Identyfikacja obszaru usług świadczonych przez farmaceutę klinicznego w opiece nad pacjentem pediatrycznym

Maciej Nowak¹, Artur Owczarek¹, Bożena Karolewicz¹, Anna Wiela-Hojeńska²

¹ Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

² Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Adres do korespondencji: Maciej Nowak, Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211A, 50-556 Wrocław, e-mail: maciej.nowak@umed.wroc.pl

Identification of the area of service provided by clinical pharmacist in the pediatric patient care • The interdisciplinary cooperation between medical professions in patient care was indicated as necessary in the joint document of the The International Pharmaceutical Federation and the World Medical Assembly "The relationship between physicians and pharmacists in medical therapy". The available literature emphasizes the role of the clinical pharmacist in clinical departments, such as pediatric cardiac intensive care units, or pediatric nephrology and pediatric oncology units. This work summarizes the literature related to the most important opportunities and benefits of clinical involvement of a pharmacist in the care of a pediatric patient. The law regulations in Poland to the area of pharmacists' activity discussed in the article require supplementing and specifying the most important legal acts related to pharmaceutical law and healthcare legal services. The changes should lead to the clarification of new obligations and support shaping the new professional status of clinical pharmacists employed in hospitals to provide care in the group of pediatric patients.

Keywords: clinical pharmacists, pediatric pharmacist, pediatric pharmaceutical service, pharmaceutical care, pharmaceutical law.

© Farm Pol, 2019, 75 (8): 464–472

Wstęp

W ostatnich trzech dekadach odnotowano istotny spadek umieralności w populacji pediatrycznej na świecie, przy jednoczesnym wzroście zachorowalności na schorzenia przewlekłe, takie jak: choroby nowotworowe, astma, padaczka, cukrzyca, czy otyłość określana epidemią XXI wieku. Zgodnie z danymi GUS za rok 2017,

dzieci i młodzież poniżej 18 roku życia stanowiły 17,6% osób hospitalizowanych w szpitalach w Polsce. Należy podkreślić, iż nie jest to grupa homogeniczna. Opieka nad pacjentem pediatrycznym obejmuje wcześniaki (22–37 tydzień ciąży), noworodki (0–28 dni po urodzeniu), niemowlęta i małe dzieci (powyżej 1 do 24 miesiąca życia), dzieci przedszkolne (2–5 rok życia) i szkolne (6–11 rok życia) oraz młodzież (12–16 lub 18 rok życia). Z określonym wiekiem związane są inaczej przebiegające procesy biologiczne. Dodatkowo u wcześniaków ważących kilkaset gramów obserwuje się nierzadko znaczną niewydolność wielonarządową. Otyłość łączy się z ryzykiem rozwoju różnych chorób m.in. miażdżycy naczyń, nadciśnienia, zawału serca. Uważa się, że nadmiarowi tkanki tłuszczowej towarzyszy przewlekły stan zapalny, charakteryzujący się zwiększoną produkcją cytokin zapalnych i czynników ostrej fazy. Wszystkie wymienione wyżej czynniki mogą wpływać na losy leków w organizmie, ich skuteczność i bezpieczeństwo. Zrozumienie przyczyn odmienności działania leków u dzieci, konieczności indywidualnego ustalania schematów dawkowania, zmiany drogi podania lub zastosowania postaci leków odpowiednich dla danej grupy wiekowej, a także prowadzenie edukacji zarówno małych pacjentów, oraz ich opiekunów, są elementarnymi aspektami opieki nad pacjentem pediatrycznym. Pediatryczna farmacja kliniczna od lat siedemdziesiątych rozwija się w wielu krajach, mając udokumentowany wpływ na optymalizację farmakoterapii, jakość życia i efektywność ekonomiczną. W dostępnym piśmiennictwie podkreśla się rolę farmaceuty klinicznego w poszczególnych

oddziałach szpitalnych, takich jak: intensywna opieka kardiologiczna, nefrologia pediatria czy jednostki onkologiczne [1].

W polskim systemie ochrony zdrowia rzadko obserwowana praktyka farmaceuty klinicznego stoi obecnie przed przełomowym wydarzeniem, jakim będzie uchwalenie i wdrożenie Ustawy o zawodzie farmaceuty, sankcjonującej prawnie obecność farmaceuty na oddziale szpitalnym i regulującej zasady współpracy z lekarzami i pozostałymi pracownikami fachowymi ochrony zdrowia. Projektowana Ustawa doprecyzowuje i tworzy podstawy dostępu farmaceuty do dokumentacji medycznej pacjenta oraz rozstrzyga o przynależności usług opieki farmaceutycznej i farmacji klinicznej do katalogu świadczeń opieki zdrowotnej, o których mowa w art. 5 pkt 40 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r. poz. 1510, z późn. zm.). Pozytywne doświadczenia dyrektorów i personelu polskich szpitali wynikające z zatrudnienia farmaceutów klinicznych w swoich placówkach napawają nadzieją na wzrost zapotrzebowania na tego typu usługi farmaceutyczne. W ramach niniejszej pracy dokonano analizy piśmiennictwa odnoszącego się do najważniejszych możliwości i korzyści jakie niesie ze sobą zaangażowanie farmaceuty klinicznego w opiekę nad pacjentem pediatrycznym. Ponadto przedstawiono podstawowe wytyczne, które powinny zostać zaimplementowane w polskich warunkach celem prowadzenia bezpiecznej i skutecznej opieki farmaceutycznej u dzieci.

Charakterystyka odmienności farmakokinetyki leków w populacji pediatrycznej

Większość badań klinicznych dotyczących nowych substancji leczniczych prowadzona jest przy udziale dorosłych. Skutkuje to często brakiem pełnych i obiektywnych danych na temat farmakokinetyki i farmakodynamiki badanych cząsteczek oraz ich efektywności i bezpieczeństwa w populacji pediatrycznej. Wiele leków stosowanych obecnie u dzieci nie posiada w charakterystykach produktów leczniczych odpowiednich wskazań przez co są one podawane *off-label* – na podstawie danych z piśmiennictwa i aktualnej wiedzy medycznej. Traktowanie dzieci jako „małych dorosłych” i preskrypcja dawki leku na podstawie kalkulacji wynikającej wyłącznie z masy ciała może prowadzić do braku skuteczności leczenia lub grozić nieprzewidywanymi efektami toksycznymi. Na wszystkich etapach LADME obserwuje się odmienności. Dodatkowo czynniki takie jak: płeć, rasa, choroby genetyczne, dieta,

wcześniej przebyte choroby i ich farmakoterapia zwiększają zróżnicowanie reakcji organizmu na zastosowane leczenie. Znaczne różnice w porównaniu z dorosłymi obserwuje się już na etapie wchłaniania leków. Zwiększone pH soku żołądkowego u noworodków może prowadzić np. do wzrostu biodostępności np. penicyliny G lub przeciwnie do zmniejszenia wchłaniania substancji o charakterze słabych kwasów np. fenobarbitalu, warfaryny, teofiliny czy ibuprofenu. Również spowolnione opróżnianie żołądka i zmniejszony pasaż jelitowy noworodków i niemowląt może skutkować wzrostem biodostępności niektórych leków, jednakże nie musi to być regułą, co wykazano np. dla amoksycyliny i ryfampicyny, których absorpcja u noworodków była zmniejszona. Nie w pełni wykształcona i jakościowo odmienna w stosunku do dorosłych flora bakteryjna wpływa na zwiększenie biodostępności np. glikozydów nasercowych. Duże uwodnienie skóry, cieńsza i niedojrzała warstwa rogowa oraz większy stosunek powierzchni ciała do jego masy odpowiadają także za wzrost dostępności leków podawanych miejscowo. Większa zawartość wody w organizmie dzieci, szczególnie w przestrzeni zewnątrzkomórkowej wywiera istotny wpływ na procesy dystrybucji, co implikuje konieczność zwiększenia dawek leków hydrofilowych takich jak np. antybiotyki aminoglikozydowe w celu osiągnięcia stężenia terapeutycznego. Mniejsze stężenie białek osocza – albumin i kwaśnej α_1 -glikoproteiny oraz ich mniejsza zdolność wiązania leków powoduje z kolei wzrost niebezpieczeństwa toksyczności leków i szybszej ich eliminacji, zwłaszcza u noworodków. Dodatkowo w pierwszych tygodniach życia konkurencja o miejsce wiązania z albuminami niektórych substancji leczniczych z bilirubiną może skutkować wzrostem jej stężenia i wystąpieniem żółtaczki jąder podkorowych, prowadząc nawet do zgonu. Jednak największe różnice między populacją pediatryczną a dorosłych odnotowuje się na etapie eliminacji tzn. procesów metabolizmu i wydalania. U noworodków aktywność wielu enzymów odpowiedzialnych za metabolizm leków jest w znacznym stopniu zredukowana w stosunku do dorosłych. Jednakże należy pamiętać, iż ekspresja niektórych u dzieci, zwłaszcza do około dziewiątego roku życia jest znaczenie większa niż u dorosłych i zmniejsza się w okresie dojrzewania, co przedstawiono w **tabeli 1**.

W związku z powyższym stosowanie leków wyłącznie w oparciu o przeliczanie dawki na masę ciała u noworodków może prowadzić do wystąpienia ryzyka przedawkowania, a na późniejszych etapach rozwoju osobniczego do jej niedoszacowania dla leków metabolizowanych przez enzymy o zwiększonej aktywności. Wydalanie leków i ich

Tabela 1. Zależne od wieku zmiany w aktywności enzymów odpowiedzialnych za metabolizm leków [2–4]. (a.d. – aktywność u osób dorosłych).

Table 1. Age-dependent changes in activity of enzymes involved in drugs metabolism.

Enzym	Plód	Noworodki (0–28 dni)	Niemowlęta (1 miesiąc – <1 rok)	Dzieci (1 rok – 12 lat)	Młodzież (13–18 lat)	Przykłady metabolizowanych leków	Konsekwencje farmakokinetyczne
CYP1A2	brak aktywności	mała aktywność	50% a.d. w trakcie 1 roku życia	zbliżona do a.d. po pierwszym roku życia	zbliżona do a.d.	duloksetyna, teofilina, triamteren	dłuższy okres półtrwania i zmniejszony klirens teofiliny u noworodków
CYP2C9	10% a.d.	30% a.d.	zbliżona do a.d. w 1–6 miesiącach życia	aktywność większa niż a.d. w wieku 3–10 lat	zmniejszona niż a.d. w okresie dojrzewania	warfaryna, fenytoina, diklofenak, ibuprofen, naproksen, tolbutamid	maksymalna szybkość wydalania (V_m) zmniejsza się z 14 u niemowląt do 8 mg/kg/dobę u dorosłych
CYP2C19	10% a.d.	30% a.d.	zbliżona do a.d. ok. 6 miesiąca życia	aktywność większa niż a.d. w wieku 3–4 lat	zmniejszona do a.d.	citalopram, sertralina, diazepam, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol	wydłużony okres półtrwania diazepamu u niemowląt (25–100 h) w porównaniu z dziećmi (7–37 h) i dorosłymi (20–50 h)
CYP2D6	minimalna aktywność	poniżej 30% a.d.	zbliżona do a.d. po 1. roku życia	zbliżona do a.d.	zbliżona do a.d.	kodeina, tramadol, amitryptylina, dezypramina, doksepina, imipramina, fluoksetyna, nortryptylina, paroksetyna, wenlafaksyna, difenhydramina, risperidon, labetalol, metoprolol	brak kontroli bólu u niemowląt w wyniku zmniejszenia O-demetylacji kodeiny do morfiny
CYP2E1	10–30% a.d.	brak danych	30–40% a.d.	zbliżona do a.d. w wieku 10 lat	zbliżona do a.d.	paracetamol, kofeina	–
CYP3A4	10% a.d.	zmniejszona o 30–40% w stosunku do a.d.	zbliżone do a.d. po 1. roku życia	zwiększona w stosunku do a.d. w wieku 1–4 lat	zbliżona do a.d.	alfentanyl, fentanyl, karbamazepina, itakonazol, ketokonazol, loratadyna, indinawir, lopinawir, rytonawir, sakwinawir, midazolam	zmniejszony klirens midazolamu u wcześniaków, z nagłym wzrostem w okresie niemowlęcym, przewyższającym klirens u dorosłych
Urydyno-5'-difosfo-glukuronylotransferazy	10–20% a.d.	zmniejszona w stosunku do a.d.	25% a.d. ok. 3. miesiąca życia	zbliżona do a.d. po 6 miesiącu życia	zbliżone do a.d.	morfina, lamotrygina, klonazepam, lorazepam, paracetamol	zwiększony klirens aktywnych metabolitów irynotekanu u dzieci poniżej 10. roku życia
N-acetylotransferaza 2	zmniejszona w stosunku do a.d.	zmniejszona w stosunku do a.d.	zmniejszona w stosunku do a.d.	zbliżona do a.d. po 1 roku życia	zbliżone do a.d.	hydralazyna, izoniazyd	–
Metylotransferazy	brak danych	zwiększona w stosunku do a.d.	zbliżona do a.d.	zbliżona do a.d.	zbliżone do a.d.	merkaptopuryna, azatiopryna	–

metabolitów zachodzi głównie z moczem przy udziale takich mechanizmów jak filtracja kłębuszkowa, bierna i aktywna resorpcja zwrotna oraz aktywne wydzielanie. Mechanizmy te, zwłaszcza u noworodków, stanowią ok. 30–40% czynności u osób dorosłych, z konsekwencją kumulacji leków w organizmie. Jednak ich wydajność w ciągu pierwszego roku życia osiąga już wartości osób dorosłych, co w połączeniu z większym stosunkiem masy nerek do powierzchni ciała u dzieci prowadzi w wielu przypadkach do potrzeby zwiększenia dawek leków usuwanych drogą nerkową [5]. Te kilka przykładów to tylko nieznaczny fragment szerokiego i złożonego zagadnienia, jakim są zmiany farmakokinetyki w populacji pediatrycznej. Na podstawie dokonanej analizy można stwierdzić, że udział wysokiej klasy specjalisty, jakim jest

doświadczony i ciągle aktualizujący swoją wiedzę farmaceuta kliniczny, stanowi nieodzowny element procesu preskrypcji leku i edukacji pozostałych fachowych pracowników ochrony zdrowia w celu zapewnienia odpowiedniej, zindywidualizowanej farmakoterapii.

Zapobieganie występowaniu błędów lekowych

Zgodnie z definicją przyjętą przez The United States National Coordinating Council for Medication Error Reporting błędem lekowym określa się każde możliwe do uniknięcia zdarzenie, które prowadzi do niewłaściwego zastosowania leku lub wystąpienia zaburzeń u pacjenta, przy czym leczenie odbywa się pod nadzorem personelu

medycznego, pacjenta lub konsumenta. Zdarzenia te mogą dotyczyć praktyki zawodowej, produktów leczniczych, mogą wynikać z przyjętych procedur, w tym wystawiania recept, sposobu przekazywania zleceń, oznakowania produktu, opakowania i zastosowanego nazewnictwa, sporządzania leków, procesu wydawania leku, dozowania czy niedostatecznej edukacji pacjenta i opiekuna [6]. W wielu krajach farmaceuci kliniczni od lat wchodzi w skład wielodyscyplinarnych zespołów szpitalnych, co przekłada się na efekty takie jak zwiększenie bezpieczeństwa farmakoterapii, zmniejszenie liczby błędów lekowych i wynikające z tego korzyści ekonomiczne [1]. Zapobieganie błędom lekowym nabiera szczególnie istotnego znaczenia w populacji pediatrycznej, która nie jest sama w stanie stwierdzić i bezpośrednio zakomunikować ewentualnego pogorszenia stanu zdrowia, które to może mieć związek z przyjmowanymi lekami. Dodatkowo błędy lekowe są przyczyną wystąpienia działań niepożądanych trzy razy częściej u dzieci niż u pacjentów dorosłych [7–9]. Dotyczą one najczęściej pominięcia dawki, przepisania dawki zbyt małej bądź zbyt dużej, jak również sposobu podania leku. Według przeglądu systematycznego piśmiennictwa przeprowadzonego przez Drovandi’ego i wsp. [10] identyfikacja błędów lekowych i rozpoczęcie interwencji należą do najczęstszych rezultatów wpływających na efekt leczenia, wynikających z pracy farmaceuty klinicznego. Zidentyfikowane błędy lekowe w grupie pacjentów pediatrycznych związane były przede wszystkim z lekami stosowanymi w antybiotykoterapii, chorobach przewodu pokarmowego i chorobach metabolicznych [11–16]. Do najczęstszych zaleceń należały modyfikacje farmakoterapii, wynikające z ordynowania leków *off-label*, zalecenia terapii niezgodnie z wytycznymi oraz zastosowania postaci nieodpowiednich dla dziecka. Znaczną część błędów zidentyfikowanych przez farmaceutów stanowiło również przepisanie niewłaściwych dawek leków [12–14, 16, 17]. Zaangażowanie farmaceutów klinicznych skutkowało zwiększeniem przestrzegania zaleconego dawkowania, istotnym zmniejszeniem długości pobytu w szpitalu i poprawą *compliance* – stosowania się pacjenta do zaleceń lekarza pod każdym względem [15, 18]. W dwóch randomizowanych badaniach kontrolowanych wykazano, że interwencje podejmowane przez farmaceutów głównie w zakresie edukacji pacjentów były przyczyną poprawy *compliance* u pacjentów z niewydolnością nerek wymagającą dializ oraz ciężką beta-talemią, jedną z odmian niedokrwistości. W efekcie uzyskano m.in. poprawę parametrów biochemicznych (np. stężenia fosforanów, wapnia, ferrytyny, parathormonu) i jakości życia w porównaniu

z grupą kontrolną [19, 20]. Również u dzieci leczonych warfaryną lepszą kontrolę INR obserwowano w grupie pacjentów, których farmakoterapia nadzorowana była przez farmaceutę klinicznego [21]. U pacjentów pediatrycznych chorych na padaczkę leczonych kwasem walproinowym dzięki edukacji prowadzonej przez farmaceutów poprawiła się współpraca pacjentów i opiekunów z personelem fachowym w zakresie przestrzegania zaleceń terapeutycznych, co potwierdziło monitorowanie i analiza stężeń leku w surowicy [22]. Interwencje farmaceuty klinicznego pozwalały osiągnąć także korzyści w aspekcie farmakoekonomicznym poprzez zmniejszenie liczby podawanych leków lub wykorzystanie ich tańszych alternatyw oraz zmniejszenie częstotliwości występowania działań niepożądanych i powiązanych z nimi kosztów [16, 17, 23, 24].

Terapia monitorowana stężeniem leku

Terapia monitorowana stężeniem leku (ang. *therapeutic drug monitoring*, TDM) daje możliwość kontroli stężenia leku u indywidualnego pacjenta i obserwacji odpowiedzi organizmu na zastosowaną dawkę leku. W związku ze zmianami zachodzącymi w organizmie dziecka, ograniczoną dostępnością form pediatrycznych oraz często brakiem dowodów naukowych, TDM wydaje się w wielu sytuacjach najlepszym rozwiązaniem pozwalającym na osiągnięcie pozytywnych efektów terapeutycznych. Terapeutyczne monitorowanie leków jest wskazane przede wszystkim w stosunku do substancji leczniczych o wąskim indeksie terapeutycznym (np. antybiotyki aminoglikozydowe, wankomycyna, metotreksat, digoksyna, fentytoina), leków charakteryzujących się nieliniową farmakokinetyką, również w przypadku zmiany drogi podania, czy też w celu oceny interakcji. W niektórych krajach powszechną praktyką jest powierzanie farmaceutom kierowania programami TDM z możliwością monitorowania pacjentów pediatrycznych, udzielania wskazówek osobom odpowiedzialnym za preskrypcję leku, a także w razie potrzeby samodzielnej korekty dawkowania. Farmaceuci współuczestniczą również w określaniu liczby i punktów czasowych oraz drogi pobierania próbek. Podjęcie przytoczonych powyżej decyzji w przypadku dzieci, zwłaszcza noworodków i niemowląt, stanowi wyzwanie zarówno pod względem praktycznym, jak i etycznym. Nie bez znaczenia jest ograniczona możliwość dotycząca liczby i objętości próbek. Zgodnie z wytycznymi EMA jednorazowa jej objętość nie powinna przekraczać 1% całkowitej objętości krwi (max. 3% w ciągu 4 tygodni), co np. w przypadku wcześniaka ważącego

1500 g stanowi ok. 1,3 ml (3,8 ml w ciągu 4 tygodni) [25]. Wykazano ponadto m.in., że u dzieci chorych na mukowiscydozę leczonych antybiotykami aminoglikozydowymi w przebiegu infekcji bakteryjnych dzięki TDM nadzorowanej przez farmaceutę klinicznego celu farmakokinetyczno-farmakodynamiczne zostały osiągnięte średnio o trzy dni szybciej, a dodatkowo czas pobytu pacjenta w szpitalu został skrócony średnio o trzy dni. Konieczna ilość korekt dawek była mniejsza oraz obniżyły się koszty związane z pobieraniem próbek, niegospodarnością lekową i czasem pobytu pacjenta w szpitalu [26]. W badaniu oceniającym poprawność prowadzenia terapeutycznego monitorowania wankomycyną przed interwencją farmaceutów klinicznych odsetek nieodpowiednich stężeń na końcu przedziału dawkowania wynosił 94%. Po ich włączeniu do tego procesu odsetek ten był równy już tylko 34%, a dodatkowo po wdrożeniu edukacji personelu medycznego spadł do 27% [27]. Równie interesujące rezultaty uzyskał Murphy i wsp., którzy zbadali wpływ udzielanych konsultacji farmaceutycznych w zakresie monitorowania stężeń gentamycyną. W oparciu o zebrane dane, m.in. takie jak stężenie leku w surowicy, dawka, wiek, wskazania i czas trwania terapii, porównano skuteczność działań podjętych przez lekarzy w odpowiedzi na uzyskane stężenia (korekty dawkowania) z teoretycznie oszacowanymi efektami. Analiza danych wykazała, że działania te były poprawne w 99% w okresie funkcjonowania konsultacji farmaceutycznych, a po wyłączeniu usług świadczonych przez farmaceutę ich poprawność spadła do 64% [28]. Podczas, gdy wpływ usług farmaceutycznych na jakość opieki nad pacjentem ewaluowany jest cały czas za pomocą badań naukowych, praktyczne rezultaty jednoznacznie wskazują na polepszenie jakości opieki nad pacjentem przy udziale farmaceuty klinicznego, w szczególności jej efektywności i racjonalności. W dobie wzrostu zaawansowania i złożoności farmakoterapii (polifarmakoterapia) kompetencje farmaceuty

klinicznego w zakresie terapii monitorowanej stężeniem leku mogą stanowić istotne wsparcie optymalizacji opieki nad pacjentem pediatrycznym.

Pediatryczne postacie leków

Jedną z trudności napotykaną w farmakoterapii pediatrycznej jest droga administracji i dobór postaci leku odpowiedniej dla dzieci. Mali pacjenci często wypływają leki podawane doustnie, a dodatkowo często występujące w tej populacji wymioty i biegunka są przyczyną braku pewności co do wchłoniętej dawki leku. Przez długi czas ze względu na koszty badań i procesów rejestracyjnych leki w dawkach i postaciach odpowiednich dla dzieci nie cieszyły się zainteresowaniem koncernów farmaceutycznych, jednak obecnie podejście to ulega zmianie i coraz częściej już w trakcie badań klinicznych nowe leki badane są pod kątem zastosowania u młodszych pacjentów. Droga ich podania może być zróżnicowana, dożylna, doodbytnicza, ale najbardziej pożądaną są postaci doustne w formie dostosowanej do danej grupy wiekowej (tabela 2) [29].

Jak już wspomniano, pomimo stałego wzrostu liczby gotowych produktów leczniczych przeznaczonych dla dzieci znaczna ilość substancji czynnych jest zarejestrowana we wskazaniach i w postaciach tylko dla dorosłych. Leki te są jednak często stosowane *off-label* u dzieci. Można tu zatem zidentyfikować kolejny aspekt aktywności farmaceuty klinicznego, którego zadaniem jest ciągle aktualizowanie wiedzy i prowadzenie przeglądów piśmiennictwa z zakresu wykorzystania „starych” leków w nowych wskazaniach i grupach wiekowych. Leki te dostępne są często tylko w stałych doustnych postaciach, takich jak: kapsułki i tabletki, stąd jedyną możliwością ich podania jest sporządzenie leku recepturowego w postaci roztworu, zawiesiny lub proszku do przygotowania zawiesiny zamkniętego w kapsułce żelatynowej. Niezbędna jest tutaj współpraca pomiędzy farmaceutą klinicznym, a farmaceutą

Tabela 2. Doustne postacie leków odpowiednie dla danej grupy wiekowej [29].

Table 2. Oral dosage forms appropriate for various age groups.

Wiek	Masa (kg)	Klasyfikacja grupy wiekowej	Postacie leku odpowiednie do grupy wiekowej
	<3	wcześnieńki	sonda żołądkowa do podawania roztworów i zawiesin (preparaty gotowe lub proszki i granulaty do rekonstrukcji)
0–28 dni	3–5	noworodki	roztwory i zawiesiny (preparaty gotowe lub proszki i granulaty do rekonstrukcji)
1 miesiąc do 2 lat	5–10	niemowlęta i małe dzieci	roztwory, zawiesiny, mini-tabletki, formy ODT
2–6 lat	10–25	dzieci przedszkolne	minitabletki, formy ODT, proszki i granulaty doustne
6–12 lat	<25	dzieci szkolne	tabletki do rozgryzania i żucia, formy ODT
12–18 lat	>25	nastolatki	małe tabletki i kapsułki
powyżej 18 lat	>40	dorośli	tabletki i kapsułki

szpitalnym – posiadającym zaawansowaną wiedzę z receptury aptecznej i technologii postaci leku w celu doboru optymalnej organoleptycznie, stabilnej fizykochemicznie i bezpiecznej formy leku. Zadaniem farmaceutów jest także edukacja fachowego personelu medycznego na temat sposobu podania i trwałości przygotowanych preparatów recepturowych. W okresach leczenia ambulatoryjnego należy zwrócić także uwagę na odpowiednie informacje przekazywane opiekunom pacjentów z zakresu prawidłowego przygotowania niektórych postaci leku np. zawieszin doustnych, sposobu ich przechowywania oraz dawkowania. Należy wskazać sposób podania leku przy użyciu dołączonych miar, strzykawek i łyżeczek często wystandaryzowanych tylko dla konkretnego preparatu, aby ograniczać ewentualne błędy, jakie mogą wynikać z zastosowania miar domowych, niewystandaryzowanych łyżeczek i strzykawek do iniekcji, które nie gwarantują odmierzenia odpowiedniej dawki leku w przygotowanej formie [30].

Wytyczne w zakresie sprawowania pediatrycznego serwisu farmaceutycznego ASHP-PPAG (American Society of Hospital Pharmacist – Pediatric Pharmacy Advocacy Group)

W roku 2018 American Society of Hospital Pharmacist (ASHP) we współpracy z Pediatric Pharmacy Advocacy Group (PPAG) opublikowało wytyczne systematyzujące usługi farmaceutyczne świadczone przez apteki szpitalne i rolę farmaceuty klinicznego w opiece nad pacjentem pediatrycznym w szpitalach i systemie ochrony zdrowia na terenie Stanów Zjednoczonych [31]. Powyższe wytyczne stanowią dobrą podstawę rozwijania lokalnych rozwiązań w Polsce. Pierwszy rozdział przewodnika poświęcono opisowi ogólnych zasad zarządzania i prowadzenia praktyki farmaceutycznej, które powinny zostać zaimplementowane w jednostkach zajmujących się leczeniem pediatrycznym. Korzyści wynikające z funkcjonowania praktyki farmaceutycznej w jednostce ochrony zdrowia powinny przynosić wymierne korzyści w zakresie bezpieczeństwa, skuteczności, jakości, edukacji, badań i innowacyjności. W pierwszej kolejności uwaga farmaceutów powinna być skupiona na terminowym i bezpiecznym przetwarzaniu zleceń lekarskich w połączeniu z rekoncepcją lekową, na zabezpieczeniu dostępu do leków, zapobieganiu ponownemu, nieplanowemu przyjęciu do szpitala, edukacji pacjenta w trakcie wypisu oraz innymi specjalistycznymi usługami pozwalającymi na redukcję kosztów

wynikającą m.in. z pojawiających się działań niepożądanych leków lub zaniechania ich stosowania. Zgodnie z cytowanymi zaleceniami w miarę możliwości szpital powinien zapewnić 24 godzinną dostępność farmaceuty klinicznego, szczególnie na oddziałach wysokiego ryzyka, takich jak: intensywnej terapii (pediatrycznej i neonatologicznej), hematologiczno-onkologicznej, chirurgicznej i ratunkowej. W przypadku braku takich możliwości należy wdrożyć dyżury telefoniczne i dodatkowe rozwiązania technologiczne wspomagające proces opieki.

W rozdziale drugim wskazano na konieczność udziału farmaceuty klinicznego w zespołach odpowiedzialnych za opracowanie i zarządzanie polityką lekową placówek pediatrycznych – komitetów terapeutycznych, kontroli zakażeń szpitalnych, zespołów żywieniowych, leczenia bólu, zespołów opracowujących procedury przeniesienia pacjenta pomiędzy oddziałami lub jednostkami, zespołów ds. ewaluacji terapii lekowych i ich bezpieczeństwa. Farmaceuta pediatryczny powinien być zaangażowany w opracowanie, implementację i wdrożenie programów opieki pediatrycznej (protokoły, standardy/procedury kliniczne, wytyczne praktyki klinicznej). Autorzy wytycznych koncentrują uwagę na tworzeniu i regularnej aktualizacji receptariusza szpitalnego oraz okresowej ocenie zgodności postępowania klinicznego z receptariuszem np. na podstawie porównania z przeglądem użytkowania leków (DUR – *ang. drug utilization review*). Farmaceuta powinien świadczyć usługę naukowej informacji o lekach, udzielaną zarówno w bezpośrednim kontakcie z lekarzem, jak i za pomocą systemów telefonicznych i teleinformatycznych. Zakres informacji obejmuje: nowe i znajdujące się w fazie badań klinicznych leki, działania niepożądane i przeciwwskazania, zgodność i stabilność produktów leczniczych, deficyty lekowe i propozycję alternatywnych rozwiązań, obliczenia dawkowania, informacje z obszaru farmakokinetyki, farmakogenomiki i interakcji lekowych z uwzględnieniem uwarunkowań populacji pediatrycznej. Dodatkowo do kompetencji farmaceuty należy jak najszybsze rozpowszechnianie informacji na temat wycofanych produktów leczniczych, zmian w charakterystykach produktów leczniczych czy dostępności do leków. Cały proces powinien być dokumentowany, a dane gromadzone w celu późniejszej ewaluacji gwarantującej stałe podnoszenie jakości prowadzonych usług.

Zgodnie z wytycznymi do najistotniejszych zadań farmaceuty klinicznego należy udział w optymalizacji farmakoterapii. Farmaceuta we współpracy z lekarzami i pozostałym personelem fachowym powinien wypracować standardy

Tabela 3. Składowe działania farmaceutów w zakresie monitorowania terapii lekowych [31].

Table 3. Pharmacists' activities included in medication therapy monitoring.

Poprawność zastosowanego schematu dawkowania
Identyfikacja zdublowanych lub pominiętych dawek
Poprawność dawkowania, drogi, sposobu i częstotliwości podawania
Przestrzeganie zaleceń pacjenta w stosunku do zastosowanego schematu dawkowania
Interakcje lek-lek, lek-pożywienie, lek-suplementy diety, lek-badania laboratoryjne i lek-stan chorobowy
Niepożądane działania leków i inne niepożądane następstwa
Alergie
Dane kliniczne i farmakokinetyczne z oceną efektywności i bezpieczeństwa terapii lekowej
Fizyczne i kliniczne objawy wynikające z zastosowanej terapii

i procedury wynikające z doświadczenia i wiedzy opartej na dowodach zapewniające wysoką jakość i bezpieczeństwo farmakoterapii pacjentów pediatrycznych. Do usług prowadzonych przez farmaceutę klinicznego należy m.in. udział w obchodach lekarskich jako członek interdyscyplinarnego zespołu, prowadzenie terapii monitorowanej, udzielanie informacji o lekach, wykonywanie przeglądów lekowych, rekonyliacje lekowe, nadzór nad niepożądanymi zdarzeniami lekowymi, edukacja pacjenta, jak również konsultacje w trakcie wypisów. Dodatkowo farmaceuta kliniczny powinien być zaangażowany w systematyczną edukację pielęgniarek i lekarzy prowadzoną w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności farmakoterapii. Podstawą do realizacji powyższych usług jest dostęp do niezbędnej dokumentacji medycznej i historii leczenia pacjenta. Farmaceuta powinien mieć również możliwość przeprowadzenia wywiadu z pacjentem lub jego opiekunem, a zebrane informacje powinny być włączane do dokumentacji medycznej i udostępnione pozostałym pracownikom ochrony zdrowia.

W omawianych wytycznych zwraca się też uwagę na rolę i współodpowiedzialność farmaceuty za przebieg farmakoterapii od momentu podjęcia decyzji terapeutycznej przez lekarza po podanie leku pacjentowi. Już na etapie jego preskrypcji farmaceuta powinien być wsparciem lekarza w celu zachowania standaryzowanej, zatwierdzonej terminologii i skrótów obowiązujących na terenie szpitala. Istotnym w tym aspekcie, jest przyjęcie jednolitego systemu metrycznego, m.in. dla płynnych leków doustnych stosowanych w populacji pediatrycznej. Wymaga się, aby zlecenia zawierały informacje na temat alergii, masy ciała pacjenta, dawkowania w przeliczeniu na masę ciała (np. mg/kg) i dawkę całkowitą. Dodatkowo dokumentowany powinien być

wzrost pacjenta w centymetrach w celu możliwości obliczenia BMI, powierzchni ciała i funkcji nerek. Wszystkie pytania i wątpliwości odnośnie zlecenia powinny być wyjaśnione z lekarzem przed podaniem leku a konsultacje należy odnotować w dokumentacji medycznej. Każda podana lub pominięta dawka leku musi zostać odnotowana w karcie pacjenta, a lek podawany tylko przez personel zaznajomiony ze wskazaniami, jego potencjalnymi działaniami niepożądanymi, dawkowaniem i sposobem podawania. W przypadku pacjentów przyjmowanych na oddział z własną pompą insulinową, jej ustawienia powinny zostać sprawdzone przez personel medyczny. Dodatkowo pacjent lub opiekun powinien zademonstrować sposób użycia pompy w celu oceny poprawności obsługi urządzenia. Wszystkie zalecenia i zlecenia lekarskie powinny być zamieszczone w karcie pacjenta i udostępnione farmaceutom. Apteki szpitalne powinny tworzyć, regularnie ewaluować, korygować i egzekwować zasady i procedury umożliwiające perspektywny przegląd zleceń lekarskich przez farmaceutów wyszkolonych w opiece pediatrycznej w celu oceny uzyskiwanych efektów.

Ważnym elementem usług świadczonych przez farmaceutów jest monitorowanie terapii lekowych i ocena odpowiedzi pacjenta na zastosowane leczenie. W tabeli 3 przedstawiono składowe działania w zakresie monitorowania terapii lekowych.

Edukacja pacjentów

Przedstawiony powyżej sposób podejścia do realizowania usług farmaceutycznych i monitorowania farmakoterapii należy powiązać z procesem edukacji pacjentów. W przypadku młodszych osób z ograniczoną jeszcze zdolnością poznawczą, edukacja ta powinna być skierowana przede wszystkim do ich opiekunów. Natomiast u dzieci starszych należy zachować poziom komunikacji odpowiedni do wieku pacjenta. W procesie edukacji można wykorzystać opracowane samodzielnie lub dostępne ulotki i materiały dedykowane dzieciom. Niezbędne informacje, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi obejmują podanie:

- nazwy leku/leków i dostępnych zamienników,
- instrukcji dawkowania,
- sposobu podawania, np. możliwość kruszenia lub żucia tabletek, konieczność przygotowania formy płynnej,
- możliwości wystąpienia działań niepożądanych i interakcji lekowych,
- odpowiedniego sposobu przechowywania leku,
- metod zapobiegania przypadkowemu spożyciu leków.

Opiekunowie powinni zostać poinformowani o potencjalnych różnicach pomiędzy objętością w mililitrach a miarami domowymi takimi jak łyżki i łyżeczki, a także o ewentualnych zaleceniach odnośnie sposobu podawania leku (np. wstrząsnąć przed użyciem, podawać z pożywieniem, nie popijać sokiem) i zasadach w trakcie stosowania leku (np. przechowywać w lodówce).

Podsumowując, interdyscyplinarna współpraca pomiędzy zawodami medycznymi została wskazana jako niezbędna we wspólnym dokumencie Międzynarodowej Federacji Farmaceutycznej (FIP) i Światowego Towarzystwa Medycznego (WMA) „Relacje zawodowe pomiędzy lekarzami i farmaceutami w procesie leczenia”, w ramach którego określono wzajemnie uzupełniające się zadania w opiece nad pacjentem [32]. Efektem powyższej inicjatywy było powstanie Światowego Przymierza Zawodów Ochrony Zdrowia, współtworzonego przez FIP, WMA i Międzynarodową Radę Pielegniarek (ICN).

Aktualne regulacje prawne, odnoszące się do poruszanego w artykule obszaru aktywności farmaceutów wymagają uzupełnienia i doprecyzowania najważniejszych aktów prawnych związanych z prawem farmaceutycznym i świadczeniem opieki zdrowotnej, w szczególności wciąż oczekiwanej Ustawy o zawodzie farmaceuty, której procedowanie zostało zapoczątkowane w ciągu ostatnich kilku miesięcy [33]. Celem uzupełnienia istniejącego stanu prawnego powinno być umożliwienie farmaceutom dostępu do dokumentacji medycznej pacjentów hospitalizowanych oraz określenie zasad i zakresów odpowiedzialności w ramach podejmowanych interwencji. Przeprowadzone zmiany doprecyzują nowe obowiązki i określają nowy status zawodowy farmaceutów klinicznych zatrudnionych w szpitalach w celu sprawowania opieki w grupie pacjentów pediatrycznych.

Otrzymano: 2019.08.26 · Zaakceptowano: 2019.08.29

Piśmiennictwo

- Bhatt-Mehta V., Buck M.L., Chung A.M., Farrington E.A., Hagemann T.M., Hoff D.S., i in.: Recommendations for Meeting the Pediatric Patient's Need for a Clinical Pharmacist: A Joint Opinion of the Pediatrics Practice and Research Network of the American College of Clinical Pharmacy and the Pediatric Pharmacy Advocacy Group. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*, 2013, 33(2), 243–251.
- Murphy J.: Clinical pharmacokinetics. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2017.
- Fernandez E., Perez R., Hernandez A., Tejada P., Arteta M., Ramos J.: Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults. *Pharmaceutics*, 2011, 3(1), 53–72.
- de Wildt S.N.: Profound changes in drug metabolism enzymes and possible effects on drug therapy in neonates and children. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2011, 7(8), 935–948.
- Batchelor H.K., Marriott J.F.: Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *Br J Clin Pharmacol*, 2015, 79(3), 395–404.
- Jaehde U., Radziwill R., Kloft C.: Farmacja Kliniczna – wydanie polskie. Wiela-Łojewska A., Grześkowiak E., Jazwińska-Tarnawska E., Łapiński Ł., Skowron A., redaktorzy. *MedPharm Polska*; 2012.
- Ghaleb M.A., Barber N., Franklin B.D., Wong I.C.K.: The incidence and nature of prescribing and medication administration errors in paediatric inpatients. *Arch Dis Child*, 2010, 95(2), 113–118.
- Wong I.C.K., Ghaleb M.A., Franklin B.D., Barber N.: Incidence and Nature of Dosing Errors in Paediatric Medications. *Drug Saf*, 2004, 27(9), 661–670.
- Fortescue E.B., Kaushal R., Landrigan C.P., McKenna K.J., Clapp M.D., Federico F., i in.: Prioritizing Strategies for Preventing Medication Errors and Adverse Drug Events in Pediatric Inpatients. *Pediatrics*, 2003, 111(4), 722–729.
- Drovandi A., Robertson K., Tucker M., Robinson N., Perks S., Kairuz T.: A systematic review of clinical pharmacist interventions in paediatric hospital patients. *Eur J Pediatr*, 2018, 177(8), 1139–1148.
- Alagha H.Z., Badary O.A., Ibrahim H.M., Sabri N.A.: Reducing prescribing errors in the paediatric intensive care unit: An experience from Egypt. *Acta Paediatr Int J Paediatr*, 2011, 100(10), 169–174.
- Fernández-Llamazares C.M., Calleja-Hernandez M.A., Manrique-Rodríguez S., Pérez-Sanz C., Durán-García E., Sanjurjo-Saez M.: Impact of clinical pharmacist interventions in reducing paediatric prescribing errors. *Arch Dis Child*, 2012, 97(6), 564–568.
- Fernández-Llamazares C.M., Pozas M., Feal B., Cabañas M.J., Villaronga M., Hernández-Gago Y., i in.: Profile of prescribing errors detected by clinical pharmacists in paediatric hospitals in Spain. *Int J Clin Pharm*, 2013, 35(4), 638–646.
- Maat B., Au Y.S., Bollen C.W., van Vught A.J., Egberts T.C.G., Rademaker C.M.A.: Clinical pharmacy interventions in paediatric electronic prescriptions. *Arch Dis Child*, 2013, 98(3), 222–227.
- Marconi G.P., Claudius I.: Impact of an Emergency Department Pharmacy on Medication Omission and Delay. *Pediatr Emerg Care*, 2012, 28(1), 30–33.
- Prot-Labarthe S., Di Paolo E.R., Lavoie A., Quennery S., Bussièrès J.-F., Brion F., i in.: Pediatric drug-related problems: a multicenter study in four French-speaking countries. *Int J Clin Pharm*, 2013, 35(2), 251–259.
- Virani A., Crown N.: The impact of a clinical pharmacist on patient and economic outcomes in a child and adolescent mental health unit. *Can J Hosp Pharm*, 2003, 56(3), 158–162.
- Zhang C., Zhang L., Huang L., Luo R., Wen J.: Clinical Pharmacists on Medical Care of Pediatric Inpatients: A Single-Center Randomized Controlled Trial. *Su Z*, redaktor. *PLoS One*, 2012, 7(1), e30856.
- Bahnasawy S.M., El Wakeel L.M., Beblawy N. El, El-Hamamsy M.: Clinical Pharmacist-Provided Services In Iron-Overloaded Beta-Thalassaemia Major Children: A New Insight Into Patient Care. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2017, 120(4), 354–359.
- El Borolossy R., El Wakeel L., El Hakim I., Badary O.: Implementation of clinical pharmacy services in a pediatric dialysis unit. *Pediatr Nephrol*, 2014, 29(7), 1259–1264.
- Lee J., Murray J., Wilkens S., Zhang Y., Nishioka F., Rosenthal D., i in.: QUALITY OF INR CONTROL IN A CENTRALIZED PHARMACIST-LED PEDIATRIC CARDIOLOGY WARFARIN MANAGEMENT PROGRAM. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(11), A609.
- Ma M., Peng Q., Gu X., Hu Y., Sun S., Sheng Y., i in.: Pharmacist impact on adherence of valproic acid therapy in pediatric patients with epilepsy using active education techniques. *Epilepsy Behav*, 2019, 98, 14–18.
- Condren M.E., Haase M.R., Luedtke S.A., Gaylor A.S.: Clinical Activities of an Academic Pediatric Pharmacy Team. *Ann Pharmacother*, 2004, 38(4), 574–578.
- Tester C., Raiff D., Heath T.: Impact of Clinical, Unit-Specific Guidelines on Dornase Alfa Use in Critically Ill Pediatric Patients Without Cystic Fibrosis. *Hosp Pharm*, 2019, 001857871983664.
- European Medicines Agency: Guideline on the investigation of medicinal products in the term and preterm neonate. Doc. Ref. EMEA/267484/2007 [Internet]. [cytowane 7 sierpień 2019]. Dostępne na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-investigation-medicinal-products-term-preterm-neonate-first-version_en.pdf
- Cies J.J., Varlotta L.: Clinical pharmacist impact on care, length of stay, and cost in pediatric cystic fibrosis (CF) patients. *Pediatr Pulmonol*, 2013, 48(12), 1190–1194.
- Suryadevara M., Steidl K.E., Probst L.A., Shaw J.: Inappropriate Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring in Hospitalized

- Pediatric Patients Increases Pediatric Trauma and Hospital Costs. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2012, 17(2), 159–165.
28. Murphy R., Chionglo M., Dupuis L.L.: Impact of a pharmacist-initiated therapeutic drug monitoring consult service for children treated with gentamicin. *Can J Hosp Pharm*, 2007, 60(3), 162–168.
29. Strickley R.G.: Pediatric Oral Formulations: An Updated Review of Commercially Available Pediatric Oral Formulations Since 2007. *J Pharm Sci*, 2019, 108(4), 1335–1365.
30. Muśko M., Sznitowska M.: Postacie leków pediatrycznych. Część I. Wymagania i podstawowe problemy – dawkowanie, polykanie, smak. *Farm Pol*, 2010, 66(3), 215–220.
31. Eiland L.S., Benner K., Gumpfer K.F., Heigham M.K., Meyers R., Pham K., i in.: ASHP-PPAG Guidelines for Providing Pediatric Pharmacy Services in Hospitals and Health Systems. *Am J Heal Pharm*, 2018, 75(15), 1151–1165.
32. Human D.: Współpraca farmaceutów i lekarzy dla dobra pacjenta. *Farm Pol*, 2002, 58, 259–262.
33. Projekt Ustawy o zawodzie farmaceuty [Internet]. [cytowane 18 sierpień 2019]. Dostępne na: <https://legislacja.rcl.gov.pl/projekt/12322852/katalog/12611759#12611759>