih konfliktov. V prvi vrsti govorimo o nasprotju, ki ga nekdo izpostavi z željo po razreševanju različnosti; tak primer razreševanja upošteva načelo odkritosrčnosti, poštenosti in integritete. Način podajanja argumentov je jasen in profesionalen, kjer se ne kritizira osebnosti posameznika. Destruktivni konflikt pa je v svojem bistvu patološki: generira težnjo posameznika, da lastne nezadovoljive kompenzira s sadistično in škodoželjno namero do drugih. Način podajanja argumentov je oseben, ogiba se zdravega razuma in jasnih dejstev. Lastna so mu podtikanja, laži in manipulacije. Pri drugi vrsti konfliktov lahko govorimo o resnih duševnih motnjah, ki bi potrebovala psihiatrično obravnavo. Na tem mestu lahko zapišemo še eno razločevanje, t.j. latentni konflikt, ki se pokaže takrat, ko se posamezni govorec ne zaveda lastnega neujemanja v besedi in neverbalni komunikaciji, zato njegovo sporočilo ni jasno predano in posledično pripelje do nadaljnjih razprav in tenzij. Določena družbena področja in podsistemi seveda načrtno gojijo latentne konflikte in vzpostavljajo večji komunikacijski šum: rečemo lahko, da če nekdo povzroča konflikte namerno, ima od tega določene koristi prevlade nad stanjem stvari, argumenti ali podajanjem jasne slike dogajanja. Konflikt seveda lahko nastane znotraj človeka bodisi da se konfliktu ogiba bodisi da se z njim sooči. (glej Ule, 1993)

VZROKI ZA NASTANEK KONFLIKTOV

Kot smo zapisali, komunikacija poteka na vidni (verbalni) in nevidni (neverbalni) ravni. Sami vzroki, ki sprožijo konflikt ali napetost, so tako lahko jezikovne kot nejezikovne ravni, kjer gre pri slednji za konglomerat vplivov iz preteklega socializacijskega vzorca, izkušenj in znanj.



Kot pravi Sowell (2007), so ključne karakteristike konfliktov različne vizije, ki jih pripadniki situacije napetosti gojijo. Tako imamo vizije o tem, kaj je znanje, kaj je razum; o tem, kaj je pravično, kaj je prava vrednota in kaj je prava smer. Redkokdaj najdemo ljudi, ki lastne vizije sporočajo tako, da prejemniki te vizije sprejmejo, seveda pa ni nujno, da se z njimi strinjajo.

V situaciji nasprotij večina išče strinjanje z lastnimi vizijami o stvarih, ki so predmet nestrinjanja ali spora, kar je prva napaka pri ustvarjanju procesa razrešitve situacije napetosti, ki pripelje do konflikta. Zakaj posamezni akterji iščejo strinjanje per se, ni težko ugotoviti. Neustrezne razrešitve vprašanj samopodobe, potlačitve želja in odpovedi, ki niso integrirane v osebnost akterja, so glavni vzroki notranjega konflikta, ki ga opisani profil akterja preusmeri navzven. Torej, ne gre pravzaprav za to, da se nekdo ne strinja z nečim, pač pa v prvi vrsti za to, da je vzrok spora globlji – posameznik ustvarja konflikte tedaj, ko izgublja lasten pomen ali, ko išče umetne spore za premoč lastnih interesov. Zato je pomembno, da v takšni situaciji ustvarimo psihološko in čustveno varnost, da človeka, ki ima notranji konflikt prepoznamo in mu skušamo odpreti oči z mojstrskim dotikom etosa, patosa in logosa. Namreč, v konfliktnih situacijah se pokaže, da čustva vselej premagajo razum, da nevidno vselej nadgradi vidno in vpliva na končni rezultat.

EPILOG: REŠITVE

Kot smo rekli, so vzrok konflikta lahko popačena vrednotenja, interpretacije ter prepričanja. Temu sledijo frustracije ter globlji vzgoni v človeku, ki jih posplošeno lahko opredelimo kot gon po smrti ali življenju. To pomeni, da se posameznik, ki je konflikt injiciral, odloča glede na psihološko strukturo lastnega profila, ki je bolj ali manj uničujoč. Na nas kot soudeležencev je odgovornost, da ta vidik presodimo. Če nimamo znanj in izkušenj iz teh področij, se lahko obrnemo na psihoanalitike in se dodatno izobrazimo.

Pogosto se zgodi, da ljudje situacije napačno presodijo: zelo pogosta je zamenjava komunikacijskih ravni, kar pogosto opazamo na TV soočenih akterjev politične ali medijske elite. Spretnost in zvičajnost govorca je ključna prvina pri večini vzpostavitve pravega retoričnega momenta. Če nimamo znanja iz tega področja, si ga moramo pridobiti.

Profesionalna iniciacija, torej omejenost, ki kot posledica naših profesionalnih treningov kot psihologov, zdrav-

nikov, matematikov, ni zanemarljiva. Interdisciplinarnost pri proučevanju problema je ključnega pomena. Iskanje znanj drugih disciplin od naše domače, je temeljni kamen pri širjenju obzorij duha in uma.

Konflikti so učilnica samospoznavanja. Veliko pozitivnega lahko najdemo pri konstruktivnem odnosu do konflikta. Napetosti in soočenja nas gradijo kot osebnosti: hitro lahko prepoznamo, kakšne so naše notranje težnje. Pri soočanju različnih mnenj in stališč, lahko med pozitivne učinke štejemo spoznavanje problema, spodbujanje sprememb, iskanje psihičnega in skupinskega ravnotežja, učenje o teoriji argumentacije itd.

Svet nastaja z besedami. Besede tvorijo pomene. Pomeni tvorijo prepričanja. Prepričanja ob zagonu čustvene energije rezultirajo v akcijo, v dejanja. Nevidni svet gradi vidnega in civilizacija 21. stoletja se teh prvin vse bolj zaveda.

LITERATURA

1. Bučar, M., Stare, M. (2005) *Učinki informacijsko komunikacijskih tehnologij*, Ljubljana, Fakulteta za družbene vede.
2. Bysinger, B., Knight, K. (1996) *Investing in Information Technology Decision – Making Guide for Business and Technology Managers*, New York, Division of International Thomson Publishing Inc.
3. *Harvard Business Essentials (2003). Business Communication*, Boston, MA: Harvard Business School Press
4. Južnič, S (1973): *Lingvistična antropologija*. Univerza v Ljubljani.
5. Lipičnik, B. (1998) *Ravnanje z ljudmi pri delu (Human Resources Management)*. Ljubljana: Gospodarski vestnik.
6. Musek, J. (1997). *Znanstvena podoba osebnosti. 1. ponatis*. Ljubljana: Educy
7. Možina, S., Tavčar, M., Knežević, A. N. (2003) *Poslovno komuniciranje*, Maribor, Založba Obzorja.
8. Selič, P. (2007). *Novi odročnik: Nebesedno sporazumevanje za vsakdanjo rabo*. Ljubljana: Inštitut Pares.
9. Selič, P. (1999). *Psihologija bolezni našega časa*. Ljubljana: Znanstveno in publicistično središče
10. Sowell, T (2007): *A Conflict of Visions: Ideological Origins of Political Struggles*. Basic Books: New York.
11. Ule, M. (2005). *Psihologija komuniciranja*, (Knjižna zbirka Psihologija vsakdanjega življenja). Ljubljana: Fakulteta za družbene vede.
12. Ule, M. (1993). *Psihologija vsakdanjega življenja*, (Zbirka Družboslovje, 1993, 2). 1. natis. Ljubljana: Znanstveno in publicistično središče.

PREBRALI SMO ZA VAS

SHORT PHARMA NEWS

UREDILA:

prof. dr. Borut Štrukelj, mag. farm. in
Lidija Gerzej, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo

UČINEK »ANGELINA JOLIE«: TESTIRANJE ZA MUTACIJO V GENU BRCA SE JE PODVOJILO

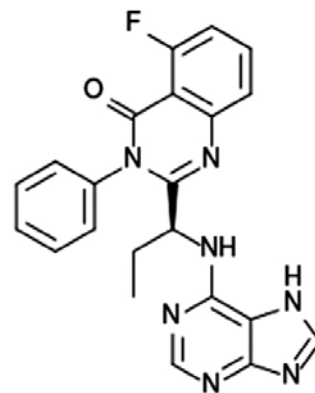
Za določitev mutacije genov BRCA 1 in BRCA 2, ki so prisotne pri 2% do 4 % testiranih žensk, se je v zadnjih šestih mesecih testiralo dvakrat več žensk v razvitem svetu, predvsem v ZDA in Skandinaviji, kot pred pozivom slavne igralke, ki se je po testiranju odločila za popolno odstranitev dojke zaradi odkritih mutacij v obeh genih, odgovornih za raka dojke. Nekoliko večja pojavnost mutiranih BRCA 1 in BRCA 2 genov je pri židovski populaciji in na splošno pri beli rasi. V primeru mutacije obeh genskih zapisov, predvsem pa pri družinski pojavnosti omenjene mutacije, je verjetnost nastanka raka dojke in ovarijev veliko večja kot sicer. Dr. Raphael iz klinike v Torontu poroča, da so v šestih mesecih po izjavi Angeline Jolie pregledali 916 preiskovank, pred tem pa v obdobju šestih mesecev 418 preiskovank. Gensko testiranje je ugotovilo kar 6% preiskovank z mutacijo genov BRCA 1 in BRCA 2 pred in 7% preiskovank z mutacijo po objavi. Tudi v Sloveniji lahko preiskovanke v okviru genskih testiranj na Univerzitetnem kliničnem centru opravijo test za določitev mutacije genov BRCA 1 in BRCA2.

Vir: Medscape, September 03, 2014: Angelina Jolie Effect: BRCA testing doubles.

IDELALISIB ZA ZDRAVLJENJE KRONIČNE LIMFOIDNE LEVKEMIJE (CLL) REGISTRIRAN V EU

Idelalisib je prvi peroralni zaviralec fosfoinozotidne-3-kinaze delta. To je encim, ki je nadizražen pri nekaterih levkemijah in limfomih B-celic. Z vezanjem na tarčni encim prepreči idelalisib prenos nekaterih signalnih poti, kar vodi do propada levkemičnih celic B. Evropska komisija je zdravilni učinkovini podelila registracijsko dovoljenje za zdravljenje folikularnega limfoma in kronične limfoidne levkemije na osnovi s placebom kontrolirane klinične študije, kjer so 22 bolnikov razdelili v skupino, ki je prejela rituximab ter placebo in skupino, ki je prejela rituximab ter idelalisib. Stopnja nenapredovanja bolezni je bila v kombinaciji idelalisiba z rituximabom kar dvakrat daljša (iz 5,5 mesecev na

10,7 mesecev). Predvsem dobre rezultate opažajo pri bolnikih, ki so sicer neodzivni na druge kemoterapevtike in pri bolnikih z mutacijo gena TP53, kar vodi do neodzivnosti na nekatere kemoterapevtike. Idelalisib bo na voljo v odmerkih po 150 mg in 100 mg, odmerjanje pa dvakrat dnevno (struktura idelalisiba je podana na sliki 1). Neželene učinki so predvsem oportunistične infekcije, nevtropenija, kolitis z drisko in kožni izpuščaji. Ker je prvi presnovni intermediat idelalisiba močan zaviralec jetrnega encima CYP3A4, lahko zdravilo spremeni metabolizem amidarona, cisaprida, ergotamina, kinidina, pimozida, lovastatina, simvastatina, rosuvastatina, sildenafil, midazolama in triazolama. Prav tako pa učinkovine, kot so fenitoin, rifampicin, karbamazepin in izvleček šentjanževke znižujejo plazemsko koncentracijo idelalisiba.



Slika 1: strukturna formula idelalisiba

Vir: Gilbert JA (2014): Idelalisib: targeting PI3K delta in B-cell malignancies. *Lancet Oncol* 15; e108.

AZITROMICIN LAHKO PRI NOVOROJENČKIH SPROŽI STENOZO PILORUSA

Za stenozo pilorusa je značilna difuzna hipertrofija in hiperplazija gladkih mišic piloričnega in antralnega dela želodca, kjer pride sprva do zožitve, nato pa lahko do popolne zapore piloričnega kanala, kar zelo upočasnjuje ali onemogoči prehod hrane iz želodca v dvanajstnik. Bolezen je sicer lahko dedno pogojena, pogostejša je pri fantkih (4 krat pogosteje), če se pojavi pri dvojčkih, je pojavljanje 200 krat pogostejše pri enojajčnih in 20 krat pri dvojajčnih dvojčkih. Pogosteje se pojavi pri otrocih s krvno skupino B in O, pri prvorojencih in bistveno pogosteje pri dojenih otrocih (1).

Dr. Matthew Eberly iz medicinske fakultete Univerze v Bethesdi je vodil študijo, kjer so vključili 4875 dojenčkov starosti do treh mesecev, ki so jim dajali azitromicin. Največja verjetnost nastanka stenoze pilorusa je v prvih 14 dneh po rojstvu, kjer je kar do 8 krat večja verjetnost sprožitve stenoze pilorusa kot v kontrolni skupini. Večina preiskovancev s stenozo je bilo dečkov. Iz predhodnih študij je poznan ta neželen učinek drugih makrolidov, predvsem eritromicina, za azitromicin pa doslej ni bilo zbranih statističnih znanstvenih podatkov.

Vir:

1) Amon Prodnik V, Orel R (2012): *Hipertrofična stenoza pilorusa, seminarska naloga*, 8. November 2012.

2) Eberly M (2014): *Early azithromycin in infants risks pyloric stenosis*. *Medscape* spet 18, 2014.

MOTNJE V PRESNOVI GLUKOZE IN PREDDIABETIČNEGA STANJA: ALI ZA TEŽAVE LAHKO KRIVIMO UMETNA SLADILA?

V ugledni znanstveni reviji *Nature* je skupina raziskovalcev iz Univerze v Rehovotu, Izrael, objavila rezultate študije, kjer so miškam in tudi zdravim prostovoljcem dajali umetna sladila saharin, aspartam in sukralozo. Pri večini mišk so ugotovili porast glukoze intolerance že po nekaj tednih hranjenja z dodatkom umetnih sladil. Ker se večina umetnih sladil metabolizira že v prebavilih, so posumili, da je za spremembo v občutljivosti receptorjev na glukozo kriv mikrobiom. Mikrobiom je skupek vseh bakterij v črevesju. Poskusne živali so razdelili v skupine in jih hranili z običajno briketirano hrano, pri čemer so eni skupini v vodo dodali glukozo, trem skupinam vsaki po eno umetno sladilo (aspartam, saharin, sukralozo) in eni skupini običajno vodo. Ko so v skupinah, ki so uživale umetna sladila opazili motnje v metabolizmu glukoze, so vsem laboratorijskih živalim dodali protimikrobne učinkovine (eni podskupini ciprofloksacin in metronidazol za preprečevanje rasti predvsem gram-negativnih bakterij in drugi podskupini vankomicin za preprečevanje rasti predvsem gram-pozitivnih bakterij). V vseh primerih se je metabolizem glukoze normaliziral. Prav tako so vzpostavili skupino laboratorijskih živali brez črevesnih bakterij in jim presadili črevesne bakterije iz skupine mišk, ki so bile hranjene z umetnimi sladili in iz skupin mišk, ki so dobivale glukozo ali le vodo. Nekatere miške, ki so prejele bakterije iz predhodnih mišk v stiku z umetnimi sladili, so razvile glukozno intoleranco, medtem ko se to ni zgodilo v skupini mišk, ki so prejele bakterije od laboratorijskih živali, hranjenih z glukozo ali vodo. Ko so naredili še metagenetski profil bakterij pri tistih živalih, ki so razvile znake glukoznega neravnovesja, so presenečeno ugotovili, da so se razrasle predvsem bakterije, ki so jih predhodno povezovali z nastankom metabolnega sindroma in diabetesa tipa 2. Študijo so nadaljevali tudi z vključitvijo sedmih zdravih prostovoljcev, ki so jim dajali šest dni najvišji priporočen odmerek saharina. Kar štirje med njimi so pokazali neravnovesje v metabolizmu glukoze. Zanimivo je, da so ti štirje imeli drugačno sestavo bakterijske flore že pred začetkom poskusa. Ko



so črevesne bakterije teh štirih prostovoljcev prenesli v miške, ki so jim prej uničili njihovo črevesno floro, so povzročile pri miškah motnje v metabolizmu glukoze. V poteku je večja študija (381 zdravih prostovoljcev brez znakov sladkorne bolezni), v kateri so že zaznali porast centralne debelosti in glukozne intolerance v skupini, ki uživa večje količine umetnih sladil. Seveda je potrebna obširnejša raziskava, ki bi razjasnila mehanizem delovanja umetnih sladil na črevesne bakterije, a vedno bolj se kaže povezava med uživanjem umetnih sladil in motnje v presnovi glukoze.

Vir: Suez J, Korem T, Zliberman-Schapira G et al (2014). *Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. Nature, Sept 14, doi: 1038/nature13793*

BOTOX PREPREČUJE RAZRST ŽELODČNEGA RAKA

V rubriki smo že pisali o bistvenem izboljšanju težkih depresivnih stanj z uporabo botulinskega toksina, sedaj so pa raziskovalci iz Univerze v Trondheimu ugotovili, da lahko z botulinskim toksinom preprečimo razrast želodčnega raka. Delovanje temelji na blokadi signalov iz vagusnega živca. Ugotovili namreč so, da je okoli raka želodca zelo gost in aktiven preplet živčnih vlaken. Gostota živčnih vlaken je premo sorazmerna s slabo prognozo razrasta raka in razvoja metastaz. Laboratorijskim živalim so z rakotvornimi spojinami inducirali želodčni rak in izvedli denervacijo s prerezom obeh vagusnih vej ali le ene. V primeru bilateralne vagotomije se rak ni več razraščal, v primeru unilateralne vagotomije pa je prišlo do nadaljevanje rasti le na delu raka, ki je rasel v smeri neblokiranega vagusne veje. Poiskus so ponovili z lokalno vbrizganim botulinskim toksinom in dobili enake rezultate. Botulinski toksin prepreči prenos nevroprenašalcev, predvsem acetilholina, za katerega je bilo že ugotovljeno, da stimulira rast rakavih celic v steni želodca. Na osnovi rezultatov z eksperimentalnimi živalmi je trenutno v fazi 2 klinična študija z uporabo botulinskega toksina, skupaj s kemoterapevtiki oziroma le s kemoterapevtiki. Rezultate študije pričakujejo do konca drugega polletja 2015.

Vir: Chen D (2014). *Botox prevents development, spread of gastric cancer. Medscape, aug 21, 2014.*



IZ DRUŠTVENEGA ŽIVLJENJA

ACTIVITIES
OF THE SOCIETY

ZDRAVILA V PSIHIATRIJI 4. SIMPOZIJ SEKCIJE KLINIČNIH FARMACEVTOV

AVTOR / AUTHOR:
Sašo Kovačič, mag.farm.

13. februarja 2014 je Sekcija kliničnih farmacevtov organizirala 4. Simpozij klinične farmacije, ki je potekal na temo *Zdravila v psihiatriji*. Psihiatrična zdravila so vedno bolj aktualna tematika v farmaciji, sploh če je predstavljena na zanimiv način s strani empatičnih predavateljev, ki so bili tako iz farmacevtske kot medicinske stroke. Simpozija se je udeležilo veliko število obiskovalcev iz cele Slovenije in iz različnih delovnih okolij, udeležencev je bilo blizu 170. Med njimi so bili tudi študenti Fakultete za farmacijo, ki jih je tematika zanimala. Program sta povezovala Maja Tršinar in Janez Toni, ki je bil tudi predsednik strokovno-organizacijskega odbora in pobudnik postersekcije, ki bo stalnica tudi pri naslednjih simpozijih Sekcije kliničnih farmacevtov.

Po krajšem pozdravnem govoru predsednice Sekcije kliničnih farmacevtov asist. Alenke Premuš Marušič so sledila strokovna predavanja. Kot prvi je predstavil *Uvajanje in ocenjevanje učinkovitosti antidepresivov* izr. prof. dr. Peter Pregelj, pri čemer je opozoril na neželene učinke, ki se lahko pojavijo takoj ob uvajanju antidepresivov kot na tiste tekom zdravljenja in ob ukinjanju zdravljenja z antidepresivi. Predstavil je tudi novosti na področju predvidevanja odgovora na zdravljenje z antidepresivi. Sledilo je predavanje pod naslovom *Antipsihotiki za neshizofrenične indikacije* doc. dr. Virginije Novak Grubič. Tako imeno-

vana off label uporaba antipsihotikov je v klinični praksi zelo prisotna. Študije kažejo celo na to, da je 65 % antipsihotikov predpisanih mimo indikacij, med njimi najpogosteje kvetiapin, olanzapin, risperidon in še drugi tipični antipsihotiki. Predavanje z naslovom *Identifikacija in ozadje neželenih učinkov pri psihiatričnih bolnikih* je predstavil Matej Štuhec. Izpostavil je vlogo kliničnega farmacevta pri delu v timu z zdravnikom in predstavil več kliničnih primerov kako ukrepati pri izražanju neželenih učinkov zaradi psihofarmakov. Prvi sklop je zaključil doc. dr. Miran Brvar, ki je občinstvu razložil *Klinično pomembne razlike med benzodiazepini, prepoznavo in ukrepanje pri predoziranju*. Gre za pereč problem ne samo v Sloveniji pač pa tudi globalno, saj je preveliko odmerjanje odgovorno za dve tretjini vseh prijavljenih zastrupitev odraslih bolnikov. Od tega je kar v 80 % primerov zastrupitev povzročena z zdravili za živčevje in od tega v 45 % z anksiolitiki, hipnotiki in sedativi. Na primerih je bila prikazana klinična slika in zdravljenje pri zastrupitvah. Pred začetkom drugega sklopa je bila zanimiva razprava in kratek odmor.

Uvodno predavanje drugega sklopa je prevzel asist. dr. Marko Gričar s predavanjem z naslovom *Klinična pomembnost podaljšanja QT intervala*. Zdravila iz skupine antipsihotikov in antidepresivov se pogosto omenjajo kot zdravila s potencialom za podaljševanje QT intervala. Nema lokrat je pri bolnikih, ki imajo več zdravil, ki podaljšujejo QT interval, indicirana sprememba terapije. Sledilo je nekoliko drugačno predavanje doc. dr. Igorja Locatellija o *Pomenu farmakokinetike pri napovedovanju kliničnih učinkov antidepresivov in antipsihotikov*. Predstavil je pomen genetskega polimorfizma CYP2D6 za farmakokinetiko risperidona in s tem povezane neželene učinke in razložil prednosti in slabosti oblik s podaljšanim sproščanjem pri psihofarmakih. Vendar bolj kot oblika, je ključnega pomena izbira ustreznega antipsihotika, sploh pri občutljivih skupinah bolnikov, kot so otroci, nosečnice in doječe matere. Predavanje Danile Hriberšek *Izbira psihofarmaka pri nosečnicah in doječih materah* je razjasnilo marsikatero odprto vprašanje na tem področju. Tako je po predavateljičinih besedah izbira ustreznega antipsihotika pri nosečnicah mešanica znanja, spretnosti in umečnosti. Zadnje čase vedno bolj pomemben ekonomski vidik in porabo psihofarmakov je v predavanju *Poraba in predpisovanje psihiatričnih zdravil v Sloveniji* nazorno predstavil prim. Jurij Fürst. Prikazal je trende porabe anksiolitikov, hipnotikov, sedativov in antipsihotikov ki so negativni, med tem ko poraba antidepresivov in antidepresivov narašča. Sklop se je zaključil s predavanjem izr. prof. dr. Vesne Švab z naslovom *Sodelovanje pri zdravljenju: celostna obravnava psihiatričnega pacienta*. Povzela



je morebitne vzroke za slabo in tudi za dobro sodelovanje bolnika pri zdravljenju s psihofarmaki, ki jih je povezala s pristopi izboljšanja sodelovanja.

Po daljšem odmoru je sledil tretji sklop predavanj. *Klinični primer iz prakse farmacevta-svetovalca* sem predstavil Sašo Kovačič. Poslušalcem sem predstavil obravnavo bolnika v ambulanti Farmacevta svetovalca na podlagi primera s poudarkom na terapiji s psihofarmaki. Tudi samozdravljenje pri psihiatričnih bolnikih ni izjema. Nekaj o *Nevarnosti in svetovanju pri OTC zdravilih za pomiritev* je poslušalcem predstavila Neža Pišek. Opozorila je na učinkovitost in interakcije z drugimi zdravili, ter trditve podprla z dokazi iz literature. Kot zadnja v rednem delu je iz moderatorskega na govorniški oder stopila Maja Tršinar, ki je predstavila kar dve tematiki. S prvim predavanjem pod naslovom *Izbira zdravila (svetovanje kliničnega farmacevta)* se je dotaknila dela kliničnega farmacevta v psihiatrični bolnišnici, kjer je na primeru iz prakse prikazala pomembnost sodelovanja kliničnega farmacevta v multidisciplinarnem timu pri izbiri ustreznega zdravila za bolnika. Pri drugem predavanju pod naslovom *Kdaj in kako menjavamo in ukinjamo psihofarmake?* je s pomočjo primera iz prakse prikazala svetovanje pri menjavi in ukinjanju zdravil.

Kot novost letošnjega simpozija je bila posterska sekcija, ki je zahvaljujoč velikemu številu prijavljenih postrov med obiskovalci vzbudila veliko zanimanja. Izmed vseh 28 postrov, ki so se prijavi, jih je strokovno-organizacijski odbor izbral 6, ki so bili predstavljeni v obliki kratke predstavitve pred celotnim občinstvom. Predstavljeni posterji so bili:

- Anže Vasle, Nina Landekar, Aleš Mrhar: *Analiza uporabnosti podatkovne baze lexicomp online tm za prepoznavanje potencialnih interakcij med zdravili*
- Milan Balaban: *Terapija z zdravili pri starostnikih*
- M. Petre, B. Kolarič, P. Drofenik, M. Cvikl: *Izidi intervencij farmacevtov pri predpisovanju rezervnih antibiotikov upoštevajoč ledvično funkcijo bolnikov*
- Petra Tavčar: *Zdravila v zadnjih šestih dnevih življenja (retrospektivna študija)*
- Nina Pisk, Tina Morgan, Joži Begelj: *Poznavanje zdravil za zdravljenje astme in KOPB pri bolnikih v zunanji lekarni*
- Lea Knez, Stanislav Šuškovič, Anja Primožič, Raisa Laksonen, Maja Jošt, Mitja Košnik, Aleš Mrhar: *Neželeni dogodki zdravljenja z zdravili – randomizirana klinična študija vpliva storitve usklajevanja zdravljenja z zdravili ob sprejemu v bolnico*

Po predstavitvi vseh posterjev in kratki razpravi je 4. Simpozij sekcije kliničnih farmacevtov zaključil prof. dr. Aleš Mrhar. V kratkem nagovoru je povzel napredek klinične farmacije v Sloveniji in zastavil cilje za prihodnja leta.

Nedvomno je letošnji simpozij Sekcije kliničnih farmacevtov odgovoril na veliko vprašanj povezanih z zdravljenjem s psihofarmaki, hkrati pa je vsem udeležencem ponudil kvalitetno druženje in možnost izmenjave izkušenj na različnih področjih dela. Po besedah organizatorjev si bodo tudi v prihodnjih letih prizadevali, da dosežke iz prejšnjih let dosežejo ali celo presežejo, tudi z upoštevanjem rešenih evalvacijskih vprašalnikov udeležencev. To bo pripomoglo še k večji prepoznavnosti klinične farmacije ter k povezovanju kliničnih farmacevtov in vseh, ki jih področje klinične farmacije zajema na vseh nivojih zdravstvenega varstva.



EAHP GENERALNA SKUPŠČINA 13. – 14. JUNIJ 2014 SOFIJA, BOLGARIJA

AVTOR / AUTHOR:

Vesna Bizjak, mag.farm.,spec.

Delegatka Sekcije bolnišničnih farmacevtov v
EAHP

V Sofiji je v juniju potekala 44. generalna skupščina Evropskega združenja bolnišničnih farmacevtov, katere so se udeležili predstavniki 29 držav članic. Obsežen dnevni red je potekal 2 dni, vključeval je tudi eno delavnico z aktualno temo: rezultati Evropskega vrha bolnišnične farmacije.

POROČILO PREDSEDNIKA O PRETEKLEM LETU

Predsednik EAHP Roberto Frontini je predstavil nekaj mejnikov v zgodovini EAHP, ki so se zgodili v preteklem letu.

- Evropski parlament je jeseni 2013 sprejel **spremenbe Direktive 2005/36/EC**, z namenom ustvariti skupni okvir usposabljanja za farmacevtsko stroko. Direktiva o priznavanju poklicnih kvalifikacij je začela veljati leta 2007. EAHP bo vodil aktivnosti glede priprave programa skupnega okvira usposabljanja, za katerega potrebujemo soglasje 10 članic EU.
- Preko **Evropskega vrha bolnišnične farmacije**, ki je potekal od 14.-15.5.2014 v Bruslju, si Evropa ustvarja vodilno vlogo v manifestu bolnišnične farmacije. Na osnovi bazelskih izjav (Basel statements) iz leta 2008 Mednarodne farmacevtske federacija (FIP) je bilo sprejetih 44 izjav bolnišnične farmacije. FIP je prepoznala rezultate **EAHP vrha** kot pomembne za pregled bazelskih izjav, ki jih bodo obravnavali v okviru Bolnišnične sekcije na letošnjem kongresu v Bangkoku na Tajskem, od 31.8. do 4.9.2014. Naslednji korak v projektu je implementacija izjav v prakso, kar pa je najtežji korak.
- V Leuven-u v Belgiji je oktobra 2013 potekalo široko srečanje, na katerem so predstavniki bolnišnične farmacije, industrije, veletrgovalnic in nacionalnih agencij razpravljali o **kodnem sistemu označevanja** posameznih enot zdravil (single unit). EAHP sodeluje s farmacevtsko industrijo, ki bi morala prevzeti odgovor-

nost za označevanje posameznih enot zdravil, kar bi povečalo varnost bolnikov pri uporabi zdravil v bolnišnicah

- G. Frontini je opisal sodelovanje v preteklem letu med EAHP in posebno skupino Evropske agencije za zdravila (EMA), ki se imenuje Healthcare Professional Working Party (HCPWP), ki je obsegalo:
- pomoč pri izvajanju novih pristojnosti Evropske agencije za zdravila v skladu z Direktivo o farmakovigilanci
- svetovanje o vprašanju pomanjkanja zdravil, zlasti njen vpliv na dnevno prakso bolnišničnega farmacevta
- spodbujanje večje transparentnosti pri poročanju o kliničnih preskušanjih in sodelovanje pri spremembi direktive o kliničnem preskušanju zdravil.

POROČILA POSAMEZNIH DRŽAV ČLANIC EAHP, POSEBNOSTI

Vsaka država je kot vsako leto predhodno podala poročilo o delovanju nacionalnega združenja bolnišničnih farmacevtov, na generalni skupščini pa delegati na kratko predstavijo problematiko in dosežke v dveh točkah. Primeri:

Predstavnica Danske je poročala, da so javno obravnavali napako, ki se je pojavila v bolnišnicah pri odmerjanju cabazitaxela, zaradi nepopolnega SmPC-ja. Posledično je proizvajalec v SmPC dodal opozorilo in navodilo o natančni pripravi zdravila (zdravilu je priloženo topilo, ki vsebuje 5,67ml tekočine, ki ga je potrebno v celoti uporabiti za pripravo pravilne koncentracije učinkovine), v bazi Lexicomp pa je dodano posebno varnostno opozorilo.

Estonija: bolnišnični farmacevt ima uradno status zdravstvenega delavca (uvedli spomladi 2014).

Nemčija: Congress of drug information – biannual congress – Koln.

Italija uvedla izobraževanje za tehnike – posneli so video, kako pravilno pripravljati na primer citostatično terapijo.

POROČILO RICHARD PRICE, URAD EAHP

- **Specializacija in skupni okvir za usposabljanje (common training framework):** EAHP želi, da bi se znanje in kompetence, ki jih pridobi bolnišnični farmacevt skozi svoje delo, priznalo kot oblika specializacije in bilo priznано na evropskem nivoju. Evropska komisija sprva ni bila naklonjena tej tematiki. Istočasno so se za enaka strokovna priznavanja prizadevala združenja zdravstvenih delavcev drugih strok (zdravniki, medicinske sestre, veterinarji). Končni izid trdega dela našega lobista v Evropskem parlamentu so dejstva, da si stroka lahko sama postavi okvirje, vsaj 1/3 članic se mora strinjati (trenutno 10 držav članic), vodilne v uvajanju te



specializacije po Evropi bi bile tiste članice EAHP, ki že imajo specializacijo iz bolnišnične farmacije.

- **Pomanjkanje zdravil (medicines shortages):** glavni del aktivnosti EAHP v preteklem letu na to tematiko je bil dvigniti ozaveščenost v političnih krogih o prisotnosti problematike pomanjkanja zdravil in kaj to pomeni za zagotavljanje ustrezne preskrbe z zdravili za bolnike. Zelo pomembni so bili rezultati ankete 2013 o pomanjkanju zdravil, v kateri so sodelovale vse države članice EAHP. Rezultati so bili nevzpodbudni: 99% bolnišničnih farmacevtov se sooča s pomanjkanjem zdravil, 63% na tedenski ravni, včasih na dnevni ravni, in 77% jih meni, da se problem poslabšuje. Rezultati ankete so bili predstavljeni Evropskemu parlamentu, Evropski agenciji za zdravila in Evropski komisiji. EAHP poziva vrhove na evropski ravni k pomoči pri razreševanju problematike pomanjkanja zdravil. V pomoč bi bila baza podatkov, ki bi jo vodila Evropska agencija za zdravila (EMA) in sicer o zdravilih v pomanjkanju po vsej Evropi: vzroki za pomanjkanje, trajanje in predlagane nadomestne rešitve.

POBUDE ČLANOV ZDRUŽENJA

Za boljše sodelovanje med člani EAHP in z namenom boljše vključitve mladih je delegat iz Srbije Nenad Miljković predstavil zamisel o projektu praktičnega sodelovanja mlajših bolnišničnih farmacevtov iz različnih evropskih držav na različnih strokovnih področjih. V posameznem projektu bi sodelovali bolnišnični farmacevti iz treh držav članic in primerjali nivo delovanja bolnišničnega farmacevta, na primer na področju klinične farmacije, pregleda terapije pri sprejemu v bolnišnico. S takšnimi projekti bi lahko podprli implementacijo sprejetih evropskih izjav na Evropskem vrhu bolnišnične farmacije v Bruslju, hkrati pa dosegli izboljšanje strokovnih spretnosti bolnišničnih farmacevtov pri praktičnem reševanju problemov. Predlagana struktura programa bi vključevala 34 držav (27 držav članic EU in 7 ne EU), velika prednost za ta projekt pa predstavljajo strokovna raznolikost zaradi različnih izobraževalnih in poklicnih okolij, različne spretnosti in strokovno znanje.

Za predlagane projekte bo urad EAHP preveril možnosti financiranja iz evropskih projektov.

EVROPSKI VRH BOLNIŠNIČNE FARMACIJE (EUROPEAN SUMMIT ON HOSPITAL PHARMACY - THE EU STATEMENTS ON HP)

Evropska določila o bolnišnični farmaciji so se oblikovala med 18-mesečno razpravo in glasovanjem, ki je bilo uravnoteženo (Delphi metoda). V glasovanje so bile vključene

vse države članice EAHP: 34 držav (50% teže), profesionalne zdravstvene organizacije: združenja, ki predstavljajo zdravnike, zdravnike specialiste in medicinske sestre na evropskem nivoju (25% teže) in združenja bolnikov na evropskem nivoju (25% teže).

Glavna poglavja so bila:

- Uvodne izjave in upravljanje
- Izbor, nabava in distribucija
- Proizvodnja in priprava zdravil
- Klinična farmacija
- Varnost bolnika in zagotavljanje kakovosti
- Izobraževanje in razvoj

Na generalni skupščini smo v sklopu delavnic, razdeljeni v šest skupin, poskušali z razpravo najti kritične točke vsake izjave v posameznem poglavju.

IZVOLITEV NOVIH ČLANOV ODBORA

V letu 2015 bo potekel štiriletni mandat predsedniku EAHP in direktorju za finančne zadeve. Skladno z novim statutom se na ti dve funkciji, ki sta za delovanje združenja najpomembnejši, izvoli nove kandidate že eno leto pred iztekom mandata starim. V letu skupnega delovanja se prenese delo in informacije bodočemu predsedniku oziroma direktorju za finančne zadeve in zagotovi nemoteno delovanje združenja, nato traja mandat še tri leta. Za bodočo predsednico EAHP je bila izvoljena Joan Peppard z Irske, za direktorja za finančne zadeve Petr Horak s Češke.

Za podpredsednico EAHP je bila ponovno izvoljena Tajda Miharija Gala (Slovenija), v odbor EAHP sta bila izvoljen še Frank Jørgensen (Norveška) in ponovno Juraj Sykora (Slovaška).



OSEBNE VESTI

V SPOMIN:

SUZANA TOMAŽIN (1965 – 2014)



Včasih je tišina tista, ki pove več kot besede same. A pride čas, ko je treba spregovoriti in dati besedi pomen – prijateljstvo. To je tisto najlepše, kar nas je družilo in ki je bilo med nami vedno iskreno.

Skupaj smo delili srečo in žalost, se smejali in jokali, tako kot jočemo sedaj, ko te ni več med nami.

Tvoja milina in tvoja nežnost se je dotaknila vsakega izmed nas. Iz tvojih oči je žarel žarek svetlobe, ki je osvetlil vsak prostor, v katerega si vstopila.

Cenila si ljudi in znala si ceniti tudi sebe. Verjela si, da se dobrota in pozitivne misli vedno povrnejo, zato nisi nikoli klonila.

Večkrat si dejala: »Če hočeš videti mavrico, se moraš kdaj sprijazniti tudi z dežjem.«

Sodelavke in sodelavci Gorenjskih lekarn



NAVODILA ZA AVTORJE

Spodnja poglavja podajajo pomembne informacije za avtorje. Priporočamo, da si avtorji vzamejo čas in preberejo navodila preden prispevek pošljejo v uredništvo Farmacevtskega vestnika.

STROKOVNE ČLANKE in DRUGE PRISPEVKE objavljamo v slovenskem, po dogovoru z uredništvom pa tudi v angleškem jeziku. Vsi poslani rokopisi morajo biti jezikovno in slogovno neoporečni. Uporabljena terminologija mora biti ustrezna, s poslušom za uveljavljanje ustreznih strokovnih izrazov v slovenskem jeziku. NAVAJANJE ZAŠČITENIH IMEN ZDRAVIL IN DRUGIH IZDELKOV ALI IMEN PROIZVAJALCEV JE NEDOPUSTNO. Dovoljeno je le v poglavju Materiali in metode, izjemoma pa še v primeru, če se objavi popoln seznam vseh na tržišču dostopnih izdelkov.

STROKOVNI ČLANKI SO RECENZIRANI. Uredništvo pošlje vsak strokovni članek najmanj dvema recenzentoma v strokovno oceno. Med postopkom ugotavljanja primerosti prispevka za objavo v Farmacevtskem vestniku je zagotovljena tajnost.

SPREJEM PRISPEVKA V UREDNIŠTVO

Prispevek je sprejet v uredništvo, kadar v uredništvo poleg rokopisa, v elektronski obliki vloga vsebuje tudi:

1. Spremni dopis:

- naslov prispevka,
- imena in priimki avtorjev z vsemi nazivi,
- imena in naslovi ustanov, v katerih so zaposleni,
- telefonska števila in elektronski naslov kontaktne osebe.

2. Izjavo:

Lastnoročno podpisana izjava, da prispevek še ni bil objavljen ali poslan v objavo v drugo revijo, ter da se z vsebino strinjajo vsi soavtorji.

3. Dovoljena za objavo slik:

V primeru ponatisa ali minimalnih sprememb slik (npr. prevod) ali drugih elementov v prispevku mora avtor priložiti dovoljenje lastnika avtorskih pravic za objavo v FV.

PRVA VERZIJA ROKOPISA

Prav verzija rokopisa je poslana v uredništvo v elektronski obliki v kateri

- avtorji niso imenovani,
- slike in preglednice so vključene v besedilo,
- obsega največ 20.000 znakov, vključno s presledki.

1. OBLIKA ROKOPISA

NASLOVI ROKOPISA

- Times New Roman 12 pt, krepko, razmik vrstice 1,5; levo poravnano; enokolonsko.
- Vsak naslov je potrebno oštevilčiti z zaporedno številko ter naslovom, le-ta pa ne sme vsebovati števil, akronimov, okrajšav in ločil, prav tako naj ne preseže 90 znakov.

PODNASLOVI ROKOPISA

- Times New Roman 12 pt, krepko, razmik vrstice 1,5; levo poravnano; enokolonsko.
- Vsak podnaslov je potrebno oštevilčiti z zaporedno številko ter naslovom, le-ta pa ne sme vsebovati števil, akronimov, okrajšav in ločil, prav tako naj ne preseže 90 znakov.

BESEDILO ROKOPISA

Times New Roman 12 pt, navadno, razmik vrstice 1,5; levo poravnano; enokolonsko.

2. VSEBINA ROKOPISA

Rokopis naj bo sistematično strukturno urejen in razdeljen na poglavja.

IZVIRNI ZNANSTVENI ČLANKI

naj imajo najmanj naslednja poglavja:

- Povzetek v slovenskem in angleškem jeziku (vsak po največ 150 besed),
- Ključne besede v slovenskem in angleškem jeziku (največ 5),
- Uvod,
- Materiali in metode,
- Rezultati in razprava,
- Sklep,
- Literatura.

PREGLEDNI STROKOVNI ČLANKI pa:

- Povzetek v slovenskem in angleškem jeziku (vsak po največ 150 besed),
- Ključne besede v slovenskem in angleškem jeziku (največ 5),
- Poglavja in podpoglavja, ki si smiselno sledijo,

- Sklep,
- Literatura.

VSAKO TRDITEV

Je potrebno potrditi z literaturnim virom, zaporedno številko literaturnega vira pa navesti na koncu trditve, v oklepaju pred piko. Če je referenc več, so številke ločene z vejicami in presledki, npr. (1, 3, 8). Na koncu prispevka naj bo navedenih največ 30 literaturnih virov, po vrstnem redu, kot se pojavljajo v besedilu.

3. SLIKE, PREGLEDNICE IN GRAFIKONI

Slike preglednice in grafikoni morajo biti opremljene s pripadajočim besedilom v slovenskem in angleškem jeziku.

3.1 SLIKE

Slike naj merijo v širino in višino največ 18 cm. Dimenzijsko naj se slika čim bolj približa dejanski velikosti v tiskani verziji. Velikost besedila na sliki pa je lahko med 8 in 12 pt. (opomba: največkrat v tisku naletimo na velikost črk 10 pt).

Slike iz Excela naj bodo uvoženi v besedilo kot »enhance metafile« z velikostjo teksta med 8 in 12 pt. Velikost pa naj ne presega v širino in višino 18 cm.

Slike morajo biti shranjene in poslane tudi neodvisno od rokopisa v ustreznem slikovnem zapisu:

- bitni zapis – jpg, png, tiff z ločljivostjo 300 dpi ali več
- vektorski zapis – eps, emf, wmf

Označene pa naj bodo glede na vrstni red v rokopisu (slika_1, slika_2, itd).

Velikost se mora ujemati z prej omenjeno velikostjo zaradi ohranjanja kvalitete in razmerji ob pripravi na tisk!

Vsaka slika mora biti ustrezno označena z zaporedno številko slike in naslovom ter ustrezno referenco, po kateri je bila povzeta, razen v primeru kadar je avtor lastnik slike. Pripadajoče besedilo se mora navajati pod sliko.

Primer:



Slika 1: Logo Slovenskega Farmacevskega društva (1).
Figure 1: Logo of Slovenian Pharmaceutical Society (1).

3.2 PREGLEDNICE

Vsaka preglednica mora biti ustrezno označena z zaporedno številko preglednice in naslovom ter ustrezno referenco, po kateri je bila povzeta, razen v primeru kadar je avtor preglednico pripravil sam. Pripadajoče besedilo se mora navajati nad preglednico.

Primer:

Preglednica 1: Število objav v Farmaceutskem vestniku v letu 2009 (1).

Table 1: Number of publication in Journal of Pharmaceutical Society in 2009 (1).

Tip objave	Število objav
Pregledni članek	x
Izvirni znanstveni članek	x

4. POIMENOVANJA IN OKRAJŠAVE

Poimenovanja in okrajšave je potrebno navajati skladno IUPAC, IUBMB in HUGO. Terminologijo izrazov pa tudi skladno s uveljavljenimi slovenskimi terminološkimi izrazi ter skladno s Formularium Slovenicum in SBD terminološkim slovarjem.

5. PRIMER NAVAJANJA LITERATURE

1. Obreza A. Vanadij v živem organizmu in farmaciji. *Farm Vestn* 2003; 54: 713–718.
2. Danesh A, Chen X, Davies MC et al. The discrimination of drug polymorphic forms from single crystals using atomic force microscopy. *Pharm Res* 2000; 17 (7): 887–890.
3. Doekler E. Cellulose derivatives. In: Peppas NA, Langer RS. *Advances in polymer science* 107; *Biopolymers I*. Springer-Verlag, 1993: 200–262.
4. Slovensko Farmacevsko Društvo. <http://www.sfd.si/>. Dostop: 10-12-2008. (avtor spletne strani. Naslov prispevka. Spletni naslov. Dostopano: datum dostopa.)

KONČNA VERZIJA PRISPEVKA

Avtor strokovnega članka prejme po opravljenem recenzijem postopku obvestilo o sprejemu članka oz. navodila glede potrebnih popravkih. Uredništvo pričakuje, da bo avtor pripombe recenzentov in uredništva upošteval in najkasneje dva tedna po prejetju recenzij poslal popravljen prispevek v elektronski obliki na naslov glavne urednice.

Končna verzija rokopisa

1. Naslovna stran prispevka

(prva stran rokopisa) mora vsebovati:

- Naslov prispevka (v slovenskem in angleškem jeziku)
- Imena in priimke vseh avtorjev z nazivi, skupaj z imeni in naslovi ustanov, v katerih so zaposleni
- Korespondenčni avtorja z njegovimi kontakti

2. Rokopis (druga stran rokopisa) naj v nadaljevanju vsebuje:

- Naslov prispevka (v slovenskem in angleškem jeziku)
- Imena in priimke vseh avtorjev brez z nazivov, imen in naslovi ustanov, v katerih so zaposleni, v pravilnem vrstnem redu
- Poglavlja rokopisa v vrstnem redu in obliki kot je navedeno zgoraj v katerih so razporejene slike, preglednice in grafikoni.

3. Spremljajoče slike

Slike morajo biti shranjene in poslane tudi neodvisno od rokopisa v ustreznem slikovnem zapisu:

- bitni zapis – jpg, png, tiff z ločljivostjo 300 dpi ali več
- vektorski zapis – eps, emf, wmf

Označene pa naj bodo glede na vrstni red v rokopisu (slika_1, slika_2, itd). Velikost se mora ujemati z prej omejenjo velikostjo zaradi ohranjanja kvalitete in razmerji ob pripravi na tisk.

OSTALI PRISPEVKI

Prispevki za rubriko zanimivosti iz stroke in iz društvenega življenja imajo praviloma lahko največ 6.000 znakov (vključno s presledki). Prispevki za rubriko osebne vesti ne smejo presegati 3.000 znakov (vključno s presledki). Prispevke o osebnih vesteh objavlja uredništvo ob jubilejih, smrti ali za posebne dosežke v aktualnem obdobju. Uredništvo si pridržuje pravico, da po strokovni presoji objavi tudi daljše prispevke.

POŠILJANJE STROKOVNIH PRISPEVKOV

Prispevke v elektronski obliki korespondenčni avtorji pošljejo na naslov:

Uredništvo Farmacevtskega vestnika

Slovensko farmacevtsko društvo

Dunajska 184 A, 1000 Ljubljana

T.: 01 569 26 01, Fax: 01 569 26 02

e-pošta: urednica-fv@sfd.si

KOREKTURE

Krtačne odtise prispevka je avtor dolžan natančno pregledati in označiti nujne popravke (tiskarske škrate), s katerimi ne sme posegati v vsebino prispevka. Korekture pošlje avtor v elektronski obliki v treh delovnih dneh na zgoraj navedeni naslov.

Prvi avtor prejme tri izvode Farmacevtskega vestnika brezplačno. Članki so objavljeni tudi na spletnem mestu v pdf obliki.

FARMA^{pro}

**Spletno izobraževanje
za farmacevtske strokovne
delavce v lekarni.**

Nov način
pridobivanja
strokovnega znanja.

Dostopnost
24 ur na dan,
7 dni v tednu (24/7).

Možnost uporabe tudi
na pametnem telefonu
ali tabličnem računalniku.

www.farmapro.si

Spletno izobraževanje FarmaPro je namenjeno *strokovni zdravstveni javnosti*.

