

NEŽELENI UČINKI ZDRAVIL – VLOGA LEKARNIŠKEGA FARMACEVTA NA PRIMERU NOVEJŠIH PERORALNIH ANTIKOAGULACIJSKIH ZDRAVIL

ADVERSE DRUG REACTIONS – THE ROLE OF COMMUNITY PHARMACIST IN THE CASE OF NOVEL ORAL ANTICOAGULANT DRUGS

AVTOR / AUTHOR:

mag. Nina Pisk, mag. farm.¹

Helena Pavšar, mag. farm., spec.²

Alenka Helena Jagodic Vilfan, mag. farm.¹

Milan Balaban, mag. farm.³

¹ JZ Gorenjske lekarnе

² JZ Mariborske lekarnе

³ JZ Lekarna Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: pisknina@gmail.com

POVZETEK

Namen raziskave je bil pridobiti informacije o vlogi lekarniškega farmacevta pri informiranju bolnikov o neželenih učinkih zdravil (NUZ), tako na splošno pri vseh zdravilih kot pri novejših peroralnih antikoagulacijskih zdravilih (NOAK). Anonimno raziskavo smo izvedli v javnih lekarnah s pomočjo pisnega anketnega vprašalnika, podatke pa obdelali z metodo deskriptivne statistike. V raziskavo smo vključili 106 bolnikov (74,5 % starejših od 65 let), ki so jim predpisali NOAK: apiksaban (9,4 %), dabigatran (26,4 %) ali rivaroksaban (64,1 %). NOAK smo najpogosteje izdali pri atrijski fibrilaciji (55,8 %) in v 43,4 % na obnovljivi recept. V večji meri so bili bolniki seznanjeni z morebitnimi NUZ NOAK (69,5 %), med njimi največ o tveganjih, povezanih s krvavitvijo. Največ informacij o NUZ NOAK dobijo bolniki pri zdravnikih v bolnišnici (52,5 %). O morebitnih NUZ na splošno dobijo ti bolniki informacije v približno enakih deležih pri zdravniku v bolnišnici, osebнем zdravniku, farmacevtu v lekarni oziroma preberejo v priloženem navodilu za uporabo (PIL). Ti bolniki PIL-a pogosteje nikoli ne preberejo pri zdravilih z režimom izdaje brez recepta (15,8 %) v primerjavi z zdravili z režimom izdaje na recept (1,9 %). Anketirani se popolnoma (55,8 %) ali deloma (24,0 %) strinjajo, da bi jih farmacevt po dogovoru z njimi kontaktiral v prvem mesecu po izdaji novega zdravila ter se z njimi pogovoril o morebitnih NUZ in jim predlagal ukrepe glede nadaljevanja zdravljenja.

KLJUČNE BESEDE:

novejša peroralna antikoagulacijska zdravila, lekarniški farmacevt, informiranje bolnikov, neželeni učinki zdravil

AIM

The aim of the present study was to obtain information about the role of a community pharmacist in informing patients about adverse drug reactions (ADR) for drugs in general and particularly concerning novel oral anticoagulant drugs (NOAD). The survey was undertaken in the public community pharmacies using specific written questionnaire. The data were analysed using descriptive statistics. 106 patients with prescribed NOAD were included in the study (74.5% were older than 65): 9.4% were

taking apixaban, 26.4% dabigatran, and 64.1% rivaroxaban. NOAD were the most frequently dispensed for the treatment of atrial fibrillation (55.8%) and refill prescriptions were obtained in 43.4%. More than half of the patients (52.5%) were informed about ADR of NOAD by doctors in a hospital. The majority of the patients were informed about the potential ADR of NOAD (69.5%), mostly about the risk associated with bleeding. The information about ADR for other drugs were approximately equally delivered to the patients by hospital doctors, general practitioners, community pharmacists, or the patients read about them in the patient information leaflet (PIL). The patients did not read PIL for over the counter medications in 15.8%, which is more often than for prescription medications (1.9%). Patients totally agree (55.8%) or partly agree (24.0%) that community pharmacist should contact them in the first month after they received a new medication to talk about the potential ADR and to propose actions regarding the further treatment.

KEY WORDS:

novel oral anticoagulant drugs, community pharmacist, adverse drug reactions, informing the patients, adverse drug reactions

1 UVOD

V zadnjih letih so se po več kot pol stoletja peroralnega antikoagulacijskega zdravljenja bolnikov s kumarini uveljavila novejša peroralna antikoagulacijska zdravila NOAK (1). Na slovenskem trgu so registrirane tri učinkovine: apiksaban in rivaroksaban, ki zavirata koagulacijski faktor Xa in tako preprečita aktivacijo protrombina v trombin (2, 3), ter dabigatran, ki je direktni zaviralec trombina (4). Evropska agencija je dala pozitivno mnenje tudi za edoksaban, ki je direktni, selektivni, reverzibilni zaviralec koagulacijskega faktorja Xa (5). Antikoagulacijsko zdravljenje z NOAK je v različnih odmerkih odobreno za več indikacij, kar prikazuje preglednica 1 (1–8).

V velikih raziskavah in klinični praksi so se NOAK izkazala kot enako ali bolj učinkovita pri preprečevanju možganske kapi pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo (AF) in globoko vensko trombozo (VTE) v primerjavi z varfarinom (6, 8, 9). V primerjavi z varfarinom uporabljamo NOAK v stalnih odmerkih, te učinkovine imajo krajši razpolovni čas in širše terapevtsko okno, zato bolniki ne potrebujejo stalnih laboratorijskih kontrol krvi, imajo malo klinično pomembnih interakcij s hrano in drugimi zdravili, kar so prednosti v primerjavi z zdravljenjem z varfarinom (1, 6–11).



Preglednica 1: Indikacije za uporabo apiksabana, rivaroksabana in dabigatrana ter odmerjanja za posamezne indikacije.

Table 1: Indications for the use of apixaban, rivaroxaban, dabigatran, and the corresponding doses.

INDIKACIJE	apiksaban	rivaroksaban	dabigatran
Preprečevanje VTE pri kirurški zamenjavi kolka ali kolena	2 × 2,5 mg	1 × 10 mg	2 × 110 mg
Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno AF	2 × 5 mg	1 × 20 mg	2 × 150 mg
Zdravljenje GVT in PE	prvih 7 dni: 2 × 10 mg nato: 2 × 5 mg	21 dni: 2 × 15 mg nato: 1 × 20 mg	2 × 150 mg
Preprečevanje ponovne GVT in PE pri odraslih	2 × 2,5 mg		
Preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov po AKS (v kombinaciji z acetilsalicilno kislino in klopidogrelom ali tiklopidinom)	/	2 × 2,5 mg	/

Legenda: VTE: venska trombembolija; AF: atrijska fibrilacija; GVT: globoka venska tromboza; PE: pljučna embolija; AKS: akutni koronarni sindrom; /: nima indikacije v Evropski uniji

1.1 NEŽELENI UČINKI NOAK

1.1.1 Krvavitve

Najpogostejši NUZ NOAK so krvavitve, in sicer: epistaksa, hemoptiza ter krvavitve iz prebavil, urogenitalnega trakta, dlesni in v očesni veznici (2 - 4, 12, 14). Pogostost pojavljanja posameznih krvavitev se med NOAK razlikuje v odvisnosti od indikacije (2–4). Primer apiksabana kaže, da je pogostost pojavljanja krvavitev večja pri bolnikih z nevalvularno AF, ki zdravilo jemljejo za preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije, in pri bolnikih, ki zdravilo uporabljajo za zdravljenje in/ali preprečevanje GVT in PE, kot pri bolnikih, ki zdravilo jemljejo za preprečevanje VTE po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena (3). V raziskavah z dabigatranom in apiksabanom se je kakršna koli krvavitve (velika ali majhna) pojavila v povprečju pri 11 do 13 % bolnikov, ki so jemali NOAK za preprečevanje možganske kapi zaradi nevalvularne AF (dabigatran) in/oz. pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom (apiksaban) (13, 14).

Tveganje za krvavitve se lahko poveča tudi zaradi medsebojnega delovanja zdravil (2–4, 10, 11). Zaradi povečanega tveganja za krvavitve je kontraindicirano sočasno zdravljenje s katerim koli drugim antikoagulantom. Previdnost je potrebna, kadar bolniki sočasno jemljejo zdravila, ki vplivajo na hemostazo, npr. nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR), acetilsalicilno kislino, zaviralce agregacije trombocitov, tudi selektivne zaviralce ponovnega privzema serotonina (SSRI) ali selektivne zaviralce ponovnega privzema serotonina in noradrenalina. Kratkotrajna uporaba NSAR za analgezijo ne poveča tveganja za krvavitve, pri kronični uporabi pa se tveganje poveča. Induktorji P-glikoproteina lahko zmanjšajo serumsko koncentracijo dabigatrana. Inhibitorji P-glikoproteina lahko povečajo serumsko koncentracijo dabigatrana, zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi. Induktorji CYP 3A4 (karbamazepin, fenobarbital, primidon idr.) lahko zmanjšajo serumsko koncentracijo rivaroksabana in apiksabana, med tem ko jo zaviralci CYP3A4 (klaritromicin, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol idr.) lahko povečajo. Zaviralci P-glikoproteina (amiodaron, atorvastatin, azitromicin, ciklosporin, karvedilol, klaritromicin, itrakonazol, nikardipin, propranolol, ranolazin, tamoksifen, verapamil idr.) lahko povečajo serumsko koncentracijo rivaroksabana. Sočasna uporaba s progestini in estrogeni lahko učinek antikoagulantov izniči.

Pri zdravilih z režimom izdajanja brez recepta in drugih izdelkih moramo biti pozorni na izdelke, ki vsebujejo šentjanževko, saj lahko ta zmanjša serumske koncentracije NOAK, medtem ko lahko izdelki, ki vsebujejo česen, gin-

seng in ginko, njihov učinek povečajo. Antacidi lahko zmanjšajo serumsko koncentracijo dabigatrana (10).

1.1.2 Drugi neželeni učinki

Dabigatran je pogosteje kot varfarin povzročal dispepsijo pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi AF, in sicer se je, neodvisno od odmerka, ta pojavila pri okoli 11 % bolnikov (15), medtem ko so v klinični praksi zaznali manjši odstotek pojavnosti dispepsije (okoli 3 %), okoli 7 % bolnikom pa so zaradi tega zamenjali zdravilo (16). Rivaroksaban in apiksaban se pretežno presnavljata preko jeter, zato se lahko pojavijo nenormalni izvidi preiskave delovanja jeter (2, 3). Neželeni učinki rivaroksabana, ki jih navajajo pogosteje, so še zaprtje, povišana telesna temperatura, slabost in bruhanje (17, 18), pri dabigatranu pa glavobol in diareja (18, 19). Podatki o neželenih učinkih apiksabana so omejeni, klinične izkušnje kažejo, da se pojavljajo v podobnem obsegu kot pri rivaroksabanu, medtem ko naj bi bile velike krvavitve iz prebavil in dispepsija manj pogoste kot pri dabigatranu in rivaroksabanu (19).

Dabigatran eteksilat je predzdravilo, ki za absorpcijo potrebuje kislo okolje in je zato vgrajen v kapsule z dodano vinsko kislino. Zaradi kislega okolja se v primerjavi z varfarinom pogosteje pojavijo NUZ v gastrointestinalnem traktu (dispepsija, krvavitve). Bolnike je potrebno podučiti, da je potrebno kapsulo z dabigatranom pogoltniti celo, saj odpiranje kapsul lahko poveča biološko uporabnost in s tem tudi nevarnost krvavitve. Tveganje zanje lahko zmanjšamo z uporabo zaviralca protonske črpalke (4).

Prva analiza uporabe NOAK v klinični praksi v Sloveniji kaže na sprejemljivo varnost in učinkovitost (9). Vsa NOAK v Sloveniji izdajamo v javnih lekarnah na zdravniški recept, kar je predstavljajo izhodišče za ugotavljanje informiranosti bolnikov o NUZ NOAK.

2 NAMEN

Z raziskavo smo želeli pridobiti informacije o vlogi lekarniškega farmacevta pri informiranju bolnikov o NUZ, tako na splošno pri vseh zdravilih kot še posebej pri uporabi NOAK. Ugotovitve raziskave nam bodo omogočile vpogled v informiranost bolnikov ter možnosti izboljšanja kakovosti svetovanja lekarniškega farmacevta o NUZ.

3 MATERIALI IN METODE

3.1 ANKETNI VPRAŠALNIK

Anonimno raziskavo smo izvedli s pomočjo pisnega anketnega vprašalnika, ki smo ga pripravili sami. Razumljivost vprašalnika smo predhodno testirali na manjšem številu bolnikov. Na osnovi povratnih informacij smo dopolnili navodila za magistre farmacije za izvedbo raziskave z navodilom, naj pri odprtih vprašanih bolniku ne namigujejo odgovorov (na primer, da ga spomnijo na katerega od NUZ).

Vprašalnik je vključeval vprašanja zaprtega in polodprtega tipa. S pomočjo prvega dela vprašalnika smo pridobili podatke o vrsti NOAK in indikaciji, času trajanja terapije, načinu predpisa zdravila (neobnovljivi/obnovljivi recept) ter ostalih zdravilih z režimom izdajanja na recept (Rp) in brez recepta (BRp) ter drugih izdelkih, ki jih bolnik uporablja. Drugi del vprašalnika se je nanašal na NUZ NOAK in na NUZ na splošno. Vprašanja smo predstavili v poglavju rezultati. Stopnjo strinjanja z navedenimi trditvami so anketiranci ovrednotili s pomočjo petstopenjske Likertove lestvice (sploh se ne strinjam, deloma se strinjam, niti se strinjam niti se ne strinjam, deloma se strinjam, popolnoma se strinjam).

3.2 IZVEDBA RAZISKAVE

Raziskavo smo izvajali v naključno sodelujočih zunanjih lekarnah po Sloveniji ob izdaji zdravil z NOAK (Eliquis, Pradaxa, Xarelto). V raziskavo smo povabili bolnike, ki so sami dvignili zdravilo, so dopolnili 18 let ter so komunicirali v slovenskem jeziku. Prvi del vprašalnika je izpolnil farmacevt v sodelovanju z bolnikom ob izdaji zdravil, drugi del pa bolnik sam. Raziskava je trajala v času od 8. 4. do 21. 4. 2015 in v času od 8. 5. do 21. 5. 2015. Magistri farmacije so prejeli navodila za izvedbo raziskave. Izpolnjene anketne vprašalnice so iz lekarn poslali na sedež Slovenskega farmacevtskega društva.

3.3 METODE ANALIZE PODATKOV

Pridobljene podatke smo analizirali z metodami deskriptivne statistike s pomočjo programa SPSS verzija 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Vpliv spremenljivk smo ugotavljali s hi-kvadrat testom. Pri analizi smo upoštevali za statistično značilno vrednost $p < 0,05$.

4 REZULTATI

V raziskavo smo vključili 106 bolnikov, v približno enakih deležih po spolu (53,8 % moških). 74,5 % anketiranih je bilo starih več kot 65 let.

4.1 NOAK

V tem delu prikazujemo rezultate o vrsti NOAK (slika 1) in indikaciji, zaradi katere so NOAK po mnenju bolnika uvedli (slika 2). V nadaljevanju prikazujemo tudi podatke o času trajanje terapije z NOAK, načinu predpisa NOAK ter sočasni uporabi drugih zdravil Rp, BRp in drugih izdelkov, kar smo prav tako ugotavljali v prvem delu vprašalnika.

Podatki o zdravilu NOAK in indikaciji, na osnovi katere smo bolnika vključili v raziskavo

Farmacevt je izbral med navedenimi zdravili (Xarelto 20 mg, Xarelto 15 mg, Xarelto 10 mg, Pradaxa 150 mg, Pradaxa 110 mg, Eliquis 2,5 mg, Eliquis 5,0 mg) in ponujenimi indikacijami (kirurška zamenjava kolka ali kolena, globoka venska tromboza ali pljučna embolija, nevalvularna atrijska fibrilacija ter možnostim, da bolnik ne pozna indikacije oz. ne ve, zakaj so mu predpisali zdravilo NOAK, ali ne želi odgovoriti) ter na osnovi odgovora bolnika to označil na vprašalniku.

Čas trajanja terapije

Farmacevt je izbral eno od ponujenih možnosti.

Večji del bolnikov (77,9 %) je zdravilo uporabljalo več kot 2 meseca, od tega: 47,1 % od 2 meseca do 1 leta in 30,8 % 1 leto ali več. 10,6 % je zdravilo NOAK uporabljalo manj kot dva meseca, 11,5 % pa so jim ta zdravila izdali prvič.

Način predpisa NOAK zdravila

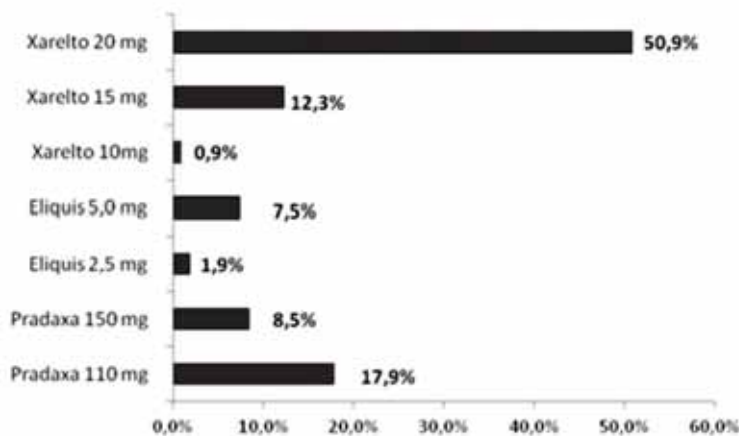
Farmacevt je izbral med možnostima »neobnovljivi recept« in »obnovljivi recept« ter pri tem označil število od predvidenih izdaj.

NOAK so v 43,4 % predpisali na obnovljivi recept.

Sočasna uporaba drugih zdravil z režimom izdaje na recept

Farmacevt je preko on-line dostopa v kartico zdravstvenega zavarovanja (KZZ) in po pogovoru z bolnikom označil, ali sočasno jemlje zdravila, in tudi navedel katera (z izjemo dermalnih oblik). Vključili smo obdobje zadnjih šestih mesecev. Če je bolnik sočasno uporabljal druga zdravila, je bilo potrebno navesti tudi njihova imena.





Slika 1: Deleži predpisanih NOAK:

Xarelto, Eliquis, Pradaxa

Figure 1: Shares of novel oral anticoagulant drugs prescribed to patients included in the survey



Slika 2: Odgovori bolnikov na vprašanje, na osnovi katere indikacije so jim zdravilo predpisali

Figure 2: Patients' answers to the question, what was the indication for the prescribed medicine

Bolniki so imeli zelo pogosto (87,7 %) sočasno predpisana tudi druga zdravila Rp. Pri petini teh bolnikov smo ocenili, da sočasna uporaba drugih zdravil Rp lahko dodatno v večji ali manjši meri poveča tveganje za krvavitve (NSAR, acetilsalicilna kislina, SSRi).

Sočasna uporaba drugih zdravil z režimom izdaje brez recepta in drugih izdelkov

Farmacevt je o tem vprašal bolnika in navedel tudi imena izdelkov oziroma navedel, da imen ne pozna.

Bolniki so pogosto (42,3 %) uporabljali tudi zdravila BRp ali druge izdelke, ki pa v večini primerov (95,3 %) niso imeli potenciala pomembnega neželenega medsebojnega delovanja z zdravili proti strjevanju krvi.

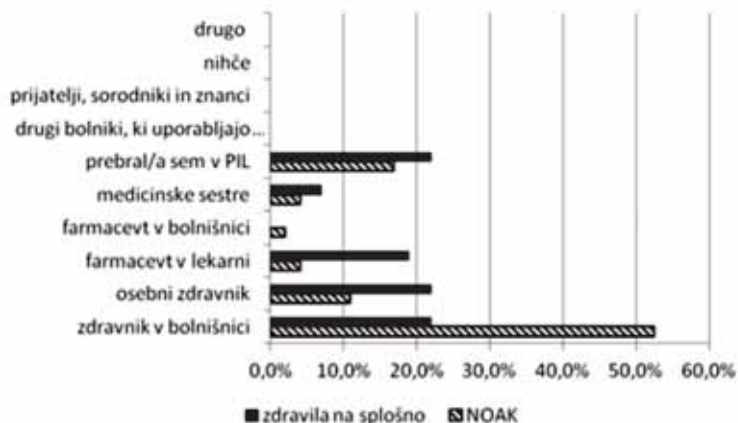
4.2 NEŽELENI UČINKI NOAK

V tem delu prikazujemo rezultate, pridobljene v drugem delu vprašalnika, ki so povezani z jemanjem zdravil proti

strjevanju krvi: vir informiranja o neželenih učinkih zdravil (NUZ) NOAK (slika 3), seznanjenost bolnikov z NUZ NOAK (slika 4), morebiten nastop NUZ NOAK ter NUZ NOAK kot razlog za sprejem v bolnišnico ali odločitev bolnika za spremembo režima odmerjanja.

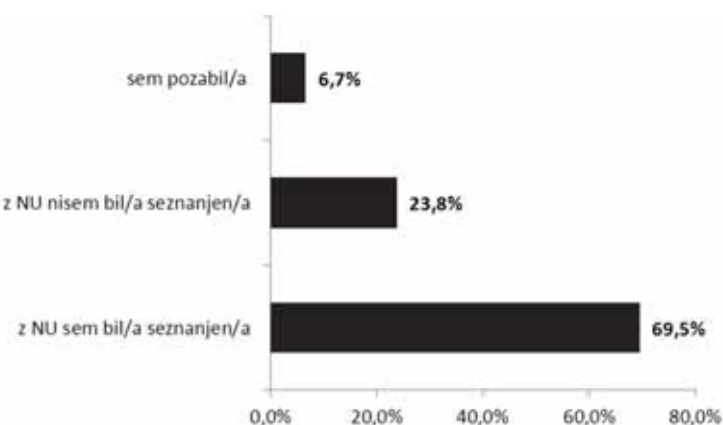
1. Kdo vas je do sedaj v največji meri seznanil z morebitnimi neželenimi učinki vaših zdravil proti strjevanju krvi?

Anketiranec je imel možnost izbirati med: zdravnik v bolnišnici, osebni zdravnik, farmacevt v lekarni, farmacevt v bolnišnici, medicinske sestre, prebral/a sem v priloženem navodilu za uporabo zdravila, drugi bolniki, ki uporabljajo podobno/a zdravilo/a, prijatelji, sorodniki in znanci, nihče ali navesti drugo možnost.



Slika 3: Odgovori anketirancev na vprašanje, kdo jih je v največji meri seznanil z NUZ NOAK in NUZ zdravil na splošno

Figure 3: Patients' answers to the question, who gave them the most information about adverse drug reactions of NOAD and medicine in general



Slika 4: Odgovori anketirancev na vprašanje, ali so bili seznanjeni z NUZ NOAK

Figure 4: Patients' answers to the question, if they have been warned about adverse drug reactions of NOAD

2. Na katere neželene učinke so vas opozorili, da morate biti pozorni pri jemanju vaših zdravil proti strjevanju krvi?

Anketiranec je imel možnost izbirati med tremi odgovori: seznanjen/a sem bil z naslednjimi morebitnimi neželenimi učinki (prosim navedite); z neželenimi učinki nisem bil/a seznanjen/a; sem pozabil/a navodila glede spremljanja neželenih učinkov teh zdravil.

3. Ste bili zaradi neželenih učinkov zdravil proti strjevanju krvi že kdaj sprejeti v bolnišnico?

Anketiranec je imel možnost izbrati med odgovoroma ne in da ter v primeru da navesti tudi vzrok.

2,9 % anketiranih so zaradi zdravil proti strjevanju že hospitalizirali.

4. Ali ste že opazili katerega od neželenih učinkov pri jemanju zdravil proti strjevanju krvi?

Anketiranec je imel možnost izbrati med odgovoroma ne in da ter v tem primeru navedel tudi katerega.

31 (30,7 %) anketiranih je že kdaj opazilo NUZ NOAK, med njimi 15 bolnikov (48,3 %) povezane s krvavitvijo, manj pogosto z izpuščaji na koži (6 bolnikov; 19,4 %) ter težavami v prebavilih (4 bolniki, 12,9 %).

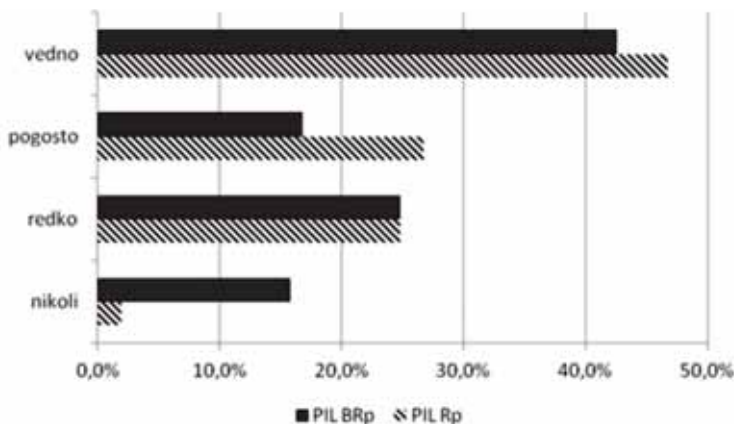
5. Ali ste kdaj zaradi slabega počutja po jemanju zdravil proti strjevanju krvi sami zmanjšali odmerke ali sami prekinili z jemanjem zdravil, ne da bi to povedali svojemu zdravniku?

Anketiranec je imel možnost izbrati med odgovoroma ne in da.

Le en bolnik se je že odločil za zmanjšanje odmerka ali prekinitev jemanja NOAK zaradi slabega počutja.

4.3 NEŽELENI UČINKI ZDRAVIL NA SPLOŠNO

Tu prikazujemo rezultate, pridobljene v drugem delu vprašalnika, ki so povezani s seznanjenostjo bolnikov o NUZ zdravil na splošno: vir informiranja o NUZ (slika 3 v poglavju 4.2), PIL kot vir informacij o NUZ zdravil Rp in BRp (slika



Slika 5: Odgovori bolnikov na vprašanje, kako pogosto preberejo PIL pri zdravilih z režimom izdaje Rp in BRp

Figure 5: Patients' answers to the question, how often they read PIL of the prescription only medicine and over the counter medicine

5), vloga farmacevta pri odpravi NUZ in poročanju bolnikov o NUZ. Preglednica 2 prikazuje mnenje glede razumljivost opisa NUZ v PIL in vlogi farmacevta pri informiranju bolnikov o NUZ po predpisu novega zdravila.

1. Kdo vas je do sedaj v največji meri seznanil z morebitnimi neželenimi učinki vaših zdravil?

Anketiraneec je imel možnost izbirati med enakimi odgovori kot pri NOAK.

Odgovori so prikazani na sliki 3.

2. Kako pogosto v priloženem navodilu za uporabo zdravila preberete poglavje o neželenih učinkih pri zdravilih, ki vam jih predpiše zdravnik in jih izdamo v lekarni na recept?

3. Kako pogosto v priloženem navodilu za uporabo zdravila preberete poglavje o neželenih učinkih pri zdravilih, ki so dosegljiva brez recepta?

Anketiraneec je imel pri obeh vprašanjih možnost izbrati med: nikoli, redko, pogosto in vedno.

4. Ali ste kdaj že prekinili z uporabo zdravil/a zaradi nastopa neželenega učinka vaših zdravil, ki vam jih je predpisal zdravnik in smo jih izdali v lekarni na recept?

Anketiraneec je imel možnosti izbrati med: da, ne, se ne spomnim. Če je označil da, je navedel, pri katerih zdravilih in kakšne težave so nastopile.

22,1 % anketiranih je že kdaj prekinilo z uporabo zdravil Rp zaradi nastopa neželenih učinkov.

5. Ali so vam v lekarni kdaj svetovali, kako odpraviti neželene učinke zdravil?

Anketiraneec je imel možnosti izbrati med: da, ne, se ne spomnim. Če je označil da, je navedel, ali so ti nasveti pomagali in pri tem izbral med možnostmi da, ne, se ne spomnim.

31,1 % anketiraneecem smo v lekarni že svetovali, kako odpraviti neželene učinke zdravil, pri čemer so ti nasveti pomagali v 84,3 %.

6. Ali veste, da lahko tudi bolniki sami poročate o neželenih učinkih zdravil, ki jih opazite v času zdravljenja z zdravili?

Anketiraneec je imel možnosti izbrati med: da, ne, ter vem, a nisem še nikoli poročal. Če je označil z da, je navedel tudi na kakšen način.

45,3 % anketiranih ne ve, da lahko tudi sami poročajo o NUZ; 32,1 % ji je označilo, da vedo, in 22,6 % da vedo, a še niso poročali. Večina jih poroča zdravniku.

7. Spodaj so navedene trditve o neželenih učinkih zdravil.

- Neželeni učinki zdravil so v priloženem navodilu za uporabo zdravila predstavljeni na bolniku razumljiv način.
- Neželeni učinki zdravil v priloženem navodilu za uporabo zdravila bolnika odvrnejo od uporabe zdravila.
- Farmacevt iz lekarne bi vas v dogovoru z vami po predpisu novega zdravila v prvem mesecu po dvigu zdravila v lekarni kontaktiral glede poteka zdravljenja in se z vami pogovoril tudi o morebitnih neželenih učinkih zdravil in vam predlagal ukrepe glede nadaljevanja zdravljenja. Za to možnost bi se odločil.

Anketiraneec je opredelil strinjanje z izbiro stopnje: sploh se NE strinjam, deloma se NE strinjam, niti SE strinjam niti se NE strinjam, deloma SE strinjam, popolnoma SE strinjam

Preglednica 2: Odgovori na navedena vprašanja glede NUZ
Table 2: Answers to the questions about adverse drug effects

Trditvev	Sploh se NE strinjam	Deloma se NE strinjam	Niti SE strinjam niti se NE strinjam	Deloma SE strinjam	Popolnoma SE strinjam	N
NUZ so v PIL-u predstavljeni na bolniku razumljiv način*	6,7 %	8,7 %	4,8 %	34,6 %	45,2 %	104
NUZ v PIL-u bolnika odvrnejo od uporabe zdravil**	36,5 %	13,5 %	8,7 %	34,6 %	6,7 %	104
Farmacevt bi vas v dogovoru z vami kontaktiral v prvem mesecu po predpisu novega zdravila ***	5,8 %	3,8 %	10,6 %	24,0 %	55,8 %	104

Celoten zapis trditvev iz vprašalnika:

* Neželeni učinki zdravil so v priloženem navodilu za uporabo zdravila predstavljeni na bolniku razumljiv način.

** Neželeni učinki zdravil v priloženem navodilu za uporabo zdravila bolnika odvrnejo od uporabe zdravila.

*** Farmacevt iz lekarnice bi vas v dogovoru z vami po predpisu novega zdravila v prvem mesecu po dvigu zdravila v lekarni kontaktiral glede poteka zdravljenja in se z vami pogovoril tudi o morebitnih neželenih učinkih zdravil in vam predlagal ukrepe glede nadaljevanja zdravljenja.

5 RAZPRAVA

Za NOAK smo se odločili, ker gre za relativno nova zdravila, za katera še pridobivamo dodatne klinične izkušnje o varnosti in učinkovitosti. Ker bo v prihodnosti vedno več bolnikov prejemalo NOAK, je zelo pomembno tudi ustrezno svetovanje farmacevta ob izdaji teh zdravil v lekarni.

Farmacevt je indikacijo za posamezno zdravilo na vprašalniku označil glede na bolnikov opis, zakaj so mu zdravilo predpisali. NOAK najpogosteje uporabljamo pri bolnikih z nevalvularno AF z namenom preprečevanja možganske kapi in nastajanja krvnih strdkov v drugih krvnih žilah, kar potrjujejo tudi podatki naše raziskave. Pojavnost nevalvularne AF zaradi staranja prebivalstva, vse večjega števila bolnikov s srčno-žilnimi boleznimi, ki so v veliki (ali določeni) meri posledica neprimerne življenjskega sloga, skokovito narašča (1, 19). Druga pogosta indikacija je bilo zdravljenje krvnih strdkov pri GVT in v krvnih žilah pljuč pri pljučni emboliji ali za preprečevanje ponovnega nastanka krvnih strdkov v krvnih žilah nog in/ali pljučih. Manjšemu deležu v raziskavo vključenih bolnikov so NOAK uvedli za preprečevanje nastajanja krvnih strdkov v venah po kirurški zamenjavi kolka ali kolena. Zanimivo je, da kar nekaj anketirancev (5,8 %) ni vedelo, zakaj so jim predpisali NOAK. Najpogosteje (50,9 %) smo v raziskavo vključili bolnike ob izdaji rivaroksabana 20 mg (zdravilo Xarelto 20 mg).

Zadostna edukacija bolnika in svojcev je zelo pomembna za varnost in učinkovitost zdravljenja (9). Ugotovili smo, da dobijo bolniki največ informacij o NUZ NOAK pri zdravnikih v bolnišnici (52,5 %), kjer jim običajno tudi uvedejo ta zdravila. V večji meri so bili bolniki seznanjeni z morebitnimi NUZ (69,5 %), med njimi največ o tveganjih, povezanih s krvavitvijo. Avtorji raziskave o prvih kliničnih izkušnjah z NOAK v Sloveniji navajajo, da za bolnike in svojce, če so prisotni, pripravijo ustno edukacijo v obliki predavanja. Seznanijo jih z delovanjem in lastnostmi NOAK, pomenom rednega jemanja ter z ukrepi ob krvavitvah in pred predvidenimi posegi. Vsi prejmejo tudi pisno navodilo v obliki knjižice. Tolikšen poudarek namenijo edukaciji zato, ker se je že pri bolnikih, ki so jemali kumarine, izkazalo, da je ustrezna edukacija pomembna za varnost in učinkovitost zdravljenja (9). Kljub temu, da bolnike v večini primerov z NUZ seznanijo že v antikoagulantni ambulanti, je pomembno, da jih na najpogostejše NUZ opozori tudi farmacevt ob izdaji zdravil. Bolnika je potrebno opozoriti predvsem na možnost pojava krvavitev, ki so najpogostejši, velike krvavitve pa tudi najresnejši zaplet zdravljenja. Bolnik mora biti seznanjen z najznačilnejšimi znaki velikih krvavitev, ki so: krvav in temnorjav urin, krvavo ali črno blato, bruhanje ali izkašljevanje krvave ali rjave vsebine, hud glavobol, ohromelost udov ali motnje zavesti, huda krvavitev iz rodil. Ob pojavu teh znakov mora bolnik nemudoma obiskati osebnega ali dežurnega zdravnika. Ob pojavu krvavitev v očesno veznico, krvavitev iz nosu, dlesni, podkožnih krvavitev, krvavitev iz ran ali močnejših menstrualnih krvavitev naj se



bolnik odpravi na kontrolni pregled k osebnemu zdravniku ali v antikoagulantno ambulanto (21). Bolnik mora poiskati nujno medicinsko pomoč tudi v primeru poškodbe, zlasti če si poškoduje tudi glavo, zaradi povečanega tveganja znotrajlobanjskih krvavitev (22).

Najpogostejši zaplet zdravljenja z NOAK so krvavitve, ki jih je opazilo 15 v raziskavo vključenih bolnikov (14,1 %). Anketirani so med opaženimi NUZ navajali tudi težave v prebavilih (4 bolniki, 3,8 %), ki so kot pogosti NUZ navedeni v povzetku temeljnih značilnosti zdravila vseh treh NOAK, in izpuščaje na koži (6 bolnikov, 5,7 %), ki jih kot pogoste navaja le povzetek temeljnih značilnosti zdravila Xarelta. Ugotovitev lahko povežemo z velikim številom vključenih zdravil z rivaroksabanom (kar 64 %) in najpogostejšo indikacijo AF, ki zahteva dolgotrajno jemanje NOAK. Najbolj nevaren zaplet zdravljenja z NOAK so velike krvavitve, ki zahtevajo obravnavo v bolnišnici in se pojavljajo pri 3,6 % bolnikov, zdravljenih z rivaroksabanom, in 3,3 % bolnikov, zdravljenih z dabigatranom (17). Med bolniki, vključenimi v raziskavo, so le trije (2,9 %) navedli, da so bili zaradi NUZ zdravil proti strjevanju že hospitalizirani. En bolnik je kot vzrok navajal krvavitev, drugi pljučno embolijo in GVT, tretji pa ni vedel, kaj je bil vzrok hospitalizacije.

Pomembno je, da bolniki jemljejo NOAK natančno po predpisanih navodilih, ne jemljejo dodatnih odmerkov zdravila in so vedno pozorni, da jim zdravila ne zmanjka. Študije z NOAK namreč kažejo, da moramo glavno skrb pri svetovanju ob izdaji teh zdravil posvečati rednemu jemanju zdravil. Študija RE-NOVATE, ki primerja končni izid (pojav GVT, pljučne embolije in smrt zaradi vseh vzrokov) in varnost (pojav velike krvavitve) zdravljenja po menjavi kolka med dabigatranom in enoksaparinom kaže, da se trombembolični dogodki pojavljajo v približno 6 %, krvavitve pa pri približno 2 % preiskovancev. Podobno tudi izsledki drugih raziskav z rivaroksabanom (RECORD 1; trombembolični dogodki v 1 %; krvavitve v 0,3 %) in apiksabanom (ADVANCE-I; trombembolični dogodki v 9 %; krvavitve v 5 %) kažejo, da je pogostost pojavljanja krvavitev manjša kot pojav zapletov zaradi neuspešnega zdravljenja. NOAK imajo tudi krajši razpolovni čas kot varfarin, zato je pomembno, da bolniki vedo, v kakšnem časovnem razmiku od običajnega je zdravilo še smiselno vzeti, kdaj pa odmerek izpustiti (v primeru jemanja dvakrat dnevno je to v šestih urah od pozabljenega odmerka, v primeru enkrat dnevne jemanja pa v dvanajstih urah). Naloga lekarniškega farmacevta je, zlasti ob izdaji na ORp, preveriti, ali bolnik zdravila jemlje redno, in ga se-

znati s posledicami v primeru nerednega jemanja (23, 24). Tudi avtorji raziskave o prvih kliničnih izkušnjah v Sloveniji so izrazili skrb, da so v opazovanem obdobju zabeležili kar 6 trombemboličnih dogodkov ob krajših prekinitvah zdravljenja z NOAK zaradi zapletov in posegov. To kaže na možnost povratnega učinka s hiperkoagulabilnostjo. Ob prekinitvi antikoagulacijskega zdravljenja lahko namreč pride do prehodnega povečanja koncentracije kazalcev koagulacije in generacije trombina, kar povezujejo s povečanim tveganjem za trombembolijo (9). Le en bolnik, vključen v našo raziskavo, je poročal, da je sam zmanjšal ali ukinitil NOAK zaradi slabega počutja.

Raziskava je pokazala, da so bili skoraj v polovici (43,4 %) primerov NOAK izdani na ORp, kar še poveča pomembnost vloge lekarniškega farmacevta glede prepoznave nastopa neželenih učinkov teh zdravil. Ta je pomembna tudi zaradi preverjanja sočasne uporabe zdravil, saj smo ugotovili, da bolniki, ki prejemajo NOAK, zelo pogosto (87,7 %) sočasno jemljejo tudi druga zdravila Rp. Pri petini teh bolnikov smo ocenili, da sočasna uporaba drugih zdravil lahko dodatno v večji ali manjši meri poveča tveganje za krvavitve; to so NSAR, acetilsalicilna kislina in SSRI. Za natančnejšo oceno tveganja za krvavitve bi potrebovali tudi podatke, ali gre za kratkotrajno ali dolgotrajno uporabo NSAR, kar predstavlja pomanjkljivost pri raziskavi. Ugotovili smo, da bolniki pogosto (42,3 %) uporabljajo tudi zdravila BRp ali druge izdelke, ki pa v večini primerov (95,3 %) niso imeli potenciala pomembnega neželenega medsebojnega delovanja z zdravili proti strjevanju krvi. Bolnika je potrebno opozoriti tudi na sočasno uporabo zdravil BRp, ki lahko podaljšajo čas krvavitve, kot so na primer izdelki z acetilsalicilno kislino, NSAR, ginkom in česnom (21). Rezultati raziskave o navadah slovenskih starostnikov (25) kažejo, da starostniki pri svojih zdravilih relativno dobro poznajo namen uporabe, odmerek zdravila, način uporabe ter čas zdravljenja. Manj poznajo neželene učinke in medsebojna delovanja, o čemer pa si želijo več svetovanja v lekarni.

Lekarniški farmacevti smo bili v večji meri prepoznani kot vir informacij o NUZ na splošno. Razveseljivo je, da so podani nasveti v lekarni v veliki meri pomagali pri odpravi NUZ.

Raziskava kaže, da se večina bolnikov strinja (preglednica 2), da bi jih farmacevt v dogovoru z njimi po predpisu novega zdravila v prvem mesecu po dvigu zdravila v lekarni kontaktiral glede poteka zdravljenja in se z njimi pogovoril

tudi o morebitnih neželenih učinkih zdravil in jim predlagal ukrepe glede nadaljevanja zdravljenja. S tem se sploh ne strinja le manjši delež anketiranih. Ker smo v raziskavo vključili le bolnike, ki smo jim izdali tudi NOAK, bi bilo smiselno ugotoviti, kakšno je mnenje bolnikov na splošno in ali to predstavlja možnost razvoja novih kognitivnih lekarniških storitev.

Navodila za uporabo zdravila (PIL) pogosteje (15,8 %) nikoli ne preberejo pri zdravilih BRp kot pri zdravilih Rp (1,9 %). Bolniki se deloma (34,6 %) ali popolnoma (45,2 %) strinjajo, da so NUZ v PIL predstavljeni na bolniku razumljiv način; le redki (6,7 %) se s tem sploh ne strinjajo. Anketirani se v enaki meri sploh ne strinjajo (36,5 %) ali se deloma strinjajo (34,6 %), da navedeni NUZ v PIL odvrnejo bolnika od uporabe zdravil; le redki (6,7 %) se s tem popolnoma strinjajo.

Poročanje o NUZ pomembno prispeva k varnejši uporabi zdravil, zlasti novejših, saj nekatere NUZ odkrijemo šele pri uporabi v klinični praksi na večjem številu bolnikov, ob sočasni uporabi drugih zdravil ali pri specifičnih stanjih. Protokol raziskave ni zahteval poročanja o opaženih neželenih učinkih glede na zakonodajo o farmakovigilanci. Pomemben vir podatkov, tako za spremljanje že znanih kot tudi odkrivanje morebitnih novih varnostnih tveganj, so bolniki. Raziskava kaže, da skoraj polovica (45,3 %) anketiranih ne ve, da lahko tudi sami poročajo o NUZ. Tudi tisti, ki vedo, da lahko poročajo, najverjetneje poročajo zdravstvenim delavcem in ne na Nacionalni center. Ker večinoma poročajo zdravnikom, bo potrebno aktivno osveščanje bolnikov, da lahko o NUZ poročajo tudi pri lekarniškem farmacevtu. V letu 2014 je Nacionalni center za farmakovigilanco prejel 1181 poročil o domnevnih neželenih učinkih zdravil. Največ poročil so posredovali zdravniki 925 (78,3 %), bolniki 94 (7,9 %), farmacevti pa le 69 (5,8 %) (27).

Evropska unija je jeseni 2013 uvedla nov postopek označevanja zdravil, ki jih regulatorni organi posebej pozorno spremljajo. Ta zdravila imajo v navodilu za uporabo in v informacijah za zdravstvene delavce črn navzdol obrnjen trikotnik z opisom pomena trikotnika: Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Namen je spodbujanje k poročanju NUZ, ker je zdravilo novo na trgu ali ker je podatkov o njegovi uporabi malo. Zdravila dodatno spremljajo 5 let ali dokler ga odbor pri evropski agenciji za zdravila ne odstrani s seznama (26). Trenutno izvajajo dodatno spremljanje varnosti za zdravila, ki vsebujejo apiksaban in rivaroksaban (2, 3), ne pa tudi za zdravila, ki vsebujejo dabigatran (4).

Zaradi premajhnega vzorca izvedba testov, s katerimi bi pokazali potencialni vpliv spremenljivk: vrsta NOAK, čas terapije, indikacija, način predpisa NOAK, vir informacij, sočasna uporaba drugih zdravil na informiranje bolnikov o NUZ zdravil na splošno in o NOAK, ni bila mogoča. Eden od razlogov je dejstvo, da NOAK pogosteje predpisujejo starejšim, ki zdravil ne dvigujejo sami in zato teh dvigov zdravil po protokolu raziskave nismo vključili v raziskavo.

6 SKLEP

Večji poudarek pri svetovanju farmacevta ob izdaji NOAK bo potrebno nameniti informiranju o morebitnih NUZ NOAK, tudi tistih, ki lahko izvirajo iz sočasne uporabe drugih zdravil, ter preverjanju nastopa le-teh ob izdaji zdravil na obnovljivi recept. Razvoj protokola za svetovanje v lekarni pri izdaji NOAK, s pomočjo katerega bi izboljšali kakovost svetovanja pri izdaji tovrstnih zdravil, bi predstavljal doprinos k strokovnemu delu v lekarni. Spodbujati je potrebno tudi poročanje o NUZ, zlasti pri novejših zdravilih, saj bodo tako hitreje na voljo nove informacije o njihovi varnosti. Večina anketiranih se strinja, da bi jih farmacevt v dogovoru z njimi po predpisu novega zdravila v prvem mesecu po dvigu zdravila v lekarni kontaktiral glede poteka zdravljenja, se z njimi pogovoril tudi o morebitnih neželenih učinkih zdravil in jim predlagal ukrepe glede nadaljevanja zdravljenja. To bi lahko uvedli kot novo lekarniško storitev, zlasti pri novejših zdravilih, kot so na primer NOAK.

7 ZAHVALA

Sekcija farmacevtov javnih lekarn pri Slovenskem farmacevtskem društvu in avtorji raziskave se najlepše zahvaljujemo vsem sodelujočim v raziskavi, še zlasti pa farmacevtom iz JZ: Zasavske lekarne, Celjske lekarne, Koroska lekarna, Lekarna Ljubljana, Gorenjske lekarne, Lekarna Brežice, Mestne lekarne, Lekarne Maribor, Pomurske lekarne, Dolenjske lekarne, Lekarne Ptuj, Lekarna Velenje, Lekarna Kočevje, Lekarna Sevnica in Lekarne Ig.



8 LITERATURA

- Mavri A. Priročnik za uporabo novih antikoagulacijskih zdravil v klinični praksi. Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za antikoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje tromboemboličnih bolezni pri Združenju za žilne bolezni, 2012.
- EMA. Xarelto. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. <http://ema.europa.eu>. Dostop: 01-07-2015.
- EMA. Eliquis. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. <http://ema.europa.eu>. Dostop: 01-07-2015.
- EMA. Pradaxa. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. <http://ema.europa.eu>. Dostop: 01-07-2015.
- EMA. Lixiana. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. <http://ema.europa.eu>. Dostop: 01-08-2015.
- Petre M. Klinično pomembne razlike med antikoagulacijskimi zdravili. *Farm Vestn* 2014; 65: 85–202.
- Frol S. Novejša antikoagulantna zdravila in znotraj možganske krvavitve. *Farm Vestn* 2015; 66: 1–124.
- Štalc M. Zdravljenje z novimi antikoagulacijskimi zdravili. *Farm Vestn* 2014; 65: 85–202.
- Mavri A. Dabigatran in rivaroksaban v zdravljenju bolnikov z atrijsko fibrilacijo in vensko tromboembolijo: naše prve klinične izkušnje. *Zdrav Vestn* 2014; 83: 849–856.
- Jagodic Vilfan A. Interakcije novih peroralnih antikoagulacijskih zdravil s hrano in z drugimi zdravili. *Farm Vestn* 2014; 65: 85–202.
- Lexicomp on line. <https://online.lexi.com>. Dostop: junij–julij 2015.
- Brvar M. Prepoznavanje neželenih učinkov zdravljenja z antikoagulacijskimi zdravili in ukrepanje. *Farm Vestn* 2014; 65: 85–202.
- Álvarez-Otero J, de la Fuente Aguado J, Arias-Castaño JC et al. Dabigatran: Experience in standard clinical practice. *Rev Clin Esp* 2015; pii: S0014-2565(15)00175-7.
- Khan R, Lopes RD, Neely ML et al. Characterising and predicting bleeding in high-risk patients with an acute coronary syndrome. *Heart* 2015; 01(18): 1475–1484.
- Connolly S, Ezekowitz MD et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12): 1139–1151.
- Labaf A, Carlwe M, Svensson PJ. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants in clinical practice: a report from three centres in Sweden. *Thrombosis Journal* 2014; 12: 29.
- Duggan ST. Rivaroxaban: a review of its use for the prophylaxis of venous thromboembolism after total hip or knee replacement surgery. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012; 12(1): 57–72.
- Bhandal S, Pattinson J. How to support patients taking new oral anticoagulant medicines. *Clinical Pharmacist* 2013.
- Stangier J, Rathgen K et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64(3): 292–303.
- Sumeet S. Chugh. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014; 129: 837–847.
- www.trombo.net. Dostop: 02-07-2015.
- EMA. European Medicines Agency updates patient and prescriber information for Pradaxa. EMA/337406/2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/05/WC500127771.pdf. Dostop: 25-06-2015.
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15: 625–651.
- Ufer M. Comparative efficacy and safety of the novel oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban and apixaban in preclinical and clinical development. *Thromb Haemost* 2010; 103: 572–585.
- Pisk N. Navade slovenskih starostnikov pri uporabi zdravil. *Farm Vestn* 2010; 61: 213–219.
- JAZMP - Sporočilo za javnost (1382-13/2013; 26.4.2013). EMA objavila seznam zdravil, za katera se zahteva dodatno spremljanje varnosti. <http://www.jazmp.si>. Dostop: 10-07-2015.
- Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravil za uporabo v humani medicini v letu 2013. http://www.jazmp.si/fileadmin/datoteke/dokumenti/SRZH/Sporocila_za_javnost/Porocanje_o_nezelenih_ucinkih_zdravil_v_letu_2014.pdf. Dostop: 05-08-2015.