

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

TANJA HUDOBREZNIK

**IZBRANI VIDIKI KAKOVOSTI PREDPISOVANJA ZDRAVIL Z
NIZKOMOLEKULARNIMI HEPARINI V UNIVERZITETNEM KLINIČNEM
CENTRU LJUBLJANA**

**SELECTED PERSPECTIVES ON PRESCRIBING QUALITY OF MEDICINES
WITH LOW-MOLECULAR-WEIGHT HEPARINS AT THE UNIVERSITY
MEDICAL CENTRE LJUBLJANA**

MAGISTRSKA NALOGA

Ljubljana, 2013

Magistrsko nalogo sem opravljala v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana, pod mentorstvom doc. dr. Mojce Kerec Kos, mag. farm., somentorstvom asist. mag. Andreje Čufar, mag. farm. spec.. Delovna mentorica je bila Martina Ravnikar, mag. farm., specializantka klinične farmacije.

Zahvala

Za pomoč pri magistrski nalogi se zahvaljujem:

- Mentorici doc. dr. Mojci Kerec Kos, ker me je s strokovnimi nasveti usmerjala pri pisanju naloge.
- Somentorici asist. mag. Andreji Čufar, ker je prevzela celoten organizacijski del pridobivanja podatkov znotraj UKCL. Vesela sem, da sem lahko spoznala delovanje naše največje bolnišnice.
- Delovni mentorici Martini Ravnikar, ki me je vpeljala v delo na posameznem kliničnem oddelku in me seznanila z delom kliničnega farmacevta.
- Prof. dr. Heleni Meden Vrtovec za pridobitev dovoljenja za pregled kartotek.
- Administrativnemu osebju UKCL, še posebej zaposlenim v arhivih, ki so mi z veliko mero prijaznosti in hitrosti zelo olajšali delo.
- Svoji družini, sorodnikom, Marku Gašpariču in prijateljem za stalno pomoč in spodbudo pri študiju.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom doc. dr. Mojce Kerec Kos, mag. farm. in somentorstvom asist. mag. Andreje Čufar, mag. farm., spec..

VSEBINA

POVZETEK	V
ABSTRACT	VI
SEZNAM OKRAJŠAV	VII
1. UVOD	1
1. 1. NIZKOMOLEKULARNI HEPARINI	1
1.1.1. Mehanizem delovanja	2
1.1.2. Farmakokinetika	3
1.1.3. Indikacije in preventivni odmerki	4
1.1.4. Nevtralizacija učinka	6
1.1.5. Neželeni učinki	6
2. NAMEN	9
3. METODE	10
3.1. UPORABA NMH V UKCL	10
3.2. KAKOVOST PREDPISOVANJA ZDRAVIL Z NMH V UKCL	12
3.3. ZBIRANJE PODATKOV	12
3.4. KRITERIJI ZA UGOTAVLJANJE SKLADNOSTI PODATKOV MED OBRAZCEM IN MEDICINSKO DOKUMENTACIJO BOLNIKA	13
3.5. KRITERIJI ZA UGOTAVLJANJE KAKOVOSTI PREDPISOV ZDRAVIL Z NMH	14
4. REZULTATI IN RAZPRAVA	14
4.1. REZULTATI SKLADNOSTI NAROČIL IN KAKOVOSTI PREDPISOV V UKCL	14
4.1.1. KO za abdominalno kirurgijo	18
4.1.2. KO za gastroenterologijo	20
4.1.3. KO za travmatologijo	22
4.1.4. KO za ginekologijo, bolnišnični del	24
4.1.5. KO za urologijo	27
4.1.6. Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja	29
4.1.7. KO za nefrologijo	31
4.1.8. KO za kardiologijo	33
4.2. KOMENTAR K RAZLOGOM ZA NAROČILO ZDRAVILA Z NMH IZVEN JAVNEGA RAZPISA	35
4.2.2. Predhodna terapija	35
4.2.3. Krvavitev	35
4.2.3. Bolniki z rakom	36
4.5. PRIMERJAVA UČINKOVITOSTI IN VARNOSTI ZDRAVIL Z ENOKSAPARINOM IN DALTEPARINOM	37
4.6. POMANJKLJIVOSTI NAŠE ANALIZE	39
5. SKLEP	40
6. LITERATURA	41

KAZALO SLIK

Slika 1: Različne metode depolimerizacije nefrakcioniranega heparina (3).....	1
Slika 2: Mehanizem delovanja nefrakcioniranega heparina (NH) in nizkomolekularnih heparinov (NMH); AT-antitrombin III, Xa- antikoagulacijski faktor Xa (11).....	3
Slika 3: Obrazec za naročanje NMH za preventivno zdravljenje v UKCL izven javnega razpisa.....	11
Slika 4: Razlogi za naročilo zdravila z NMH izven javnega razpisa v UKCL med januarjem in aprilom 2013.....	16
Slika 5: Razlogi za naročilo drugega zdravila z NMH na KO za abdominalno kirurgijo med januarjem in aprilom 2013.....	19
Slika 6: Razloga za naročilo drugega zdravila z NMH na KO za gastroenterologijo med januarjem in aprilom 2013.....	21
Slika 7: Razlogi za naročilo drugega zdravila z NMH na KO za travmatologijo med januarjem in aprilom 2013.....	23
Slika 8: Razlogi za naročilo drugega zdravila z NMH na KO za ginekologijo, bolnišnični del med januarjem in aprilom 2013.....	25
Slika 9: Razloga za naročilo drugega zdravila z NMH na KO za urologijo med januarjem in aprilom 2013.....	28
Slika 10: Razlogi za naročilo drugega zdravila z NMH na Kliniki za infektivne bolezni in vročinska stanja med januarjem in aprilom 2013.....	30
Slika 11: Razloga za naročilo drugega zdravila z NMH na KO za nefrologijo med januarjem in aprilom 2013.....	31
Slika 12: Razloga za naročilo drugega zdravila z NMH na KO za kardiologijo med januarjem in aprilom 2013.....	34

KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica I: Razlike med posameznimi nizkomolekularnimi heparini, ki se uporabljajo za preprečevanje tromboemboličnih zapletov v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (4, 5, 6, 7, 8, 9).....	2
Preglednica II: Ciljane vrednosti anti-Xa aktivnosti pri preventivi venske tromboembolije (19, 20).....	4
Preglednica III: Indikacije in preventivni odmerki zdravil z NMH (21, 22, 23, 24).....	5
Preglednica IV: Razpon terapevtskih odmerkov NMH (21, 22, 23).....	6
Preglednica V: Neželeni učinki NMH (21, 22, 23, 24, 59).....	8
Preglednica VI: Delež naročil, ki se je skladal z dokumentacijo bolnikov na posameznem KO.....	16
Preglednica VII: Rezultati naročanja zdravil z NMH na KO za abdominalno kirurgijo.....	18
Preglednica VIII: Rezultati naročanja zdravil z NMH na KO za gastroenterologijo.....	20
Preglednica IX: Rezultati naročanja zdravil z NMH na KO za travmatologijo.....	22
Preglednica X: Rezultati naročanja zdravil z NMH na KO za ginekologijo, bolnišnični del.....	24
Preglednica XI: Rezultati naročanja zdravil z NMH na KO za urologijo.....	27
Preglednica XII: Rezultati naročanja zdravil z NMH na Kliniki za infektivne bolezni in vročinska stanja.....	29
Preglednica XIII: Rezultati naročanja zdravil z NMH na KO za nefrologijo.....	31
Preglednica XIV: Rezultati naročanja zdravil z NMH na KO za kardiologijo.....	33
Preglednica XV: Raziskave, ki hkrati primerjajo zdravilo z dalteparinom in enoksaparinom.....	37

POVZETEK

Univerzitetni klinični center Ljubljana je na javnem razpisu med zdravili z nizkomolekularnimi heparini za preprečevanje trombemboličnih zapletov izbral zdravilo z enoksaparinom, ki naj bi se uporabljalo pri veliki večini bolnikov. Zdravnik lahko za bolnika izbere tudi drugo zdravilo z nizkomolekularnim heparinom, če za to obstajajo strokovni razlogi. Za naročilo drugega zdravila mora izpolniti poseben obrazec, na katerem obkroži vsaj eno dovoljeno izjemo.

Z retrospektivno študijo medicinske dokumentacije bolnikov, ki so med januarjem in aprilom 2013 prejeli drugo zdravilo z nizkomolekularnim heparinom, smo preverili, če so strokovni razlogi za naročilo drugega zdravila z nizkomolekularnim heparinom razvidni iz bolnikove dokumentacije in če so se pri njihovem predpisovanju upoštevala interna pravila Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana.

Ločeno od preverjanja strokovnih razlogov za izbiro drugega nizkomolekularnega heparina smo analizirali kakovost predpisov zdravil z nizkomolekularnimi heparini. Predpis zdravila na temperaturnem listu je moral biti čitljiv in hkrati vsebovati ime zdravila, odmerek, odmerni interval in način dajanja.

V obdobju naše analize je bilo iz lekarne Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana izdanih 60.092 brizg vseh zdravil z nizkomolekularnimi heparini za preventivne namene. 19 % brizg sta predstavljali zdravili, ki nista bili izbrani na razpisu. Med temi so zdravniki so v 95 % naročil zahtevali zdravilo z dalteparinom in v 5 % zdravilo z nadroparinom. Rezultati z osmih kliničnih oddelkov kažejo, da je bilo le 45 % naročil nizkomolekularnih heparinov izven javnega razpisa skladnih s podatki v kartotekah bolnikov. Najpogostejši razlog naročila drugega zdravila z nizkomolekularnim heparinom je bila predhodna terapija, ki je v 41 % po pregledu medicinske dokumentacije bolnikov nismo uspeli potrditi.

Rezultati ločene analize kažejo, da je bil delež kakovostnih predpisov zdravil z nizkomolekularnimi heparini 96,9 %.

KLJUČNE BESEDE

Nizkomolekularni heparini • Univerzitetni klinični center Ljubljana • kakovost predpisovanja zdravil •

ABSTRACT

Among low-molecular weight heparins for prevention of thromboembolic complications University Medical Centre Ljubljana selected in a public tender a medicine with enoxaparin, that is expected to be used for the majority of patients. A physician can prescribe also another low-molecular weight heparin medicine, if there are founded medical reasons. To order another low-molecular weight heparin medicine, a physician has to complete a form, on which he selects at least one of the allowed exceptions for its prescribing.

In a retrospective study of medical records of patients who were treated with low-molecular weight heparins from January to April 2013, we checked if the medical reasons for the selection of another low-molecular weight heparin are evident in a patient's documentation and if they correspond to the internal rules of the hospital.

Separately, we assessed the prescribing quality of medicines with low-molecular weight heparins. The high-quality prescription of medicines with low-molecular weight heparins should be legible and include the name of a medicine, dosage, dose interval, and route of administration.

During the specified time period, the pharmacy of the University Medical Centre Ljubljana issued 60,092 syringes of low-molecular weight heparins for prevention of thromboembolic complications. 19 % of syringes were the medicines that were not selected at the public tender. Among these 95 % of orders physicians requested medicine with dalteparin, the rest were related to the medicine with nadroparin. The analysis of eight clinical departments shows that 45 % of the orders were compliant with patient's documentation. The most common reason to apply for another medicine with low-molecular weight heparin was prior therapy with these drugs, but we could not verify it in 41% of the cases.

The results of separate study showed that the percentage of high-quality prescriptions of medicines with low-molecular weight heparins was 96.9 %.

KEYWORDS

Low-molecular-weight heparins • University medical centre Ljubljana • prescribing quality of medicines •

SEZNAM OKRAJŠAV

ALT- alanin aminotransferaza

AST- aspartat aminotransferaza

AT III - antitrombin III

ClCr- kreatininski očistek

DNV - Det norske veritas

HIT- s heparinom povzročena trombocitopenija

i.e. - mednarodna enota

KO - klinični oddelek

Komisija – člani Komisije za zdravila UKCL, člani komisije za izvedbo razpisa za zdravila in strokovni kolegij KO za žilne bolezni

KZZ - Kartica zdravstvenega zavarovanja

NH - nefrakcionirani heparin

NMH - nizkomolekularni heparin

Obrazec - Obrazec za naročanje nizkomolekularnih heparinov za preventivno zdravljenje v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana izven javnega razpisa

PE - pljučna embolija

TF4 - trombocitni faktor 4

s.c. - subkutano

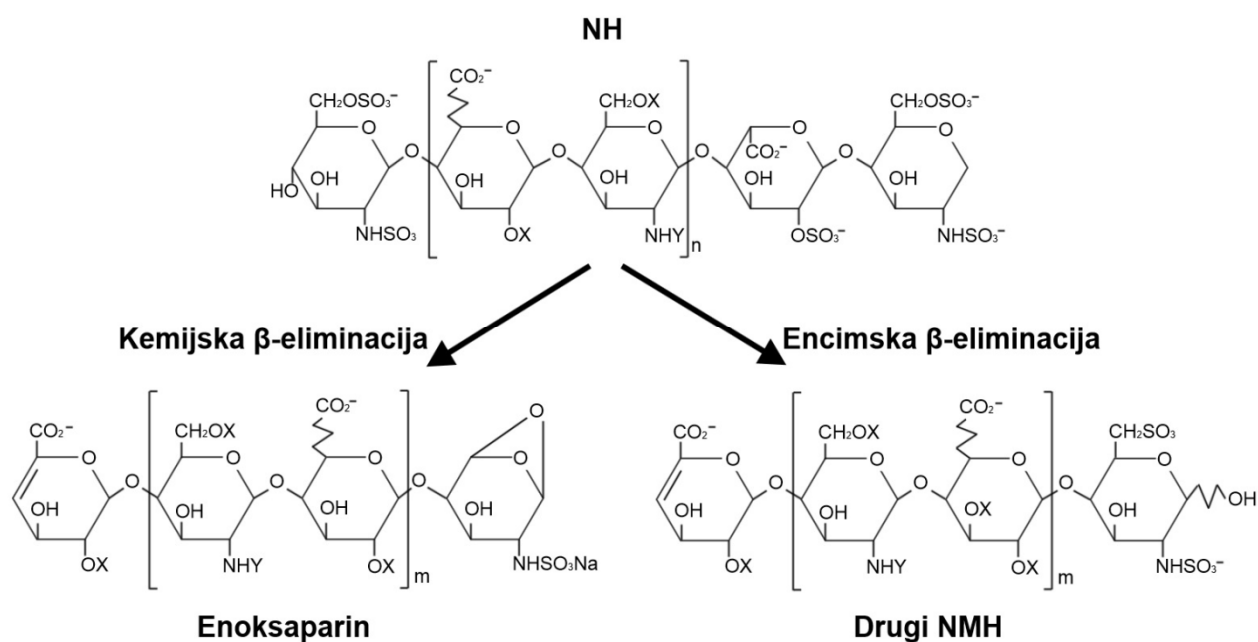
VTE - venska tromboembolija

UKCL - Univerzitetni klinični center Ljubljana

1. UVOD

1. 1. NIZKOMOLEKULARNI HEPARINI

Nizkomolekularni heparini (v nadaljevanju NMH) so polisulfatirani glikozaminoglikani v obliki soli. Sestavljeni so iz nerazvejanih linearnih verig D-glukozamina in uronske kisline (glukuronske ali iduronske kisline). Molekulo v povprečju sestavlja 15 monosaharidnih enot. Srednja molekulska masa NMH znaša od 4000 do 9000 g/mol. Pridobivajo se iz nefrakcioniranega heparina (v nadaljevanju NH) s kontrolirano kemijsko ali encimsko depolimerizacijo (Slika 1). Z različnimi metodami depolimerizacije dosežejo, da je vsak NMH svojevrstna molekula. Vsaka molekula ima poseben farmakokinetični in antikoagulantni profil (Preglednica I), zaradi česar je odmerjanje za vsak NMH drugačno (1, 2).



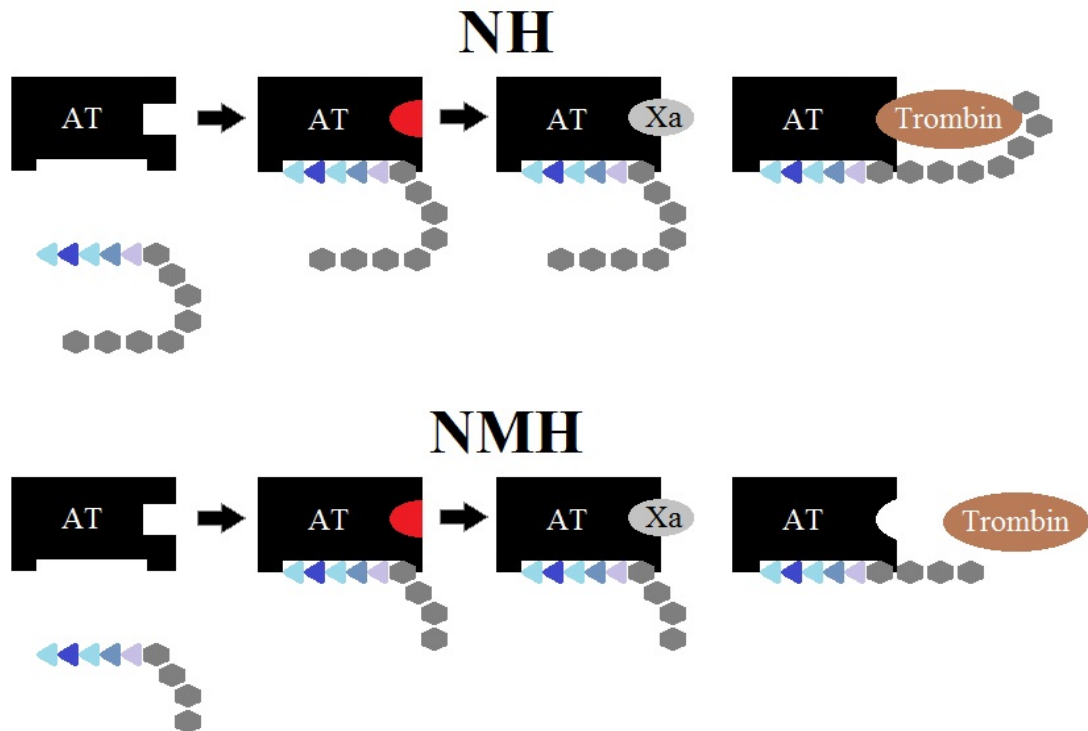
Slika 1: Različne metode depolimerizacije nefrakcioniranega heparina (3).

Preglednica I: Razlike med posameznimi nizkomolekularnimi heparini, ki se uporabljajo za preprečevanje tromboemboličnih zapletov v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (4, 5, 6, 7, 8, 9).

Nelastniško ime (lastniško ime)	Dalteparin (Fragmin®)	Enoksaparin (Clexane®)	Nadroparin (Fraxiparin®)	Reviparin (Clivarin®)
Srednja molekulska masa (g/mol)	5.819	4.371	4.855	4.653
Razpolovna doba izločanja (h)	3-5	4,5	3,5	3
Biološka uporabnost (%)	87	90-92	88	95
Razmerje aktivnosti Anti-Xa/anti-IIa	2,7	3,8	2,5 do 4	3,6-6,1
Anti-Xa aktivnost (i.e./mg)	156	100	95 do 130	124
Pridobivanje	Depolimerizacij a z dušikovo (V) kislino	Benzilacija, ki ji sledi alkalna depolimerizacija	Depolimerizacija z dušikovo (V) kislino	Depolimerizacija z dušikovo (V) kislino

1.1.1. Mehanizem delovanja

NMH in NH dosežeta antikoagulantni učinek preko interakcije z antitrombinom III (v nadaljevanju AT III). Za aktivacijo AT III je bistvena vezava pentasaharidnega zaporedja, ki spremeni njegovo konformacijo. Aktivirana oblika AT III inaktivira koagulacijske faktorje IIa (trombin), IXa, Xa, XIa in XIIa (10). Od teh sta za inhibicijo najbolj občutljiva faktorja IIa in Xa. Za inhibicijo trombina je poleg aktivacije AT III potrebna še ustrezna dolžina verige NMH. Ker imajo NMH v primerjavi z NH krajšo verigo, se večinoma ne morejo hkrati vezati na AT III in trombin (to možnost vezave ima samo od 25 do 50 % NMH), zato svoj antikoagulantni učinek v največji meri dosežejo z inhibicijo faktorja Xa (Slika 2). Vrednost razmerja anti-Xa/anti-IIa za NH znaša 1:1, za NMH pa od 2:1 do 4:1, odvisno od velikosti molekul (Preglednica I). Ta razmerja odražajo zaviranje koagulacijskih faktorjev v *in vitro* študijah in ne odražajo antikoagulantnega profila v celotni krvi *in vivo*. Zaenkrat še ni dokazov, da razlike v vrednostih anti-Xa in anti-IIa med posameznimi NMH vplivajo na klinične izide kot sta ponavljajoča tromboza ali krvavitve (1,2).



Slika 2: Mehanizem delovanja nefrakcioniranega heparina (NH) in nizkomolekularnih heparinov (NMH); AT-antitrombin III, Xa- antikoagulacijski faktor Xa (11).

1.1.2. Farmakokinetika

Zaradi velikosti molekul in negativnega naboja se zdravila z NMH aplicirajo predvsem subkutano (v nadaljevanju s.c.), lahko še intravensko ali intraarterijsko. Pri s.c. uporabi je biološka uporabnost blizu 90 %. Krajše verige NMH se v primerjavi z NH manj vežejo na plazemske beljakovine, kar pripomore k bolj predvidljivi napovedi razmerja odmerka-učinek. Manjša vezava na trombocite in trombocitni faktor 4 (v nadaljevanju TF4) zmanjša pogostost s heparinom inducirane trombocitopenije. NMH se za razliko od NH manj vežejo na osteoblaste, kar se kaže z manjšo izgubo kostne mase (1, 12).

Farmakokinetični profili NMH so bili določeni na osnovi merjenja anti-Xa aktivnosti. Meritve temeljijo na predpostavki, da je anti-Xa aktivnost NMH primarni vzrok njihove učinkovitosti (12). Po s.c. aplikaciji dosežejo vrh anti-Xa aktivnosti po treh do petih urah, razpolovna doba izločanja znaša od tri do šest ur in ni odvisna od odmerka. Izločajo se skozi ledvica, zato je biološka razpolovna doba pri bolnikih z ledvičnimi okvarami podaljšana (1).

Ugodne farmakokinetične lastnosti NMH omogočajo, da antikoagulantnega učinka največkrat ni potrebno spremljati. Izjema so bolniki s telesno maso večjo od 120 kg ali manjšo od 50 kg, z zmanjšanim ledvičnim delovanjem in nosečnice. Pri teh se lahko uporabi test merjenja aktivnosti faktorja Xa, ki naj se izvaja 4 ure po zadnjem s.c. odmerku. Kakšne vrednosti anti-Xa aktivnosti so potrebne za preventivo ali zdravljenje posameznih trombemboličnih zapletov še ni točno določeno zaradi variabilnosti rezultatov med posameznimi laboratoriji (13). Vrednosti se razlikujejo tudi pri odmerjanjih enkrat ali večkrat na dan. Nekateri študije poročajo, da je visoka vrednost anti-Xa aktivnosti povezana z večjo verjetnostjo za krvavitev (Preglednica II) (14, 15). Več drugih študij ni dokazalo povezave med visokimi vrednostmi anti-Xa in krvavitvami (16, 17, 18).

Preglednica II: Ciljane vrednosti anti-Xa aktivnosti pri preventivi venske trombembolije (19, 20).

NMH	Začetni odmerek	Razpon maksimalne vrednosti anti-Xa aktivnosti v plazmi (i.e./mL)
dalteparin	2.500 i.e. na dan 5.000 i.e. na dan	Bolniki z zmerim tveganjem za krvavitev: 0,01-0,25 Bolniki z visokim tveganjem za krvavitev: 0,2-0,5
enoksaparin	30 mg na 12 ur 40 mg na dan	Bolniki z najvišjim tveganjem za krvavitev: 0,5-1,2

1.1.3. Indikacije in preventivni odmerki

Odmerek zdravila z NMH se podaja v mednarodnih enotah (i.e.) v skladu s Prvim mednarodnim standardom za NMH in odraža obseg zaviranja koagulacijskega faktorja Xa *in vitro* (21). Indikacije in preventivni odmerki zdravil z NMH, ki se uporabljajo v UKCL so zbrani v Preglednici III. Preventivni odmerki so enotni, med tem ko se terapevtski odmerki (Preglednica IV) odmerjajo glede na telesno maso bolnika. Zdravilo z reviparinom se uporablja samo za preventivne namene.

Preglednica III: Indikacije in preventivni odmerki zdravil z NMH (21, 22, 23, 24).

Indikacija	Dalteparin (Fragmin®)	Enoksaparin (Clexane®)	Nadroparin (Fraxiparin®)	Reviparin (Clivarin®)
Preventiva pri bolnikih z zmernim tveganjem za trombembolične zaplete	2.500 i.e./dan	2.000 i.e./dan	2.850 i.e./dan	1.432 i.e./dan
Preventiva pri bolnikih, ki jih zelo ogroža trombembolija	5.000 i.e./dan	4.000 i.e./dan	38 i.e./kg	3.436 i.e./dan
Preprečevanje koagulacije med hemodializo	(do 4 ure) ena i.v. bolus injekcija s 5.000 i.e.. (več kot 4 ure): i.v. bolus injekcija s 30-40 i.e./kg telesne mase, potem i.v. infuzija 10-15 i.e./kg telesne mase na uro. i.v. bolus injekcija s 5-10 i.e./kg telesne mase, potem pa i.v. infuzija s 4-5 i.e./kg telesne mase na uro.	(do 4 ure) 100 i.e./kg apliciran v arterijsko linijo na začetku dialize. odmerek zmanjšati na 50 i.e./kg pri enojnem žilnem dostopu.	(do 4 ure) začetni odmerki prilagojeni telesni masi. smejo prejeti le polovični odmerek. Pri dializi, ki traja dlje kot 4 ure, lahko bolnik med dializo prejme še dodaten manjši odmerek.	/
Bolniki brez povečanega tveganja za krvavitve Bolniki s povečanim tveganjem za krvavitve				
Tromboprofilaksa pri bolnikih z omejeno mobilnostjo zaradi akutnih bolezenskih stanj	5.000 i.e./dan	4.000 i.e./dan	/	/
Dolgotrajno preprečevanje ponovitve VTE pri bolnikih z rakom.	Glede na telesno maso	/	/	/

VTE-venska trombembolija, i.e.-mednarodna enota, i.v.-intravensko.

Preglednica IV: Razpon terapevtskih odmerkov NMH (21, 22, 23).

	Dalteparin (Fragmin®)	Enoksaparin (Clexane®)	Nadroparin (Fraxiparin®)	Reviparin (Clivarin®)
Razpon terapevtskih odmerkov (i.e.)	Od 7.500 do 18.000	Od 6.000 do 15.000	Od 3.800 do 19.000	/

1.1.4. Nevtralizacija učinka

In vitro študije kažejo, da lahko kationski protein protamin sulfat nevtralizira anti-IIa aktivnost, delno tudi anti-Xa aktivnost NMH. Razlog za nepopolno blokado je najverjetneje manjša gostota sulfatnih nabojev na verigah NMH v primerjavi z NH in ne manjša molekulska masa, kot so domneve nekaterih raziskovalcev (1, 25).

Če pri uporabi NMH pride do krvavitve v roku osmih ur po s.c. aplikaciji, se aplicira 1 mg protamin sulfata na 1mg anti-Xa, do maksimalnega enkratnega odmerka 50 mg. Pri nadaljevanju krvavitve se doda 0,5 mg protamin sulfata na 1mg anti-Xa aktivnosti. Če pride do krvavitve po več kot osmih urah od aplikacije zadnjega odmerka, se lahko dajo manjši odmerki protamin sulfata (1, 26).

Obstaja tudi poročilo o uspešni zaustavitvi krvavitve pri bolniku z ledvično okvaro s pomočjo rekombinantnega faktorja VIIa (28).

1.1.5. Neželeni učinki

NMH so ocenili v številnih kliničnih raziskavah z naključno porazdelitvijo sodelujočih. V njih so se izkazali kot varna in učinkovita zdravila za preprečevanje in zdravljenje venske tromboze (2, 4, 12). Ob uporabi pa se pojavljajo tudi neželeni učinki zbrani v Preglednici V.

Prvi izmed življenjsko ogrožajočih neželenih učinkov je krvavitev. Do nje pride zaradi prevelikega zaviranja koagulacije, delovanja na trombocite in/ali povečanja prepustnosti kapilar. Posebej so jim izpostavljeni bolniki z okvarami jeter in ledvic, anamnezo peptičnega ulkusa, nedavno ishemično možgansko kapjo, neurejeno hudo arterijsko hipertenzijo, diabetično retinopatijo in bolniki, ki sočasno uporabljajo zdravila, ki vplivajo na hemostazo. Odmerjanje NMH dvakrat na dan v primerjavi z enkrat na dan

ne poveča verjetnosti za krvavitev (22, 29).

Drugo življenjsko ogrožajoče stanje, ki se lahko pojavi ob prejetju heparinov (NMH ali NH) je s heparinom povzročena trombocitopenija (v nadaljevanju HIT). Poznamo dve vrsti. Po nekaj dneh zdravljenja s heparinom lahko nastopi HIT 1. Poteka asimptomatsko in v treh do štirih dneh kljub nadaljnji aplikaciji heparina izzveni (29, 30). HIT 2 je imunsko pogojen sindrom, ki se sproži z vezavo heparina (NMH ali NH) na TF4. Na nastali kompleks heparin/TF4 se nato veže protitelo IgG. Za razvoj sindroma HIT 2 pa je potrebna vezava kompleksa heparin/TF4/IgG na trombocite, ki se posledično aktivirajo in sprostijo različne snovi, kar na koncu privede do njihove okvare in sprožitve koagulacije. Sindrom je reverzibilen, kar pomeni da se število trombocitov po prenehanju dajanja heparina poveča že v nekaj dneh ali tednih (30, 31).

Pri dolgotrajni uporabi NMH lahko zaradi vezave na osteoblaste pride do osteoporoze (1, 32). Manjša kohortna študija na nosečnicah, ki so v povprečju 25 tednov prejemale preventivni odmerek enoksaparina (40 mg na dan), kaže značilno zmanjšanja kostne mase merjene 6 mesecev po porodu (33).

Preglednica V: Neželeni učinki NMH (21, 22, 23, 24, 59).

Neželeni učinki NMH	Dalteparin (Fragmin®)	Enoksaparin (Clexane®)	Nadroparin (Fraxiparin®)	Reviparin (Clivarin®)
HIT	zelo redko	pogosto	redko	Se lahko pojavi**
Alergijske reakcije	zelo redko	redko	zelo redko	Se lahko pojavi**
Spinalni ali epiduralni hematomi	zelo redko	redko	redko	Ni podatka
Krvavitev	zelo redko	večja krvavitev iz rane, zelo pogosto	zelo pogosto	občasno
Nekroza kože	zelo redko	občasno	zelo redko	Se lahko pojavi**
Hematomi in bolečina na mestu injiciranja	zelo redko	redko	zelo pogosto	pogosto
Prehodno zvišanje jetrnih transaminaz (AST, ALT)	zelo redko	zelo pogosto	pogosto	pogosto
Hiperkaliemija	zelo redko (ledvični in sladkorni bolniki)	redko	zelo redko	** Se lahko pojavi (ledvični in sladkorni bolniki)
Anafilaktične reakcije	zelo redko	redko	zelo redko	redko
Osteoporoza	ni mogoče izključiti	redko	osteopenija	** se lahko pojavi
Specifično za posamezen NMH		Tromboze pri umetnih srčnih zaklopkah	zelo redko: eozinofilija (reverzibilna), priapizem	pogosto: Glavobol, krvavitev iz nosu, zaprtje, bolečine v udih

**Pogostosti ni mogoče oceniti, ker so ti dogodki evidentirani na podlagi spontanij prijav iz neznano velike populacije. zelo pogosto: $\geq 10\%$, pogosto: 1-10%, občasno: 0,1-1%, redko: 0,01-0,1%, zelo redko: $<0,01\%$. HIT- s heparinom povzročena trombocitopenija, AST- aspartat aminotransferaza, ALT- alanin aminotransferaza.

2. NAMEN

Univerzitetni klinični center Ljubljana je na javnem razpisu med zdravili z NMH za preprečevanje trombemboličnih zapletov izbral zdravilo z enoksaparinom, ki naj bi se uporabljalo pri veliki večini bolnikov. Na podlagi strokovnih razlogov pa lahko zdravnik preko posebnega obrazca naroči tudi drugo zdravilo z NMH.

Z retrospektivno študijo obrazcev in medicinske dokumentacije bolnikov, ki so med januarjem in aprilom 2013 prejeli drugo zdravilo z nizkomolekularnim heparinom, bomo preverili, če so strokovni razlogi za naročilo drugega zdravila z nizkomolekularnim heparinom razvidni iz bolnikove dokumentacije in če so se pri njihovem predpisovanju upoštevala interna pravila Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana.

Z ločeno analizo temperaturnih listov želimo oceniti kakovost predpisov zdravil z NMH, ki morajo biti čitljivi in hkrati vsebovati ime zdravila, odmerek, odmerni interval in način dajanja.

3. METODE

3.1. UPORABA NMH V UKCL

Nizkomolekularni heparini, ki jih Univerzitetni klinični center Ljubljana (v nadaljevanju UKCL) uporablja za preprečevanje trombemboličnih zapletov so enoksaparin, dalteparin, nadroparin in reviparin. Ker se te štiri učinkovine pri določenih indikacijah med seboj bistveno ne razlikujejo v varnosti in učinkovitosti, je v bolnišnici smiselno uporabljati le eno zdravilo z NMH, in to najcenejše. UKCL je na javnem razpisu med zdravili z NMH, namenjenimi preprečevanju trombemboličnih zapletov, izbral zdravilo z enoksaparinom (Clexane®). To naj bi se uporabljalo pri veliki večini bolnikov. Ker pa je med zdravili z NMH kljub vsemu nekaj razlik, povzetih v Preglednici I, mora bolnišnica za bolnike, ki zaradi varnosti in učinkovitosti zdravljenja potrebujejo točno določeno zdravilo, omogočiti uporabo tudi drugih zdravil z NMH.

Posebna strokovna komisija, v kateri so sodelovali člani Komisije za zdravila UKCL, člani komisije za izvedbo razpisa za zdravila in Strokovni kolegij KO za žilne bolezni (v nadaljevanju Komisija) je oblikovala strokovne kriterije za predpisovanje zdravil z NMH za preventivne namene. Sklep je bil, da naj se zdravilo z enoksaparinom uporablja vedno, razen če je bolnik:

- na predhodni terapiji s kakšnim drugim zdravilom z NMH,
- na hemodializi,
- nosečnica,
- dokazano preobčutljiv na zdravilo z enoksaparinom.

Na osnovi teh kriterijev je lekarna UKCL oblikovala Obrazec za naročanje NMH za preventivno zdravljenje v UKCL izven javnega razpisa (v nadaljevanju Obrazec). Za naročilo drugega zdravila z NMH mora zdravnik na Obrazcu predstavljenem na Sliki 3 obkrožiti vzrok za naročilo drugega NMH, dopisati ime bolnika in se podpisati. Strokovni razlogi za naročilo morajo biti razvidni iz bolnikove zdravstvene dokumentacije.

**OBRAZEC ZA NAROČANJE NIZKOMOLEKULARNIH HEPARINOV
(NMH) ZA PREVENTIVNO ZDRAVLJENJE V UKC LJUBLJANA IZVEN
JAVNEGA RAZPISA 2011**

Naročeni nizkomolekularni heparin, odmerek in število odmerkov:

Zdravilo	Jakost	Število injekcijskih brizg
Fragmin® (dalteparin)		
Fraxiparine® (nadroparin)		
Clivarin® (reviparin)		

Utemeljitev za uporabo:

	Bolniki v programu hemodialize
	Predhodna terapija z naročenim nizkomolekularnim heparinom
	Nosečnost
	Dokazana preobčutljivost na po JR izbrani NMH

Podpis in žig zdravnika specialista, ki je zdravilo priporočil:

Slika 3: Obrazec za naročanje NMH za preventivno zdravljenje v UKCL izven javnega razpisa.

3.2. KAKOVOST PREDPISOVANJA ZDRAVIL Z NMH V UKCL

UKCL se pripravlja na pridobitev akreditacije po standardu neodvisne fundacije Det norske veritas (v nadaljevanju DNV). Zahteve njihovih standardov so oblikovane tako, da podpirajo razvoj in nenehno izboljševanje kakovosti zdravljenja in varnosti bolnikov v bolnišnicah. Sedmo poglavje standarda DNV z naslovom Medicinsko osebje predvideva vzpostavitev sistema za spremljanje kakovosti in pravilnosti predpisovanja zdravil pri posameznem zdravniku (34).

Da je predpis zdravila v skladu z določili desetega poglavja omenjenega standarda, mora biti čitljiv in vsebovati ime zdravila, odmerek, odmerni interval in način dajanja (34). Preverjanje pravilnosti predpisov zdravil z NMH za preprečevanje trombomboličnih zapletov je eden izmed možnih kazalnikov kakovosti dela posameznega zdravnika.

3.3. ZBIRANJE PODATKOV

- Zaradi nujnosti vpogleda v medicinsko dokumentacijo posameznih bolnikov, smo od Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko pridobili soglasje za izvedbo naloge.
- Sledilo je pregledovanje Obrazcev, ki so prispeli v lekarno UKCL v obdobju od 1. januarja do 30. aprila 2013. Iz podatkov na Obrazcu smo v Excelu ustvarili bazo podatkov, ki je vsebovala:
 - datum izdaje zdravila z NMH iz lekarne, ime klinike in kliničnega oddelka od koder je prišlo naročilo, stroškovno mesto.
 - ime in priimek bolnika, datum rojstva, spol, številko Kartice zdravstvenega zavarovanja (v nadaljevanju KZZ), šifro hospitalizacije.
 - vzrok za naročilo drugega zdravila z NMH, ime in jakost naročenega zdravila z NMH.
 - ime in priimek zdravnika.
- Preverili smo dobavljivost zdravila z enoksaparinom, ki je bil v obdobju iz prejšnje točke zdravnikom vseskozi na voljo.
- Za preverjanje skladnosti podatkov med Obrazcem in medicinsko dokumentacijo bolnikov smo z dovoljenjem predstojnikov kliničnih oddelkov (v nadaljevanju KO) v kartoteki posameznega bolnika pregledali anamnezo, epikrizo, temperaturni list in list zdravstvene nege.
- V lekarni UKCL smo za posameznega bolnika pridobili izpis zdravil s Kartice

zdravstvenega zavarovanja.

- V okviru ugotavljanja kakovosti predpisa zdravila z NMH smo na temperaturnem listu preverili čitljivost predpisa, ime zdravila, odmerek, odmerni interval in način dajanja.

3.4. KRITERIJI ZA UGOTAVLJANJE SKLADNOSTI PODATKOV MED OBRAZCEM IN MEDICINSKO DOKUMENTACIJO BOLNIKA

Naročilo za NMH izven javnega razpisa smo šteli za neskladno, če:

- na Obrazcu označene utemeljitve za uporabo drugega NMH (na primer predhodna terapija) ni bilo mogoče zaslediti v bolnikovi dokumentaciji,
- razloga za naročilo ni bilo med ponujenimi izjemami na Obrazcu,
- je na Obrazcu manjkal razlog naročila ali ime zdravnika ali ime bolnika. Za te bolnike nismo iskali kartotek, ampak smo vsa naročila takoj uvrstili med neskladna.

Naročilo za NMH izven javnega razpisa smo šteli za skladno, če:

- je bil na Obrazcu obkrožen razlog naročila zabeležen v bolnikovi dokumentaciji,
- je zdravnik naročil drugo zdravilo z NMH zaradi tega, ker ga je pred njim za istega bolnika naročil že drug zdravnik,
- je bila predhodna terapija z drugim NMH potrjena z izpisom zdravil na KZZ,
- je bil bolnik z NMH naročenim preko Obrazca že kdaj hemodializiran,
- je šlo pri bolniku na KO za urologijo za rakavo obolenje. Prof. Tršinar je v lekarno UKCL poslal uradni dopis, v katerem piše, da bo KO za urologijo pri rakavih bolnikih uporabljal zdravilo z dalteparinom.

Vseh popolno izpolnjenih naročil za zdravilo z drugim NMH nismo mogli preveriti, ker nismo uspeli pridobiti kartotek bolnikov. Pri računanju skladnosti smo ta naročila odšteli od vseh naročil in od preostanka izračunali odstotek skladnih naročil. Kartotek nismo dobili, če so:

- čakale na dopolnitev z laboratorijskimi rezultati,
- bile v postopku optičnega branja,
- bili bolniki še na oddelku.

3.5. KRITERIJI ZA UGOTAVLJANJE KAKOVOSTI PREDPISOV ZDRAVIL Z NMH

Predpis zdravila z NMH smo šteli za kakovostnega, če je vseboval vse zahtevane elemente: čitljivost, ime zdravila, odmerek, odmerni interval in način dajanja. S pomočjo podatkovne baze v Excelu smo izračunali odstotek kakovostnih predpisov zdravil z NMH na posameznem KO.

4. REZULTATI IN RAZPRAVA

4.1. REZULTATI SKLADNOSTI NAROČIL IN KAKOVOSTI PREDPISOV V UKCL

UKCL za preprečevanje trombemboličnih zapletov letno porabi več kot 180.000 odmerkov zdravil z NMH v vrednosti preko 300.000 €. Zaradi velike porabe NMH je bilo na javnem razpisu smiselno pridobiti najcenejše zdravilo z NMH, ki naj bi se uporabljalo pri čim večjem številu bolnikov. Zdravnik ima za posamezne bolnike še vedno možnost naročiti zdravilo z NMH izven javnega razpisa, če za to obstajajo utemeljeni strokovni razlogi. V retrospektivni analizi smo preverili, če se zdravila z NMH, ki niso bila izbrana na javnem razpisu, predpisujejo v skladu z internim dogovorom UKCL.

V obdobju od 1. januarja do 30. aprila 2013 je bilo iz lekarne UKCL na klinične oddelke izdanih 60.092 brizg preventivnih odmerkov zdravil z NMH. Od tega je bilo 48.609 brizg z enoksaparinom, 11.160 brizg z dalteparinom in 323 brizg z nadroparinom. Tistih z enoksaparinom je bilo 80,9 % kar kaže na to, da so zdravniki v veliki meri upoštevali interni dogovor za predpisovanje zdravil z NMH za preventivo. Z našo retrospektivno analizo smo pregledali samo naročila za zdravili z dalteparinom in nadroparinom. S tem smo zajeli 19,1 % vseh naročil za NMH za preventivne namene.

Lekarna UKCL izdaja vsa zdravila z NMH na klinične oddelke v enotnem pakiranju, po 10 brizg. V primeru ko število naročenih brizg na Obrazcu ni bilo večkratnik števila 10 je KO dobil presežek brizg. V analizi nismo zasledili sistema, ki bi zagotavljal sledljivost presežka brizg.

Od 1. januarja do 30. aprila 2013 je lekarna UKCL prejela 415 naročil za drugo zdravilo z NMH s sedemnajstih kliničnih oddelkov. V magistrsko nalogo smo zajeli 384 naročil z osmih kliničnih oddelkov. Ostalih 31 naročil z devetih KO smo izločili iz pregleda, ker so imeli malo naročil (v povprečju 4) ali ker zaradi poletnih dopustov nismo

uspeli pridobiti dovoljenja predstojnikov za pregled medicinske dokumentacije bolnikov.

Iz raziskave smo izločili:

- KO za torakalno kirurgijo (4 naročila),
- KO za plastično, rekonstrukcijsko estetsko kirurgijo in opeklino (1 naročilo),
- KO za kirurške okužbe (4 naročila),
- KO za hematologijo (4 naročila),
- KO za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni (6 naročil),
- KO za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo (7 naročil),
- KO za kirurgijo srca in ožilja (1 naročilo),
- KO za pljučne bolezni in alergije (2 naročili),
- Ortopedsko kliniko (2 naročili).

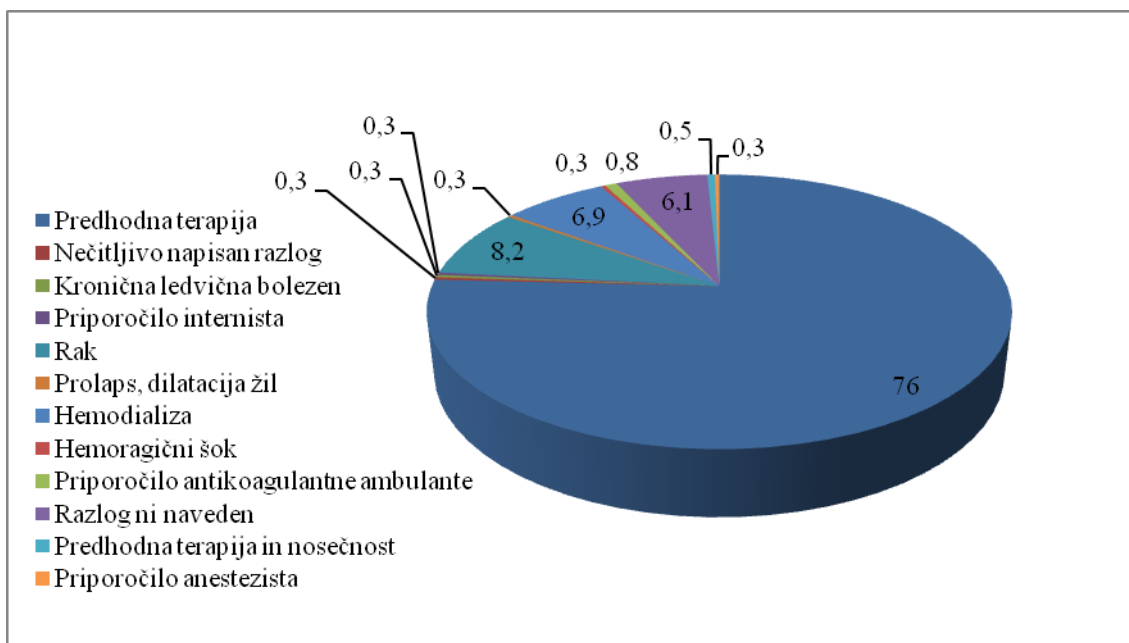
V analizo smo zajeli:

- KO za abdominalno kirurgijo (25 naročil),
- KO za gastroenterologijo (8 naročil),
- KO za travmatologijo (20 naročil),
- KO za ginekologijo, bolnišnični del (59 naročil),
- KO za urologijo (179 naročil),
- Kliniko za infekcijske bolezni in vročinska stanja (15 naročil),
- KO za nefrologijo (46 naročil),
- KO za kardiologijo (32 naročil).

Zdravniki so na Obrazcu skoraj vedno prosili za izdajo zdravila z dalteparinom (95 %). Zelo malo (5 %) jih je želelo imeti zdravilo z nadroparinom. Zdravilo z reviparinom ni bilo nikoli naročeno.

Najpogosteje naročeno zdravilo z dalteparinom je za 55 % dražje od zdravila, ki je bilo izbrano na razpisu.

Najpogostejši razlogi naročila drugega zdravila z NMH so bili predhodna terapija (76,0 %), "rak" (8,2 %) in hemodializa (6,9 %). Kar na 6,1 % naročil razlog ni bil napisan. Poleg štirih dovoljenih utemeljitev za naročilo drugega zdravila z NMH so zdravniki na posamezen Obrazec dopisali še 7 drugih utemeljitev, razvidnih s Slike 4.



Slika 4: Razlogi za naročilo zdravila z NMH izven javnega razpisa v UKCL med januarjem in aprilom 2013.

Pri računanju deleža skladnih naročil smo izločili 26 naročil, ker nismo mogli pridobiti medicinske dokumentacije bolnikov. Od preostanka naročil (358) smo izračunali odstotek naročil, ki se je skladal s podatki v kartotekah bolnikov. Na osmih kliničnih oddelkih UKCL je ta celokupno znašal 45,0 %. Delež skladnih naročil po posameznih KO je prikazan v Preglednici VI. Odstotek pomanjkljivo izpolnjenih naročil (brez imena bolnika ali zdravnika ali razloga) je bil na vseh osmih kliničnih oddelkih 13,5.

Preglednica VI: Delež naročil, ki se je skladal z dokumentacijo bolnikov na posameznem KO

Delež naročil, ki se je skladal z dokumentacijo bolnikov (%)	Klinični oddelek ali Klinika
65	KO za travmatologijo
57	KO za urologijo
53	Kliniko za infekcijske bolezni in vročinska stanja
41	KO za abdominalno kirurgijo
38	KO za kardiologijo
35	KO za nefrologijo
25	KO za gastroenterologijo
11	KO za ginekologijo, bolnišnični del

Poleg skladnosti predpisovanja zdravil z NMH smo pri posameznem zdravniku želeli analizirati kakovost predpisov zdravil z NMH. Tekom analize pa smo ugotovili, da to ni mogoče, saj posameznega bolnika skoraj nikoli ne zdravi samo en zdravnik. Tako se na temperaturnih listih znajde mnogo različnih pisav in ker nismo poznali rokopisa posameznega zdravnika smo morali rezultate posplošiti na celoten KO.

Delež kakovostnih predpisov zdravil z NMH, ki so bili čitljivi in vsebovali vse potrebne podatke (ime zdravila, odmerek, odmerni interval in način dajanja) je bil 96,9 %. Rezultat je povprečje šestih kliničnih oddelkov. Zaradi poletnih dopustov nam Klinična oddelka za gastroenterologijo in nefrologijo nista omogočila iskanja kartotek bolnikov v papirnati obliki. Na teh dveh kliničnih oddelkih smo zato medicinsko dokumentacijo pregledali samo preko računalniškega programa, v katerem pa ni temperaturnih listov. Posledično nismo mogli vrednotiti kakovosti predpisov zdravil z NMH.

Dober rezultat kakovostnih predpisov zdravil z NMH na šestih kliničnih oddelkih (96,9 %) ne preseneča, saj je ob pomanjkanju kateregakoli dela predpisa (čitljivost, ime zdravila, jakost, odmerek, odmerni interval, način dajanja) zdravilo praktično nemogoče odmeriti.

REZULTATI PO POSAMEZNIH KLINIČNIH ODDELKIH

Skladnost podatkov med Obrazcem in medicinsko dokumentacijo bolnikov je za posamezen KO prikazana v obliki preglednic. S črko je označen posamezen zdravnik. Številka v stolpcu naročil predstavlja skupno število njegovih naročil, ki se delijo na skladna in neskladna. Črka X označuje neskladna naročila na katerih je manjkalo ime bolnika. Črka Y označuje neskladna naročila brez imen bolnikov in zdravnikov. Črka Z označuje neskladna naročila brez imena zdravnika.

4.1.1. KO za abdominalno kirurgijo

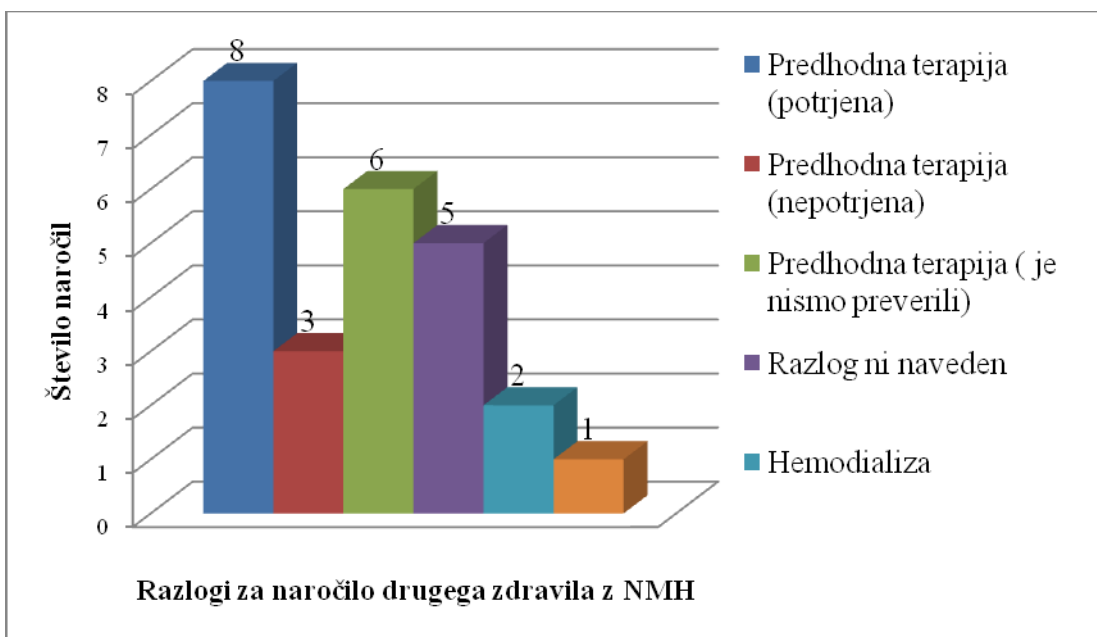
Preglednica VII: Rezultati naročanja zdravil z NMH na KO za abdominalno kirurgijo.

Zdravnik	Število vseh naročil	Naročila, ki <u>se</u> skladajo z bolnikovo dokumentacijo	Naročila, ki se <u>ne</u> skladajo z bolnikovo dokumentacijo	Izložena naročila
A	2		1	1 krat ni kartoteke
B	3	2	1	
C	2		2	
D	1		1	
E	2		2	
F	1	1		
G	2	1		1 krat ni kartoteke
H	3	2	1	
I	1	1		
J	1	1		
K	3	1	1	1 krat ni kartoteke
L	1		1	
Y	3		3	
	Σ 25	Σ 9	Σ 13	Σ 3 krat ni kartotek

Na KO za abdominalno kirurgijo je bilo izdanih 25 naročil za NMH izven javnega razpisa (Preglednica VII). Od teh smo pri vrednotenju skladnosti odšteli 3 naročila, ker nismo dobili kartotek bolnikov.

Zdravniki so v 72,7 % naročil zahtevali zdravilo z dalteparinom. Na ostalih 27,3 % naročil pa zdravilo z nadroparinom.

Razlog za naročilo drugega zdravila z NMH je bila v dobrih dveh tretjinah predhodna terapija, od tega v 31,8 % posledica tega, da so bolnika pripeljali iz druge bolnišnice ali KO znotraj UKCL. Pri 17,6 % naročil predhodne terapije po pregledu medicinske dokumentacije bolnikov nismo mogli potrditi. Razloga naročila sta bila še hemodializa (8 %) in priporočilo antikoagulantne ambulante (4 %) (Slika 5).



Slika 5: Razlogi za naročilo drugega zdravila z NMH na KO za abdominalno kirurgijo med januarjem in aprilom 2013.

V stolpec skladnih naročil smo uvrstili tista, pri katerih smo predhodno terapijo in hemodializo po pregledu medicinske dokumentacije bolnikov lahko potrdili. Med neskladna naročila smo šteli pomanjkljivo izpolnjene Obrazce, naročila z nepotrjeno predhodno terapijo in nepotrjeno hemodializo. Ker na Obrazcu med utemeljitvami za naročilo drugega NMH ni napisano "priporočilo antikoagulantne ambulante" smo tudi to naročilo uvrstili med neskladna naročila.

Naročil, ki so se skladala z medicinsko dokumentacijo bolnikov je bilo 41 %. Nizek odstotek skladnosti je bil predvsem posledica tega, da je bilo 40 % naročil pomanjkljivo napisanih. Pomanjkljivost se je kazala v tem, da na Obrazcu ni bila obkrožena nobena utemeljitev za naročilo drugega NMH. Tri naročila so bila brez imen bolnikov in tri brez imen bolnikov in zdravnikov.

Zanimivo je, da so imeli trije bolniki med hospitalizacijo predpisano zdravilo z dalteparinom, čeprav so nekaj tednov prej prejeli zdravilo z enoksaparinom. Ti primeri kažejo, da mogoče zdravniki vedno ne preverjajo, če se je bolnik že kdaj prej zdravil s kakšnim NMH.

Vsi predpisi zdravil z NMH so bili čitljivi in imeli hkrati zapisano ime zdravila, odmerek, odmerni interval in način dajanja.

4.1.2. KO za gastroenterologijo

Preglednica VIII: Rezultati naročanja zdravil z NMH na KO za gastroenterologijo.

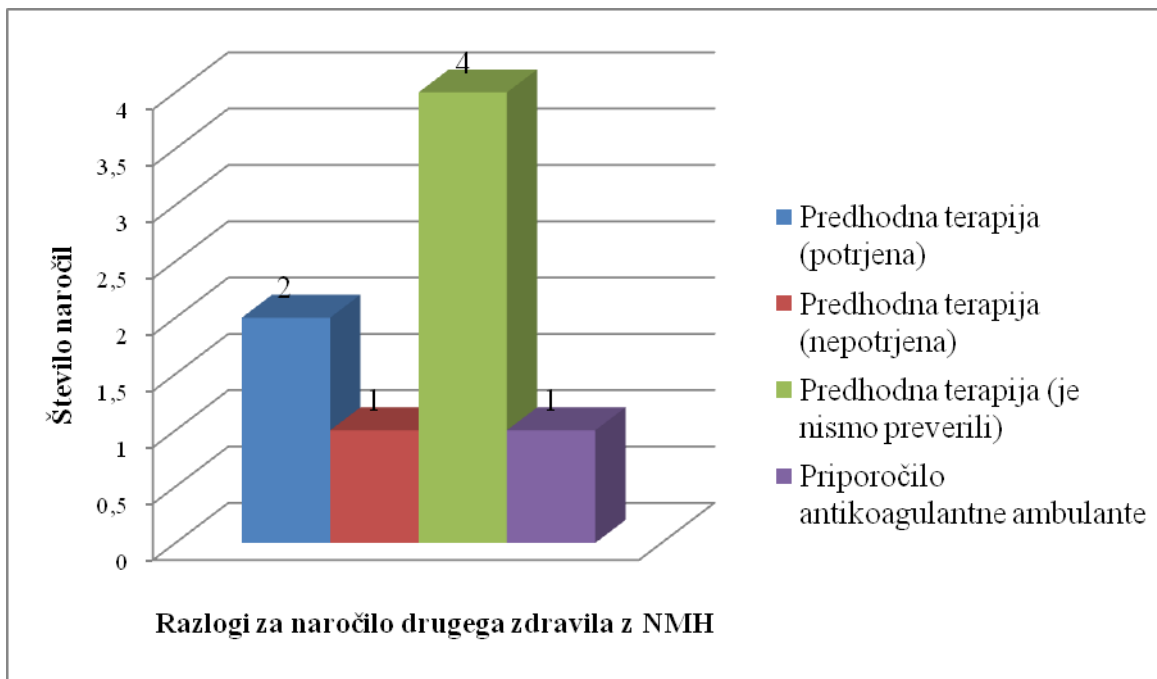
Zdravnik	Število vseh naročil	Naročila, ki se <u>skladajo</u> z bolnikovo dokumentacijo	Naročila, ki se <u>ne skladajo</u> z bolnikovo dokumentacijo	Izložena naročila
A	1		1	
B	1		1	
C	1	1		
Č	1	1		
D	2		2	
Y	1		1	
X	1		1	
	Σ 8	Σ 2	Σ 6	

Na KO za gastroenterologijo je bilo med vsemi KO napisanih najmanj naročil za NMH izven javnega razpisa, in sicer 8 (Preglednica VIII).

Vsa naročila so se nanašala na zdravilo z dalteparinom. Razlog za naročilo tega zdravila je bila v veliki večini predhodna terapija (Slika 6).

Naročil, ki so se skladala z medicinsko dokumentacijo bolnikov je bilo 25 %. Nizek odstotek skladnosti je bil tudi na tem oddelku posledica pomanjkljivo izpolnjenih obrazcev in sicer kar- 50,0 %. Dvakrat sta manjkali imeni bolnikov, enkrat ni bil napisan zdravnik, enkrat pa ni bilo napisanega imena bolnika niti imena zdravnika.

Med skladna naročila smo šteli potrjeno predhodno terapijo. V stolpec neskladnih naročil smo uvrstili pomanjkljivo izpolnjena naročila in priporočilo antikoagulantne ambulante. V tem primeru je bolnica najprej prejela zdravilo z enoksaparinom, ki so ji ga 26. 2. 2013 na predlog antikoagulantne ambulante ukinili in uvedli zdravilo z dalteparinom. 1. 3. 2013 antikoagulantna ambulanta ponovno priporoča zdravilo z enoksaparinom, ki ga 4. 3. 2013 spet ukine in priporoči zdravilo z dalteparinom.



Slika 6: Razloga za naročilo drugega zdravila z NMH na KO za gastroenterologijo med januarjem in aprilom 2013.

Ker smo podatke o bolnikih na tem KO pridobivali samo iz računalniškega programa nismo mogli ovrednotiti kakovosti predpisov zdravil z NMH.

4.1.3. KO za travmatologijo

Preglednica IX: Rezultati naročanja zdravil z NMH na KO za travmatologijo.

Zdravnik	Število vseh naročil	Naročila, ki <u>se skladajo</u> z bolnikovo dokumentacijo	Naročila, ki se <u>ne skladajo</u> z bolnikovo dokumentacijo	Izločena naročila
A	1		1	
B	1	1		
C	2		2	
Č	6	4	2	
D	1	1		
E	1	1		
F	4	4		
G	2		2	
H	1	1		
I	1	1		
	Σ 20	Σ 13	Σ 7	

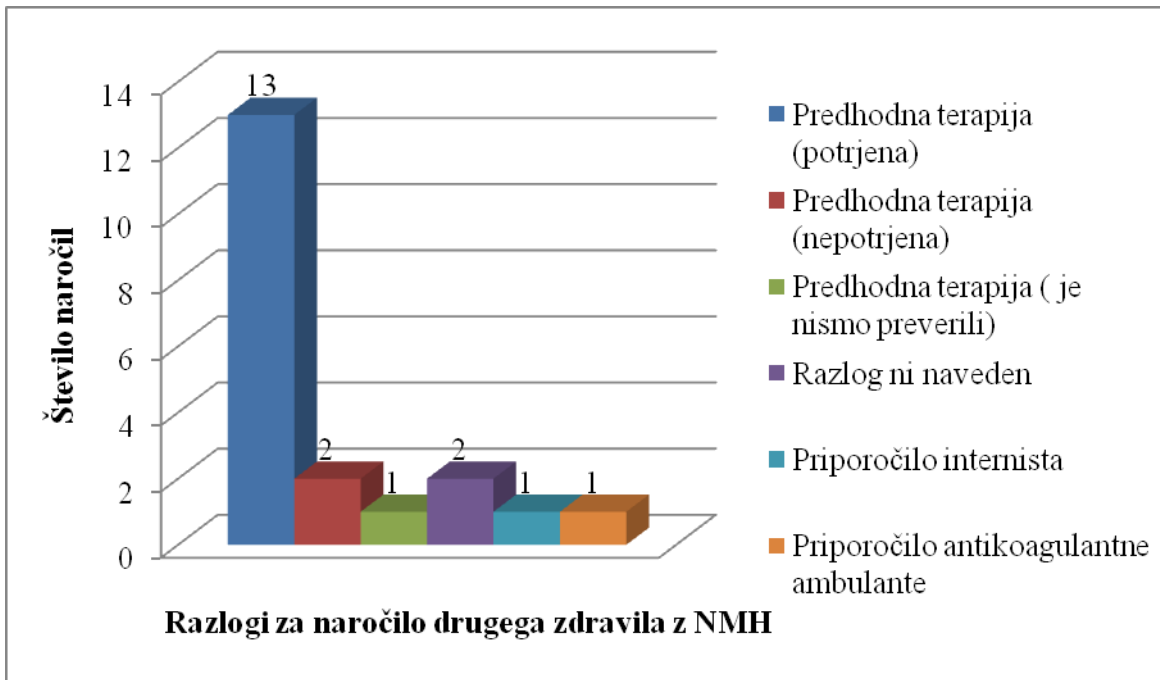
Na KO za travmatologijo je bilo izdanih 20 naročil za NMH izven javnega razpisa (Preglednica IX).

Na 80,0 % naročil je bilo napisano zdravilo z dalteparinom. Na ostalih 20,0 % zdravilo z nadroparinom.

Razlog za naročilo drugega zdravila z NMH je bila v veliki večini spet predhodna terapija (Slika 7). Od tega je pri 12,5 % naročil po pregledu kartotek nismo mogli potrditi.

Delež naročil, ki se je skladal z medicinsko dokumentacijo bolnikov je bil med vsemi KO najvišji in je znašal 65 %. Najboljši rezultat je bil posledica tega, da so mnoge bolnike pripeljali iz drugih bolnišnic s specifičnim zdravilom z NMH in da so imeli malo pomanjkljivo izpolnjenih naročil – le 15 %. Enkrat je manjkalo ime bolnika.

Med skladna naročila smo šteli potrjeno predhodno terapijo. V stolpec neskladnih naročil smo uvrstili nepotrjeno predhodno terapijo, priporočili antikoagulantne ambulante in dežurnega internista ter pomanjkljivo izpolnjena naročila.



Slika 7: Razlogi za naročilo drugega zdravila z NMH na KO za travmatologijo med januarjem in aprilom 2013.

Vsi predpisi zdravil z NMH so bili čitljivi in imeli hkrati zapisano ime zdravila, odmerek, odmerni interval in način dajanja.

4.1.4. KO za ginekologijo, bolnišnični del

Preglednica X: Rezultati naročanja zdravil z NMH na KO za ginekologijo, bolnišnični del.

Zdravnik	Število vseh naročil	Naročila, ki se <u>skladajo</u> z bolnikovo dokumentacijo	Naročila, ki se <u>ne skladajo</u> z bolnikovo dokumentacijo	Izločena naročila
A	22	2	17	3 krat ni kartoteke
B	19		13	6 krat ni kartoteke
C	2		2	
Č	4		3	1 krat ni kartoteke
E	2		1	1 krat ni kartoteke
F	2	1	1	
G	2	1		1 krat ni kartoteke
H	1		1	
I	1	1		
Z	4		4	
	Σ 59	Σ 5	Σ 42	Σ 12 krat ni kartotek

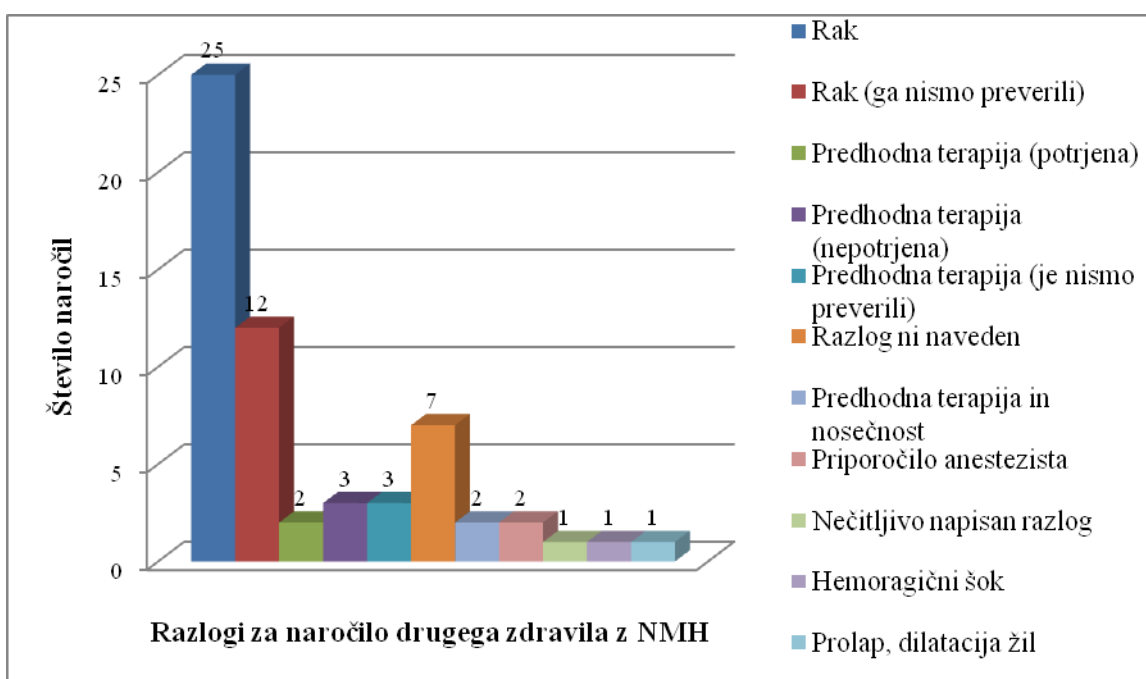
Na KO za ginekologijo je bilo izdanih 59 naročil za NMH izven javnega razpisa (Preglednica X). Od tega smo pri računanju skladnosti odšteli 12 naročil, ker nismo imeli dostopa do kartotek bolnikov.

Na 98,3 % naročil je bilo napisano zdravilo z dalteparinom, na ostalih 1,7 % zdravilo z nadroparinom. 70 % naročil zdravil z drugim NMH sta zahtevala dva od skupaj osmih zdravnikov.

Najpogostejši razlog naročila zdravila z drugim NMH je bil "rak" (Slika 8). Po pogostosti mu je sledila predhodna terapija, ki je v 50,0 % naročil nismo mogli potrditi. Ostali razlogi naročil so bili še predhodna terapija in nosečnost (3 %), priporočilo anesteziologa (3 %), nečitljivo napisan razlog (2 %), hemoragični šok (2 %) in prolaps, dilatacija žil (2 %). V 12 % razlog naročila ni bil naveden.

Delež naročil, ki se je skladal z medicinsko dokumentacijo bolnikov je bil najnižji v primerjavi z drugimi kliničnimi oddelki in je znašal le 10,7 %. Vzrok za nizek odstotek

skladnosti je bila utemeljitev naročila "rak". Te izjeme Komisija ni uvrstila na Obrazec, zato smo naročila s tem razlogom šteli kot neskladna. Poleg neveljavne izjeme je k nizkemu odstotku doprineslo še 20,3 % pomanjkljivo napisanih naročil, saj enkrat ni bilo napisanega imena bolnika, štirikrat ni bilo imena zdravnika. K neskladnim naročilom smo šteli še nepotrjeno predhodno terapijo, priporočilo anestezista, nečitljivo napisan razlog, hemoragični šok in prolaps. Skladna naročila so bila tista, pri katerih smo lahko potrdili predhodno terapijo ali nosečnost.



Slika 8: Razlogi za naročilo drugega zdravila z NMH na KO za ginekologijo, bolnišnični del med januarjem in aprilom 2013.

Zanimivo je, da je imelo 23,8 % bolnikov med isto hospitalizacijo najprej predpisano zdravilo z enoksaparinom nato pa zdravilo z drugim NMH. Razlogi menjave zdravil in drugi podatki o komplikacijah zdravljenja z zdravili z NMH v kartotekah bolnikov niso bili zabeleženi.

Vsi predpisi zdravil z NMH so bili čitljivi in imeli hkrati zapisano ime zdravila, odmerek, odmerni interval in način dajanja.

Samo na tem oddelku je bila kot razlog naročila NMH izven javnega razpisa navedena nosečnost. Za NMH se zaradi velikosti in negativnega naboja molekul ne pričakuje, da prehajajo skozi posteljico. Zdravilo z dalteparinom ima edino v Povzetku glavnih značilnosti zdravila napisano, da v drugem in tretjem tromesečju ne prehaja skozi posteljico in da v tem obdobju ne kaže povečanega tveganja za krvavitev pri novorojenčkih. Za prvo tromesečje nosečnosti ni podatkov (21)..

V Povzetkih glavnih značilnosti zdravila vseh zdravil z NMH piše, da so na tem področju na voljo predvsem rezultati študij na živalih. Problem pa je, da ti rezultati niso vedno prenosljivi na človeka, zato naj se NMH pri nosečnicah uporabljajo previdno (21, 22, 23, 24).

Na osnovi pregleda literature ugotavljamo, da je po mnenju Ameriškega združenja porodničarjev in ginekologov ter smernic CHEST, ki jih izdaja združenje bolnikov za bolezen prsnega koša, zdravilo z enoksaparinom (poleg dalteparina) tudi možno uporabljati pri nosečnicah, razen tistih z umetnimi srčnimi zaklopkami (35, 36, 37, 38).

4.1.5. KO za urologijo

Preglednica XI: Rezultati naročanja zdravil z NMH na KO za urologijo.

Zdravnik	Število vseh naročil	Naročila, ki se <u>skladajo</u> z bolnikovo dokumentacijo	Naročila, ki se <u>ne skladajo</u> z bolnikovo dokumentacijo	Izločena naročila
A	11	6	5	
B	9	3	6	
C	4	3	1	
Č	18	10	7	1 krat ni kartoteke
D	2		2	
E	24	13	10	1 krat ni kartoteke
F	8	8		
G	8	2	6	
H	36	26	9	1 krat ni kartoteke
I	6	3	2	1 krat ni kartoteke
J	5	1	4	
K	24	8	13	3 krat ni kartoteke
L	5	4	1	
M	12	7	4	1 krat ni kartoteke
N	5	3	2	
O	1		1	
X	1		1	
	Σ 179	Σ 97	Σ 74	Σ 8 krat ni kartotek

Na KO za urologijo je bilo med vsemi kliničnimi oddelki izdanih daleč največ naročil in sicer 179 (Preglednica XI). Slabo polovico so jih napisali trije zdravniki od šestnajstih.

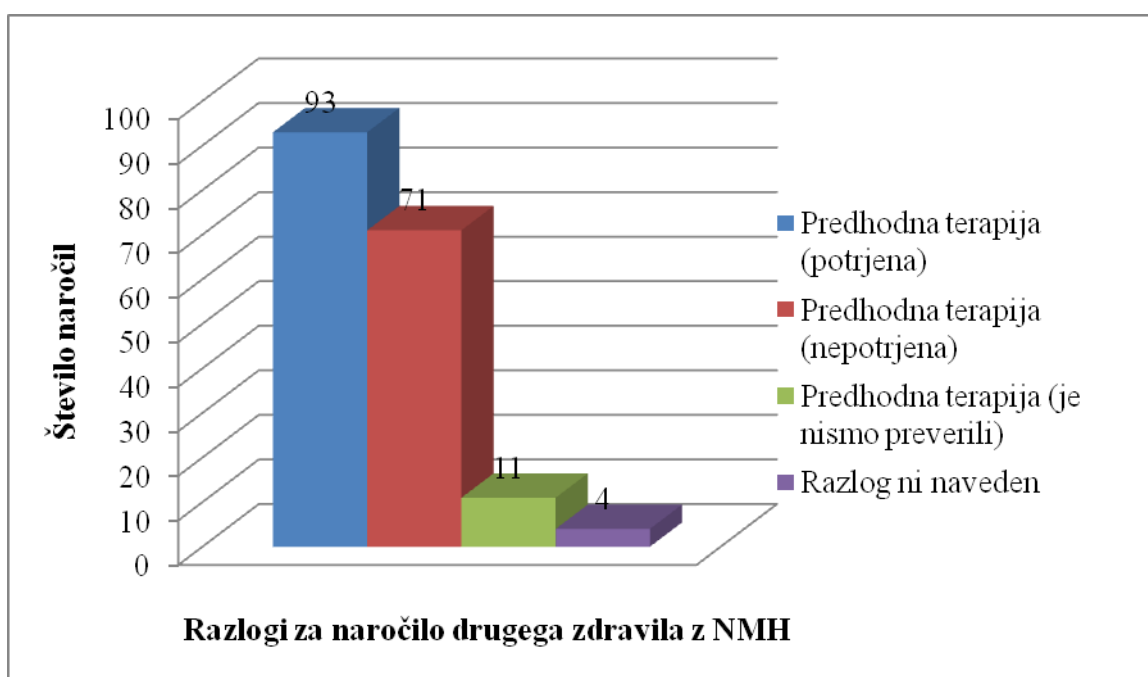
V 97,1 % naročil so zdravniki zahtevali zdravilo z dalteparinom, v 2,9 % pa zdravilo z nadroparinom. Zdravniki so nenaklonjenost do uporabe na razpisu izbranega zdravila z NMH utemeljevali z dolgoletnimi izkušnjami z dalteparinom.

Na enem Obrazcu sta bili hkrati naročeni zdravili z dalteparinom in nadroparinom za 9 različnih bolnikov. Ker ni bilo jasno označeno, katera učinkovina spada k posameznemu bolniku, smo jih uvrstili med neskladna naročila.

Razlog za naročilo drugega zdravila z NMH je bila skoraj vedno predhodna terapija

(Slika 9). Znotraj te je bilo 16,8 % naročil izdanih zato, ker je za bolnika (isti ali drugi) zdravnik že prej naročil drugo zdravilo z NMH. V 40,6 % naročil predhodne terapije v kartotekah bolnikov nismo zasledili.

Delež naročil, ki se je skladal z medicinsko dokumentacijo bolnikov je bil 56,7 %. Med skladna naročila smo uvrstili tista s potrjeno predhodno terapijo in zaradi dopisa prof. Tršinarja tudi rakave bolnike - 22,3 % vseh naročil. Profesor je v dopisu zahteval, da lahko KO za urologijo za rakave bolnike naroča zdravilo z dalteparinom. (Obrazce z razlogom naročila "rak" smo na KO za ginekologijo uvrstili med neskladna naročila.) Med neskladna naročila smo uvrstili 7 (3,9 %) pomanjkljivo napisanih naročil in 19 % naročil za bolnike, ki na temperaturnem listu niso imeli predpisanega nobenega zdravila z NMH, čeprav so bila preko Obrazca poimensko naročena za njih. Ta skupina bolnikov je bila hospitalizirana zaradi drobljenja konkrementa.



Slika 9: Razloga za naročilo drugega zdravila z NMH na KO za urologijo med januarjem in aprilom 2013.

95 % predpisov zdravil z NMH je bilo čitljivih in imelo hkrati zapisano ime zdravila, odmerek, odmerni interval in način dajanja. KO za urologijo je edini, ki pri kakovosti predpisov zdravil z NMH ni dosegel 100 %. Različni zdravniki so pot dajanja dvakrat označili s per os (namesto s.c.). Trikrat je manjkal odmerni interval. Dvakrat je

manjkal način dajanja zdravila.

4.1.6. Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja

Preglednica XII: Rezultati naročanja zdravil z NMH na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja.

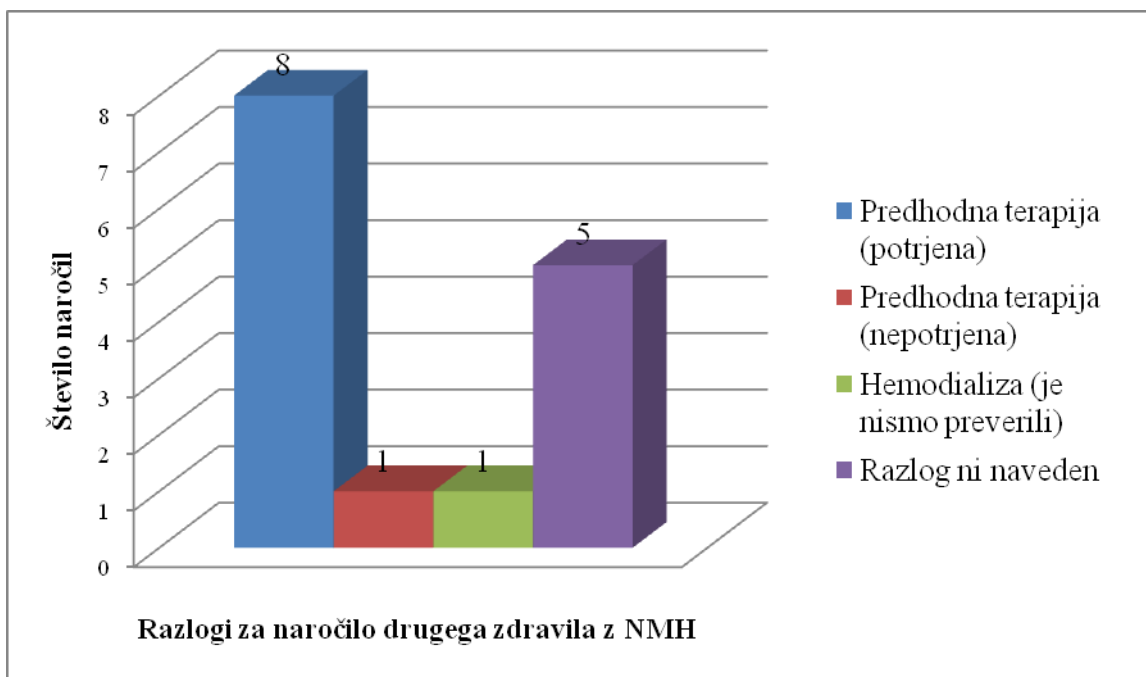
Zdravnik	Število vseh naročil	Naročila, ki se <u>se</u> skladajo z bolnikovo dokumentacijo	Naročila, ki se <u>ne</u> skladajo z bolnikovo dokumentacijo	Izložena naročila
A	1	1		
B	1	1		
C	3	2	1	
Č	1	1		
D	7	2	5	
E	1	1		
F	1		1	
	Σ 15	Σ 8	Σ 7	

Na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja je bilo izdanih 15 naročil za NMH izven javnega razpisa (Preglednica XII). Eden od sedmih zdravnikov je napisal slabo polovico (47 %) naročil, od katerih jih je bilo 71 % neskladnih.

Zdravniki so preko vseh naročil dobili zdravilo z dalteparinom.

Najpogostejši razlog za naročilo drugega zdravila z NMH je bila predhodna terapija znotraj katere je bilo 40 % naročil posledica tega, da so bolnika pripeljali iz druge bolnišnice ali KO znotraj UKCL. V 11,1 % naročil pa predhodne terapije po pregledu medicinske dokumentacije nismo mogli potrditi (Slika 10).

Delež naročil, ki se je skladal z medicinsko dokumentacijo bolnikov je bil 53 %. Nizek odstotek skladnih naročil je bil tudi na tem KO posledica dejstva, da je bilo 40 % naročil pomanjkljivo napisanih. Na tretjini naročil zdravniki niso navedli razloga naročila. Enkrat pa ni bilo bolnikovega imena. Vsa ta naročila smo poleg nepotrjene predhodne terapije uvrstili v stolpec neskladnih naročil. Med skladna naročila samo šteli potrjeno predhodno terapijo.



Slika 10: Razlogi za naročilo drugega zdravila z NMH na Kliniki za infektivne bolezni in vročinska stanja med januarjem in aprilom 2013.

Klinika za infektivne bolezni in vročinska stanja je imela v primerjavi z ostalimi KO najvišji odstotek naročil brez navedenega razloga. Tu naj omenimo vlogo bolnišnične lekarne UKCL. Njeni zaposleni imajo zadolžitev, da preverijo če je Obrazec v celoti izpolnjen. Popolnost Obrazca je predpogoj za izdajo drugega zdravila z NMH. Podatek o tem, koliko naročil je bolnišnična lekarna v obdobju od januarja do aprila 2013 zavrnila zaradi nepopolno izpolnjenega Obrazca, ni bil na razpolago.

Vsi predpisi zdravil z NMH so bili čitljivi in imeli hkrati zapisano ime zdravila, odmerek, odmerni interval in način dajanja.

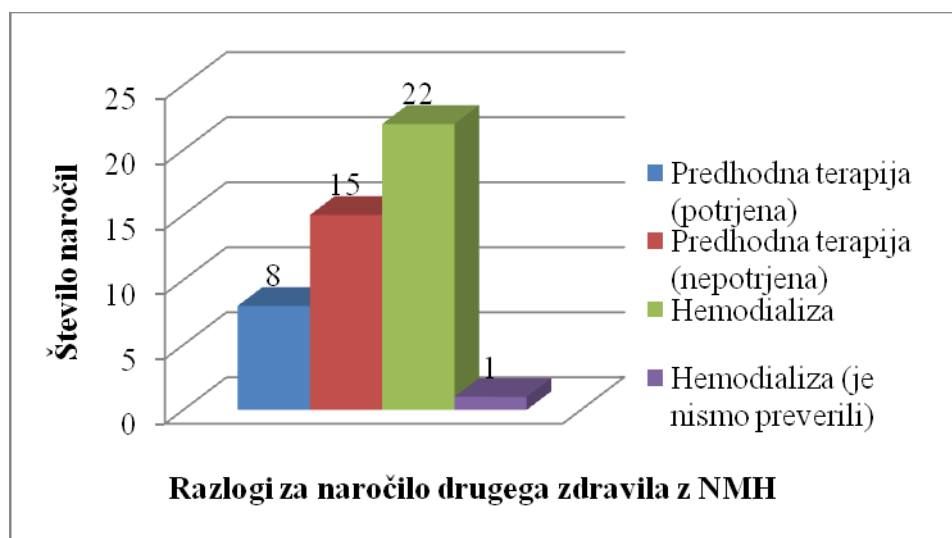
4.1.7. KO za nefrologijo

Preglednica XIII: Rezultati naročanja zdravil z NMH na KO za nefrologijo.

Zdravnik	Število vseh naročil	Naročila, ki <u>se</u> skladajo z bolnikovo dokumentacijo	Naročila, ki se <u>ne</u> skladajo z bolnikovo dokumentacijo	Izločena naročila
A	2	2		
B	1	1		
C	2		2	
Č	1	1		
D	9	1	8	
E	8	2	6	
F	2		2	
G	1	1		
H	5	2	3	
I	9	3	6	
J	2	1	1	
K	1	1		
L	2		2	
M	1	1		
	Σ 46	Σ 16	Σ 30	

Na KO za nefrologijo je bilo izdanih 46 naročil za NMH izven javnega razpisa (Preglednica XIII). Na vseh naročilih so zdravniki zahtevali zdravilo z dalteparinom.

Razloga za naročilo drugega zdravila z NMH sta bila v enakih delih predhodna terapija (od tega v 65,2 % te nismo mogli potrditi) in hemodializa (Slika 11).



Slika 11: Razloga za naročilo drugega zdravila z NMH na KO za nefrologijo med januarjem in aprilom 2013.

Z medicinsko dokumentacijo bolnikov se je skladalo 34,8 % naročil. Med skladna naročila smo uvrstili potrjeno predhodno terapijo in potrjeno hemodializo. Med neskladna naročila pa Obrazec brez imena bolnika, nepotrjeno predhodno terapijo in nepotrjeno hemodializo.

Trije bolniki so imeli ob odpustu napisano zdravilo z nadroparinom čeprav se je za njih tekom hospitalizacije preko Obrazca naročalo zdravilo z dalteparinom. Vzrok zamenjave NMH v kartotekah bolnikov ni bil zabeležen.

Zdravniki s tega KO so nas posebej opozorili, da zdravila z enoksaparinom v preventivne namene pri bolnikih s kreatininskih očistkom (v nadaljevanju ClCr) ≤ 30 mL/min ni mogoče uporabljati.

Pregled literature (19), CHEST smernice (1) in pregledni prispevek z naslovom Antikoagulacijsko zdravljenje pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem (13) navajajo, da je glede varnosti in učinkovitosti uporabe NMH pri ledvičnih bolnikih največ podatkov na voljo za enoksaparin. Rezultati raziskav kažejo, da pride pri njegovi uporabi pri bolnikih s ClCr ≤ 30 mL/min do kopičenja v plazmi, kar lahko poveča tveganje za krvavitev. Na osnovi študij in priporočila proizvajalca se za to skupino bolnikov priporoča uporaba prilagojenega odmerka 30 mg na dan (običajen odmerek je 40 mg na dan). Zaradi pomanjkanja raziskav ni znano, če zmanjšan odmerek pri večtedenski preventivi zagotovo prepreči kopičenje učinkovine (1). Ob dolgotrajni preventivi je zato smiselno nadzorovati anti-Xa aktivnost. Priporočeno območje anti-Xa aktivnosti je med 0,1 in 0,3 i.e /ml (13).

Raziskave z dalteparinom 5000 i.e. na dan pri bolnikih z ClCr < 30 mL/min, ki so zdravilo v povprečju jemali 7 dni, ne kažejo kopičenja učinkovine niti povečanega tveganja za krvavitev (1, 13, 19, 49).

Na osnovi pregleda literature menimo, da bi se izjema hemodializa na Obrazcu lahko nadomestila z "bolniki s ClCr ≤ 30 mL/min".

Ker smo medicinsko dokumentacijo bolnikov pregledovali samo iz računalniškega sistema nismo mogli vrednotiti kakovosti predpisov zdravil z NMH.

4.1.8. KO za kardiologijo

Preglednica XIV: Rezultati naročanja zdravil z NMH na KO za kardiologijo.

Zdravnik	Število vseh naročil	Naročila, ki <u>se</u> skladajo z bolnikovo dokumentacijo	Naročila, ki se <u>ne</u> skladajo z bolnikovo dokumentacijo	Izločena naročila
A	2	2		
B	1		1	
C	1		1	
Č	1	1		
D	1	1		
E	4	1	2	1 krat ni kartoteke
F	2		1	1 krat ni kartoteke
G	3	2	1	
H	1	1		
I	1	1		
J	2		1	1 krat ni kartoteke
K	1		1	
L	1	1		
M	3		3	
N	1	1		
O	1		1	
P	1		1	
R	1		1	
Z	3		3	
Y	1		1	
	Σ 32	Σ 11	Σ 18	Σ 3 krat ni kartotek

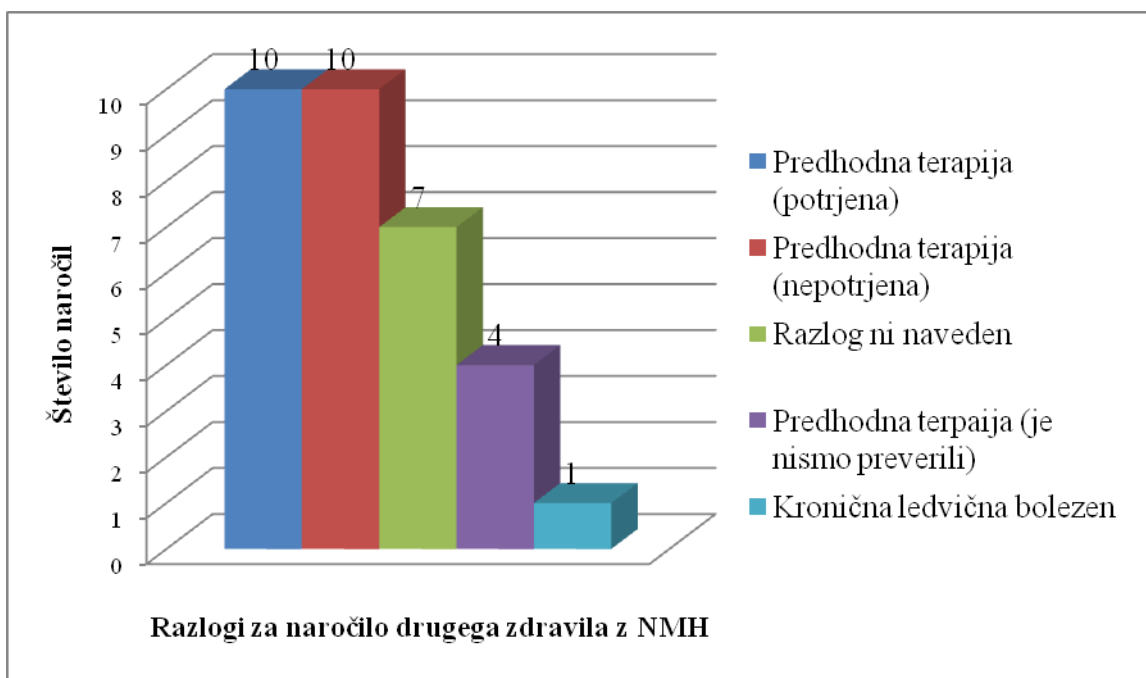
Na KO za kardiologijo je bilo izdanih 31 naročil za NMH izven javnega razpisa (Preglednica XIV). Od teh smo izločili 3 naročila, ker ni bilo na razpolago kartotek bolnikov. Na kardiologiji je v primerjavi z ostalimi KO Obrazec izpolnjevalo največ različnih zdravnikov in sicer - 18.

Zdravniki so v 87,1 % naročil zahtevali zdravilo z dalteparinom in v ostalih 12,9 % zdravilo z nadroparinom.

Razloga za naročilo drugega zdravila z NMH sta bila predhodna terapija in kronična ledvična bolezen III. stopnje (Slika 12).

Delež skladnih naročil je znašal 37,9 %. Odstotek je nizek, ker predhodne terapije v 41,7 % nismo mogli potrditi in ker je bilo 9 naročil (28,1 %) pomanjkljivo napisanih. Po trikrat so manjkala imena zdravnikov ali bolnikov, eno naročilo je bilo brez obeh. K omenjenim neskladnim naročilom smo dodali še kronično ledvično bolezen III stopnje

(ClCr je med 30 in 59). Med skladna naročila smo šteli potrjeno predhodno terapijo.



Slika 12: Razloga za naročilo drugega zdravila z NMH na KO za kardiologijo med januarjem in aprilom 2013.

Na tem KO uporabljajo preventivne odmerke zdravil z NMH tudi v terapevtske namene. Bolnika, ki je na primer na terapevtskem odmerku 10.000 i.e. pripravijo na operacijo tako, da mu zvečer namesto polnega terapevtskega odmerka dajo samo polovičnega (5.000 i.e.). Teh odmerkov nismo vključili v obravnavo.

Dokazane preobčutljivosti na zdravilo z enoksaparinom med našo retrospektivno študijo nismo zasledili na nobenem KO. Samo pri enem bolniku s tega KO se je ob zamenjavi iz zdravila z varfarinom na zdravilo z enoksaparinom in korekciji antihipertenzivne terapije pojavil obsežen alergijski izpuščaj. Zaradi souporabe drugih zdravil ga nismo mogli z gotovostjo pripisati zdravilu z enoksaparinom.

Vsi predpisi zdravil z NMH so bili čitljivi in imeli hkrati zapisano ime zdravila, odmerek, odmerni interval in način dajanja.

4.2. KOMENTAR K RAZLOGOM ZA NAROČILO ZDRAVILA Z NMH IZVEN JAVNEGA RAZPISA

4.2.2. Predhodna terapija

Kljub dejstvu, da je kot eden izmed možnih vzrokov za naročilo drugega NMH tudi predhodna terapija z izbranim zdravilom, smo v raziskavi opazili zavestne menjave med različnimi NMH pri istem bolniku s strani zdravnikov. Na KO za ginekologijo, odrasli, je imelo 23,8 % bolnikov med isto hospitalizacijo nekaj dni predpisano zdravilo z enoksaparinom, nekaj dni za tem pa drugo zdravilo z NMH. Na KO za gastroenterologijo so na priporočilo antikoagulantne ambulante pri enem bolniku v roku sedmih dni zdravilo z enoksaparinom dvakrat zamenjali za drug NMH. Na KO za abdominalno kirurgijo pa so imeli trije bolniki v obdobju nekaj tednov predpisani zdravili z enoksaparinom in dalteparinom, enkrat tudi na priporočilo antikoagulantne ambulante. Razlogi za ukinitvev zdravila z enoksaparinom v vseh teh primerih v medicinski dokumentaciji niso bili navedeni.

4.2.3. Krvavitev

Med pogovori z zdravniki smo ugotovili, da na razpisu izbranega zdravila z NMH včasih ne predpisujejo tudi zaradi strahu pred krvavitvijo. Zdravilo z enoksaparinom ima namreč med vsemi NMH, ki so v uporabi v UKCL, najmanjšo srednjo molekulsko maso in zaradi tega v največji meri zavira faktor Xa. Do sedaj sicer še ni dokazov, da razlike v vrednostih anti-Xa in anti-IIa med posameznimi NMH vplivajo na klinične izide kot sta ponavljajoča tromboza ali krvavitve (1, 13).

Da bi čim bolj zmanjšali pojavnost tega neželenega učinka so raziskovalci oblikovali študije, v katerih so bolnikom z večjim tveganjem za krvavitev (npr. ortopedske operacije) dali nižje odmerke enoksaparina večkrat na dan. Rezultati raziskav kažejo, da zmanjšani odmerki zdravila z enoksaparinom ne povečajo tveganja za krvavitev nič bolj kot drugi NMH, npr. dalteparin (1, 4, 50, 53, 54, 55).

4.2.3. Bolniki z rakom

Ob pregledu kartotek rakavih bolnikov smo odkrili, da je bilo 23,8 % bolnikom na KO za ginekologijo predpisano zdravilo z enoksaparinom, na KO za urologijo pa jim predpisovali samo zdravilo z dalteparinom.

Med zdravili z NMH ima v Povzetku glavnih značilnosti zdravila samo dalteparin indikacijo za dolgotrajno preprečevanje venske tromboembolije (v nadaljevanju VTE) pri bolnikih z rakom (21). To indikacijo je v največji meri pridobil na osnovi študije CLOT, v kateri so 676 bolnikov naključno porazdelili v dve skupini. Po šestih mesecih uporabe se je izkazalo, da dalteparin v primerjavi s peroralnim antikoagulantom varfarinom značilno zmanjša pojavnost VTE. Tveganje za krvavitev je bilo pri obeh skupinah enako (4).

Čeprav na razpisu izbrano zdravilo z NMH nima indikacije za preprečevanje VTE pri bolnikih z rakom, so bile z njim narejene kontrolirane študije na velikih populacijah z naključno porazdelitvijo sodelujočih. (10, 40, 41). Dvojno slepa ENOXACAN II študija je ocenila učinek podaljšane preventive pri rakavih bolnikih po operacijah abdominalnih in pelvičnih predelov. Rezultati kažejo, da tridesetdnevno s.c. jemanje 40 mg zdravila z enoksaparinom na dan značilno zmanjša pojavnost globoke VTE v primerjavi s placebom. Na področju krvavitev in ostalih zapletov med skupinama ni bilo značilnih razlik (42).

Kontrolirana študija z naključno porazdelitvijo 332 rakavih bolnikov, ki so bili operirani na abdominalnih in pelvičnih predelih, kaže 12 % pojavnost VTE pri s.c. preventivnem enotedenskem jemanju enoksaparina (40 mg na dan). Pri štiritedenski preventivi z enoksaparinom pa se je pojavnost VTE zmanjšala na 4,8 % (44). Učinkovino so v raziskavi primerjali s placebom.

Druga kontrolirana študija z naključno porazdelitvijo rakavih bolnikov, ki so prestali večje operacije na abdominalnih predelih kaže 16,3 % pojavnost VTE pri bolnikih, ki so en teden preventivno jemali dalteparin (5000 i.e. na dan). Štiritedensko jemanje te učinkovine je zmanjšalo pojavnost VTE na 7,3 % (45). V nobeni od omenjenih študij ni prišlo do povečanega tveganja za krvavitev v primerjavi s placebom. (44, 45).

Na osnovi pregleda literature smo ugotovili, da sta tako enoksaparin kot dalteparin učinkovita za dolgotrajno preprečevanje VTE pri bolnikih z rakom (4, 10, 41, 42, 44, 45, 46). Nismo pa zasledili raziskave, ki bi hkrati primerjala varnost in učinkovitost obeh učinkovin pri rakavih bolnikih.

4.5. PRIMERJAVA UČINKOVITOSTI IN VARNOSTI ZDRAVIL Z ENOKSAPARINOM IN DALTEPARINOM

Razlog za veliko število naročil zdravila z dalteparinom (96 %) gre pripisati splošnemu mnenju zdravnikov, da povzroča manj krvavitev in dejstvu, da ima edini indikacijo za uporabo pri rakavih bolnikih.

Zaradi velikega povpraševanja po zdravilu z dalteparinom smo se odločili za pregled literature, ki primerja učinkovitost in varnost preventivnih odmerkov enoksaparina z dalteparinom. Učinkovitost se v študijah največkrat spremlja s pojavnostjo VTE, varnost pa s pojavnostjo krvavitev.

Zdravilo z enoksaparinom ima med vsemi NMH najbolj obsežne klinične dokaze o učinkovitosti in varnosti v različnih situacijah. Prav tako ima največ indikacij v Povzetku glavnih značilnosti zdravila (4, 21, 22, 23, 24).

S pomočjo digitalne knjižnice Medify Beta smo ugotovili, da je bilo z dalteparinom narejenih 706 študij, z enoksaparinom pa 2313. Na področju preučevanja varnosti so dalteparin uporabili v 67 študijah, enoksaparin pa v 270. Učinkovitost dalteparina so ugotavljali v 80 študijah, enoksaparina pa v 280 študijah (56). Nekatere raziskave, ki hkrati primerjajo dalteparin in enoksaparin so zbrane v Preglednici XV. Njuna primerjava je sicer otežena, ker so v študijah uporabljali različne odmerke zdravil, vključevali bolnike z različnimi dejavniki tveganja in uporabljali različne metode detekcije VTE ter krvavitev.

Preglednica XV: Raziskave, ki hkrati primerjajo zdravilo z dalteparinom in enoksaparinom.

Avtor	Vrsta študije	Bolniki	NMH	Število bolnikov	Izidi
Chiou-Tan <i>et al</i> , 2003 (50)	Prospektivna, randomizirana, odprta	Preventiva VTE pri akutnih poškodbah hrbtenjače	Enoksaparin 30 mg 2x/dan / dalteparin 5.000 i.e./dan	50/45	Ni značilne razlike v pojavnosti VTE, (6 % / 4 %) in krvavitev (2 % / 4 %)
Slavik, <i>et al</i> , 2007 (51)	Retrospektivna kohortna	Preventiva VTE pri akutnih poškodbah hrbtenjače in	Enoksaparin 30 mg 2x/dan / dalteparin 5.000 i.e./dan	63/72	Ni značilne razlike v pojavnosti simptomatske

		večjih ortopedskih travm			proksimalne VTE/PE (1,6 %/9,7%)
Dranitsaris, <i>et al.</i> , 2012 (52)	Meta regresijska analiza (14 randomiziranih študij)	Preventiva pri bolnikih z visokim tveganje za VTE	Enoksaparin / dalteparin	5.809	Ni značilne razlike v pojavnosti VTE, večjih krvavitev, HIT in smrti.
Dranitsaris, <i>et al.</i> , 2011 (53)	Meta regresijska analiza (9 randomiziranih študij)	Preventiva VTE po celotni zamenjavi kolka	Enoksaparin / dalteparin	2.300	Ni značilne razlike v pojavnosti VTE, večjih krvavitev, HIT in smrti.
W. Carson <i>et al.</i> , 2011 (54)	Retrospektivna kohortna	Preventiva pri operacijah na gastroenterologiji, kardiologiji, abdominalni kirurgiji, pljučnih boleznih in kolkah/sklepih	Enoksaparin 30 ali 40 mg 2x/dan / dalteparin 5.000 i.e./dan	1.870/ 1.639	Pojavnost VTE je med populacijama podobna (31 %/29 %) Ni značilnih razlik v številu hospitalizacij in krvavitev.

VTE- venska tromboembolija, PE- pljučna embolija, HIT- s heparinom povzročena trombocitopenija

Posebej gre izpostaviti rezultate obeh meta analiz. Nobena ne kaže značilnih razlik pri pojavljanju krvavitev in VTE med zdravljenjem z enoksaparinom in dalteparinom (52, 53).

4.6. POMANJKLJIVOSTI NAŠE ANALIZE

Na KO za gastroenterologijo in nefrologijo smo medicinsko dokumentacijo bolnikov pregledali samo preko računalniškega sistema. Na ta način nismo imeli vpogleda v temperaturne liste, zato ne moremo z gotovostjo potrditi niti predpisa niti aplikacije zdravila z NMH.

Druga pomanjkljivost analize je, da kakovosti predpisov zdravil nismo mogli oceniti na nivoju posameznega zdravnika.

Na Obrazec za utemeljitev naročila drugega NMH je bilo večsah vezanih več bolnikov in več pakiranj zdravila, zato v nekaterih primerih ni bilo mogoče ugotoviti, koliko odmerkov od celotne količine izdanih zdravil iz lekarn je bilo dejansko porabljeno za posamezne bolnike. Obstaja možnost, da so bila zdravila aplicirana še drugim bolnikom, za katere lekarna ni imela podatkov. Predlagamo, da se vzpostavi sistem, po katerem bo imel farmacevt v bolnišnični lekarni neposreden vpogled v to, kateremu bolniku je predpisano določeno zdravilo. Le tako se bo lahko nadzorna funkcija lekarn glede izdajanja zdravil izvajala dosledno in učinkovito.

5. SKLEP

Retrospektivna analiza naročanja zdravil z NMH za preventivne namene v UKCL je pokazala, da je bilo v obdobju od januarja do aprila 2013 iz bolnišnične lekarnе v 81 % izdano zdravilo z enoksaparinom. Visok odstotek uporabe na javnem razpisu izbranega NMH kaže, da so zdravniki upoštevali interni dogovor UKCL. Preostalih 19 % izdanih zdravil z NMH sta predstavljali zdravila z dalteparinom in nadroparinom. Ti dve učinkovini je lekarna izdala na osnovi Obrazca za naročanje NMH za preventivno zdravljenje v UKCL izven javnega razpisa. Zdravniki so na Obrazcu skoraj vedno zahtevali zdravilo z dalteparinom (95 %), zelo malo (5 %) jih je želelo imeti zdravilo z nadroparinom. Najpogostejši razlogi za naročilo drugega zdravila z NMH so bili predhodna terapija (76,0 %), "rak" (8,2 %) in hemodializa (6,9 %). 6,1 % naročil razloga ni imelo napisanega.

V analizi smo ugotovili, da je bilo 55 % naročil neskladnih s podatki v medicinski dokumentaciji bolnikov. Največ neskladnih naročil je nastalo zaradi nepotrjene predhodne terapije z zdravili z NMH, pomanjkljivo izpolnjenih Obrazcev in neuskkljenosti med zdravniki in Komisijo glede uporabe NMH pri bolnikih z rakom.

Predlagamo, da Komisija s predstavniki posameznih strok ponovno razpravlja o indikacijah, kjer preventiva z enoksaparinom ni ustrezna in varna izbira za bolnike. Po potrebi naj se oblikuje nov Obrazec. Ob tem naj se upošteva, da so ugotovitve iz klinične prakse lahko zelo dragocene, pri čemer pa se ne sme zanemariti rezultate pravilno izpeljanih in objavljenih kontroliranih študij z naključno porazdelitvijo sodelujočih.

Na osnovi ugotovitev naše raziskave in priporočil pregledane literature kot dodatna možna razloga za uporabo točno določenega zdravila z NMH priporočamo še "rak" in "bolniki z $\text{ClCr} \leq 30 \text{ mL/min}$ ".

Ugotovili smo še, da so predpisi zdravil z NMH na klinikah in kliničnih oddelkih, vključenih v raziskavo, kakovostni, saj so vsebovali vse elemente, ki jih zahteva standard za akreditacijo bolnišnic DNV. Z izjemo KO za gastroenterologijo in nefrologijo, kjer kakovosti predpisov nismo mogli preverjati, ter KO za urologijo, kjer je bilo popolnih 95 % predpisov, so bili predpisi na vseh ostalih klinikah in KO 100 % skladni z zahtevami standarda.

6. LITERATURA

- 1) D. A. Garcia, T. P. Baglin, Jeffrey I. Weitz, *et al.* Parenteral Anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012: 141(2).
- 2) J. Hirsh in M. N. Levine. Blood, Low molecular weight heparin. The Journal of The American Society of Hematology. 1992; 79 (1); 1-17
- 3) Slika 1: <http://en.sanofi.com/minisites/thrombosis-safetyfirst/lmwhs/lmwhs.aspx> (dostopno september 2013)
- 4) G. J. Merli in J. B. Groce. Pharmacological and Clinical Differences between Low – molecular – Weight – Heparins. P&T, 2010: 35 (2): 95-105
- 5) <http://www.rxmed.com/b.main/b2.pharmaceutical/b2.1.monographs/CPS-%20Monographs/CPS-%20%28General%20Monographs-%20F%29/FRAXIPARINE.html> (dostopno marca 2013)
- 6) http://www.gsk.ca/english/docs-pdf/Fraxiparine_2011.pdf (dostopno marca 2013)
- 7) http://www.klinika-golnik.si/uploads/klinika-golnik-files/golniski_simpozij_2011_klinicna_farmacija_zbornik_prispevkov.pdf (dostopno marec 2013)
- 8) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8395727> (dostopno marec 2013)
- 9) <http://www.theannals.com/content/36/6/1042.long>
- 10) A. Falanga, A. Vignoli, E. Diani *et al.* Comparative assessment of low-molecular-weight heparins in cancer from the perspective of patient outcomes and survival. Dove press journal. 2011; 2: 175-188
- 11) Slika 2: http://www.ashp.org/s_ashp/docs/files/bookstore/figure11-1.gif (dostopno september 2013)
- 12) G. M. McCart in S. R Kayser. Therapeutic Equivalency of Low – Molecular-Weight Heparins. The Annals of Pharmacotherapy. 2002; 36; 1042-1057
- 13) G. Tratar, A. Mavri, M. Gubenšek, *et al.*: Antikoagulacijsko zdravljenje pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem. Zdravniški Vestnik: 77: 299-305
- 14) M. Levine, J. Hirsh, J. Kelton. Heparin-induced bleeding. Chemical and Biological Properties, Clinical Applications. London, England : Edward Arnold ; 1989:517-532.
- 15) S. M. Bates, I. A. Greer, S. Middeldorp, *et al.* VTE, thrombophilia, antithrombotic

- therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest . 2012;
- 16) L. Bara, A. Leizorovicz, H. Picolet et al. Correlation between anti-Xa and occurrence of thrombosis and haemorrhage in postsurgical patients treated with either Logiparin or unfractionated heparin. *Thromb Res.* 1992; 65(4-5): 641 – 650.
 - 17) P. Prandoni, A. W. Lensing, H. R. Büller et al. Comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep-vein thrombosis . *Lancet* . 1992 ; 339 (8791): 441 - 445 .
 - 18) M. J. Walenga, D. Hoppensteadt, J. Fareed. Laboratory monitoring of the clinical effects of low molecular weight heparins . *Thromb Res* . 1991 ; 14 : 49 – 62
 - 19) E. A. Nutescu, S. A. Spinler, A. Wittkowsky *et al*: Low – Molecular – Weight Heparins in Renal Impairment and Obesity: Available Evidence and Clinical Practise Recommendations Across Medical and Surgical Settings. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2009; 43; 1064-83.
 - 20) M. M. Samama, L. Poller. Contemporary laboratory monitoring of low molecular weight heparin. *Clin Lab Med* 1995; 15; 119-23
 - 21) Povzetek glavnih značilnosti zdravila Fragmin, (dostopno september 2013)
<http://si.draagle.com/#!/source/lnl/?drug=lnn>
 - 22) Povzetek glavnih značilnosti zdravila Clexane, (dostopno september 2013)
<http://si.draagle.com/#!/source/kvy/?drug=kwa>,
 - 23) Povzetek glavnih značilnosti zdravila Fraxiparin, (dostopno september 2013)
<http://si.draagle.com/#!/drug/lob/>
 - 24) Povzetek glavnih značilnosti zdravila Clivarin, (dostopno september 2013)
http://si.draagle.com/#!/greader/?file=http%3A%2F%2Fskrito.draagle.com%2Fmedia%2Fd%2Fsmpc%2F077798_smpc.pdf
 - 25) <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2141.2002.03233.x/full#b3>
(dostopno marec 2013)
 - 26) M. Cushman, W. Lim, N. A Zakai. Clinical Practice Guide on anticoagulant dosing and management of Anticoagulant-Associated Bleeding complications in Adults. 2011
 - 27) Centre for Reviews and Dissemination, University of York. Systematic reviews. CRD guidance for undertaking reviews in health care. 2009
 - 28) H. J. Ng, L. P. Koh, L. H. Lee. Successful control of postsurgical bleeding by

- recombinant factor VIIa in a renal failure patient given low molecular weight heparin and aspirin. *Ann Hematol.* 2003; 82 (4): 257- 258.
- 29) M. N. Levine, G. Raskob, R. J. Beyth et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 287S-310S.
- 30) N. Martel, J. Lee, P. S. Wells. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood* 2005; 106: 2710–5.
- 31) M. Kozak, T. Dovč-Drnovšek, T. Gmeiner-Stopar. S heparinom povzročena trombocitopenija- HIT. *Zdrav Vestn* 2008; 77: 239–45.
- 32) E. Lefkou, M. Khamashta, G. Hampson *et al.* Review: Low-molecular-weight heparin-induced osteoporosis and osteoporotic fractures: A myth or an existing entity? *Lupus* 2010 19: 3 originally published online 24 November 2009.
- 33) H. L. Casele, S. A. Laifer. Prospective evaluation of bone density in pregnant woman receiving the low molecular weight heparin enoxaparin sodium. *J Matern fetal med* 2000; 9 (2) 122-125.
- 34) DNV Standard for Hospitals, DNV-DS-HC101. December 2011, Version 2.0
- 35) Safety of leavenox in pregnancy. ACOG committee opinion no. 276. American college of obstetricians and gynecologists. *Obstet Gynecol* 2002; 100; 845-846
- 36) B. J. Sanson, A. W. Lensing, M. H. Prins *et al.* Safety of Low- molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost* 1999; 5; 668-672
- 37) M. H. Enson, M. D. Stephenson. Low molecular-weight heparins in pregnancy. *Pharmacotherapy* 1999. 19; 1013-1025
- 38) S. M. Bates, I. A. Greer, J. Hirsh, *et al.* Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 2004; 126: 627s-644s.
- 39) P. Peternel. Preprečevanje in zdravljenje venskih tromboembolizmov pri bolnikih z rakom. *Onkologija, za prakso.* 2005 (2)
- 40) Enoxacan Study Group. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomised multicentre trial with venographic assessment. *Br J Surg* 1997; 84; 1099-103
- 41) G. H. Lyman, A. A. Khorana, N. M. Kuderer, *et al*; Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: American Society of Clinical

- Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of clinical oncology*. 2013, 17 (31) 2189-2204.
- 42) D. Bergqvist, G. Agnelli, AT Cohen et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med*. 2002;346:975–980.
 - 43) M. Samama, A. T. Cohen, J. Y. Darmon et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341:793–800.
 - 44) D. Bergqvist, G. Agnelli, A. T. Cohen, et al: Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 346:975-980, 2002
 - 45) M. S. Rasmussen, L. N. Jorgensen, P. Wille-Jorgensen, et al: Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: A multicenter randomized open-label study. *J Thromb Haemost* 4:2384-2390, 2006
 - 46) G. H. Lyman, A. A. Khorana, A. Falanga, *et al*. American Society of Clinical Oncology Guideline:Recommendations for Venous Thromboembolis Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer. *Journal of clinical Oncology*. 2007, 25; 5490-5505
 - 47) K. Kakkar, M. N. Levine, Z. Kadziola, *et al*. Low Molecular Weight Heparin, Therapy With Dalteparin, and Survival in Advanced Cancer: The Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study (FAMOUS). 2004: 10 (22) 1944-1948
 - 48) A. Kher in M. M. Samama. Primary and secondary prophylaxis of venous thromboembolism with low-molecular-weight heparins: prolonged thromboprophylaxis, an alternative to vitamin K antagonists. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 3: 473–481
 - 49) J. Douketis et al. Prophylaxis Against Deep Vein Thrombosis in Critically Ill Patients With Severe Renal Insufficiency With the Low-Molecular-Weight Heparin Dalteparin. An Assessment of Safety and Pharmacodynamics: The DIRECT Study. *Arch Intern Med*.2008;168(16):1805-1812
 - 50) F. Y. Chiou-Tan, H. Garza, K. T. Chan et al. Comparison of dalteparin and enoxaparin for deep venous thrombosis prophylaxis in patients with spinal cord injury. *Am J Phys Med Rehabil* 2003;82: 678–685.
 - 51) R. S. Slavik, E Chan, S. K. Gorman et al. Dalteparin versus enoxaparin for venous

- thromboembolism prophylaxis in acute spinal cord injury and major orthopedic trauma patients: 'DETECT' trial. *J Trauma* 2007;62:1075–1081.
- 52) G. Dranitsaris, V. Jelincic in Yoonhee Choe. Meta-Regression Analysis to Indirectly Compare Prophylaxis With Dalteparin or Enoxaparin in Patients at High Risk for Venous Thromboembolic Events. *CLIN APPL THROMB HEMOST* 2012 18: 233
- 53) G. Dranitsaris, V. Jelincic in Yoonhee Choe. Meta regression analysis to indirectly compare dalteparin to enoxaparin for the prevention of venous thromboembolic events following total hip replacement. *Thrombosis Journal* 2011, 9:3.
- 54) W. Carson, B. Schilling, W. R. Simons, *et al* .Comparative Effectiveness of Dalteparin and Enoxaparin in a Hospital Setting. *Journal of Pharmacy Practice* 2012 25: 180 originally published online 10 October 2011
- 55) E. Kadusevicius, G. Kildonaviciute, B. Varanaviciene, *et al* . Low-molecular-weight heparins: Pharmacoeconomic decision modeling based on meta-analysis data. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 26:3 (2010), 272–279.
- 56) https://www.medify.com/treatments/compare/dalteparin-vs-enoxaparin#fda_incidence_symptom (dostopno september 2013)
- 57) M. T. Nurmohamed, R. Verhaeghe, S. Haas, *et al* . A comparative trial of a low molecular weight heparin (enoxaparin) versus standard heparin for the prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis in general surgery. *Am J Surg* 1995;169:567
- 58) V. V. Kakkar, A. T. Cohen, R. A. Edmonson, *et al* . Low molecular weight versus standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. *Lancet* 1993; 341:259-65.
- 59) <http://xpil.medicines.org.uk/viewpil.aspx?docid=11709> (dostopno september 2013)