

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

PETRA GLINŠEK

**MEDSEBOJNO DELOVANJE ZDRAVIL PRI BOLNIKI NA
KRONIČNI HEMODIALIZI IN PERITONEALNI DIALIZI NA
ODDELKU ZA INTERNO MEDICINO SPLOŠNE BOLNIŠNICE
SLOVENJ GRADEC**

**DRUG-DRUG INTERACTIONS IN PATIENTS ON CHRONIC
HEMODIALYSIS AND PERITONEAL DIALYSIS IN THE
INTERNAL MEDICINE DEPARTMENT OF THE GENERAL
HOSPITAL SLOVENJ GRADEC**

UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2014

Diplomsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom izr. prof. dr. Mitje Kosa, mag. farm. in na Oddelku za dializo Splošne bolnišnice Slovenj Gradec pod somentorstvom Marije Mravljak, dr. med., specialistka nefrologije.

ZAHVALA

Zahvaljujem se mentorju izr. prof. dr. Mitji Kosu, mag. farm., za vse strokovne nasvete in usmeritve pri izdelavi diplomske naloge ter somentorici Mariji Mravljak, dr. med., spec., za vso podporo, zdravniške nasvete in vzpodbudne besede.

Najlepša hvala tudi vsem sodelavcem Katedre za socialno farmacijo, predvsem asist. Niki Marđetko, mag. farm., za vso vzpodbudo, usmerjanje in konstruktivne kritike.

Zahvaljujem se tudi sodelavcem Oddelka za dializo in interno medicino SB Slovenj Gradec, predvsem predstojnikoma prim. Benku, dr. med., spec. ter prim. Vujkovacu, dr. med., spec.

Posebna zahvala gre mojim staršem, ki so mi omogočili študij in me finančno podpirali skozi vsa ta dolga študijska leta, moji veliki vzornici sestri Urški, svaku Juretu, ki me vedno znova postavlja na realna tla, Tini, za vse majhne in velike grafične nasvete ter Blanki in Nataši za slovnične nasvete. Na koncu še zahvala vsem mojim prijateljem in prijateljicam za nepozabna študentska leta.

In seveda ne gre brez misli ...

*»Ne bojte se življenja! Naj pljuska v vas z vso silo in v vse žile, naj vas nese ali zanese, le ne pustite, da vas spodnese. In imejte ga radi, da bo tudi ono, življenje, imelo rado vas!«
(T. Pavček)*

IZJAVA

Izjavljam, da sem diplomsko delo samostojno izdelala pod vodstvom mentorja izr. prof. dr. Mitje Kosa, mag. farm. in somentorice Marije Mravljak, dr. med., specialistka nefrologije.

Petra Glinšek

KAZALO VSEBINE

1	UVOD	1
1.1	LEDVIČNE BOLEZNI	1
1.1.1	KRONIČNA LEDVIČNA BOLEZEN	1
1.1.2	AKUTNA LEDVIČNA ODPOVED.....	2
1.1.3	KONČNA LEDVIČNA ODPOVED	3
1.2	EPIDEMIOLOŠKI PODATKI	3
1.3	METODE NADOMESTNEGA ZDRAVLJENJA KLO	4
1.3.1	HEMODIALIZA	5
1.3.1.1	Zapleti pri HD	6
1.3.2	PERITONEALNA DIALIZA	6
1.3.2.1	Zapleti pri PD	7
1.3.3	PREDNOSTI IN SLABOSTI DIALIZNIH METOD	8
1.3.4	PRESADITEV LEDVICE	8
1.4	SPREMLJAJOČE BOLEZNI PRI BOLNIKI S KLO IN ZDRAVLJENJE	8
1.4.1	ANEMIJA	9
1.4.2	SEKUNDARNI HIPERPARATIROIDIZEM	9
1.4.3	SRBEČICA	10
1.4.4	SEKUNDARNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA.....	10
1.4.5	HIPERLIPIDEMIJA	11
1.4.6	MOTNJE HEMOSTAZE	11
1.4.7	ACIDOZA IN MOTNJE ELEKTROLITSKEGA RAVNOTEŽJA	11
1.4.8	GLIKEMIJA PRI SLADKORNIH BOLNIKI	12
1.4.9	DRUGE BOLEZNI.....	12
1.5	TEŽAVE, POVEZANE Z ZDRAVILI	12
1.5.1	MEDSEBOJNO DELOVANJE ZDRAVIL.....	13
1.5.1.1	Klasifikacija interakcij	13
1.5.1.2	Mehanizmi interakcij.....	14
1.5.1.3	Podvajanje zdravil	15
2	NAMEN DELA	16
3	METODE	17
3.1	OKOLJE RAZISKAVE	17
3.2	IZBIRA BOLNIKOV	17

3.3	PRIDOBIVANJE PODATKOV	17
3.4	OBDELAVA PODATKOV	17
3.5	STATISTIČNA OBDELAVA	18
3.6	OVREDNOTENJE STRINJANJA S PREDLOGI UKREPOV	18
4	REZULTATI	19
4.1	PODATKI, PRIDOBLENI IZ MEDICINSKE DOKUMENTACIJE.....	19
4.2	OSNOVNI PODATKI IZ DOKUMENTACIJE	19
4.3	OBDELAVA PODATKOV	21
5	RAZPRAVA	38
5.1	PREDLOGI UKREPOV ZA POSAMEZNE POTENCIALNE INTERAKCIJE IN PODVAJANJA ZDRAVIL.....	39
5.1.1	INTERAKCIJE TIPA X.....	40
5.1.2	INTERAKCIJE TIPA D.....	41
5.1.3	PODVAJANJE ZDRAVIL	47
5.2	PREDLOGI UKREPOV ZA POTENCIALNE INTERAKCIJE PRI POSAMEZNIH BOLNIKI, KI IMAJO PSIHOTIČNO MOTNJO	48
5.3	ZAKLJUČEK	51
6	SKLEP.....	52
7	VIRI IN LITERATURA	53
8	PRILOGA	57
8.1	FARMAKOTERAPIJSKI PREGLED BOLNIKOV.....	57

KAZALO SLIK

Slika 1: Bolniki na hemodializi (HD), s presaditvijo ledvice (TX) in na peritonealni dializi (PD) v letih od 2000 do 2011 (6).....	4
Slika 2: Sistem HD (16).....	5
Slika 3: Sistem PD (16).	7
Slika 4: Sestava preučevane skupine bolnikov glede na spol.	19
Slika 5: Pojavnost osnovnih vzrokov za KLO.....	20
Slika 6: Deleži bolnikov glede na število predpisanih zdravil.....	20
Slika 7: Deleži različnih tipov interakcij.	21

KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica I: Najpogostejši vzroki KLB, ki privedejo do KLO (3, 5).....	2
Preglednica II: Delitev ALO glede na mesto nastanka (3, 4).....	3
Preglednica III: Število bolnikov z različnimi oblikami nadomestnega zdravljenja (6).....	4
Preglednica IV: Klasifikacija interakcij z oceno stopnje tveganja (9).....	14
Preglednica V: Število potencialnih interakcij glede na tip interakcije	21
Preglednica VI: Potencialni problem: Interakcija tipa X (holekalciferol – parikalcitol)...	22
Preglednica VII: Potencialni problem: Interakcija tipa X (doksazosin – tamsulozin)	22
Preglednica VIII: Potencialni problem: Interakcija tipa X (ramipril – telmisartan)	23
Preglednica IX: Potencialni problem: Interakcija tipa X (karvedilol – formoterol, fenoterol, indakaterol)	23
Preglednica X: Potencialni problem: Interakcija tipa X (ipratropij – desloratadin, cetirizin, loratadin).....	24
Preglednica XI: Potencialni problem: Interakcija tipa D (karbamazepin – kalcitriol)	25
Preglednica XII: Potencialni problem: Interakcija tipa D (karbamazepin – atorvastatin)	25
Preglednica XIII: Potencialni problem: Interakcija tipa D (karbamazepin – midazolam)	26
Preglednica XIV: Potencialni problem: Interakcija tipa D (tizanidin – escitalopram).....	26
Preglednica XV: Potencialni problem: Interakcija tipa D (simvastatin – amlodipin, verapamil).....	27
Preglednica XVI: Potencialni problem: Interakcija tipa D (cinakalcet – karvedilol).....	27
Preglednica XVII: Potencialni problem: Interakcija tipa D (cinakalcet – duloksetin).....	28
Preglednica XVIII: Potencialni problem: Interakcija tipa D (furosemid – diklofenak)....	28

Preglednica XIX: Potencialni problem: Interakcija tipa D (acetilsalicilna kislina – diklofenak).....	29
Preglednica XX: Potencialni problem: Interakcija tipa D (kalcitriol – magnezijev citrat)	29
Preglednica XXI: Potencialni problem: Interakcija tipa D (zolpidem – midazolam, alprazolam)	30
Preglednica XXII: Potencialni problem: Interakcija tipa D (buprenorfin – moksonidin, cetirizin, alprazolam).....	30
Preglednica XXIII: Potencialni problem: Interakcija tipa D (moksonidin – zolpidem) ...	31
Preglednica XXIV: Potencialni problem: Interakcija tipa D (antacidi – druge ZU)	31
Preglednica XXV: Potencialni problem: Interakcija tipa D (karbamazepin – escitalopram)	32
Preglednica XXVI: Potencialni problem: Interakcija tipa D (tadalafil – doksazosin)	32
Preglednica XXVII: Potencialni problem: Interakcija tipa D (acenokumarol – alopurinol)	33
Preglednica XXVIII: Potencialni problem: Interakcija tipa D (tramadol – escitalopram, duloksetin)	33
Preglednica XXIX: Potencialni problem: Interakcija tipa D (ACE zaviralec – zaviralec angiotenzina II).....	34
Preglednica XXX: Potencialni problem: Interakcija tipa D (doksazosin – bisoprolol, karvedilol).....	34
Preglednica XXXI: Potencialni problem: Interakcija tipa D (alopurinol – ACE zaviralci)	35
Preglednica XXXII: Potencialni problem: Interakcija tipa D (zolpidem – tramadol).....	35
Preglednica XXXIII: Potencialni problem: Podvajanje zdravil (nifedipin – lacidipin)....	36
Preglednica XXXIV: Potencialni problem: Podvajanje zdravil (fenoterol – indakaterol)	36

Preglednica XXXV: Potencialni problem: Podvajanje zdravil (tramadol/paracetamol – diklofenak)..... 37

Preglednica XXXVI: Potencialni problem: Podvajanje zdravil (tramadol/paracetamol – tramadol, paracetamol) 37

POVZETEK

Pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic uporabljamo kot nadomestno zdravljenje metode hemodialize, peritonealne dialize ali presaditev ledvice. Ti bolniki imajo zaradi končne odpovedi ledvic veliko spremljajočih bolezni in posledično več predpisanih zdravil, kar lahko vodi v številne težave povezane z zdravili.

Namen diplomskega dela je pregledati potencialne interakcije med predpisanimi zdravili pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo iz dializnega oddelka Splošne bolnišnice Slovenj Gradec. Namen je tudi pripraviti predloge ukrepov za zmanjšanje tveganja za dejanske interakcije med predpisanimi zdravili in predloge predstaviti zdravnikom ter ovrednotiti njihovo stopnjo strinjanja. Potentialne interakcije smo za predpisana zdravila določili s pomočjo podatkovne baze Lexi-comp. S slednjo podatkovno bazo smo pripravili predloge ukrepov, dodatno smo jih potrdili s pomočjo druge podatkovne baze, Stockley's Drugs Interactions, uporabili pa smo tudi druge literaturne vire podatkovne zbirke PubMed. S predlogi ukrepov smo seznanili zdravnike Oddelka za dializo in interno medicino Splošne bolnišnice Slovenj Gradec in s pomočjo Turning point sistema ovrednotili njihovo strinjanje.

V diplomsko delo smo vključili 53 bolnikov s povprečno starostjo 64 let. Vseh 53 bolnikov ima predpisanih šest ali več zdravil, v povprečju 14 zdravil, in pri vsakem smo ugotovili, da pride do več potencialnih interakcij. Največji delež interakcij je tipa C (66 %), sledijo jim interakcije tipa D (18 %). Da bi optimizirali terapijo in zmanjšali število potencialnih interakcij tipa D in X smo predlagali ukrepe, kljub temu da nismo preverjali, če se interakcije klinično izražajo. Pregledali smo tudi podvajanje zdravil in predlagali ustrezne ukrepe. Predlagani ukrepi temeljijo predvsem na ukinitvi ali zamenjavi zdravila oziroma na ohranitvi terapije. Pri nekaterih interakcijah je ukrep samo spremljanje bolnikov oziroma dodatno opozorilo in nasvet za pravilno jemanje zdravil ter za posledice, ki jih lahko določena potencialna interakcija povzroči. Bolniki, ki imajo predpisanih več kot dvajset zdravil hkrati, vključujoč zdravila za psihotične motnje, smo opredelili kot zahtevnejše. Zdravniki so se v večini primerov strinjali z našimi predlogi. Prišlo je tudi do nekaterih neskladnosti, a smo po diskusiji našli primeren ukrep za potencialno interakcijo. Zdravniki dializnega oddelka si želijo sodelovanja s kliničnim farmacevtom predvsem, da bi izboljšali zdravljenje bolnikov in kakovost njihovega življenja.

ABSTRACT

Patients with end-stage renal failure use the methods of hemodialysis, peritoneal dialysis or kidney transplantation as replacement therapies. These patients have a wide variety of accompanying diseases and consequently prescribed additional medicines, which can lead to a number of medicine associated problems. The purpose of the research is to examine potential drug-drug interactions between prescribed medicines in patients with end-stage renal at dialysis department of general hospital Slovenj Gradec. We aim to prepare proposals for safety measures to reduce the risk of actual drug-drug interactions between prescription medicines and to present the proposals to the doctors and evaluate their level of agreement. Potential drug-drug interactions for prescribed medicines were determined using the Lexi-comp databases. The database was used to prepare proposals for action, which were additionally confirmed using Stockley's Drugs Interactions databases, and the literature sources from PubMed. Proposals for action were presented to the doctors of the general hospital Slovenj Gradec and we used the Turning Point system to evaluate their level of agreement. Our research included 53 patients, with an average age of 64 years. Each of the 53 patients had six or more prescribed medicines, 14 on average, and we found potential for drug-drug interaction in each studied patient. The largest share was the type C drug-drug interactions (66%), followed by type D drug-drug interaction (18%). We proposed measures to optimize the therapy and to reduce the number of potential drug-drug interactions of type D and X, despite the fact that we have not confirmed, if the drug-drug interaction are clinically expressed. We also reviewed potential medicines duplication and proposed appropriate measures. The proposed measures are primarily based on the withdrawal or replacement of medicines, or preservation of existing therapies. For some drug-drug interactions the only measure is patient monitoring, or additional warning and advice for proper medication and the identification of consequences caused by potential drug-drug interactions. Patients who are prescribed more than twenty medicines at the same time, including medicines for psychotic disorders, were defined as demanding. Medical doctors were in most cases in agreement with our proposals. There were also some inconsistencies, but after a discussion, we found appropriate measures for potential specific drug-drug interaction. Medical doctors of the dialysis department want to cooperate with clinical pharmacist, in order to improve treatment of patients and quality of life.

SEZNAM OKRAJŠAV

ACE	Angiotenzinska konvertaza
ALO	Akutna ledvična okvara
ANCA	Antinevtrofilna citoplazemska protitelesa (ang. «Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies«)
CNS	Centralni živčni sistem
CYP	Citokrom P
DRP	Težave povezane z zdravili (ang. »Drug Related Problems«)
GIT	Gastrointestinalni trakt
HD	Hemodializa
KLB	Kronična ledvična bolezen
KLO	Končna ledvična odpoved
NSAID	Nesteroidne protivnetne učinkovine
PD	Peritonealna dializa
QT	Interval med Q in T vrhom korigiran s srčno frekvenco
SB	Splošna bolnišnica
SHPT	Sekundarni hiperparatiroidizem
SSRI	Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina
TX	Transplantacija
ZU	Zdravilna učinkovina

1 UVOD

Ledvice so del organskega sistema izločal in pri zdravem človeku opravljajo številne funkcije:

- izločanje vode in neorganskih topljencev (natrij, kalij, kalcij, magnezij, klor, fosfat) ter s tem vzdrževanje ničelne bilance vode in topljencev,
- izločanje organskih končnih produktov presnove (sečnina, sečna kislina, kreatinin) in zdravil,
- uravnavanje acido-baznega ravnovesja,
- presnova hormonov eritropoetina in 1,25-dihidroksi holekalciferola (1, 2).

V ledvicah potekajo trije procesi: glomerulna filtracija, tubulna reabsorpcija in sekrecija. Z različnimi metodami za določanje glomerulne filtracije dobimo oceno ledvičnega delovanja (3).

1.1 LEDVIČNE BOLEZNI

Ledvične bolezni se kažejo na različne načine. Najpogostejši znaki so edemi, povišan krvni tlak ter kožne spremembe (3). Bolezni ledvic razdelimo na kronične ledvične bolezni (KLB) in akutno ledvično odpoved (ALO), obe obliki pa lahko privedeta do končne ledvične odpovedi (KLO) (1).

1.1.1 KRONIČNA LEDVIČNA BOLEZEN

Potek KLB je postopno izgubljanje ledvične funkcije, ki se lahko konča s KLO. Če je vsaj tri mesece pri bolniku prisoten eden izmed naslednjih znakov: zmanjšana glomerulna filtracija ledvic ($< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ telesne površine), patološka sestava seča ali dokazana patohistološka sprememba ledvic, govorimo o KLB. Poznamo petstopenjsko lestvico napredovanja KLB. Glede na ledvično funkcijo ločimo obdobje normalne glomerulne filtracije, obdobje zmanjšane funkcijske rezerve ledvic, obdobje kroničnega popuščanja ledvic in obdobje dokončne odpovedi ledvic (2).

Večina bolezni, ki prizadenejo ledvice, je kroničnih in lahko napredujejo do KLO. Napredovanje KLB lahko pospešujejo okužbe, zapore sečnih poti, dehidracija, srčno popuščanje, arterijska hipertenzija ali uporaba nekaterih zdravil. Delimo jih na glomerulne

bolezni, tubulo-intersticijske ledvične bolezni, vaskularne ledvične bolezni in prirojene ledvične bolezni (5). Najpogostejši vzroki KLB, ki privedejo do KLO, so: diabetična ledvična bolezen, hipertenzivna bolezen ledvic, policistična bolezen ledvic, kronični glomerulonefritisi in kronični intersticijski nefritisi (Preglednica I) (3, 5).

Preglednica I: Najpogostejši vzroki KLB, ki privedejo do KLO (3, 5)

Bolezen	Vzrok bolezni	Opis
Glomerulne ledvične bolezni	Diabetična ledvična bolezen	Povezava s sladkorno boleznijo in s stalno mikroalbuminurijo.
Vaskularne ledvične bolezni	Hipertenzivna bolezen ledvic	Povezava s primarno arterijsko hipertenzijo. Značilne žilne, glomerulne in tubulointersticijske spremembe.
Prirojene ledvične bolezni	Policistična bolezen ledvic	Genetsko pogojena bolezen, značilne so ciste, ki nastajajo v ledvicah in tudi v jetrih, trebušni slinavki. Bolezen spremljajo tudi zunajledvične nenormalnosti. Bolezen se kaže v dveh oblikah, večina ima avtosomno dominantno obliko, redkeje avtosomno recesivno.
Glomerulne ledvične bolezni	Kronični glomerulonefritis	Imunsko pogojeno vnetje povzroči bolezenske spremembe glomerulov. Prizadete so lahko tudi krvne žile, tubuli in intersticij. Povezava s poškodbo glomerulov in s tem povezano slabše ledvično delovanje.
Intersticijske ledvične bolezni	Kronični intersticijski nefritisi	Povezava z dednimi ali genskimi boleznimi, z jemanjem zdravil (analgetična nefropatija) ali z delovanjem toksinov, z imunsko-sistemskimi boleznimi, s presnovnimi boleznimi, z okužbami in z drugimi vzroki (Balkanska nefropatija). Gre za strukturne spremembe ledvičnih tubulov in intersticija.

1.1.2 AKUTNA LEDVIČNA ODPOVED

Akutno popuščanje ledvic je izguba ledvične funkcije, ki se lahko razvije v nekaj dneh ali tednih. ALO je posledica zmanjšane glomerulne filtracije ter zmanjšanega tubulnega transporta vode in topljencev (4). Največ bolnikov razvije ALO v enotah intenzivne terapije, nekje 5 do 6 odstotkov teh bolnikov potrebuje dializno zdravljenje. V bolnišnici so posledica akutnih zapletov predvsem hipotenzija, sepsa, šok ali prekomerna uporaba diuretikov (3, 4).

ALO delimo glede na mesto nastanka na predlevično, ledvično in poledvično (Preglednica II) (4).

Preglednica II: Delitev ALO glede na mesto nastanka (3, 4)

Tip ALO	Opis
Predledvična	Najpogostejša oblika, zmanjšana je prekrvavitev ledvic. Vzroki so hipovolemija, nizek minutni volumen srca, sistemska vazodilatacija, ledvična vazokonstrikcija ali zdravila, ki okvarijo avtoregulacijo in zmanjšajo glomerulno filtracijo.
Ledvična	Huda ishemija ali nefrotoksična okvara, ki privede do okvare ledvic, tubulov. Vzroki so akutna tubulna nekroza, vaskulitisi, glomerulonefritis, tubulointersticijske bolezni in okvare velikih žil.
Poledvična	Motnje v odtoku urina in glomerulna filtracija se zmanjša ali ustavi. Vzrok je zapora sečevodov ali sečnega mehurja. Osnovna motnja je intersticijska fibroza.

1.1.3 KONČNA LEDVIČNA ODPOVED

KLO nastopi, ko propade 90 ali več odstotkov nefronov. Glomerulna filtracija se zmanjša pod 5 % normalne in je manjša od 15 ml/min/1,73 m² telesne površine (5). Ledvice ne morejo več vzdrževati ničelne bilance soli in vode, volumen urina je lahko manjši kot 500 ml/dan in nastopi izostenurija (osmolarnost urina je podobna osmolarnosti plazme 300—320 mOsm/L, relativna gostota je ≈1,010). KLO vodi do uremičnega sindroma, ki prizadene vse organe, zato je pri teh bolnikih nujna dializa ali transplantacija ledvic (2).

Uremija nastane pri nezdravljeni ALO in KLB. Pride do slabšanja delovanja ledvic zaradi uremičnih toksinov, ki se kopičijo v krvi in tkivih. Značilna je povišana koncentracija sečnine in kreatinina, sečne kisline, fosfata in sulfata, kopičijo se hormoni, presnovki beljakovin, peptidov, aminokislin ter nukleinskih kislin. Potrebo po nadomestnem zdravljenju napoveduje zmanjšanje očistka kreatinina pod 10 ml/min ali prisotnost uremičnih simptomov pri očistku kreatinina 15—20 ml/min (3, 5).

1.2 EPIDEMIOLOŠKI PODATKI

V letu 2011 je bilo v Sloveniji 24 dializnih centrov. Incidenca za slovensko populacijo je bila 236 bolnikov, od tega 153 moških in 53 žensk. Povprečna starost je bila 68 let. Podatki kažejo, da je število novih bolnikov z nadomestnim zdravljenjem od leta 2005 do leta 2011 relativno stalno, povečala se je samo povprečna starost. Najpogostejši vzroki za dializo so bili diabetična ledvična bolezen (27,1 %), hipertenzivna bolezen ledvic (14,4 %), glomerulonefritis (13,6 %) in policistična bolezen ledvic (6,8 %) (6).

Prevalenca na 31. december 2011 je bila 2011 bolnikov (Preglednica III), od tega 1194 moških in 817 žensk. Povprečna starost je bila 60 let. Najpogostejši vzroki za dializo so bili glomerulonefritis (22,3 %), diabetična ledvična bolezen (14,4 %), policistična bolezen ledvic (9,1 %) in hipertenzivna bolezen ledvic (8,9 %). Umrlo je 241 bolnikov, od tega 141 moških in 100 žensk. Povprečna starost teh bolnikov je bila 73 let (6).

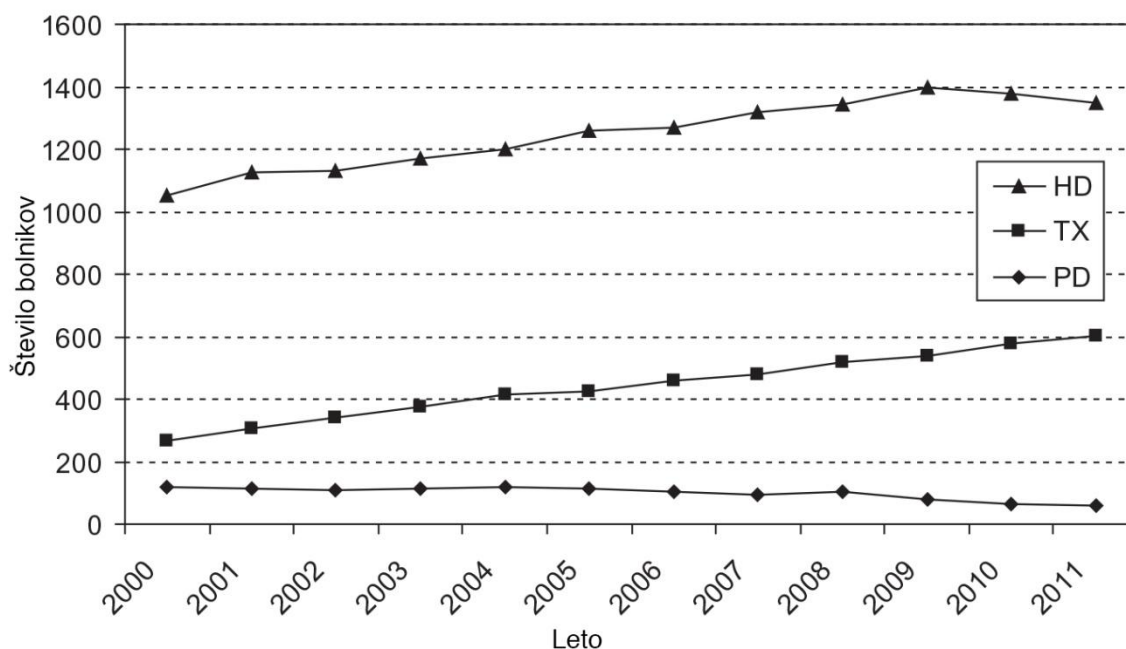
Preglednica III: Število bolnikov z različnimi oblikami nadomestnega zdravljenja (6)

Leto	Hemodializa	Peritonealna dializa	Delujoča presajena ledvica	Vsi
2011	1347	60	604	2011

1.3 METODE NADOMESTNEGA ZDRAVLJENJA KLO

Na razpolago imamo tri metode nadomestnega zdravljenja KLO:

- hemodializa,
- peritonealna dializa,
- presaditev ledvice (3) (Slika 1).

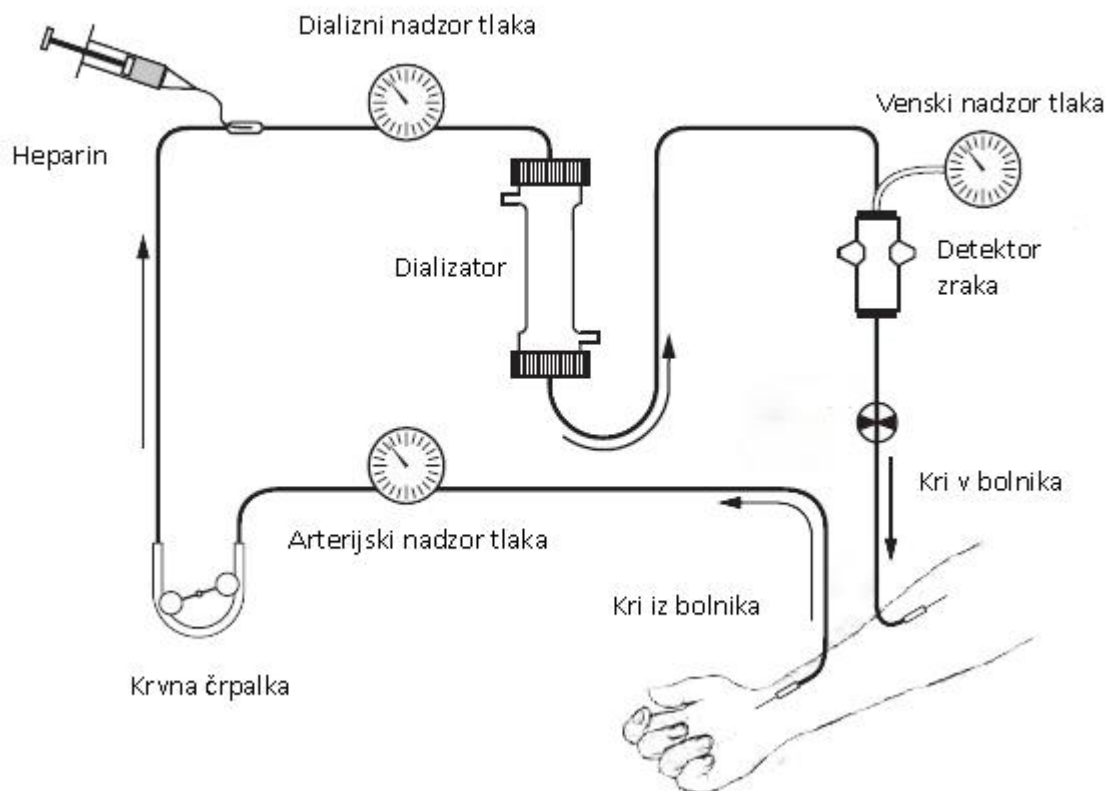


Slika 1: Bolniki na hemodializi (HD), s presaditvijo ledvice (TX) in na peritonealni dializi (PD) v letih od 2000 do 2011 (6).

1.3.1 HEMODIALIZA

Hemodializa (HD) je postopek odstranjevanja neželenih snovi iz telesnih tekočin in dodajanje želenih snovi z difuzijo skozi polprepustno membrano hemodializatorja. HD lahko nadomesti vse normalne funkcije ledvic, predvsem izločevalno. Gre za prečiščevanje krvi z zunajtelesnim krvnim obtokom. Princip HD temelji na izmenjavi snovi med krvjo in dializno raztopino. Z difuzijo poteka odstranjevanje majhnih molekul iz plazme predvsem sečnine, kreatinina in kalija ter dodajanje bikarbonata iz dializne raztopine v kri. Odvečno tekočino odstranjujemo z ultrafiltracijo (3, 5).

Zelo pomemben pri nadomestnem zdravljenju s HD je žilni pristop. Bolnikom vstavijo posebno arteriovensko fistulo, ki mora zagotavljati zadosten pretok krvi in mora biti dostopna za dializne igle (5). Možne so tri oblike žilnega pristopa: arteriovenska fistula, žilna proteza iz umetnega materiala in centralni venski dializni kateter (3). Bolniki se dializirajo v dializnih centrih dva- do štirikrat na teden, v povprečju trikrat na teden, običajno dializa traja 4 do 5 ur (5). Dializni sistem pri HD sestavlja kanila, s katero jemljemo kri bolniku (arterijska linija), kanila, s katero vračamo kri bolniku (venska linija), krvna črpalka, mesto za vnos heparina, dializator, lovilec zraka in nadzori tlaka (Slika 2).



Slika 2: Sistem HD (16).

1.3.1.1 Zapleti pri HD

Med HD se lahko pojavijo številni akutni medicinski zapleti. Najpogostejša je hipotenzija. Pojavijo se lahko krči, slabost in bruhanje. V določenih primerih tudi glavobol, bolečina v prsih ali hrbtu in vročina z mrzlico. Pogost zaplet pri HD je tudi srbečica (5).

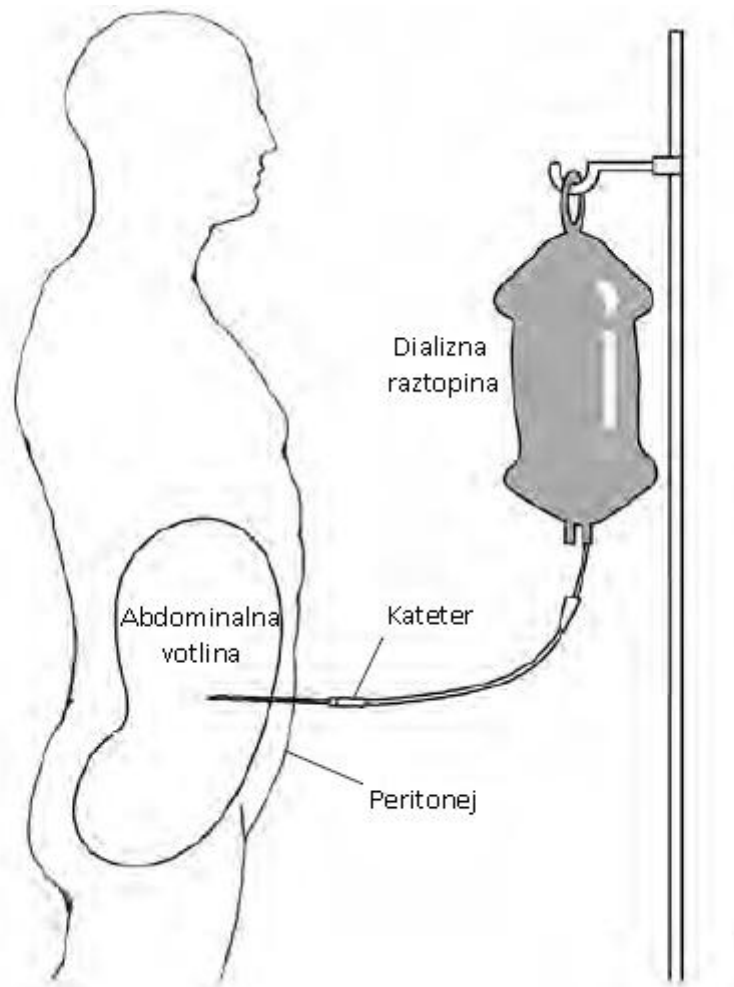
Hipotenzijo pri HD preprečujemo z oceno »suhe teže«, z izpuščanjem kratkodelujočih antihipertenzivnih zdravil pred HD, bolnik se mora izogibati uživanju soli in pitju tekočine. Mišični krči se pojavijo v povezavi s hipotenzijo ob koncu HD in so posledica prevelikega zmanjšanja volumna z ultrafiltracijo. Zdravimo jih lahko farmakološko ali z ogrevanjem in z razteznimi vajami. Tudi slabost in bruhanje se pojavita v povezavi s hipotenzijo, a izzvenita po ukrepih, ki odpravljajo hipotenzijo ali po terapiji z antiemetikom. V primeru, da je vzrok slabosti v povečanem izločanju želodčne kisline, jo lahko preprečimo z antagonisti histaminskih receptorjev 2 pred HD. Glavobol in bolečine zdravimo s paracetamolom. Srbečica je pogost zaplet in se pogosto razvije v kronično obliko. Olajšamo jo z antihistaminiki, z vlaženjem kože z mazili ter z obsevanjem z ultravijolično B svetlobo. Če se kot zaplet pojavi vročina, moramo biti pozorni, da ni posledica okužbe. V primeru okužbe bolnika zdravimo z antibiotično terapijo (3, 5).

1.3.2 PERITONEALNA DIALIZA

Peritonealna dializa (PD) je dializa znotraj telesa v peritonealni votlini. Večkrat dnevno jo izvajajo bolniki sami tako, da si v trebušno votlino vtočijo svežo dializno raztopino iz vrečke. Iztok dializata poteka ročno s pomočjo težnosti skozi peritonealno membrano, ki služi kot dializator. Postopek izvajajo v telesu, kjer peritonej deluje kot polprepustna dializna membrana. Snovi prehajajo iz peritonealnih krvnih žil v dializno tekočino v peritonealni votlini in obratno (3, 5).

Prečiščevanje krvi poteka podobno kot pri HD z difuzijo in ultrafiltracijo. Pomembna je tudi absorpcija tekočine in topljencev, ki poteka skozi limfni sistem in je odvisna od tlaka v peritonealni votlini (5). Za to vrsto dialize je potrebno operativno vstaviti peritonealni kateter. Vstavimo ga lahko kirurško, na »slepo« s Seldingerjevo metodo ali peritoneoskopsko. Pomembno je, da je kateter dolgodelujoč in da ne pride do okužbe (3). Bolniki PD izvajajo neprestano, zamenjajo si 3 do 5 vrečk dnevno. Pri PD imajo bolniki možnost dialize med spanjem s pomočjo posebnega aparata, ki čez noč sam opravlja

menjave (3, 5). Sistem za PD sestavljajo peritonealni dializni kateter in vrečka z dializno raztopino (3) (Slika 3).



Slika 3: Sistem PD (16).

1.3.2.1 Zapleti pri PD

Med najpogostejše zaplete pri PD spada bakterijski peritonitis, ker lahko poškoduje peritonealno membrano. Predstavlja razlog za takojšnjo odstranitev peritonealnega katetra oziroma za prekinitvev PD. Pojavi se lahko odpoved peritonealne membrane, ki je povezana z dolgotrajno uporabo PD in s pogostnostjo peritonitisov. Pogoste so okužbe in posledično vnetje mesta, kjer je vstavljen kateter in zatekanja dializata ob katetru v trebušno steno. Med zaplete spada tudi nastanek trebušne kile in težave z dihanjem, predvsem pri bolnikih z manjšo telesno maso ali z manjšo pljučno rezervo (3, 5).

1.3.3 PREDNOSTI IN SLABOSTI DIALIZNIH METOD

Prednosti PD pred HD so, da jo bolnik izvaja na domu in mu omogoča manj strogo dieto predvsem manj strog režim vnosa vode, soli in kalija, ki je pri HD nujen. Prednost PD je tudi v ohranjanju žilja in hitrejše delovanje presajene ledvice, če pride do presaditve. Manj je sekundarnih zapletov, kot so amiloidoze in anemije. Obstajajo pa tudi slabosti PD, med katere sodi časovna omejenost, na okoli 10 let. Pri HD takšne časovne omejitve ni. Slabost je tudi ta, da lahko zaradi okužb in okvare peritoneja ta način dialize odpove. Problematično je tudi, če bolnik nima ob sebi druge osebe za menjavo dializne raztopine (3, 5).

PD je metoda izbire nadomestnega zdravljenja pri bolnikih, ki imajo oslABLJENO srce, ki so starejši, imajo sladkorno bolezen ali že poškodovan žilni pristop. Žilni dostop je otežen pri napredovalem srčnem popuščanju, slabše dostopen je z višjo starostjo. HD je primerna pri bolnikih, ki imajo zmanjšano peritonealno površino, boleznI črevesja, kronične okužbe stene želodca ali imajo povišan holesterol ter trigliceride. HD uvedemo tudi v primeru imunosupresivnega zdravljenja, hude debelosti in slabe prehranjenosti (3, 5).

1.3.4 PRESADITEV LEDVICE

Presaditev ledvice je smiselna še pred začetkom uporabe teh dveh dializnih metod, saj je preživetje bolnika daljše. Je zdravljenje izbora za bolnike s KLO. Uspešna presaditev omogoči bolniku bolj kakovostno življenje kot dializa (3). Presaditve ne izvajamo pri bolnikih z maligno boleznijo, okužbo s HIV, aktivno sistemsko okužbo in pri bolnikih s pričakovano življenjsko dobo krajšo od dveh let. Obstaja tudi starostna omejitev bolnikov, zgornja starostna meja je 65 let. Pri ponovni odpovedi ledvice uvedemo drugo nadomestno zdravljenje (5).

1.4 SPREMLJAJOČE BOLEZNI PRI BOLNIKI H S KLO IN ZDRAVLJENJE

Spremljajoče bolezni pri bolnikih s KLO so:

- anemija,
- sekundarni hiperparatiroidizem,
- srbečica,
- sekundarna arterijska hipertenzija,

- hiperlipidemija,
- motnje hemostaze,
- acidoza in motnje elektrolitskega ravnotežja,
- glikemija pri sladkornih bolnikih in
- druge (7).

1.4.1 ANEMIJA

Glavni vzrok anemije pri bolnikih s KLO je zmanjšana tvorba endogenega eritropoetina, ki se pri zdravem človeku sintetizira v ledvicah. Pri bolnikih na dializi se razvije renalna anemija. Zdravljenje začnemo, ko ima bolnik vrednost hemoglobina ≤ 110 g/L oziroma hematokrit nižji od 33 %. Zdravljenje poteka z rekombinantnimi eritropoetini, stranski učinki, ki se lahko pojavijo pri tej obliki zdravljenja, so poslabšanje arterijske hipertenzije in glavoboli (7).

1.4.2 SEKUNDARNI HIPERPARATIROIDIZEM

Vzrok za sekundarni hiperparatiroidizem (SHPT) je preveliko izločanje parathormona. Poleg tega SHPT napreduje predvsem zaradi pomanjkanja kalcitriola, hiperfosfatemije, hipokalcemije, pomanjkanja receptorjev za kalcij, pomanjkanja receptorjev za vitamin D na površini obščitnic in zaradi rezistence na delovanje parathormona (3). Pri bolnikih s KLO je problem v presnovi vitamina D, saj se holeciferol v nedelujočih ledvicah ne pretvori v aktivno obliko, vitamin D₃ ali kalcitriol. Drugi razlog za napredovanje SHPT je kot že omenjeno hiperfosfatemija, in sicer ima pri uravnavanju presnove fosforja pomembno vlogo aktivna oblika vitamina D, kalcitriol ter parathormon. Parathormon, ki se tvori v obščitnicah, vpliva tudi na hipokalcemijo ter na sintezo kalcitriola. Pri napredovalem SHPT so zato pogoste okvare kosti in sicer kostna osteodistrofija, osteomalacija in aplastična kostna bolezen. Čez čas se lahko pojavi dializna amiloidoza, ki se kaže kot sindrom karpalnega sindroma s prizadetostjo sklepov, bolečin v rami ter dolgotrajno hudo bolečino (5).

Izredno pomembna pri zdravljenju SHPT je dieta bolnika, predvsem zmanjšan vnos fosfata. Zaradi nedelujočih ledvic se lahko poveča koncentracijo fosfata v krvi, zato pri bolnikih uporabimo vezalce fosfata, lantanov karbonat in kalcijev karbonat. Med novejše učinkovine spada sevelamer klorid, ki deluje kot ionski izmenjevalec. Uporabljamo ga v

kombinaciji z drugimi fosfatnimi vezalci. Vitamin D z vezavo na receptorje na občitnicah ustavi izločanje in tvorbo parathormona iz občitničnih žlez. Večina zdravil z vitaminom D deluje na receptorje v prebavilih in tam povečajo reabsorpcijo fosfatov in kalcija. Takšni učinkovini sta kalcitriol in parikalciol. Kalcimimetik cinakalcet zniža plazemske koncentracije parathormona, fosfata ter kalcija. Operativno zdravimo SHPT kadar smo s farmakoterapijo in dieto neuspešni. Gre za operativno odstranitev občitnic. Simptome dializne amiloidoze je najbolj priporočljivo zdraviti s paracetamolom. Izogibamo se nesteroidnim antirevmatikom (NSAID), ker lahko povzročajo želodčne težave. Na začetku postavljene diagnoze za sindrom karpalnega sindroma ali za bolečino v ramah lahko uporabimo kirurško zdravljenje (5).

1.4.3 SRBEČICA

Pogosto pride do uremičnega srbenja pri dializiranih bolnikih. Srbenje pogosto spremlja SHPT. Prizadene približno 50 % bolnikov in je lahko zelo boleče. Obstaja več hipotez o vzrokih srbečice, ampak najverjetneje pride do motnje imunskega sistema in s tem povečanega vnetja kože oziroma pride do kombinacije različnih dejavnikov. Preprečujemo jo, da v terapijo dodajamo antihistaminike, prizadeta mesta vlažimo z mazili ali obsevamo z ultravijolično B svetlobo. Novejši pristopi za zdravljenje hude srbečice so anatagonisti μ opioidnih receptorjev (nalokoson, naltrekson) ter gabapentin (5, 10).

1.4.4 SEKUNDARNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA

Arterijska hipertenzija je prisotna pri 80—90 % bolnikov s KLO. Takoj po dializi se lahko tlak normalizira, vendar pogosto pride do ponovnega zvišanja. Dializirani bolniki naj bi imeli ciljni krvni tlak okoli 140/90 mm Hg oziroma 130/80 mm Hg pri bolnikih s tveganjem za srčno-žilna obolenja. Ciljni krvni tlak dosegamo z dobrim sodelovanjem bolnika, ustreznim dializnim zdravljenjem, z doseganjem »suhe teže« in z dodajanjem antihipertoničnih zdravil (3, 5).

Zdravljenje poteka z omejitvijo vnosa tekočine in soli. S HD oziroma PD izvedemo odvzem tekočine ter tako uravnavamo krvni tlak. Krvni tlak poskušamo urediti z doseganjem »suhe teže«, to je telesna teža, pri kateri ni znakov hiperhidracije in ostane krvni tlak v obdobju od ene do druge HD normalen. To dosežemo z odvzemom tekočine med HD in z zniževanjem telesne teže bolnika. Doseganje »suhe teže« je pogosto težavno,

zato uporabimo za uravnavanje krvnega tlaka antihipertenzivna zdravila (3). Zdravljenje z zdravili je enako kot za primarno arterijsko hipertenzijo, razen uporaba diuretikov. Pri bolnikih na dializi z ohranjeno diurezo lahko predpišemo diuretik furosemid. Pogosto predpisani so zaviralci kalcijevih kanalčkov pri bolnikih s hipertrofijo levega prekata in diastolno disfunkcijo. Naslednji so blokatorji beta, ki se jih izogibamo pri astmatikih, kadilcih, bolnikih z aterosklerozo in sladkorno boleznijo tipa 1. Zdravniki dializnim bolnikom predpisujejo tudi zaviralce angiotenzinske konvertaze in antagoniste angiotenzinskih receptorjev 1. Predvsem pri sočasni hiperlipidemiji uporabljajo alfa-1 blokatorje. Za hudo arterijsko hipertenzijo predpišejo tudi vazodilatator minoksidil skupaj z blokatorjem receptorjev beta in diuretikom (3, 5).

1.4.5 HIPERLIPIDEMIJA

Ateroembolična ledvična bolezen je posledica holesterolnih kristalov, ki se nalagajo v žilju. Zdravljenje je preventivno z uporabo antihiperlipemikov in z acetilsalicilno kislino ter kombinacijo zaviralcev ACE z zaviralci angiotenzinskih receptorjev II (5). Kot antihiperlipemike za zdravljenje hiperlipidemije uporabljamo statine ali fibrate (7).

1.4.6 MOTNJE HEMOSTAZE

Motnje hemostaze povzročajo predvsem uremični toksini, anemija in povečano nastajanje dušikovega oksida. Izboljšanje hemostaze dosegamo z zdravljenjem anemije in s HD. Bolnikom dodajamo antikoagulantna zdravila med HD, pri tem pa jih je potrebno spremljati zaradi nagnjenosti h krvavitvam (3).

1.4.7 ACIDOZA IN MOTNJE ELEKTROLITSKEGA RAVNOTEŽJA

Za zdravljenje acidoze uporabljamo kalcijev karbonat ali natrijev hidrogenkarbonat. Doseči želimo koncentracijo plazemskega bikarbonata ≥ 22 mmol/L in presežek baze < 5 . Elektrolitsko ravnotežje nadzorujemo z ustrežno količino vnosa tekočine med 2—3 L/24 h in se izogibamo uporabi nesteroidnih protivnetnih zdravil (2, 7).

1.4.8 GLIKEMIJA PRI SLADKORNIH BOLNIKI

Diabetična ledvična bolezen je eden najpomembnejših vzrokov za KLO. Pogostejša je pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Zdravljenje poteka z zdravili za uravnavanje glukoze v krvi (3).

1.4.9 DRUGE BOLEZNI

Bolnike, ki imajo odpoved ledvic, spremljajo številni srčno-žilni zapleti, srčne aritmije, dispneja, perikarditis, ishemična srčna bolezen, ki je posledica aterosklerotične koronarne bolezni. Pogost je kardio-renalni sindrom, kjer gre hkrati za okvaro srčnega in ledvičnega delovanja (3).

1.5 TEŽAVE, POVEZANE Z ZDRAVILI

Težave, povezane z zdravili (ang; drug related problems, DRP), so neželene izkušnje bolnika, ki lahko dejansko ali potencialno zmanjšajo verjetnost želenih terapevtskih izidov. Razdelimo jih lahko na več načinov, ena od klasifikacij izhaja iz pregleda bolnikov na hemodializi in DRP uvršča v naslednje kategorije:

1. Nepravilna izbira zdravila: Bolnik prejema neprimerno zdravilo glede na indikacijo.
2. Uporaba zdravila brez indikacije: Bolnik prejema zdravilo, za katerega ni znane indikacije.
3. Nezdravljene indikacije: Bolnik ima zdravstveno težavo, za katero bi potreboval zdravilo, ampak ga ne prejema.
4. Bolnik ne jemlje zdravila: Bolnik ima DRP, ker ne jemlje zdravil zaradi različnih vzrokov.
5. Sub-terapevtski odmerek: Bolnik ima DRP zaradi premajhnih odmerkov zdravila.
6. Prekomerni odmerek: Bolnik ima DRP zaradi previsokih odmerkov zdravila.
7. Neželeni učinki: Bolnik ima DRP zaradi neželenega učinka zdravila.
8. Interakcije: Bolnik ima DRP, ki je rezultat interakcij med zdravili ali zdravilom in hrano (11, 12).

Novejše klasifikacije ločujejo **težave** od **dejavnikov tveganja**. Težave razdelijo na potencialne in dejanske težave, dejavniki tveganja pa so predvsem v predpisovanju, izdajanju, uporabi zdravil in drugi.

Pri vseh bolnikih se lahko pojavijo številne težave, ki so povezane z uporabo zdravil, pri bolnikih na dializnem zdravljenju so le-te še posebej pogoste. Vzroki, zaradi katerih pride do DRP pri dializnih bolnikih, so: več sočasnih bolezenskih stanj, večje število zdravil hkrati, večje število odmerkov ter režim zdravljenja, ki se nenehno spreminja (12).

Pri zmanjšanju DRP ima pomembno vlogo farmacevt v sodelovanju s celotnim zdravstvenim timom. Zmanjšanje DRP pripomore k izboljšanju kakovosti življenja in k zmanjšanju napredovanja bolezni ter smrtnosti ter posledično tudi k zmanjšanju stroškov zdravljenja (12).

1.5.1 MEDSEBOJNO DELOVANJE ZDRAVIL

Medsebojno delovanje zdravil ali interakcije med zdravili so le ena od DRP in pomeni, da sočasno uživanje dveh ali več zdravil privede do kombinacije njihovih učinkov. Pogosto pride do tega, da eno zdravilo poveča ali zmanjša učinek drugega. Pri bolnikih, ki imajo predpisano večje število zdravil, je verjetnost interakcije večja. Določena kombinacija zdravilnih učinkovin (ZU) lahko vodi v interakcijo ter neželene učinke pri določenih bolnikih, drugi bolniki pa z isto kombinacijo nimajo težav, zato govorimo o potencialnih interakcijah (8).

Pri bolnikih, ki jemljejo pet zdravil hkrati, se potencialne interakcije pojavijo pri 50 % bolnikov. Pri bolnikih, ki jemljejo osem zdravil hkrati, se potencialne interakcije med ZU pojavijo pri vseh bolnikih (8, 15). Interakcije med ZU lahko povzročijo delno ali popolno ukinitvev učinkovitosti zdravljenja. Pri potencialnih interakcijah moramo ovrednotiti koristi in tveganja sočasne uporabe zdravil. Potrebno je upoštevati, da koristi prevladajo nad tveganjem in da pride do čim manj neželenih učinkov (13).

1.5.1.1 Klasifikacija interakcij

Glede na podatkovno bazo Lexi-comp, ki je le ena od baz za klasifikacijo in napovedovanje interakcij, smo potencialne interakcije med ZU razvrstili v pet skupin (Preglednica IV). Pri interakcijah tipa C, D in X je potrebna obravnava bolnika, priprava nasvetov in ukrepov za spremenjeno ali ohranjeno zdravljenje bolnika. Interakcije tipa A in B pa nimajo kliničnega pomena in zaenkrat še ni dokazov za skrb pri sočasni uporabi ZU (8, 9).

Preglednica IV: Klasifikacija interakcij z oceno stopnje tveganja (9)

Tip	Ukrepanje	Opis
A	Ni poznane interakcije.	Podatki še niso pokazali farmakokinetičnih ali farmakodinamičnih interakcij med učinkovinami.
B	Ni potrebe po ukrepanju.	Podatki kažejo, da lahko določene učinkovine medsebojno delujejo, ampak ni dokazov za skrb pri sočasni uporabi.
C	Spremljaj terapijo.	Podatki kažejo, da učinkovini medsebojno delujeta, ampak korist sočasne uporabe navadno prevlada nad možnim tveganjem.
D	Razmisli o spremembi terapije.	Podatki kažejo, da učinkovini medsebojno delujeta, oceniti je potrebno, ali so koristi sočasne uporabe večje od tveganja. Ukrep je lahko tudi druga učinkovina.
X	Izogni se kombinaciji.	Podatki kažejo, da učinkovini medsebojno delujeta, tveganje pri tej interakciji je večje od koristi. Učinkovini sta lahko kontraindicirani.

1.5.1.2 Mehanizmi interakcij

Interakcije delimo na farmakodinamične in farmakokinetične.

Pri **farmakodinamičnih interakcijah** najverjetneje učinkovini tekmujejo za isto tarčo in imata podoben farmakodinamični učinek, ki lahko vodi do povečanega ali zmanjšane terapijskega učinka zdravila (13, 14). Do teh interakcij pride, ko dve ZU delujeta aditivno, sinergistično ali imata antagonistični učinek (8, 15).

Aditivne in sinergistične interakcije vodijo do farmakodinamičnih učinkov, ki nastanejo zaradi medsebojnega delovanja. V določenih primerih lahko te učinke izkoriščamo za doseganje zelenih učinkov. Primer je znižanje krvnega tlaka z večtirno antihipertenzivno terapijo. Problematični so nenamerni aditivni učinki pri ZU, kjer pride do večjega farmakološkega učinka, ki lahko povzroči težave pri bolnikih. Ortostatska hipotenzija je primer težave pri sočasni uporabi več antihipertenzivnih zdravil (8, 15).

Antagonistične interakcije se pojavijo zaradi tekmovanja za ista receptorska mesta ali delovanja na isti fiziološki sistem. ZU imata nasprotni farmakološki učinek. Primer je zmanjšanje hipoglikemičnega učinka insulina ob sočasni uporabi diuretika zanke furosemida. Posledično se lahko poveča koncentracija glukoze v krvi (8, 9).

Pri **farmakokinetičnih interakcijah** gre za spremenjene serumske koncentracije ZU in njihovih kliničnih odzivov zaradi absorpcije, distribucije, metabolizma in eliminacije (14).

Do interakcije z drugimi zdravili lahko pride, če ena ZU spremeni lastnosti absorpcije druge. Takšno interakcijo povzroči vezava ene ZU na drugo, sprememba pH v želodcu ali sprememba gibljivosti prebavil. Ob sočasni uporabi antacidov in nekaterih ZU lahko pride do zmanjšane absorpcije teh učinkovin zaradi spremembe želodčne kislosti. Metoklopramid in odvajala, ki povečajo gibljivost prebavil ter opiodi in antiholinergična zdravila, ki upočasnijo gibljivost zdravil, lahko tudi spremenijo absorpcijo nekaterih ZU (15).

Interakcija na ravni porazdelitve se pojavi ob sočasni uporabi dveh ZU, kjer učinkovina z večjo afiniteto vezave na plazemske proteine izpodrine prvotno vezano ZU. Prosta prvotno vezana ZU pride v kri in povzroči večjo celokupno koncentracijo in posledično farmakološki učinek, ki je lahko neželen. Primer je sočasna uporaba acetilsalicilne kisline in varfarina, ki vodi do interakcije na nivoju porazdelitve. Posledično se lahko poveča tveganje za krvavitev (8, 15).

Največ farmakokinetičnih interakcij je na nivoju metabolizma. Metabolizem, ki poteka na osnovi encimskih sistemov, je ena najpomembnejših poti za odstranjevanje ZU iz krvi. Najpomembnejši encimski sistem je citokrom P450 in sicer izoencimi, ki so vpleteni v oksidativni metabolizem, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 in CYP3A4. S slednjim se presnavlja več kot 50 % ZU. Interakcije, povezane z delovanjem encimov CYP450, so lahko posledica indukcije izoencima, ki se kaže kot povečana presnova in posledično nižje koncentracije ZU v krvi, ali pa so posledica inhibicije izoencima, kar vodi do povečanih koncentracij ZU v krvi (8, 15)

Veliko ZU se izloča preko ledvic s tubulno sekrecijo. ZU lahko zmanjša izločanje druge učinkovine ali na izločanje učinkovine vpliva sprememba v pH urina (15).

1.5.1.3 Podvajanje zdravil

Do podvajanja terapije pride pri bolnikih, ki imajo več kroničnih bolezni in posledično več različnih predpisovalcev zdravil. Zdravila jim predpisujejo osebni zdravnik in številni specialisti. Problem podvajanja se pogosto pojavi, ko imajo predpisovalci netočne podatke in različne informacije o celokupnem predpisovanju ter uporabi zdravil (15).

2 NAMEN DELA

Bolniki na dializnem zdravljenju imajo veliko število različnih zdravil za zdravljenje številnih spremljajočih bolezni. Sočasna uporaba več različnih zdravil poveča verjetnost za medsebojno delovanje med njimi in številne druge težave, povezane z zdravili.

Namen diplomskega dela je pregled medsebojnega delovanja oziroma potencialnih interakcij med zdravili pri bolnikih na kronični hemodializi in peritonealni dializi v Splošni bolnišnici Slovenj Gradec.

Na osnovi rezultata o potencialnih interakcijah želimo pripraviti predloge ukrepov za zmanjšanje števila in pogostnosti potencialnih interakcij pri bolnikih.

Ovrednotiti želimo strinjanje zdravnikov Oddelka za dializo in interno medicino ter doseči njihovo soglasje s predlaganimi ukrepi za optimizacijo terapije.

3 METODE

3.1 OKOLJE RAZISKAVE

Presečno raziskavo smo izvedli na Oddelku za dializo Splošne bolnišnice Slovenj Gradec. V raziskavo so vključeni vsi bolniki, ki so bili na HD oziroma PD v juniju 2013.

3.2 IZBIRA BOLNIKOV

Kriterij za izbor je bila oblika nadomestnega zdravljenja, in sicer HD in PD. Zajeli smo 53 bolnikov, od tega 48 HD bolnikov in 5 bolnikov s PD. Raziskavo je odobrila komisija za medicinsko etiko Splošne bolnišnice Slovenj Gradec.

3.3 PRIDOBIVANJE PODATKOV

Preko bolnišničnega informacijskega sistema Birpis smo pregledali medicinsko dokumentacijo bolnikov na Oddelku za dializo. Bolnike smo najprej vodili z začetnicami imena in priimka, nato pa smo jih oštevilčili zaradi zaupnosti podatkov.

Zbrali smo naslednje podatke o bolnikih:

- spol,
- starost,
- datum prve dialize,
- vzrok za končno odpoved ledvic,
- spremljajoče bolezni,
- zdravila, ki jih prejemajo bolniki,
- odmerke in režim jemanja zdravil.

Osredotočili smo se na stalno terapijo bolnika.

3.4 OBDELAVA PODATKOV

Med predpisani zdravili smo pri vsakem bolniku določili potencialne interakcije s pomočjo programa Lexi-comp. Pri interakcijah, ki se glede na opredelitev Lexi-compa kažejo za pomembne, to so interakcije tipa D in X, smo pregledali mehanizme interakcij in njihove potencialne izide.

Za bolnike, pri katerih smo zasledili potencialno pomembne interakcije tipa D ali X, smo na osnovi virov Lexi-comp, Stockley's Drugs Interactions in ostalih literaturnih virov v podatkovni zbirki PubMed pripravili predloge ukrepov, ki bi zmanjšali pojavljanje in pogostost teh interakcij in tako poskusili optimizirati terapijo bolnikov.

3.5 STATISTIČNA OBDELAVA

Za obdelane podatke smo izračunali aritmetično srednjo vrednost in razpon (starost, število zdravil na bolnika) in grafično predstavili pojavnost (spol, vzrok za končno odpoved ledvic, delež bolnikov z različnim številom zdravil, delež različnih tipov potencialnih interakcij). Podatke smo statistično obdelali s pomočjo MS Excela 2010.

3.6 OVREDNOTENJE STRINJANJA S PREDLOGI UKREPOV

Na srečanju z zdravniki Oddelka za dializo in interno medicino smo preverili stopnjo strinjanja s predlogi ukrepov potencialnih interakcij med zdravili. Predloge ukrepov smo predstavili s pomočjo Power point predstavitev, strinjanje pa določili s pomočjo Turning point sistema za odgovarjanje in podajanje mnenja s štiristopenjsko Likertovo lestvico. Na osnovi rezultatov Turning pointa smo odprli tudi diskusijo o predlogu ukrepa.

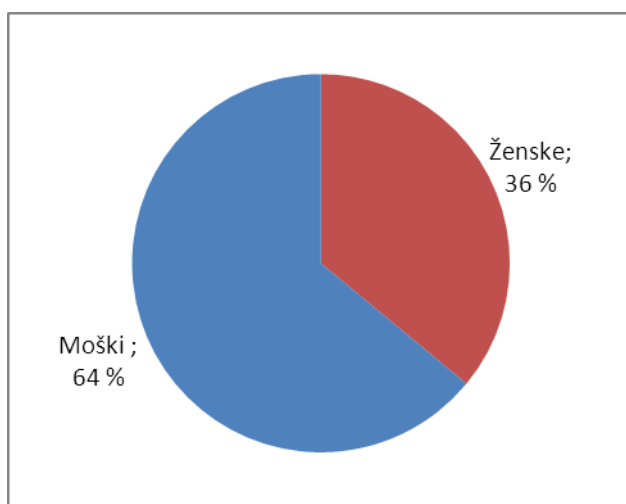
4 REZULTATI

4.1 PODATKI, PRIDOBLENI IZ MEDICINSKE DOKUMENTACIJE

Obravnavali smo 53 bolnikov in sicer 48 bolnikov, ki so na HD zdravljenju in 5 bolnikov, ki so na PD.

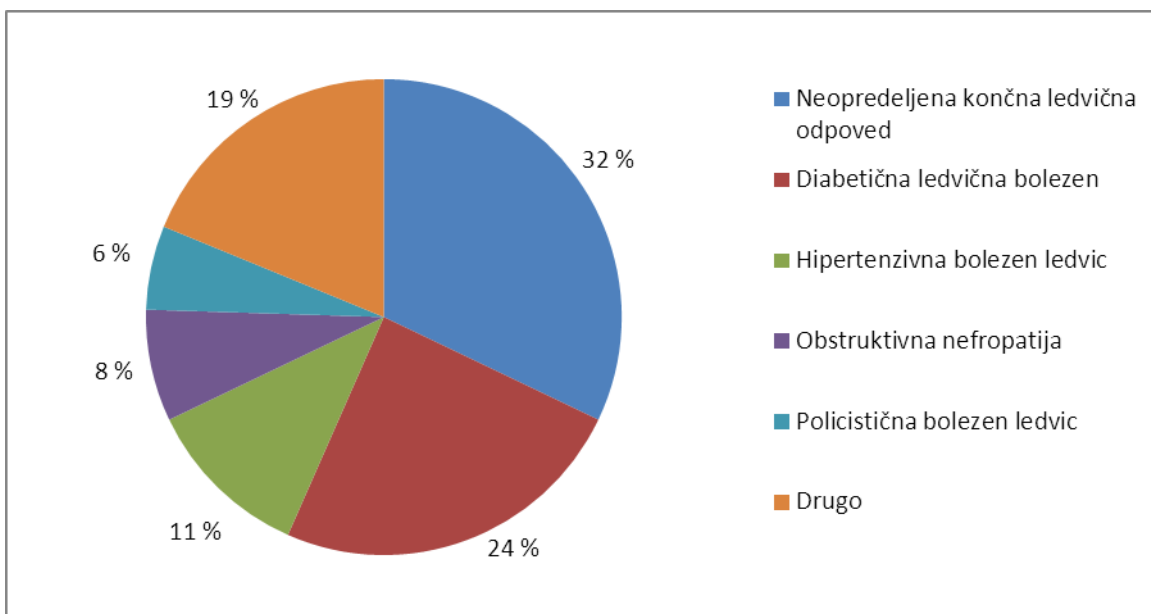
4.2 OSNOVNI PODATKI IZ DOKUMENTACIJE

Od 53 bolnikov je bilo 34 moških in 19 žensk (Slika 4). V času raziskave jih je umrlo 5 (3 moški in 2 ženski). Povprečna starost bolnikov je bila 64,3 let. Razpon v letih je bil od 33 do 84.



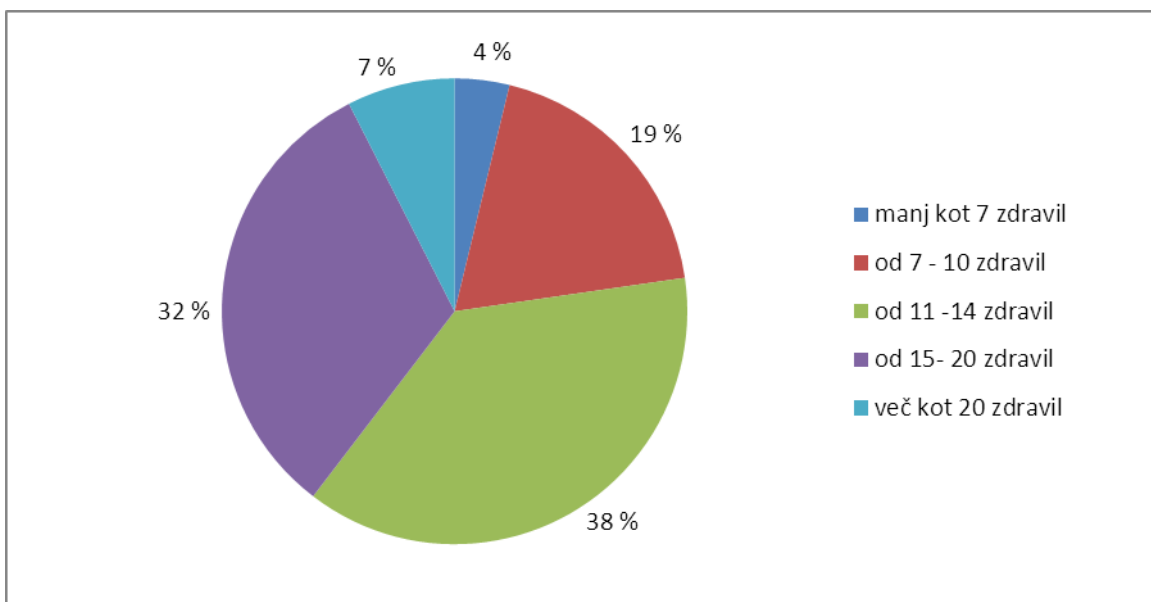
Slika 4: Sestava preučevane skupine bolnikov glede na spol.

Najpogostejši vzrok za KLO je bila neopredeljena KLO ($n = 17$), diabetična ledvična bolezen ($n = 13$) in hipertenzivna bolezen ledvic ($n = 6$). Vsi vzroki za KLO so predstavljeni na grafičnem prikazu na sliki 5. Na sliki 5 smo v kategorijo pod drugo uvrstili: Fabryeva bolezen, Wegnerjeva granulomatoza s prizadetostjo srca, GIT in perifernega živčevja, sindrom Alport, Bardet-Biedlov sindrom, Balkanska nefropatija, glomerulonefritis ob sistemskem ANCA vaskulitisu in miopatija, hipertenzivna nefroangioskleroza in membranski glomerulonefritis, stanje po obojestranski nefrektomiji zaradi karcinoma ledvic, kronični glomerulonefritis in kronični tubulointersticijski nefritis. Te bolezni so bile vzrok KLO enkrat.



Slika 5: Pojavnost osnovnih vzrokov za KLO.

Povprečno število zdravil na bolnika je bilo 14. Razpon v številu zdravil je bil med 6 in 28 zdravil. Približno 96 % bolnikov je imelo v terapiji predpisanih več kot sedem zdravil, od tega je 7 % takšnih, ki so imeli predpisanih več kot dvajset zdravil (Slika 6).



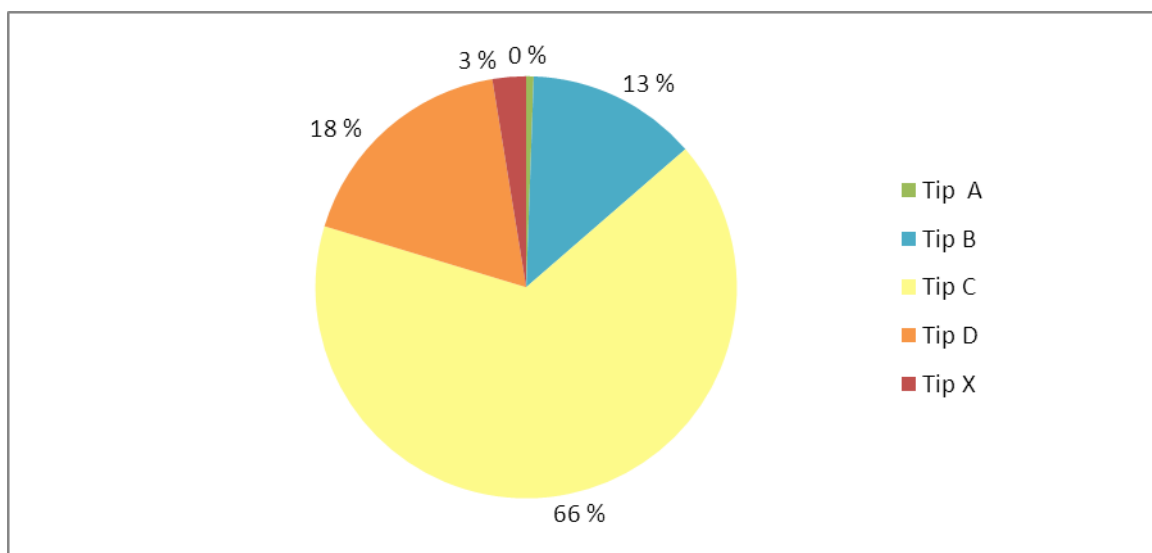
Slika 6: Deleži bolnikov glede na število predpisanih zdravil.

4.3 OBDELAVA PODATKOV

Določili smo 1048 potencialnih interakcij med predpisanimi zdravili. Število po posameznem tipu interakcije je predstavljeno v preglednici V. Deleži posameznega tipa interakcij glede na vse določene potencialne interakcije pa na sliki 7.

Preglednica V: Število potencialnih interakcij glede na tip interakcije

Tip	Število
A	6
B	137
C	692
D	186
X	27



Slika 7: Deleži različnih tipov interakcij.

Predloge ukrepov za potencialne probleme smo razdelili na:

- predlogi ukrepov pri interakciji tipa X,
- predlogi ukrepov pri interakciji tipa D,
- predlogi ukrepov pri podvajanju zdravil.

Zdravnikom smo pripravili in predstavili pet predlogov ukrepov pri interakciji tipa X, dvaindvajset predlogov ukrepov pri interakciji tipa D ter štiri predloge ukrepov pri podvajanju zdravil.

V preglednicah VI do X so predstavljeni predlogi ukrepov za potencialne interakcije tipa X, pri katerih je ukrep sprememba, ukinitiv ali zamenjava zdravilne učinkovine.

Preglednica VI: Potencialni problem: Interakcija tipa X (holekalciferol – parikalcitol)

Pacient	Bolnik 7, ženska, 71 let.		
Potencialni problem	interakcija	tip	mehanizem
	holekalciferol (Plivit D3 35 gtt/teden) in parikalcitol (Zemplar 3x/teden)	X	Sta analoga vitamina D, podvajanje terapije.
Predlog ukrepa	Ukiniti holekalciferol oziroma bolnica naj jemlje zdravila na različne dneve v tednu.		
Rezultati glasovanja	Stopnja strinjanja s predlogom ukrepa	Odgovori	
		delež	število
	Se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se strinjam	40 %	2
	Se strinjam	60 %	3
Skupaj:	100 %	5	

gtt = kapljica

Preglednica VII: Potencialni problem: Interakcija tipa X (doksazosin – tamsulozin)

Pacient	Bolnik 29, moški, 63 let.		
Potencialni problem	interakcija	tip	mehanizem
	doksazosin (Tonocardin 4 mg 1 tbl zv) in tamsulozin (Omnicevas 0,4 mg 1 tbl zv)	X	Alfa 1 blokatorji lahko povečajo antihipertenzivni učinek drugih alfa 1 blokatorjev.
Predlog ukrepa	Ukiniti tamsulozin, če se doksazosin uporablja za uravnavanje krvnega tlaka.		
Rezultati glasovanja	Stopnja strinjanja s predlogom ukrepa	Odgovori	
		delež	število
	Se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se strinjam	0 %	0
	Se strinjam	100 %	5
Skupaj:	100 %	5	

tbl = tableta, zv = zvečer

Preglednica VIII: Potencialni problem: Interakcija tipa X (ramipril – telmisartan)

Pacient	Bolnik 17, moški, 71 let; Bolnik 48, ženska, 48 let; Bolnik 42, moški, 49 let;		
Potencialni problem	interakcija	tip	mehanizem
	ramipril (Ampril 10 mg 1tbl zj / 1 tbl zj / Ampril 5 mg 2 tbl zv) in telmisartan (Micardis 80 mg 2x1 tbl / 1 tbl zv / 2 tbl zj)	X	Telmisartan lahko poveča serumsko koncentracijo ramiprila in aktivnega metabolita ramiprilata.
Predlog ukrepa	Uvedba drugega ACE zaviralca ali pa drugega zaviralca angiotenzina II.		
Rezultati glasovanja	Stopnja strinjanja s predlogom ukrepa	Odgovori	
		delež	število
	Se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se strinjam	0 %	0
	Se strinjam	100 %	5
Skupaj:	100 %	5	

tbl = tableta, zj = zjutraj, zv = zvečer

Preglednica IX: Potencialni problem: Interakcija tipa X (karvedilol – formoterol, fenoterol, indakaterol)

Pacient	Bolnik 30, ženska, 79 let; Bolnik 32, ženska, 59 let; Bolnik 43, moški, 71 let. 2x		
Potencialni problem	interakcija	tip	mehanizem
	karvedilol (Coryol 12,5 mg 2x1 tbl) in formoterol (Foster 2x1 vpih); karvedilol (Coryol 12,5 mg 2x1 tbl / Dilatrend 6,25 mg 2X1 tbl) in fenoterol (Berodual p.p./ Berodual p.p.); karvedilol (Dilatrend 6,25 mg 2x1 tbl) in indakaterol (Onbrez 2x1 vpih)	X	Neselektivni beta blokatorji lahko zmanjšajo bronhodialtorsni učinek beta 2 agonistov.
Predlog ukrepa	Predlog je zamenjava karvedilola, ki je neselektivni beta blokator za kardioselektivnega (bisoprolol).		
Rezultati glasovanja	Stopnja strinjanja s predlogom ukrepa	Odgovori	
		delež	število
	Se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se strinjam	0 %	0
	Se strinjam	100 %	5
Skupaj:	100 %	5	

tbl = tableta, p.p. = po potrebi

Preglednica X: Potencialni problem: Interakcija tipa X (ipratropij – desloratadin, cetirizin, loratadin)

Pacient	Bolnik 13, ženska, 73 let; Bolnik 23, moški, 58 let; Bolnik 36, moški, 80 let. Bolnik 32, ženska, 59 let.		
Potencialni problem	interakcija	tip	mehanizem
	ipratropij (Berodual p.p.) in desloratadin (Aerius 5 mg 1x1 tbl) ipratropij (Berodual p.p.) in cetirizin (Letizen 10 mg 1x1 tbl) ipratropij (Berodual p.p.) in cetirizin (Zyrtec 10 mg p.p.) ipratropij (Berodual p.p.) in cetirizin (Letizen 10 mg 1x1 tbl) / loratadin (Claritine 10 mg 1x1 tbl)	X	Ipratropij, ki je antiholinergik, lahko poveča antiholinergični učinek drugega antiholinergika.
Predlog ukrepa	Predlog je ukiniti stalno terapijo desloratadina in uvesti gabapentin ali nalokson.		
Rezultati glasovanja	Stopnja strinjanja s predlogom ukrepa	Odgovori	
		delež	število
	Se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se strinjam	33 %	2
	Se strinjam	67 %	4
	Skupaj:	100 %	6

p.p. = po potrebi, tbl = tableta

V preglednicah od XI do XXIII so predstavljeni predlogi ukrepov za potencialne interakcije tipa D, pri katerih ukrep temelji na spremembi, ukinitvi ali zamenjavi zdravilne učinkovine.

Preglednica XI: Potencialni problem: Interakcija tipa D (karbamazepin – kalcitriol)

Pacient	Bolnik 2, moški, 49 let.		
Potencialni problem	interakcija	tip	mehanizem
	karbamazepin (Tegretol 200 mg 2x1 tbl) in kalcitriol (Rocaltrol 0,25 µg 1x1 tbl)	D	Karbamazepin je CYP3A4 induktor in lahko poveča metabolizem kalcitriola, ki je CYP3A4 substrat.
Predlog ukrepa	Zamenjava kalcitriola s parikalcitolom, ki je selektiven aktivator za vitamin D.		
Rezultati glasovanja	Stopnja strinjanja s predlogom ukrepa	Odgovori	
		odstotek	število
	Se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se strinjam	17 %	1
	Se strinjam	83 %	5
Skupaj:	100 %	6	

tbl = tableta

Preglednica XII: Potencialni problem: Interakcija tipa D (karbamazepin – atorvastatin)

Pacient	Bolnik 2, moški, 49 let.		
Potencialni problem	interakcija	tip	mehanizem
	karbamazepin (Tegretol 200 mg 2x1 tbl) in atorvastatin (Tulip 10 mg 1 tbl zv na dva dni)	D	Karbamazepin je CYP3A4 induktor in lahko poveča metabolizem atorvastatina, ki je CYP3A4 substrat.
Predlog ukrepa	Zamenjava atorvastatina za fluvastatin ali rosuvastatin.		
Rezultati glasovanja	Stopnja strinjanja s predlogom ukrepa	Odgovori	
		delež	število
	Se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se strinjam	17 %	1
	Se strinjam	83 %	5
Skupaj:	100 %	6	

tbl = tableta, zv = zvečer

Preglednica XIII: Potencialni problem: Interakcija tipa D (karbamazepin – midazolam)

Pacient	Bolnik 2, moški, 49 let.		
Potencialni problem	interakcija	tip	mehanizem
	karbamazepin (Tegretol 200 mg 2x1 tbl) in midazolam (Dormicum 7,5 mg p. p.)	D	Karbamazepin lahko poveča metabolizem benzodiazepinov. Presnova midazolama poteka preko CYP3A4.
Predlog ukrepa	Zamenjati midazolam z lorazepamom oziroma z zolpidemom.		
Rezultati glasovanja	Stopnja strinjanja s predlogom ukrepa	Odgovori	
		delež	število
	Se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se strinjam	33 %	2
	Se strinjam	67 %	4
Skupaj:	100 %	6	

tbl = tableta, p.p. = po potrebi

Preglednica XIV: Potencialni problem: Interakcija tipa D (tizanidin – escitalopram)

Pacient	Bolnik 2, moški, 49 let.		
Potencialni problem	interakcija	tip	mehanizem
	tizanidin (Sirdalud 2 mg NE JEMLJE) in escitalopram (Cipralax 10 mg 1 tbl zj)	D	Tizanidin je QT podaljševalna učinkovina in lahko poveča QT podaljševalni učinek escitaloprana. Sočasna uporaba lahko pomeni tveganje za tahiaritmije prekata.
Predlog ukrepa	Ukiniti tiazanidin.		
Rezultati glasovanja	Stopnja strinjanja s predlogom ukrepa	Odgovori	
		delež	število
	Se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se strinjam	0 %	0
	Se strinjam	100 %	6
Skupaj:	100 %	6	

tbl = tableta, zj = zjutraj

Preglednica XV: Potencialni problem: Interakcija tipa D (simvastatin – amlodipin, verapamil)

Pacient	Bolnik 11, ženska, 69 let; Bolnik 46, moški, 33 let		
Potencialni problem	interakcija	tip	mehanizem
	simvastatin (Sinvacor 20 mg 1 tbl zv) in amlodipin (Amlopin 5 mg 2x1 tbl) simvastatin (Vasilip 20 mg ½ tbl zv) in verapamil (Tarka 180 mg 1 tbl zj)	D	Zaviralca kalcijevih kanalčkov lahko povečata serumsko koncentracijo simvastatina.
Predlog ukrepa	Zamenjava simvastatina za fluvastatin ali rosuvastatin oziroma ohraniti terapijo s simvastatinom z 20 mg/dan.		
Rezultati glasovanja	Stopnja strinjanja s predlogom ukrepa	Odgovori	
		delež	število
	Se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se strinjam	0 %	0
	Se strinjam	100 %	6
Skupaj:	100 %	6	

tbl = tableta, zv = zvečer, zj = zjutraj

Preglednica XVI: Potencialni problem: Interakcija tipa D (cinakalcet – karvedilol)

Pacient	Bolnik 16, ženska, 52 let; Bolnik 30., ženska, 79 let; Bolnik 31, moški, 53 let;		
Potencialni problem	interakcija	tip	mehanizem
	cinakalcet (Mimpara 60 mg 1x1 tbl / Mimpara 30 mg 1x1 tbl / Mimpara 30 mg 1x1 tbl) in karvedilol (Dilatrend 25 mg 2x1 tbl / Coryol 12,5 mg 2x1 tbl / Coryol 12,5 mg 1 tbl zj in zv)	D	Cinakalcet je CYP2D6 inhibitor in lahko zmanjša metabolizem karvedilola, ki je CYP2D6 substrat.
Predlog ukrepa	Zamenjava karvedilola za selektivni beta blokator (bisoprolol).		
Rezultati glasovanja	Stopnja strinjanja s predlogom ukrepa	Odgovori	
		delež	število
	Se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se strinjam	33 %	2
	Se strinjam	67 %	4
Skupaj:	100 %	6	

tbl = tableta, zj = zjutraj, zv = zvečer

Preglednica XVII: Potencialni problem: Interakcija tipa D (cinakalcet – duloksetin)

Pacient	Bolnik 24, moški, 53 let.		
Potencialni problem	interakcija	tip	mehanizem
	cinakalcet (Mimpara 30 mg 1 tbl zj) in duloksetin (Cymbalta 60 mg 1 tbl zj)	D	Cinakalcet je inhibitor CYP2D6 in lahko zmanjša metabolizem duloksetina, ki je CYP2D6 substrat.
Predlog ukrepa	Ukiniti cinakalcet oziroma namesto duloksetina uvesti SSRI (escitalopram).		
Rezultati glasovanja	Stopnja strinjanja s predlogom ukrepa	Odgovori	
		delež	število
	Se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se strinjam	0 %	0
	Se strinjam	100 %	6
Skupaj:	100 %	6	

tbl = tableta, zj = zjutraj

Preglednica XVIII: Potencialni problem: Interakcija tipa D (furosemid – diklofenak)

Pacient	Bolnik 8, ženska, 80 let; Bolnik 12, moški, 60 let; Bolnik 25, moški, 56 let.		
Potencialni problem	interakcija	tip	mehanizem
	furosemid (Edemid forte 500 mg 1x1 tbl / 2 tbl / Edemid 40 mg 1 tbl zj / 1 tbl zj) in diklofenak (Naklofen duo 75 mg p.p. / 2x1 tbl / 2x1 tbl)	D	NSAID zmanjšujejo diuretični učinek diuretikov zanke.
Predlog ukrepa	Ukinitev diklofenaka, bolniku svetujemo uporabo paracetamola, ki ga že ima predpisanega. Dve tableti (1000 mg) kot pripročeni odmerek proti bolečini.		
Rezultati glasovanja	Stopnja strinjanja s predlogom ukrepa	Odgovori	
		delež	število
	Se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se strinjam	17 %	1
	Se strinjam	83 %	5
Skupaj:	100 %	6	

tbl = tableta, zj = zjutraj, p.p. = po potrebi

Preglednica XIX: Potencialni problem: Interakcija tipa D (acetilsalicilna kislina – diklofenak)

Pacient	Bolnik 25, moški, 56 let.		
Potencialni problem	interakcija	tip	mehanizem
	acetilsalicilna kislina (Aspirin 100 mg 1 tbl op) in diklofenak (Naklofen duo 75 mg 2x1 tbl)	D	Diklofenak je neselektivni NSAID in lahko poveča škodljiv/toksični učinek salicilatov.
Predlog ukrepa	Ukinitev diklofenaka, bolniku svetujemo uporabo paracetamola. Dve tableti (1000 mg) kot priporočeni odmerek proti bolečini.		
Rezultati glasovanja	Stopnja strinjanja s predlogom ukrepa	Odgovori	
		delež	število
	Se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se strinjam	0 %	0
	Se strinjam	100 %	6
Skupaj:	100 %	6	

tbl = tableta, op = opoldne

Preglednica XX: Potencialni problem: Interakcija tipa D (kalcitriol – magnezijev citrat)

Pacient	Bolnik 38, moški, 80 let		
Potencialni problem	interakcija	tip	mehanizem
	kalcitriol (Rocaltrol 0,25 µg 3x1 tbl /teden) in magnezijev citrat (Magnesol 150 mg, 1x1 tbl)	D	Kalcitriol lahko poveča serumsko koncentracijo magnezijevih soli.
Predlog ukrepa	Ukiniti magnezijev citrat oziroma bolnik naj jemlje magnezijev citrat tiste dni, ko ne vzame kalcitriol, ki ga jemlje 3 x/teden.		
Rezultati glasovanja	Stopnja strinjanja s predlogom ukrepa	Odgovori	
		delež	število
	Se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se strinjam	0 %	0
	Se strinjam	100 %	6
Skupaj:	100 %	6	

tbl = tableta

Preglednica XXI: Potencialni problem: Interakcija tipa D (zolpidem – midazolam, alprazolam)

Pacient	Bolnik 4, moški, 84 let; Bolnik 12, moški, 60 let.		
Potencialni problem	interakcija	tip	mehanizem
	zolpidem (Sanval 5 mg p.p.) / (Sanval 10 mg 1 tbl zv) in midazolam (Dormicum 7,5 mg p.p.) / alprazolam (Xanax 0,5 mg 1 tbl zv)	D	CNS depresivi povečajo depresivni učinek zolpidema. Sta kratkodelujoča hipnotika.
Predlog ukrepa	Predlog je enega ukiniti.		
Rezultati glasovanja	Stopnja strinjanja s predlogom ukrepa	Odgovori	
		delež	število
	Se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se strinjam	0 %	0
	Se strinjam	100 %	6
Skupaj:	100 %	6	

p.p. = po potrebi, tbl = tableta, zv = zvečer

Preglednica XXII: Potencialni problem: Interakcija tipa D (buprenorfin – moksonidin, cetirizin, alprazolam)

Pacient	Bolnik 7, ženska, 71 let; Bolnik 23, moški, 58 let.		
Potencialni problem	interakcija	tip	mehanizem
	buprenorfin (Transec 35 µg/h ½ obliža na 3,5 dni) in moksonidin (Moxogamma 0,3 mg 1x1 tbl) buprenorfin (Transec 35 µg/h ½ obliža na 72 h) in cetirizin (Letizen 10 mg 1x1 tbl) / alprazolam (Helex 0,5 mg 1 tbl zv)	D	CNS depresivi povečajo depresivni učinek drugega CNS depresiva.
Predlog ukrepa	Ukiniti buprenorfin in vpeljati tramadol po potrebi, če je bolečina prehuda je predlog uvedba drugega opioidnega analgetika (fentaniil).		
Rezultati glasovanja	Stopnja strinjanja s predlogom ukrepa	Odgovori	
		delež	število
	Se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se strinjam	0 %	0
	Se strinjam	100 %	6
Skupaj:	100 %	6	

tbl = tableta, zv = zvečer

Preglednica XXIII: Potencialni problem: Interakcija tipa D (moksonidin – zolpidem)

Pacient	Bolnik 19, moški, 73 let.		
Potencialni problem	interakcija	tip	mehanizem
	moksonidin (Cynt 0,3 mg 1 tbl zv) in zolpidem (Sanval 10 mg 1 tbl zv)	D	CNS depresivi povečajo depresivni učinek zolpidema.
Predlog ukrepa	Pri tej terapiji in pri tem bolniku je predlog ukiniti moksonidin.		
Rezultati glasovanja	Stopnja strinjanja s predlogom ukrepa	Odgovori	
		odstotek	število
	Se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se strinjam	17 %	1
	Se strinjam	83 %	5
Skupaj:	100 %	6	

tbl = tableta, zv = zvečer

V preglednicah od XXIV do XXXII so predstavljeni predlogi ukrepov za potencialne interakcije tipa D, pri katerih smo terapijo ohranili, ukrep je bil samo dodatno opozorilo za zdravnike in bolnika.

Preglednica XXIV: Potencialni problem: Interakcija tipa D (antacidi – druge ZU)

Pacient	Pri 32 bolnikih		
Potencialni problem	interakcija	tip	mehanizem
	kalcijev karbonat in ACE zaviralci, statini, natrijev levotiroksinat, alopurinol in gabapentin. lantanov karbonat in ACE zaviralci, statini in natrijev levotiroksinat. natrijev hidrogenkarbonat in ACE zaviralci, hidrokortizon in statini (C).	D	Antacidi lahko zmanjšajo serumsko koncentracijo naštetih učinkovin.
Predlog ukrepa	Terapija se ohrani. Ločena uporaba učinkovin, razmik 2- 4 ure.		
Rezultati glasovanja	Stopnja strinjanja s predlogom ukrepa	Odgovori	
		delež	število
	Se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se strinjam	0 %	0
	Se strinjam	100 %	6
Skupaj:	100 %	6	

Preglednica XXV: Potencialni problem: Interakcija tipa D (karbamazepin – escitalopram)

Pacient	Bolnik 2, moški, 49 let.		
Potencialni problem	interakcija	tip	mehanizem
	karbamazepin (Tegretol 200 mg 2x1 tbl) in escitalopram (Ciprallex 10 mg 1 tbl zj)	D	SSRI zmanjšujejo metabolizem karbamazepina še posebej SSRI, ki so inhibitorji CYP3A4.
Predlog ukrepa	Terapija se ohrani. Metabolizem karbamazepina ni tako zmanjšan pri sočasnem jemanju z escitalopramom.		
Rezultati glasovanja	Stopnja strinjanja s predlogom ukrepa	Odgovori	
		delež	število
	Se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se strinjam	0 %	0
	Se strinjam	100 %	6
Skupaj:	100 %	6	

tbl = tableta, zj = zjutraj

Preglednica XXVI: Potencialni problem: Interakcija tipa D (tadalafil – doksazosin)

Pacient	Bolnik 41, moški, 52 let.		
Potencialni problem	interakcija	tip	mehanizem
	tadalafil (Cialis 1x1 tbl) in doksazosin (Kamiren XL 4 mg 1 tbl zv)	D	Inhibitorji fosfodiesteraze 5 lahko povečajo hipotenzivni učinek alfa 1 blokatorjev.
Predlog ukrepa	Terapija se ohrani. Spremljanje ortostatske hipotenzije. Uvedba tamsulozina namesto doksazosina v primeru benigne hiperplazije prostate.		
Rezultati glasovanja	Stopnja strinjanja s predlogom ukrepa	Odgovori	
		delež	število
	Se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se ne strinjam	17 %	1
	Deloma se strinjam	17 %	1
	Se strinjam	66 %	4
Skupaj:	100 %	6	

tbl = tableta, zv = zvečer

Preglednica XXVII: Potencialni problem: Interakcija tipa D (acenokumarol – alopurinol)

Pacient	Bolnik 5, moški, 69 let.		
Potencialni problem	interakcija	tip	mehanizem
	acenokumarol (Sintrom 4 mg po shemi) in alopurinol (Alopurinol 100 mg 1 tbl zj)	D	Alopurinol lahko poveča antikoagulacijski učinek antagonistov vitamina K.
Predlog ukrepa	Terapija se ohrani. Bolniku svetujemo merjenje protrombinskega časa.		
Rezultati glasovanja	Stopnja strinjanja s predlogom ukrepa	Odgovori	
		delež	število
	Se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se strinjam	0 %	0
	Se strinjam	100 %	6
Skupaj:	100 %	6	

tbl = tableta, zj = zjutraj

Preglednica XXVIII: Potencialni problem: Interakcija tipa D (tramadol – escitalopram, duloksetin)

Pacient	Bolnik 39, ženska, 77 let; Bolnik 8, ženska, 80 let; Bolnik 24, moški, 53 let.		
Potencialni problem	interakcija	tip	mehanizem
	tramadol (Tramundin 100 mg 1zv) in escitalopram (Cipralext 10 mg 1x1 tbl) tramadol (Zaldiar p.p.) in duloksetin (Cymbalta 30 mg 2x1 tbl) tramadol (Zaldiar p.p.) in duloksetin (Cymbalta 60 mg 1 tbl zj)	D	Modulatorji serotonina lahko povečajo neželene/toksične učinke drugih modulatorjev serotonina.
Predlog ukrepa	Terapija se ohrani. Spremljati je potrebno razvoj serotoninskega sindroma.		
Rezultati glasovanja	Stopnja strinjanja s predlogom ukrepa	Odgovori	
		delež	število
	Se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se strinjam	0 %	0
	Se strinjam	100 %	6
Skupaj:	100 %	6	

zv = zvečer, tbl = tableta, p.p. = po potrebi, zj = zjutraj

Preglednica XXIX: Potencialni problem: Interakcija tipa D (ACE zaviralec – zaviralec angiotenzina II)

Pacient	Pri 10 bolnikih		
Potencialni problem	interakcija	tip	mehanizem
	ACE zaviralec in zaviralec angiotenzina II	D	Zaviralci angiotenzina II lahko povečajo škodljivi/toksični učinek ACE zaviralcev, sinergijski učinek. Kombinacija klinično pomembno zmanjšuje proteinurijo.
Predlog ukrepa	Terapija se ohrani. Spremljati je potrebno krvni tlak, ledvično funkcijo in koncentracijo kalija.		
Rezultati glasovanja	Stopnja strinjanja s predlogom ukrepa	Odgovori	
		delež	število
	Se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se strinjam	33 %	2
	Se strinjam	67 %	4
Skupaj:	100 %	6	

Preglednica XXX: Potencialni problem: Interakcija tipa D (doksazosin – bisoprolol, karvedilol)

Pacient	Pri 6 (doksazosin - bisoprolol) in 10 (doksazosin - karvedilol) bolnikih		
Potencialni problem	interakcija	tip	mehanizem
	doksazosin (Tonocardin, Cardura XL, Kamiren XL) in bisoprolol (Concor) doksazosin (Tonocardin) in karvedilol (Dilatrend, Coryol)	D	Beta blokatorji lahko povečajo učinek ortostatske hipotenzije alfa blokatorjev.
Predlog ukrepa	Terapija se ohrani. Previdnost v prvih dneh sočasne terapije. V primeru hude hipotenzije je potrebno zmanjšati odmerek doksazosina ter jemati doksazosin pred spanjem.		
Rezultati glasovanja	Stopnja strinjanja s predlogom ukrepa	Odgovori	
		delež	število
	Se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se strinjam	33 %	2
	Se strinjam	67 %	4
Skupaj:	100 %	6	

Preglednica XXXI: Potencialni problem: Interakcija tipa D (alopurinol – ACE zaviralci)

Pacient	Pri 10 bolnikih		
Potencialni problem	interakcija	tip	mehanizem
	alopurinol in ACE zaviralci	D	ACE zaviralci lahko povečajo možnost alergijskih reakcij na alopurinol.
Predlog ukrepa	Terapija se ohrani. Spremljati je potrebno znake alergijskih reakcij vsaj 5 tednov po uporabi obeh zdravil. Spremljati je potrebno tudi levkopenijo.		
Rezultati glasovanja	Stopnja strinjanja s predlogom ukrepa	Odgovori	
		delež	število
	Se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se strinjam	0 %	0
	Se strinjam	100 %	6
Skupaj:	100 %	6	

Preglednica XXXII: Potencialni problem: Interakcija tipa D (zolpidem – tramadol)

Pacient	Pri 6 bolnikih		
Potencialni problem	interakcija	tip	mehanizem
	zolpidem (Sanval) in tramadol (Zaldiar)	D	CNS depresivi povečajo depresivni učinek zolpidema.
Predlog ukrepa	Terapija se ohrani. Ob sočasni uporabi je potrebna previdnost, spremljati je potrebno poslabšanje psihomotoričnih funkcij.		
Rezultati glasovanja	Stopnja strinjanja s predlogom ukrepa	Odgovori	
		delež	število
	Se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se ne strinjam	0 %	0
	Deloma se strinjam	0 %	0
	Se strinjam	100 %	6
Skupaj:	100 %	6	

V preglednicah XXXIII in XXXIV so predstavljeni primeri podvajanja zdravil, pri katerih je osnova za predlog ukrepa ukinitve enega zdravila.

Preglednica XXXIII: Potencialni problem: Podvajanje zdravil (nifedipin – lacidipin)

Pacient	Bolnik 7, ženska, 71 let.		
Potencialni problem	Podvajanje zdravil		
	nifedipin (Adalat Oros 60mg 2x1 tbl) in lacidipin (Lacipil 4mg 2x1 tbl)		
Mehanizem	Sta selektivna zaviralca kalcijevih kanalčkov.		
Predlog ukrepa	Svetuje se samo eno zdravilo (lacidipin).		
Rezultati glasovanja	Stopnja strinjanja s predlogom ukrepa	Odgovori	
		delež	število
	Se ne strinjam	0 %	0
	Se strinjam	100 %	6
	Skupaj:	100 %	6

tbl = tableta

Preglednica XXXIV: Potencialni problem: Podvajanje zdravil (fenoterol – indakaterol)

Pacient	Bolnik 43, moški, 71 let.		
Potencialni problem	Podvajanje zdravil		
	fenoterol (Berodual p.p.) in indakaterol (Onbrez 2x1 vpih)		
Mehanizem	Sta beta 2 agonista.		
Predlog ukrepa	Svetuje se samo eno zdravilo.		
Rezultati glasovanja	Stopnja strinjanja s predlogom ukrepa	Odgovori	
		delež	število
	Se ne strinjam	33 %	2
	Se strinjam	67 %	4
	Skupaj:	100 %	6

p.p. = po potrebi

V preglednicah XXXV in XXXVI so predstavljeni primeri podvajanja zdravil, pri kateri smo terapijo ohranili, ukrep je bil samo dodatno opozorilo za bolnika.

Preglednica XXXV: Potencialni problem: Podvajanje zdravil (tramadol/paracetamol – diklofenak)

Pacient	Bolnik 25, moški, 56 let.		
Potencialni problem	Podvajanje zdravil		
	tramadol/paracetamol (Zaldiar) in diklofenak (Naklofen duo 75 mg)		
Mehanizem	Sta analgetika.		
Predlog ukrepa	Opozoriti bolnika, da sta zdravili analgetika. Jemanje mora biti ločeno.		
Rezultati glasovanja	Stopnja strinjanja s predlogom ukrepa	Odgovori	
		delež	število
	Se ne strinjam	17 %	1
	Se strinjam	83 %	5
	Skupaj:	100 %	6

Preglednica XXXVI: Potencialni problem: Podvajanje zdravil (tramadol/paracetamol – tramadol, paracetamol)

Pacient	Pri 8 bolnikih		
Potencialni problem	Podvajanje zdravil		
	paracetamol (Lekadol 500 mg)/ tramadol (Tramal, Tramacur, Tramundin) in tramadol/paracetamol (Zaldiar)		
Mehanizem	Vsebujejo enako učinkovino.		
Predlog ukrepa	Opozoriti bolnika, da obe zdravili vsebujeta enako učinkovino. Jemanje mora biti ločeno.		
Rezultati glasovanja	Stopnja strinjanja s predlogom ukrepa	Odgovori	
		delež	število
	Se ne strinjam	0 %	0
	Se strinjam	100 %	6
	Skupaj:	100 %	6

5 RAZPRAVA

V Sloveniji v zadnjih letih število bolnikov, ki se zdravijo z nadomestnim dializnim zdravljenjem, presega število 2000. Dializno zdravljenje zniža kakovost življenja, kar je dovolj tehten razlog za podrobnejše spremljanje teh bolnikov (6).

V raziskavo smo vključili 53 bolnikov s povprečno starostjo 64 let. Med njimi je bilo 64 % moških in 36 % žensk. Najpogostejši vzrok za dializno zdravljenje so bili neopredeljena KLO (32 %), diabetična ledvična bolezen (25 %) in hipertenzivna bolezen ledvic (11 %). Diabetična in hipertenzivna bolezen ledvic sta tudi v literaturi najpogostejša vzroka za KLO. Povprečno število zdravil na bolnika je bilo 14. Samo okoli 4 % bolnikov je prejelo manj kot sedem zdravil hkrati.

Potencialne interakcije smo razdelili s pomočjo podatkovne baze Lexi-comp na interakcije tipa A, B, C, D in X. Na splošno interakcije tipa A in B niso klinično pomembne oziroma obstaja manjša možnost klinično pomembnih učinkov, ki bi jih povzročila sočasna uporaba dveh ZU. Z analizo s pomočjo podatkovne baze smo določili 13 % teh potencialnih interakcij. Interakcije tipa C, D in X so klinično pomembne oziroma se pojavijo pomembni učinki, pri katerih je potrebna obravnava (8, 9). Pri vseh 53 bolnikih, ki so bili vključeni v raziskavo, je prišlo do potencialnih interakcij tipa C. Največji delež zavzemajo interakcije tega tipa, kar 66 %. Podatkovna baza Lexi-comp je napovedala potencialno interakcijo tipa D pri 44 bolnikih, ki so glede na vse potencialne interakcije zastopane v 18 %. Pri 15 bolnikih je program napovedal potencialno interakcijo tipa X. Ta tip interakcij je zastopan v 3 % glede na vse določene potencialne interakcije. Za interakcije tipa C, za katere literatura navaja spremljanje terapije, nismo pripravljali predloge ukrepov, saj se tukaj ne priporoča zamenjava zdravil, medtem ko je za interakcije tipa D in tipa X potrebna obravnava bolnika. Za te interakcije smo pripravili predloge ukrepov, ki vključujejo ukinitvev oziroma zamenjavo zdravil pri interakcijah tipa X in zamenjavo ali ohranitev predpisanih zdravil pri interakcijah tipa D. Tudi za podvajanja zdravil v terapiji smo pripravili predloge ukrepov, in sicer ukinitvev enega zdravila ali ohranitev obeh z dodatnim opozorilom za zdravnika in bolnika.

Pri delu s podatkovno bazo Lexi-comp smo naleteli na omejitve. Predvsem pri napovedovanju interakcij, ker je program zasnovan na vstopnih podatkih, ki imajo različno težo. Podatki ne upoštevajo odmerkov, zdravstvenih smernic in indikacij. Program tudi ne

upošteva individualne variabilnosti posameznih bolnikov. Včasih je lahko pomembnost interakcij zavajajoča in zato smo pri interakcijah tipa D in X ukrepe podprli tudi s podatkovno bazo Stockley's drug interactions in drugimi literaturnimi viri. Omejitve različnih podatkovnih baz je tudi različna interpretacija enakih interakcij ali pa je potencialna interakcija navedena samo v enem viru. Osredotočili smo se na podatkovno bazo Lexi-comp za napovedovanje potencialnih interakcij in njihovih mehanizmov in smo našli na omejitve, saj naša baza ni vključevala določenih ZU. Nekatere ZU podatkovna baza Lexi-comp ne vsebuje in jih tudi nismo vključili v naše diplomsko delo. Te ZU, ki so bile pogosto predpisane, so natrijev metamizolat, tietilperazin, tianeptin in lerkanidipin. Redkeje predpisane, ki jih program ne vsebuje, pa so bile: glikvidon, tianeptin, promazin, biperiden in metildigoksin. Za te ZU nismo napovedovali potencialnih interakcij med predpisanimi zdravili.

Pri izvajanju pregleda interakcij je v prvi vrsti smiselno pridobiti podatke o potencialnih interakcijah. Za končno odločitev in potrditev medsebojnega delovanja zdravil pa je potrebna presoja kliničnega stanja individualnega bolnika. Zavedati se je potrebno, da se interakcije med zdravili, kot jih napovedujejo podatkovne zbirke ali literatura, izrazijo le pri določenih bolnikih oziroma se pri nekaterih bolnikih sploh ne izrazijo v takšni obliki, kot jo napoveduje podatkovna baza ali literatura. Učinek potencialne interakcije zavisi tako od bolnikovega spola in njegove starosti kot tudi od njegovega bolezenskega stanja, genetske raznolikosti in seveda zdravil ter njihovih odmerkov (8, 15).

Predloge ukrepov smo pripravili le za potencialne interakcije, ki jih je napovedal program Lexi-comp. Zavedati se je potrebno, da so interakcije le ena izmed DRP in da zaradi določenih omejitev nismo naredili celotnega farmakoterapijskega pregleda in tako predvidenih potencialnih težav, ki bi se lahko pojavile zaradi jemanja zdravil.

5.1 PREDLOGI UKREPOV ZA POSAMEZNE POTENCIALNE INTERAKCIJE IN PODVAJANJA ZDRAVIL

Ukrepe smo pripravili za pet potencialnih interakcij tipa X, za katere literatura navaja, da se je takšni kombinaciji ZU smiselno izogniti. Poleg tega smo predloge ukrepov pripravili še za dvaindvajset potencialnih interakcij tipa D, kjer je smiselno razmisliti o spremembi terapije (9). Predloge ukrepov smo pripravili tudi za štiri podvajanja zdravil.

5.1.1 INTERAKCIJE TIPA X

Program Lexi-comp je napovedal interakcije tipa X med naslednjimi ZU:

Holekaciferol – parikalciol: Holekaciferol je vodna raztopina vitamina D3, parikalciol pa sintetičen biološko aktiven D vitamini analog kalcitriola (17). Naš predlog je bil ukiniti holekaciferol oziroma, da bolnik jemlje zdravilo na različne dneve v tednu. Rezultati glasovanja so bili, deloma se strinjam 40 % in se strinjam 60 % (Preglednica VI). S predlogom ukiniti holekaciferol se zdravniki niso strinjali, po pogovoru smo se odločili, da uvedemo jemanje zdravil na različne dneve v tednu.

Doksazosin – tamsulozin: Pri bolnikih, ki imajo benigno hiperplazijo prostate, svetujemo tamsulozin. V tem primeru ima bolnik alfa 1 blokator predpisan kot večtirno terapijo zdravljenja hipertenzije. Zato smo predlagali, da se doksazosin ohrani, tamsulozin, ki nima indikacije za hipertenzijo (18), pa ukinemo. Rezultati glasovanja so bili enotni, 100 % odgovor se strinjam (Preglednica VII).

Ramipril – telmisartan: To potencialno interakcijo je podatkovna baza Lexi-comp napovedala pri 3 bolnikih. Naš predlog je bil uvedba drugega ACE zaviralca ali pa drugega zaviralca angiotenzina II (19). Med ramiprilom in drugimi zaviralci angiotenzina II podatkovna baza Lexi-comp napoveduje interakcijo tipa D (9). Rezultati glasovanja so bili enotni, 100 % odgovor se strinjam (Preglednica VIII). Po pogovoru smo se skupaj z zdravniki odločili za drug zaviralec angiotenzina II, kandesartan, losartan, valsartan ali irbesartan. Ramipril ohranimo in telmisartan zamenjamo.

Karvedilol – formoterol, fenoterol, indakaterol: Naš predlog je bil zamenjava karvedilola, ki je neselektivni beta blokator, za kardioselektivnega (bisoprolol) (20). Med bisoprololom in vsemi tremi beta 2 agonisti podatkovna baza Lexi-comp napoveduje potencialne interakcije tipa C (9). Rezultati glasovanja so bili enotni, 100 % odgovor se strinjam (Preglednica IX). Diskusija pri tem predlogu ukrepa ni potekala.

Ipratropij – desloratadin, cetirizin, loratadin: Naš predlog je bil ukiniti stalno terapijo antihistaminika in uvesti gabapentin ali nalokson zaradi hude srbečice (21, 22). Med ipratropijem in gabapentinom oziroma naloksonom podatkovna baza Lexi-comp ni napovedala potencialne interakcije (9). Rezultati glasovanja so bili deloma se strinjam 33 % in se strinjam 67 % (Preglednica X). Po pogovoru smo ugotovili, da je problem cena

naloksona in gabapentina, saj sta zelo draga v primerjavi z antihistaminiki. Za spremembo terapije se bodo odločili v odvisnosti od izražanja interakcije, ker je ipratropij pri vseh bolnikih predpisan po potrebi. Terapijo smo ohranili in bomo spremljali antiholinergične toksične učinke, zaprtje, suha usta, tahikardija, ki so znak za klinično izražanje interakcije.

5.1.2 INTERAKCIJE TIPA D

Najprej smo predstavili interakcije tipa D med ZU, pri katerih je ukrep sprememba, ukinitiv ali zamenjava učinkovine.

Karbamazepin – kalcitriol: Naš predlog je zamenjava kalcitriola s parikalciolom. Karbamazepin se presnavlja s citokromom P450 CYP3A4 in lahko poveča metabolizem kalcitriola. Kalcitriol se presnavlja s specifičnim izoencimom citokroma P450 in sicer CYP24A1, parikalciol pa z več jetrnimi in nejetrnimi encimi, zato je pri slednjem tudi manjša možnost interakcije na nivoju metabolizma (17, 23, 24). Med karbamazepinom in parikalciolom podatkovna baza Lexi-comp ni napovedala potencialne interakcije (9). Rezultati glasovanja so bili deloma se strinjam 17 % in se strinjam 83 % (Preglednica XI). S strani deloma se strinjam je bil predlagan ukrep ukinitiv karbamazepina, ampak ga bolnik potrebuje zaradi zdravljenja spremljajoče bolezni. Tako da se strinjajo z zamenjavo kalcitriola za parikalciol.

Karbamazepin – atorvastatin: Naš predlog je bil zamenjava atorvastatina za fluvastatin. Metabolizem atorvastatina lahko karbamazepin poveča, ker ta poteka preko CYP3A4. Fluvastatin se s citokromom CYP450 biotransformira na več različnih načinov, zato ima nižji potencial za pojav interakcije z učinkovinami, ki se metabolizirajo preko CYP3A4 (25, 26, 27). Med karbamazepinom in fluvastatinom podatkovna baza Lexi-comp ni napovedala potencialne interakcije (9). Rezultati glasovanja so bili deloma se strinjam 17 % in se strinjam 83 % (Preglednica XII). S strani deloma se strinjam je bil predstavljen vpliv genetike na različno presnavljanje preko citokroma P450, ampak se strinjajo z zamenjavo.

Karbamazepin – midazolam: Presnovo midazolama lahko karbamazepin poveča, ker poteka preko CYP3A4. Naš predlog je bil zamenjati midazolam z lorazepamom oziroma z zolpidemom. Lorazepam se ne presnavlja s CYP izoencimi. Kombinacija karbamazepina in lorazepama oziroma karbamazepina in zolpidema kaže na potencialne interakcije tipa C

(9). Rezultati glasovanja so bili deloma se strinjam 33 % in se strinjam 67 % (Preglednica XIII). Po pogovoru smo izvedeli, da zolpidem v praksi ni imel učinka, zato se s tem ukrepom zdravniki ne strinjajo. Ker bolnik redko uporablja midazolam, smo ga v terapiji ohranili. Ob morebitnem pojavu neželenih učinkov pa bodo midazolam zamenjali z lorazepamom.

Tizanidin – escitalopram: Tizanidin je QT podaljševalna učinkovina in lahko poveča QT podaljševalni učinek escitaloprama. Naš predlog je bil ukiniti tiazanidin, saj sočasna uporaba pomeni tveganje za tahiaritmije prekata. Rezultati glasovanja so bili enotni, 100 % odgovor se strinjam (Preglednica XIV). Tizanidina bolnik ne jemlje, niti ga po razmisleku zdravnikov ne potrebuje.

Do sedaj navedene interakcije tipa D je podatkovna baza Lexi-comp napovedala pri istem bolniku.

Simvastatin – amlodipin, simvastatin – verapamil: Ob sočasni uporabi omenjenih kombinacij učinkovin se pojavi tveganje za miopatijo (28). Naš predlog je bil zamenjava simvastatina za fluvastatin ali ohraniti terapijo s simvastatinom z 20 mg/dan (29). Med amlodipinom in fluvastatinom ter verapamilom in fluvastatinom podatkovna baza Lexi-comp ni napovedala potencialne interakcije (9). Rezultati glasovanja so bili enotni, 100 % odgovor se strinjam (Preglednica XV). Zdravniki so se strinjali z zamenjavo.

Cinakalcet – karvedilol: To potencialno interakcijo je podatkovna baza Lexi-comp napovedala pri 3 bolnikih. Naš predlog je zamenjava karvedilola za selektivni beta blokator (30), bisoprolol. Med cinakalcetom in bisoprololom podatkovna baza Lexi-comp ni napovedala potencialne interakcije (9). Rezultati glasovanja so bili deloma se strinjam 33 % in se strinjam 67 % (Preglednica XVI). Zdravniki še nimajo dolgoletnih izkušenj s cinakalcetom, je pa po njihovem mnenju to zdravilo zelo učinkovito za zdravljenje SHPT. Z menjavo karvedilola za bisoprolol izgubimo učinek na alfa 1 receptorje. Posledica interakcije med cinakalcetom in karvedilolom je povečanje koncentracije karvedilola in posledično hipotenzija, to si želijo, ker bolnik nima urejene hipertenzije. Predlog zamenjave smo po diskusiji zavrnil, ker je v tem primeru interakcija oziroma aditivni učinek želen.

Cinakalcet – duloksetin: Naš predlog je bil ukiniti cinakalcet, drug predlog pa je bil, da namesto duloksetina uvedemo SSRI (31), escitalopram. Med cinakalcetom in escitalopramom podatkovna baza Lexi-comp ni napovedala potencialne interakcije (9). Rezultati glasovanja so bili enotni, 100 % odgovor se strinjam (Preglednica XVII). Zdravniki so se strinjali s prvim predlogom ukrepa, z ukinitvijo cinakalceta, ker ga bolnik slabo prenaša.

Furosemid – diklofenak: To potencialno interakcijo je podatkovna baza Lexi-comp napovedala pri 3 bolnikih. Naš predlog je bil ukinitiv diklofenaka. Bolniku svetujemo uporabo paracetamola, ki ga že ima predpisanega. (Dve tableti (1000 mg) kot priporočeni odmerek proti bolečini) (32). Med furosemidom in paracetamolom podatkovna baza Lexi-comp ni napovedala potencialne interakcije (9). Rezultati glasovanja so bili deloma se strinjam 17 % in se strinjam 83 % (Preglednica XVIII). Zdravniki se strinjajo, da diklofenak pri dializnih bolnikih ni zdravilo izbire za protibolečinsko terapijo, v primerih, ko je uveden, ga je smiselno ukiniti.

Acetilsalicilna kislina – diklofenak: Pri sočasni uporabi je tveganje za krvavitev večje, namesto diklofenaka je bolj varna uporaba paracetamola. Naš predlog je bil ukinitiv diklofenaka, bolniku svetujemo uporabo paracetamola. (Dve tableti (1000 mg) kot priporočeni odmerek proti bolečini) (32). Med acetilsalicilno kislino in paracetamolom podatkovna baza Lexi-comp ni napovedala potencialne interakcije (9). Rezultati glasovanja so bili enotni, 100 % odgovor se strinjam (Preglednica XIX). NSAID tudi zmanjšajo agregacijo. Ta problem že poznajo, zato so bili enotnega mnenja.

Kalcitriol – magnezijev citrat: Naš predlog je bil ukiniti magnezijev citrat oziroma bolnik naj jemlje magnezijev citrat tiste dni, ko ne vzame kalcitriola, katerega jemlje trikrat tedensko. Rezultati glasovanja so bili enotni, 100 % odgovor se strinjam (Preglednica XX). Po pogovoru smo ugotovili, da se ne strinjajo z ukinitvijo magnezijevega citrata, sprejmemo pa, da bolnik jemlje zdravilo na različne dneve v tednu.

Zolpidem – midazolam, zolpidem – alprazolam: Tako zolpidem kot benzodiazepinski hipnotiki so kratkodelujoči hipnotiki. Naš predlog je bil ukiniti enega. Rezultati glasovanja so bili enotni, 100 % odgovor se strinjam (Preglednica XXI). Po pogovoru smo ugotovili, da je problem v nespečnosti ob večernih urah, ker bolniki prespijo dializo. Po mnenju zdravnikov je zolpidem boljši, a bolnikom ne pomaga. Kljub temu da benzodiazepinski

hipnotiki predstavljajo večjo možnost za odvisnost (33), ohranimo slednjega, zolpidem pa ukinemo.

Buprenorfin – moksonidin, buprenorfin – cetirizin, buprenorfin – alprazolam: Naš predlog je bil ukiniti buprenorfin in vpeljati tramadol po potrebi, če je bolečina prehuda je naš predlog uvedba drugega opioidnega analgetika (fentanil) (34). Med fentanilom in moksonidinom, fentanilom in cetirizinom ter fentanilom in alprazolamom podatkovna baza Lexi-comp napoveduje interakcijo tipa C (9). Rezultati glasovanja so bili enotni, 100 % odgovor se strinjam (Preglednica XXII). Strinjajo se z ukinitvijo, kjer pa to ne bo mogoče, se strinjajo z uvedbo fentanila.

Moksonidin – zolpidem: Pri tej terapiji je bil naš predlog ukiniti moksonidin. Rezultati glasovanja so bili deloma se strinjam 17 % in se strinjam 83 % (Preglednica XXIII). Po pogovoru smo ugotovili, da je moksonidin slabše učinkovit antihipertenziv za bolnike na dializi in bolnikom ne uredi krvnega tlaka tudi po večirnem zdravljenju. Predlog je bil tudi, da ukinemo zolpidem. Dogovorili smo se, da pri tem bolniku ukinemo obe zdravili.

Nato smo predstavili interakcije tipa D med ZU, pri katerih smo terapijo ohranili, ukrep je bil samo dodatno opozorilo za zdravnika in bolnika.

Kalcijev karbonat – ACE zaviralci, statini, natrijev levotiroksinat, alopurinol, gabapentin in natrijev hidrogenkarbonat – ACE zaviralci, hidrokortizon, statini (interakcija tipa C) oziroma lantanov karbonat – ACE zaviralci, statini, natrijev levotiroksinat: Predlog je bil, da se terapija ohrani in da bolniki učinkovine ločeno jemljejo, razmik 2—4 ure. Te interakcije so farmakokinetične in sicer na ravni absorpcije. Potencialno jih je podatkovna baza Lexi-comp napovedala pri 32 bolnikih, skupaj 113-krat. Veliko takšnih potencialnih interakcij lahko preprečimo, če spremenimo samo čas odmerjanja za vsako izmed učinkovin. To pomeni, da jemljemo učinkovini ločeno. Rezultati glasovanja so bili enotni, 100 % odgovor se strinjam (Preglednica XXIV). Zdravniki so se strinjali in bodo o tem seznanili bolnike.

Karbamazepin – escitalopram: Ker metabolizem karbamazepina ni tako zmanjšan pri sočasnem jemanju z escitalopramom, je naš predlog ukrepa, da se terapija ohrani.

Literatura navaja, da uporaba escitaloprana pri bolnikih, stabiliziranih na karbamazepin, ne povzroči klinično pomembnih sprememb plazemske koncentracije karbamazepina (35). Rezultati glasovanja so bili enotni, 100 % odgovor se strinjam (Preglednica XXV). Diskusija ni potekala.

Tadalafil – doksazosin: Predlog je bil, da se terapija ohrani, vendar je potrebna previdnost, če tadalafil dodajamo že obstoječi terapiji, potrebno je začeti z najmanjšim odmerkom. Spremljati je potrebno znake ortostatske hipotenzije in opozoriti bolnika, kako naj ravna v primeru le-teh. V primeru, da se ortostatska hipotenzija pojavi naj bolnik leže, noge dvigne v zrak oziroma počasi vstane. Indikacija tamsulozina namesto doksazosina bi bila boljša samo v primeru indikacije za benigno hiperplazijo prostate (36). Rezultati glasovanja so bili deloma se ne strinjam 17 %, deloma se strinjam 17 % in se strinjam 66 % (Preglednica XXVI). Doksazosin ima bolnik predpisan za uravnavanje krvnega tlaka, zato zamenjava za tamsulozin ni ustrezna. S strani zdravnikov je predlog, da se terapija ne ohrani. Povedali so, da tadalafila ne predpisujejo več, ker bolniku ni pomagal. Sklenili smo, da v primeru sočasnega jemanja teh dveh zdravil, bolnik odmerek doksazosina izpusti. Za uravnavanje krvnega tlaka ima predpisana še druga zdravila.

Acenokumarol – alopurinol: Predlog je bil, da se terapija ohrani, pri tem pa svetujemo merjenje protrombinskega časa. Rezultati glasovanja so bili enotni, 100 % odgovor se strinjam (Preglednica XXVII). Bolnik je pod stalnim strogim nadzorom. Bolj razširjena diskusija ni potekala.

Tramadol – escitalopram, tramadol – duloksetin: Predlog je bil, da se terapija ohrani, saj je tramadol varno uporabiti skupaj z antidepresivi. Pri bolniku je potrebno spremljati potencialni razvoj serotoninskega sindroma in jim tudi svetovati, kako sami prepoznajo znake serotoninskega sindroma. Znaki so povišana telesna temperatura, potenje, mišično tresenje (37). Rezultati glasovanja so bili enotni, 100 % odgovor se strinjam (Preglednica XXVIII). O znakih serotoninskega sindroma bodo seznanili bolnike.

ACE zaviralec – zaviralec angiotenzina II: Gre za farmakodinamično interakcijo in sicer z aditivnim učinkom. To interakcijo je podatkovna baza Lexi-comp napovedala pri 10 bolnikih. Pri omenjeni kombinaciji zdravil je potrebno spremljati krvni tlak, ledvično funkcijo in koncentracije kalija. Poleg tega kombinacija klinično pomembno zmanjšuje proteinurijo (38). Rezultati glasovanja so bili deloma se strinjam 33 % in se strinjam 67 %

(Preglednica XXIX). Zdravniki so izpostavili, da največjo težavo pri dializnih bolnika predstavlja neurejen krvni tlak. Hiperkaliemijo zdravniki obvladujejo. Ker imajo bolniki končno odpoved ledvic, zmanjšanje proteninurije ne pride v poštev. Prav tako so zdravniki opozorili na problem, da imajo dializni bolniki predpisanih ogromno antihipertenzivov. Diskusija je potekala v smeri, da bi bilo v splošnem pri njihovih bolnikih potrebno zmanjšati število antihipertenzivnih zdravil. Ukinitev ACE zaviralcev in ohranitev zaviralcev angiotenzin II, ni rešitev. Želijo si znižanje krvnega tlaka, tako da je sinergistični učinek tukaj prednost. Sprejeli smo sklep, da se terapija ohrani.

Doksazosin – bisoprolol, doksazosin – karvedilol: To potencialno interakcijo je podatkovna baza Lexi-comp napovedala pri 16 bolnikih, pri kombinaciji doksazosin – bisoprolol šestkrat in pri kombinaciji doksazosin – karvedilol desetkrat. Predlog je bil, da se terapija ohrani in da je potrebna previdnost v prvih dneh sočasne terapije. V primeru hude hipotenzije pa je potrebno zmanjšati odmerek doksazosina ter ga jemati pred spanjem (39). Rezultati glasovanja so bili deloma se strinjam 33 % in se strinjam 67 % (Preglednica XXX). Tudi v tem primeru so izpostavili, da imajo bolniki preveč zdravil za uravnavanje krvnega tlaka. V tem primeru je hipotenzija želena. Dogovor je bil, da se terapija ohrani. V primeru sočasnega jemanja dveh antihipertenzivov je potrebno opozoriti bolnika, kako ravnati v primeru ortostatske hipotenzije, to je, da naj leži, noge dvigne v zrak oziroma počasi vstane.

Alopurinol – ACE zaviralci: To potencialno interakcijo je podatkovna baza Lexi-comp napovedala pri 10 bolnikih. V primeru sočasnega jemanja podane kombinacije zdravil je potrebno spremljati znake alergijskih reakcij vsaj pet tednov po uporabi obeh zdravil, spremljati je potrebno tudi levkopenijo. Če teh težav ni, terapijo ohranimo. Rezultati glasovanja so bili enotni, 100 % odgovor se strinjam (Preglednica XXXI). Ni bilo diskusije.

Zolpidem – tramadol: To potencialno interakcijo je podatkovna baza napovedala pri 6 bolnikih. Ob sočasni uporabi je potrebna previdnost, spremljati je potrebno poslabšanje psihomotoričnih funkcij. Rezultati glasovanja so bili enotni, 100 % odgovor se strinjam (Preglednica XXXII), posledično se ni razvila širša diskusija.

5.1.3 PODVAJANJE ZDRAVIL

Najprej smo predstavili podvajanje zdravil, pri katerih je ukrep ukinitve enega zdravila.

Nifedipin – lacidipin: Oba sta selektivna zaviralca kalcijevih kanalčkov. Svetuje se samo eno zdravilo, lacidipin. Rezultati glasovanja so bili enotni, 100 % odgovor se strinjam (Preglednica XXXIII). Bolnica je vedela, da mora jemati samo eno zdravilo. Zdravniki so pojasnili, da je podvajanje terapije v tem primeru posledica administrativne napake.

Fenoterol – indakaterol: Ker sta oba beta 2 agonista, smo v predlogu ukrepa svetovali uporabo enega izmed zdravil. Rezultati glasovanja so bili 33 % se ne strinjam in 67 % se strinjam (Preglednica XXXIV). Ker ima bolnik kronično obstruktivno pljučno bolezen, se zdravniki ne strinjajo z ukinitvijo enega od zdravil. Pojasnili so, da bolnik potrebuje obe zdravili, indakaterol kot stalno terapijo, ob napadu pa še fenoterol, torej po potrebi. Skupaj smo sprejeli sklep, da terapijo ohranimo.

Kot zadnji sklop predlogov ukrepov smo predstavili za primere podvajanja zdravil, pri katerih smo predlagali ohranitev obeh zdravil in podali sklep, na kaj je potrebno opozoriti bolnika pri sočasnem jemanju zdravil, da zazna pojav interakcije.

Tramadol/paracetamol – diklofenak: Predlagali smo, da je pri kombinaciji omenjenih zdravil bolnika potrebno opozoriti, da sta zdravili močna analgetika, zato mora biti jemanje ločeno. Rezultati glasovanja so bili 17 % se ne strinjam in 83 % se strinjam (Preglednica XXXV). Zdravniki so v diskusiji podali komentar, da če je bolečina prehuda, lahko bolnik vzame oba analgetika hkrati. Dosegli smo sklep, da terapijo ohranimo in svetujemo bolniku, kako v primeru, ko vzame oba analgetika hkrati.

Tramadol/paracetamol – paracetamol, tramadol/paracetamol – tramadol: Ta podvajanja so se pojavila pri 8 bolnikih. Zdravnik mora opozoriti bolnika, da zdravili vsebujeta enako učinkovino in jemanje mora biti ločeno. Rezultati glasovanja so bili enotni, 100 % odgovor se strinjam (Preglednica XXXVI). Diskusija ni potekala.

Glede na potencialne interakcije smo pripravili predloge ukrepov za vsakega bolnika posebej. Predstavili smo jih zdravnikom in s predlogi ukrepov so se strinjali, večinoma enotno, kar nakazuje, da si želijo sodelovanja s farmacevti v multidisciplinarnem timu. Klinični farmacevt bi veliko pripomogel k bolj celostni obravnavi bolnika in njegovega zdravljenja, predvsem pri pripravi farmakoterapijskega pregleda za vsakega bolnika in z ostalimi intervencijami pri DRP.

5.2 PREDLOGI UKREPOV ZA POTENCIALNE INTERAKCIJE PRI POSAMEZNIH BOLNIKI, KI IMAJO PSIHOTIČNO MOTNJO

Pri treh bolnicah smo naleteli na težave, ker jim poleg nefrologov predpisujejo zdravila tudi drugi specialisti, psihiatri. Farmakoterapijski pregled in napovedane potencialne interakcije med zdravili pri teh bolnicah so v prilogi. Te bolnice imajo večje število predpisanih zdravil, to je več kot dvajset, in s tem večje število potencialnih interakcij. Vzrok za večje predpisovanje zdravil je psihotična motnja. Naši predlogi ukrepov zanje bi bili poseganje v terapijo, predvsem kot postopno ukinjanje nekaterih antipsihotikov ali antidepresivov.

Bolnik 8, ženska, 80 let.

Pri bolnici, ki ima predpisanih 21 različnih zdravil, je podatkovna baza Lexi-comp napovedala 3 potencialne interakcije tipa D. Bolnica je v oskrbi doma za starejše ljudi. Predpisovanje in jemanje zdravil je tako pod večjim nadzorom. Problem se pojavi v interakciji tipa D med **pramipeksolom in kvetiapiinom**, kjer lahko atipični antipsihotik zmanjša terapevtski učinek pramipeksola. Ob sočasni uporabi se lahko pojavijo halucinatorni in delirni simptomi ter paranoične misli (40). V študiji smo zasledili, da bi lahko bil pramipeksol nov pristop za zdravljenje bolnikov z bipolarno motnjo (41). Naš predlog je bil, da bi ukinili antipsihotik kvetiapin, a zdravniki dializnega oddelka ne želijo posegati v antipsihotično terapijo. S predlogom bodo seznanili lečečega psihiatra.

Interakcije tipa D, za katere smo pripravili ukrepe, so se potencialno pojavile že pri ostalih bolnikih in so predlogi ukrepov že predstavljeni. Za interakcijo tipa D (**furosemid – diklofenak**) na strani 43 in interakcijo tipa D (**tramadol – duloksetin**) na strani 45.

Bolnik 15, ženska, 52 let.

Pri bolnici, ki ima predpisanih 24 različnih zdravil, je podatkovna baza Lexi-comp napovedala 5 potencialnih interakcij tipa X in 15 interakcij tipa D. Problematične zdravilne učinkovine so **karbamazepin, kvetiapin, sertralin in trazodon**, ki vstopajo v številne interakcije med seboj oziroma z drugimi zdravilnimi učinkovinami. S karbamazepinom se potencialno pojavi 1 interakcija tipa X in 3 interakcije tipa D. S kvetiapihom se potencialno pojavijo 3 interakcije tipa X. S sertralinom se potencialno pojavi 6 interakcij tipa D. Med trazodonom in sertralinom lahko pride do 3 interakcij tipa D po treh različnih mehanizmih. Potrebno bi bilo sodelovanje s psihiatrom, da bi lahko pripravili ustrezne ukrepe.

Interakcije X, za katere smo pripravili ukrepe, se pojavijo med naslednjimi učinkovinami:

Ipratropij – trospium: Potrebna previdnost ob sočasni uporabi in spremljanje antiholinergičnih učinkov (suha usta, zaprtje, tahikardija). Predlog je bil ukinitve trospiuma, ki je predpisan po potrebi in ga bolnica ne potrebuje nujno.

Interakcije D, za katere smo pripravili ukrepe, se pojavijo med naslednjimi učinkovinami:

Karbamazepin – omeprazol, karbamazepin – pantoprazol: Pri bolnici se pojavi podvajanje zdravil. Predlagali smo ohranitev pantoprazola, omeprazol pa bi ukiniteli. Pantoprazol ima nižji potencial za pojav interakcije s karbamazepinom v primerjavi z omeprazolom, ker se poleg citokroma P450 presnavlja tudi preko sulfoniltransferaze (42).

Interakcije tipa D, za katere smo pripravili ukrepe, so se potencialno pojavile že pri ostalih bolnikih in so predlogi ukrepov že predstavljeni. Za interakcijo tipa D (**lantanov karbonat – ramipril**) stran 44.

Pri tej bolnici se pojavi še podvajanje zdravil, **diazepam in lorazepam**, kjer bi en benzodiazepinski hipnotik ukiniteli.

Bolnik 32, ženska, 59 let.

Pri bolnici, ki je imela predpisanih 28 različnih zdravil, je podatkovna baza Lexi-comp napovedala kar 6 potencialnih interakcij tipa X in 19 interakcij tipa D. Problematične zdravilne učinkovine so **buprenorfin, kvetiapin in zolpidem**, ki vstopajo v številne interakcije med seboj oziroma z drugimi zdravilnimi učinkovinami. Z buprenorfinom se potencialno pojavi 5 interakcij tipa D, s kvetiapihom 1 interakcija tipa X in z zolpidemom 5 interakcij tipa D. Potrebno bi bilo sodelovanje s psihiatrom, da bi lahko pripravili ustrezne ukrepe.

Interakcije X, za katere smo pripravili ukrepe, so se potencialno pojavile že pri ostalih bolnikih in so predlogi ukrepov že predstavljeni. Za interakcijo tipa X (**karvedilol – fenoterol**) in za interakcijo tipa X (**ipratropij – cetirizin, loratadin**) na strani 40.

Pri tej bolnici pride tudi do podvajanja zdravil, **cetirizin in loratadin**. Ukinemo oba oziroma vsaj enega.

Ipratropij – trospium: Potrebna je previdnost in spremljanje antiholinergičnih učinkov. Predlog je bil ukinitvev trospiuma, ki je predpisan po potrebi in ga bolnica ne potrebuje nujno.

Timolol – fenoterol: Timolol je v obliki kapljic in pri oftalmikih je manjša možnost za klinično izražanje interakcije, zato lahko bolnica uporablja obe zdravili sočasno.

Interakcije D, za katere smo pripravili ukrepe, se pojavijo med naslednjimi učinkovinami:

Timolol – doksazosin: Timolol je v obliki kapljic in pri oftalmikih je manjša možnost za klinično izražanje interakcije, zato ju lahko bolnica vzame hkrati.

Interakcije tipa D, za katere smo pripravili ukrepe, so se potencialno pojavile že pri ostalih bolnikih in so predlogi ukrepov že predstavljeni. Za interakcijo tipa D (**karvedilol – doksazosin**) na strani 46, za interakcijo tipa D (**kalcijev karbonat – alopurinol**) in za interakcijo tipa D (**gabapentin – kalcijev karbonat, natrijev hidrogenkarbonat**) na strani 44.

Te bolnice imajo zelo kompleksno terapijo in tudi zelo veliko potencialnih interakcij, za katere je težje pripraviti predloge ukrepov. Zdravniki so po pogovoru povedali, da je sodelovanje in usklajevanje zdravljenja z zdravili med njimi in psihiatri zelo slabo. Takšne terapije lahko uredi samo psihiater oziroma drugi zdravniki z njegovim sodelovanjem, saj le psihiater najbolj pozna psihotično motnjo in ustreznost terapije teh bolnikov. Zato v te terapije skupaj z zdravniki dializnega oddelka nismo posegali in glasovali o ukrepih. Zdravniki dializnega oddelka si želijo boljšega sodelovanja in usklajevanja s psihiatri, predvsem glede predpisovanja zdravil.

5.3 ZAKLJUČEK

Zdravniki dializnega oddelka SB Slovenj Gradec dobro sodelujejo med seboj in so pripravljeni sodelovati tudi s farmacevtom predvsem pri farmakoterapijskem pregledu zdravil njihovih bolnikov ter pri drugih farmacevtskih intervencijah. Bolniki na dializnem zdravljenju dobro sodelujejo pri zdravljenju z zdravili, saj prihajajo na dializo vsaj trikrat tedensko. Tudi bolniki na peritonealni dializi prihajajo na preglede na 14 dni. Potrebno bi bilo spremljati posameznega bolnika ves čas, predvsem pa pri vsaki spremembi v terapiji predpisanih zdravil ponovno narediti farmakoterapijski pregled. Tako bi preprečili morebitne težave, povezane z zdravili, in tudi zmanjšali možnosti za medsebojno delovanje zdravil in možnost za razvoj neželenih učinkov.

6 SKLEP

- Vsi bolniki z nadomestnim dializnim zdravljenjem v SB Slovenj Gradec imajo predpisanih vsaj šest zdravil, v povprečju 14. Pri vseh 53 bolnikih na dializnem zdravljenju je analiza s pomočjo Lexi-compa pokazala prisotnost potencialne interakcije med predpisanimi zdravili.
- Potencialne interakcije tipa C so bile najpogostejše (66 %), sledijo jim potencialne interakcije tipa D (18 %). Delež interakcij tipa X je najmanjši, 3 %.
- Predlogi ukrepov za klinično pomembne interakcije tipa D in X temeljijo na ukinitvi ali zamenjavi zdravila oziroma na ohranitvi in dodatnem spremljanju obstoječe terapije ter dodatnem opozorilu bolnika o pravilnem jemanju zdravil.
- Pri bolnicah na terapiji z več kot dvajsetimi zdravili, ki imajo zahtevnejšo antipsihotično terapijo, bi pri spreminjanju terapije morali sodelovati s psihiatri, ki predpisujejo antipsihotično terapijo.
- Zdravniki iz Oddelka za dializo in interno medicino SB Slovenj Gradec so se večinoma strinjali z našimi predlogi, sprejeli naše ukrepe in jih bodo upoštevali v praksi. Želijo si več sodelovanja s farmacevti, kar nakazuje na željo po delu v multidisciplinarnem timu.
- Predmet naslednjih raziskav bi lahko bil celostni farmakoterapijski pregled, z ugotavljanjem vseh težav, povezanih z zdravili. Na osnovi ugotovljenih potencialnih interakcij bi bilo smiselno v praksi preveriti še njihovo klinično izražanje.

7 VIRI IN LITERATURA

1. Guyton A. C, Hall J. E: Textbook of medical physiology, 11th edition, Elsevier Sanudres, Philadelphia, 2006: 404.
2. Ribarič S: Temelji patološke fiziologije, Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo, Ljubljana, 2009: 193—202.
3. Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, Koželj M, Černelč P: Interna medicina, Slovensko medicinsko društvo, Ljubljana, 2011: 1009—1165.
4. Ribarič S: Seminarji iz patološke fiziologije, 2. izdaja, Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo, 2012: 91—97.
5. Ponikvar R, Buturović-Ponikvar J: Dializno zdravljenje, Klinični oddelek za nefrologijo, SPS Interna Klinika, Klinični center Ljubljana, Ljubljana, 2004.
6. Buturović-Ponikvar J, Gubenšek J, Arnol M, Adamlje T, Blanuša D, Ceglar Z, Cimerman Steklasa S, Černe S, Čufer A, Drozg A, Ekart R, Guček A, Kandus A, Kapun S, Kralj-Lopert S, Klančič D, Kunc-Rešek N, Kralj S, Malovrh M, Močivnik M, Novljan G, Ponikvar R, Rus I, Saksida S, Bojan Vujkovic B: Renal replacement therapy in Slovenia: Excerpts from 2011 data. Therapeutic Apheresis and Dialysis 2013; 17(4):357–362, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1744-9987.12078/pdf> (dostop marec 2014).
7. Kunnamo I: Na dokazih temelječe medicinske smernice, Zavod za razvoj družinske medicine, Ljubljana, 2006: 323—341.
8. Premuš Marušič A: Interakcije z zdravili za zdravljenje duševnih motenj, Farmaceutski vestnik 2010; 61: 88—90.
9. Lexi-Comp online <http://online.lexi.com/crlsql/servlet/crlonline> (dostop marec 2014).
10. Mettang M, Weisshaar E. Pruritus: control of itch in patients undergoing dialysis. Skin Therapy Lett. 2010 Feb; 15(2):1—5.
11. Težave povezane z uporabo zdravil, Fakulteta za farmacijo, <http://www.ffa.uni-lj.si/o-fakulteti/katedre/katedra-za-socialno-farmacijo/raziskovalna-dejavnost/tezave-povezane-z-uporabo-zdravil/> (dostop marec 2014).

12. Manley HJ, Cannella CA, Bailie GR, St Peter WL: Medication-related problems in ambulatory hemodialysis patients: a pooled analysis. *Am J Kidney Dis.* 2005 Oct; 46(4):669—80.
13. European medicines agency, Science medicine health: Guideline on the investigation of drug interactions, 21.6.2012, CPMP/EWP/560/95/Rev, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129606.pdf (dostop marec 2014).
14. Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet.* 2007 Jul 14; 370(9582):185—91.
15. Jeffrey C. Delafuente: Understanding and preventing drug interactions in elderly patients, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, Volume 48, Issue 2, November 2003, Pages 133—143.
16. U.S. Department of health and human services, National Kidney and Urologic Diseases, Information Clearinghouse: Kidney Failure: Choosing a treatment that's right for you, NIH Publication No. 08–2412, November 2007, <http://kidney.niddk.nih.gov/KUDiseases/pubs/choosingtreatment/index.aspx>(dostop marec 2014).
17. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Zemplar, datum revizije 19.9.2013, [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/5525A7DBFAF0183DC12579C2003F686D/\\$File/s-013237.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/5525A7DBFAF0183DC12579C2003F686D/$File/s-013237.pdf) (dostop marec 2014).
18. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Omnic Ocas, datum revizije 2.1.2013, [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/7C3C54F51BD29C59C12579C2003F63EF/\\$File/s-012338.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/7C3C54F51BD29C59C12579C2003F63EF/$File/s-012338.pdf) (dostop marec 2014).
19. Ontarget Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C: Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008 Apr 10; 358(15):1547—59.
20. Brooks TW, Creekmore FM, Young DC, Asche CV, Oberg B, Samuelson WM: Rates of hospitalizations and emergency department visits in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease taking beta-blockers. *Pharmacotherapy.* 2007 May; 27(5):684—90.

21. Gunal AI, Ozalp G, Yoldas TK, Gunal SY, Kirciman E, Celiker H: Gabapentin therapy for pruritus in haemodialysis patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Dec; 19(12):3137—9.
22. Mettang M, Weisshaar E: Pruritus: control of itch in patients undergoing dialysis. *Skin Therapy Lett*. 2010 Feb; 15(2):1—5.
23. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Rocaltrol, datum revizije 10.1.2014, [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/4B4C724F9190E6DCC12579C2003F5965/\\$File/s-013733.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/4B4C724F9190E6DCC12579C2003F5965/$File/s-013733.pdf) (dostop marec 2014).
24. Sprague SM, Llach F, Amdahl M, Taccetta C, Battle D: Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*. 2003 Apr; 63(4):1483—90.
25. Russo E, Donato di Paola E, Gareri P, Siniscalchi A, Labate A, Gallelli L, Citraro R, De Sarro G: Pharmacodynamic potentiation of antiepileptic drugs' effects by some HMG-CoA reductase inhibitors against audiogenic seizures in DBA/2 mice. *Pharmacol Res*. 2013 Apr; 70(1):1—12.
26. Gedde-Dahl A, Devold HM, Molden E: Statin medication in patients treated with antiepileptic drugs in Norway. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012 Aug; 21(8):881—5.
27. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lescol XL, zadnja revizija 26.7.2012, [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/B33EB4584F77CC87C12579C2003F5B4C/\\$File/s-012686.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/B33EB4584F77CC87C12579C2003F5B4C/$File/s-012686.pdf) (dostop marec 2014).
28. Zhou YT, Yu LS, Zeng S, Huang YW, Xu HM, Zhou Q: Pharmacokinetic drug-drug interactions between 1,4-dihydropyridine calcium channel blockers and statins: factors determining interaction strength and relevant clinical risk management. *Ther Clin Risk Manag*. 2014; 10:17—26.
29. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Amlopin, zadnja revizija 13.6.2012, [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/0C43EF58378F04EAC12579C2003F5366/\\$File/s-011006.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/0C43EF58378F04EAC12579C2003F5366/$File/s-011006.pdf) (dostop marec 2014).
30. DiNicolantonio JJ, Lavie CJ, Fares H, Menezes AR, O'Keefe JH: Meta-analysis of carvedilol versus beta 1 selective beta-blockers (atenolol, bisoprolol, metoprolol, and nebivolol). *Am J Cardiol*. 2013 Mar 1; 111(5):765—9.

31. Cipriani A, Koesters M, Furukawa TA, Nosè M, Purgato M, Omori IM, Trespidi C, Barbui C: Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Oct 17;10:CD006533.
32. Wa TC, Lawson M, Jackson SH, Hitoglou-Makedou A, Turner P: Interaction of ketoprofen and frusemide in man. *Postgrad Med J.* 1991 Jul; 67(789):655—8.
33. Rowlett JK, Spealman RD, Lelas S: Discriminative stimulus effects of zolpidem in squirrel monkeys: comparison with conventional benzodiazepines and sedative-hypnotics. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999 Dec; 291(3):1233—41.
34. Wolff RF, Aune D, Truyers C, Hernandez AV, Misso K, Riemsma R, Kleijnen J: Systematic review of efficacy and safety of buprenorphine versus fentanyl or morphine in patients with chronic moderate to severe pain. *Curr Med Res Opin.* 2012 May; 28(5):833—45.
35. Brøsen K, Naranjo CA: Review of pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction studies with citalopram. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2001 Aug; 11(4):275—83.
36. Reffelmann T, Kloner RA. Sexual function in hypertensive patients receiving treatment. *Vasc Health Risk Manag.* 2006; 2(4):447—55.
37. Park SH, Wackernah RC, Stimmel GL: Serotonin syndrome: is it a reason to avoid the use of tramadol with antidepressants? *J Pharm Pract.* 2014 Feb; 27(1):71—8.
38. Laverman GD, Navis G, Henning RH, de Jong PE, de Zeeuw D: Dual renin-angiotensin system blockade at optimal doses for proteinuria. *Kidney Int.* 2002 Sep; 62(3):1020—5.
39. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Tonocardin, zadnja revizija 24.7.2012, [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/00045DE316A18533C12579C2003F5679/\\$File/s-011758.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/00045DE316A18533C12579C2003F5679/$File/s-011758.pdf) (dostop marec 2014).
40. Signorelli MS, Battaglia E, Costanzo MC, Cannavò D: Pramipexole induced psychosis in a patient with restless legs syndrome. *BMJ Case Rep.* 2013 Sep 18;2013.
41. El-Mallakh RS, Elmaadawi AZ, Gao Y, Lohano K, Roberts RJ: Current and emerging therapies for the management of bipolar disorders. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2011 Aug 7; 3:189—97.
42. Jungnickel PW: Pantoprazole: a new proton pump inhibitor. *Clin Ther.* 2000 Nov; 22(11):1268—93.

8 PRILOGA

8.1 FARMAKOTERAPIJSKI PREGLED BOLNIKOV

PODATKI O BOLNIKU 8				
Priimek: G	Ime: An	Leto rojstva: 1933	Starost : 80	Spol: ŽENSKI
Vzrok dialize:	Hipertenzivna nefroangioskleroza in membranski glomerulonefritis			Prva dializa: 17.10.2003
Diagnoze:	Hipertenzivna bolezen srca z zmerno diastolno disfunkcijo Sekundarna anemija na terapiji z epoetinom Sekundarni hiperparatiroidizem Holecistolitiiza Osteoporoza Stanje po TEP levega kolka in TEP desnega kolena Artroza levega kolena in st. po cementiranju kostne ciste v levi proksimalni tibi Artroza ramen Degenerativna okvara hrbtenice Kronični gastritis Spominska motnja Simetrična polinevropatija Kronični Lichen Simplex kožna bolezen SCC billateralno AVF na levi podlahti			
TRENUTNA TERAPIJA				
	ZDRAVILO	ATC	UČINKOVINA	ODMERJANJE
1.	CORYOL 6,25 mg	C07AG02	karvedilol	2x1 tbl
2.	RENAGEL 800 mg	V03AE02	sevelamer	2x1 tbl
3.	ZEMPLAR 1 µg	H05BX02	parikalcitol	1x1 tbl
4.	KALCIJEV KARBONAT	A12AA04	kalcijev karbonat	1 g na tešče
5.	SODA BICARBONA	A02AH	natrijev hidrogenkarbonat	6 g/dan
6.	FLONIDAN 10 mg	R06AX13	loratadin	1x1 tbl
7.	ULTOP 20 mg	A02BC01	omeprazol	2x1 tbl

8.	XANAX 0,5 mg	N05BA12	alprazolam	1x1 tbl
9.	SEROQUEL 25 mg	N05AH04	kvetiapin	1x1 tbl
10.	CYMBALTA 30 mg	N06X21	duloksetin	2x1 tbl
11.	TRAMACUR 100 mg	N02AX02	tramadol	1x1 tbl
12.	ZALDIAR	N02AX52	tramadol in paracetamol	p.p.
13.	NAKLOFEN DUO 75 mg	M01AB05	diklofenak	p.p.
14.	LEKADOL	N02BE01	paracetamol	p.p.
15.	TRAMAL 100 mg i.v.	N02AX02	tramadol	p.p.
16.	NITROLINGUAL 0,4 mg	C01DA02	gliceriltrinitrat	p.p.
17.	EDEMID FORTE 500 mg	C03CA01	furosemid	1x1/2 tbl
18.	PROREKTAL SIRUP	A06AD11	laktuloza	p.p.
19.	MIRAPEXIN 0.088 mg	N04BC05	pramipeksol	1x1 tbl
20.	DONEPEZIL PLIVA 10 mg	N06DA02	donepezil	1 tbl zj
21.	MIRCERA 200 µg	B03XA03	metoksipolietilenglikol epoetin beta	

PREGLED INTERAKCIJ MED ZDRAVILI in PREDLOGI UKREPOV

TIP INTERAKCIJE	ZDRAVILO 1	ZDRAVILO 2	MEHANIZEM INTERAKCIJE	UKREP
D	NAKLOFEN DUO diklofenak (NSAID)	EDEMID FORTE furosemid (diuretik zanke)	NSAID zmanjšujejo diuretični učinek diuretikov zanke.	Izoginiti se je potrebno sočasni uporabi obeh učinkovin. Ukinitiv diklofenaka, bolniku svetujemo uporabo paracetamola. 2 tableti (1000mg) kot priporočeni odmerek proti bolečini.
D	CYMBALTA duloksetin (modulator serotonina)	ZALDIAR, TRAMAL, TRAMACUR tramadol (modulator serotonina)	Modulatorji serotonina lahko povečajo neželene/toksične učinke drugih modulatorjev serotonina, razvije se lahko serotoninski sindrom.	Tramadol je po potrebi. Nevarnost serotoninskega sindroma je nizka. Ukrep je spremljanje bolnika in svetovati o znakih serotoninskega sindroma: zvišana telesna temperatura, potenje, mišično tresenje, tremor. Tramadol je načeloma varno uporabiti skupaj z antidepresivi.

D	MIRAPEXIN pramipeksol	SEROQUEL kvetiapin (antipsihotik)	Atipični antipsihotiki lahko zmanjšujejo terapevtski učinek pramipeksola (dopaminski agonist).	Razmisliti o uporabi alternativnega antipsihotika.
PODVAJANJE ZDRAVIL				
LEKADOL (paracetamol)	ZALDIAR(tramadol/paracetamol), TRAMACUR (tramadol), TRAMAL (tramadol)	Opozoriti bolnika, da obe zdravili vsebujeta enako učinkovino (paracetamol) in jemanje mora biti ločeno.		
ZALDIAR (tramadol/paracetamol)	TRAMACUR (tramadol), TRAMAL (tramadol)	Opozoriti bolnika, da obe zdravili vsebujeta enako učinkovino (tramadol) in jemanje mora biti ločeno.		
ZALDIAR(tramadol/paracetamol), TRAMACUR (tramadol), TRAMAL (tramadol)	NAKLOFEN DUO (diklofenak)	Opozoriti bolnika, da sta zdravili analgetika. Jemanje mora biti ločeno.		

tbl = tableta, p.p. = po potrebi, zj = zjutraj, i.v. = intravensko

PODATKI O BOLNIKU 15

Priimek: J	Ime: A	Leto rojstva: 1961	Starost : 52	Spol: ŽENSKI
Vzrok dialize:	Diabetična ledvična bolezen			Prva dializa: 19.10.2006
Diagnoze:	<p>Hipertenzivna bolezen srca in ledvic Diabetes mellitus tip II na insulinski terapiji Renalna anemija na terapiji z epetinom Stanje po nefrektomiji levo zaradi VUR Bipolarna afektivna motnja Tu formacija desne ledvice s suspektnimi meta jeter in vranice Hemoragični ascites KOPB Nikotinizem Rektokela Gastritis Kolonizacija anusa z ESBL Hepatosplenomegalija Sekundarni hiperparatiroidizem AVF na desni podlahti</p>			

TRENUTNA TERAPIJA

	ZDRAVILO	ATC	UČINKOVINA	ODMERJANJE
1.	TONOCARDIN 4 mg	C02CA04	doksazosin	1 tbl zv
2.	AMPRIIL 5 mg	C09AA05	ramipril	5 mg + 5 mg na HD
3.	LACIPIL 4 mg	C08CA09	lacidipin	1 tbl op
4.	KALCIJEV KARBONAT	A12AA04	kalcijev karbonat	3 g s hrano
5.	FOSRENOL 500 mg	V03AE03	lantanov karbonat	3x1 tbl
6.	ZEMPLAR 1 mg	H05BX02	parikalcitol	1 mg/dan
7.	SODA BICARBONA	A02AH	natrijev hidrogenkarbonat	1 g/dan
8.	AKINETON 2 mg	N04AA02	biperiden	3x1 tbl
9.	LORAM 2,5 mg	N05BA06	lorazepam	p.p.
10.	SEROQUEL 300 mg	N05AH04	kvetiapin	1 tbl zv
11.	APURIN 5 mg	N05BA01	diazepam	p.p.
12.	DALERON 500 mg	N02BE01	paracetamol	p.p.
13.	TORECAN amp + tbl	R06AD03	tietilperazin	p.p.
14.	TEGRETOL 200 mg	N03AF01	karbamazepin	3x1 tbl
15.	ZOLOFT 100 mg	N06AB06	sertralin	1x1 tbl

16.	SPASMEX 5 mg	G04BD09	trosipium	p.p.
17.	ORTANOL 40 mg	A02BC01	omeprazol	1 tbl zj
18.	TRITTICO 150 mg	N06AX05	trazodon	1x1 tbl
19.	REGLAN 10 mg	A03FA01	metoklopramid	p.p.
20.	BERODUAL	R03AK03	fenoterol in ipratropij	p.p.
21.	VEROLAX	A06AB	senna	p.p.
22.	ZALDIAR	N02AX52	tramadol in paracetamol	p.p.
23.	NOLPAZA 40 mg	A02BC02	pantoprazol	1 tbl zj
24.	MIRCERA 360 µg	B03XA03	metoksipolietilenglikol epoetin beta	
PREGLED INTERAKCIJ MED ZDRAVILI in PREDLOGI UKREPOV				
TIP INTERAKCIJE	ZDRAVILO 1	ZDRAVILO 2	MEHANIZEM INTERAKCIJE	UKREP
X	TEGRETOL karbamazepin	ZALDIAR tramadol	Tramadol zmanjšuje terapevtski učinek karbamazepina.	Potrebna previdnost in spremljanje depresije osrednjega živčevja.
X	BERODUAL ipratropij	SEROQUEL kvetiapin (antiholinergik)	Ipratropij lahko poveča antiholinergični učinek antiholinergikov.	Potrebna previdnost in spremljanje antiholinergičnih učinkov npr. suha usta, zaprtje, tahikardija.
X	BERODUAL ipratropij	SPASMEX trosipium (antiholinergik)	Ipratropij lahko poveča antiholinergični učinek antiholinergikov.	Potrebna previdnost in spremljanje antiholinergičnih učinkov npr. suha usta, zaprtje, tahikardija.
X	REGLAN metoklopramid	SEROQUEL kvetiapin (antipsihotik)	Metoklopramid lahko poveča neželene/toksične učinke antipsihotikov.	Potrebna previdnost in spremljanje ekstrapiramidnih reakcij.
X	SEROQUEL kvetiapin (visoko tveganje za podaljšani interval Qtc)	TRITTICO trazodon (zmerno tveganje za podaljšani interval Qtc)	Trazodon lahko poveča Qtc podaljševanje učinka kvetiapina.	Sočasna uporaba lahko pomeni tveganje za tahiaritmije prekata. Spremljati je potrebno pojav podaljšanja Qtc intervala ali drugih sprememb srčnega ritma.
D	TEGRETOL karbamazepin (CYP3A4 induktor)	TONOCARDIN doksazosin (CYP3A4 substrat)	Karbamazepin je CYP3A4 induktor in lahko poveča metabolizem doksazosina, ki je CYP3A4 substrat.	Izoginiti se je potrebno sočasni uporabi obeh učinkovin.
D	TEGRETOL karbamazepin	LACIPIL lacidipin (zaviralec kalcijevih)	Karbamazepin lahko poveča metabolizem zaviralcev kalcijevih	Spremljati je potrebno znižane terapevtske učinke zaviralcev kalcijevih kanalčkov.

		kanalčkov)	kanalčkov.	
D	TEGRETOL karbamazepin (CYP2C19 induktor)	ORTANOL omeprazol (CYP2C19 substrat)	Karbamazepin je CYP2C19 induktor in lahko poveča metabolizem omeprazola, ki je CYP2C19 substrat.	Ukinitev omeprazola, uvedba pantoprazola, ker ima najnižji potencial za interakcijo. Poleg citokroma P450 se pantoprazol presnavlja tudi preko sulfoniltransferaze.
D	TEGRETOL karbamazepin (CYP2C19 induktor)	NOLPAZA pantoprazol (CYP2C19 substrat)	Karbamazepin je CYP2C19 induktor in lahko poveča metabolizem CYP2C19 substratov, pantoprazola.	Čeprav pride do interakcije D, študije kažejo, da se interakcija klinično ne izraža. Pantoprazol ima najnižji potencial za interakcijo kot omeprazol, ker se poleg citokroma P450 presnavlja tudi preko sulfoniltransferaze.
D	TEGRETOL karbamazepin (CYP3A4 induktor)	SEROQUEL kvetiapin	Karbamazepin je CYP3A4 induktor in lahko zmanjša serumsko koncentracijo kvetiapina.	Odmerek kvetiapina je potrebno povečati petkrat, da se ohrani terapevtska korist. Maksimalni odmerek kvetiapina je 800 mg/dan.
D	TEGRETOL karbamazepin	ZOLOFT sertralin (SSRI)	Karbamezepin lahko poveča metabolizem SSRI.	Spremljati je potrebno terapevtske učinke sertralina. Možnost konvulzij.
D	TEGRETOL karbamazepin (CYP3A4 induktor)	TRITTICO trazodon (CYP3A4 substrat)	Karbamazepin je CYP3A4 induktor in lahko poveča metabolizem trazodona, ki je CYP3A4 substrat.	Poiskati drugo zdravilo, da se izognemo slabšemu terapevtskemu učinku trazodona.
D	TEGRETOL karbamazepin	APAURIN diazepam (benzodiazepini)	Karbamazepin lahko poveča metabolizem benzodiazepinov.	Ukinitev diazepam, uporaba lorazepam. S karbamazepinom potencialna interakcija C.
D	FOSRENOL lantanov karbonat	AMPRIIL ramipril (ACE zaviralec)	Lantanov karbonat lahko zmanjšuje serumsko konc. ramiprila.	Lantanov karbonat naj bolnik vzame 2 uri po uporabi ramiprila.
D	REGLAN metoklopramid	ZOLOFT sertralin (SSRI)	Metoklopramid lahko poveča neželene/toksične učinke SSRI.	Potrebna je previdnost, spremljati serotoninsko toksičnost.
D	ZOLOFT sertralin (modulator serotonina)	ZALDIAR tramadol (modulator serotonina)	Modulatorji serotonina lahko povečajo neželene/toksične učinke drugih modulatorjev serotonina.	Potrebna previdnost, spremljati znake serotoninskega sindroma.

D	ZOLOFT sertralin (SSRI)	ZALDIAR tramadol	SSRI lahko povečajo učinek tramadola.	Potrebna previdnost, spremljati znake serotonininskega sindroma.
D	ZOLOFT sertralin (modulator serotonina)	TRITTICO trazodon (modulator serotonina)	SSRI lahko povečajo serotogeni učinek antidepresivov.	Spremljati znake serotonininskega sindroma.
D	ZOLOFT sertralin (SSRI)	TRITTICO trazodon (antidepresiv)	Modulatorji serotonina lahko povečajo neželene/toksične učinke drugih modulatorjev serotonina.	Spremljati znake serotonininskega sindroma.
D	ZALDIAR tramadol (modulator serotonina)	TRITTICO trazodon (modulator serotonina)	Modulatorji serotonina lahko povečajo neželene/toksične učinke drugih modulatorjev serotonina.	Potrebna previdnost, spremljati znake serotonininskega sindroma.
PODVAJANJE ZDRAVIL				
LEKADOL (paracetamol)	ZALDIAR (tramadol/paracetamol)	Opozoriti bolnika, da obe zdravili vsebujeta enako učinkovino (paracetamol) in jemanje mora biti ločeno.		
ORTANOL (omeprazol)	NOLPAZA (pantoprazol)	Svetuje se samo eno zdravilo in sicer pantoprazol, ker ima najnižji potencial za interakcijo, ker se poleg citokroma P450 presnavlja tudi preko sulfoniltransferaze.		
APaurin (diazepam)	LORAM (lorazepam)	Oba sta benzodiazepinska hipnotika. Svetuje se samo eno zdravilo in sicer lorazepam. S karbamazepinom interakcija C.		

tbl = tableta, p.p. = po potrebi, zj = zjutraj, zv = zvečer, amp = ampula

PODATKI O BOLNIKU 32

Priimek: S	Ime: S	Leto rojstva: 1954	Starost : 59	Spol: ŽENSKI
Vzrok dialize:	Sindrom Bardet-Biedl			Prva dializa:3.2.2005
Diagnoze:	Renalna anemija na terapiji z epoetinom Sekundarna arterijska hipertenzija Hipertono srce s popuščanjem GERB Gastroezofagealna refluksna bolezen Stanje po kateterski sepsi Stanje po hernioplastiki Psihoorganska spremenjenost Stanje po holecistektomiji Ciste ledvic Hepatosplenomengalija Obstipacija Polidaktilija Steatoza jeter AVF na levi podlakti			

TRENTNA TERAPIJA

	ZDRAVILO	ATC	UČINKOVINA	ODMERJANJE
1.	LORISTA 50 mg	C09CA01	losartan	1 tbl zj
2.	TONOCARDIN 8 mg	C02CA04	doksazosin	2x1 tbl
3.	CORYOL 12,5 mg	C07AG02	karvedilol	2x1 tbl
4.	LERCAPRESS 20 mg	C08CA13	lerkanidipin	1x1 tbl
5.	KALCIJEV KARBONAT	A12AA04	kalcijev karbonat	3x1 tbl
6.	RENAGEL 800 mg	V03AE02	sevelamer	3x2 tbl
7.	ZEMPLAR 2 µg	H05BX02	parikalcitol	1x1 tbl
8.	SODA BICARBONA	A02AH	natrijev hidrogenkarbonat	2g/dan
9.	SANVAL 5 mg	N05CF02	zolpidem	1 tbl zv
10.	ASPIRIN 100 mg	B01AC06	acetilsalicilna kislina	1 tbl op
11.	BERODUAL	R03AK03	fenoterol in ipratropij	p.p.
12.	TULIP 10 mg	C10AA05	atorvastatin	1 tbl zv
13.	CLARITINE 10 mg	R06AX13	loratadin	1x1 tbl
14.	NEXIUM 40 mg	A02BC05	esomeprazol	1 tbl zj
15.	EDEMID FORTE 500 mg	C03CA01	furosemid	½ tbl zj

16.	ALOPURINOL 100 mg	M04AA01	alopurinol	1x1 tbl
17.	LETIZEN 10 mg	R06AE07	cetirizin	1x1 tbl
18.	TRANSTEC 35 µg obliž	N02AE01	buprenorfin	na 3 dni
19.	LORAM 2,5 mg	N05BA06	lorazepam	p.p.- jemlje Sanval
20.	ZALDIAR	N02AX52	tramadol in paracetamol	2x1 tbl
21.	NEURONTIN 100 mg	N03AX12	gabapentin	1 tbl zv
22.	SPASMEX 5 mg	G04BD09	tropium	p.p.
23.	DALERON	N02BE01	paracetamol	p.p.
24.	NITROLINGUAL 0,4 mg	C01DA02	gliceriltrinitrat	p.p.
25.	AZARGA KAPLJICE	S01ED51	timolol	2x desno
26.	MAXITROL KAPLJICE	S01CA01	deksametazon in neomicin in polimiksin B	
27.	SEROQUEL 25 mg	N05AH04	kvetiapin	1 tbl zv
28.	NEORECORMON 10000	B03XA01	eritropoetin	3x1

PREGLED INTERAKCIJ MED ZDRAVILI in PREDLOGI UKREPOV

TIP INTERAKCIJE	ZDRAVILO 1	ZDRAVILO 2	MEHANIZEM INTERAKCIJE	UKREP
X	CORYOL karvedilol (neselektivni beta blokator)	BERODUAL fenoterol (beta 2 agonist)	Neselektivni beta blokerji lahko zmanjšajo bronhodilatatorni učinek beta 2 agonistov.	Predlog je zamenjava karvedilola, ki je neselektivni beta blokator, za selektivnega npr. bisoprolol (interakcija C).
X	AZARGA timolol (neselektivni beta blokator)	BERODUAL fenoterol (beta 2 agonist)	Neselektivni beta blokerji lahko zmanjšajo bronhodilatatorni učinek beta 2 agonistov.	Pri oftalmikih je interakcija manj možna.
X	BERODUAL ipratropij	LETIZEN cetirizin (antiholinergik)	Ipratropij lahko poveča antiholinergični učinek antiholinergikov.	Izogibanje sočasni uporabi teh učinkovin, če se ne moremo izogniti tej kombinaciji, je potrebno spremljati antiholinergične toksične učinke, zaprtje, suha usta, tahikardija. Predlog je ukiniti stalno terapijo desloratadina in uvesti gabapentin ali nalokson. Vzrok je srbečica.
X	BERODUAL ipratropij	CLARITINE loratadin (antiholinergik)	Ipratropij lahko poveča antiholinergični učinek	Izogibanje sočasni uporabi teh učinkovin, če se ne moremo izogniti

			antiholinergikov.	tej kombinaciji, je potrebno spremljati antiholinergične toksične učinke, zaprtje, suha usta, tahikardija. Predlog je ukiniti stalno terapijo desloratadina in uvesti gabapentin ali nalokson. Vzrok je srbečica.
X	BERODUAL ipratropij	SEROQUEL kvetiapin (antiholinergik)	Ipratropij lahko poveča antiholinergični učinek antiholinergikov.	Predlog je izogibanje sočasne uporabe teh učinkovin, če se ne moremo izogniti tej kombinaciji, je potrebno spremljati antiholinergične toksične učinke.
X	BERODUAL ipratropij	SPASMEX trospium (antiholinergik)	Ipratropij lahko poveča antiholinergični učinek antiholinergikov.	Predlog je izogibanje sočasne uporabe teh učinkovin, če se ne moremo izogniti tej kombinaciji, je potrebno spremljati antiholinergične toksične učinke.
D	TRANSTEC buprenorfin	LETIZEN cetirizin (CNS depresiv)	CNS depresivi povečajo depresivni učinek buprenorfina.	Spremljati je potrebno povečano depresijo osrednjega živčevja.
D	TRANSTEC buprenorfin	CLARITINE loratadin (CNS depresiv)	CNS depresivi povečajo depresivni učinek buprenorfina.	En antihistaminik ukinemo, zaradi podvajanja zdravil.
D	TRANSTEC buprenorfin	LORAM lorazepam (CNS depresiv)	CNS depresivi povečajo depresivni učinek buprenorfina.	Spremljati je potrebno povečano depresijo osrednjega živčevja.
D	TRANSTEC buprenorfin (CNS depresiv)	SANVAL zolpidem	CNS depresivi povečajo depresivni učinek zolpidema.	Spremljati je potrebno bolnike zaradi prekomerne depresije osrednjega živčevja.
D	TRANSTEC buprenorfin	SANVAL zolpidem (CNS depresiv)	CNS depresivi lahko povečajo škodljiv učinek buprenorfina.	Spremljati je potrebno bolnike zaradi prekomerne depresije osrednjega živčevja.
D	TRANSTEC buprenorfin	NEURONTIN gabapentin (CNS depresiv)	CNS depresivi povečajo depresivni učinek buprenorfina.	Spremljati je potrebno povečano depresijo osrednjega živčevja.

D	TRANSTEC buprenorfin	SEROQUEL kvetiapin (CNS depresiv)	CNS depresivi povečajo depresivni učinek buprenorfina.	Razmisliti je potrebno o zmanjšanju odmerka kvetiapina.
D	TRANSTEC buprenorfin (mešani agonist/antagonist opioidni)	ZALDIAR tramadol (opioidni analgetik)	Mešani agonisti/antagonisti opioidov lahko zmanjšajo analgetični učinek opioidnih analgetikov.	Spremljati je potrebno simptome in znake pri kombinaciji obeh.
D	SANVAL zolpidem	LETIZEN cetirizin (CNS depresiv)	CNS depresivi povečajo depresivni učinek zolpidema.	Ob sočasni uporabi lahko pride do poslabšanja psihomotričnih funkcij in do okrepljenega hipnotičnega učinka.
D	SANVAL zolpidem	CLARITINE loratadin (CNS depresiv)	CNS depresivi povečajo depresivni učinek zolpidema.	Ob sočasni uporabi lahko pride do poslabšanja psihomotričnih funkcij in do okrepljenega hipnotičnega učinka.
D	SANVAL zolpidem	LORAM lorazepam (CNS depresiv)	CNS depresivi povečajo depresivni učinek zolpidema.	Spremljati je potrebno povečano depresijo osrednjega živčevja.
D	SANVAL zolpidem	NEURONTIN gabapentin (CNS depresiv)	CNS depresivi povečajo depresivni učinek zolpidema.	Spremljati je potrebno povečano depresijo osrednjega živčevja.
D	SANVAL zolpidem	SEROQUEL kvetiapin (CNS depresiv)	CNS depresivi povečajo depresivni učinek zolpidema.	Spremljati je potrebno povečano depresijo osrednjega živčevja.
D	SANVAL zolpidem	ZALDIAR tramadol(CNS depresiv)	CNS depresivi povečajo depresivni učinek zolpidema.	Spremljati je potrebno povečano depresijo osrednjega živčevja.
D	AZARGA timolol (neselektivni beta bloker)	TONOCARDIN doksazosin (alfa 1 bloker)	Beta blokerji lahko povečajo učinek ortostatske hipotenzije alfa blokerjev.	Pri oftalmikih je interakcija manj možna.
D	CORYOL karvedilol (alfa in beta bloker)	TONOCARDIN doksazosin (alfa 1 bloker)	Beta blokerji lahko povečajo učinek ortostatske hipotenzije od alfa 1 blokerjev.	Previdnost v prvih dneh sočasne terapije. Ukrep v primeru hude hipotenzije je zmanjšanje odmerka doksazosina ter jemanje pred spanjem. Predlog je, da se terapija

				ohrani.
D	ALOPURINOL alopurinol	KALCIJEV KARBONAT kalcijev karbonat (antacid)	Antacidi lahko zmanjšajo absorbcijo alopurinola.	Aluporinol naj bolnik vzame vsaj 3 ure pred uporabo kalcijevega karbonata.
D	NEURONTIN gabapentin	KALCIJEV KARBONAT kalcijev karbonat (antacid)	Antacidi lahko zmanjšajo serumsko koncentracijo gabapentina.	Gabapentin naj bolnik vzame 2 uri po uporabi kalcijevega karbonata.
D	NEURONTIN gabapentin	SODA BICARBONA natrijev hidrogenkarbonat (antacid)	Antacidi lahko zmanjšajo serumsko koncentracijo gabapentina.	Gabapentin naj bolnik vzame 2 uri po uporabi natrijevega hidrogenkarbonata.
PODVAJANJE ZDRAVIL				
LEKADOL (paracetamol)	ZALDIAR (tramadol/paracetamol)	Opozoriti bolnika, da obe zdravili vsebujeta enako učinkovino (paracetamol) in jemanje mora biti ločeno.		
LETIZEN(loratadin)	CLARITINE(cetirizin)	Interakcija C, svetuje se samo eno zdravilo.		

tbl= tableta, p.p. = po potrebi, zj = zjutraj, op = opoldne, zv = zvečer