

|                           |   |
|---------------------------|---|
| Název studijního předmětu | <b>Farmakologie v porodní asistenci</b>               |
| Téma                      |   |
| Název kapitoly            | <b>Nežádoucí účinky léčiv</b>                         |
| Autor - autoři            | Mgr. Pavlína, Štrbová, doc.MUDr. Karel Urbánek, Ph.D. |

## 1. Motivační úvod ke kapitole

Brainstorming

Hlavní téma: nežádoucí účinky léčiv (vše, co si pod tím studenti představí)

## 2. Studijní cíle, vztahující se k obsahu kapitoly

- Objasnit problematiku nežádoucích účinků léčiv (rozdělení, charakteristika, rizikové skupiny pacientů, rizikové lékové skupiny)
- Objasnit povinnost hlášení nežádoucích účinků
- Objasnit pojem farmakovigilance

**3. Vlastní obsah kapitoly** – text, možno doplnit odkazem na externí zdroje - video, foto, tabulky, animace, schémata, prezentace

### Nežádoucí účinky léčiv (NÚL)

Nežádoucí účinek léku (NÚL) je každá vedlejší reakce organismu na podané léčivo, která vede ke zhoršení zdravotního stavu organismu.

Důsledky nežádoucích účinků léčiv jsou mnohdy velmi závažné. Můžeme mezi ně zahrnout důsledky nejen zdravotní, ale i sociální a ekonomické:

- značně a mnohdy velmi nepříznivě ovlivňují kvalitu života
- dále nepříznivě ovlivňují compliance k léčbě
- přibližně v 6 % případů jsou příčinou hospitalizace
- způsobují úmrtí v rozmezí od 0,3-1 %

Jako nežádoucí účinek léčiva se neoznačují intoxikace, omyly ve farmakoterapii a také reakce, které vznikly v důsledku nesprávného podání léčivého přípravku.

## **ROZDĚLENÍ NÚL**

### **Základní rozdělení:**

***Nežádoucí účinek léčivého přípravku*** - jedná se o nepříznivou a nezamýšlenou reakci na podání přípravku, která se objeví po běžně užívané dávce k profylaxi, léčení, diagnostice či k ovlivnění fyziologických funkcí

***Nežádoucí příhoda*** - tou se rozumí kterákoliv nepříznivá změna zdravotního stavu, která postihuje subjekt hodnocení, přičemž zde není jisté, zda je v přímé souvislosti s hodnoceným léčivem

***Závažný nežádoucí účinek*** - jako závažný nežádoucí účinek léčivého přípravku považujeme úmrtí léčené osoby, nežádoucí účinek, který ohrožuje pacienta na životě, nebo způsobí trvalé následky na zdraví, hospitalizaci či její prodloužení a také v případě, kdy má za následek vrozenou deformaci potomků

***Neočekávaný nežádoucí účinek*** - za něj považujeme veškeré nežádoucí účinky léčivého přípravku, jejichž povaha či závažnost není popsána v souhrnu o přípravku - nejedná se ovšem o příbalovou informaci pro pacienta

### **Rozdělení dle závažnosti (podle míry poškození organismu):**

#### ***Mírné = mild***

- tyto nežádoucí účinky nevyžadují přerušování nebo změnu terapie

#### ***Středně závažné = moderate***

- neohrožují přímo život pacienta, ale je zde již většinou nutná změna farmakoterapie

#### ***Vážné = serious***

- k jejich léčbě je již nutná hospitalizace pacienta
- mohou způsobit snížení společenského uplatnění a také invaliditu či vznik vývojové odchylky nebo také v nejhorším případě smrt pacienta

Rozdělení NÚL dle výskytu:

| NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY | VÝSKYT           | VÝSKYT V %    |
|------------------|------------------|---------------|
| Velmi časté      | nad 1/10         | nad 10%       |
| Časté            | 1/100 až 1/10    | 1% až 10%     |
| Méně časté       | 1/1000 až 1/100  | 0,1 až 1%     |
| Vzácné           | 1/10 000 až 1000 | 0,01% až 0,1% |
| Velmi vzácné     | Pod 1/10 000     | pod 0,01%     |

Toxické účinky léčiv:

**Farmakologické** - tento typ toxického účinku léčiv se zmírní při poklesu plazmatické hladiny farmaka v organismu

**Patologické** - vedou k postižení tkáně (jaterního parenchymu)

**Genotoxické** - vznikají na podkladě poškození DNA (karcinogenní účinky)

**Místní toxicita** - tento typ účinku se objeví v místě podání léčivého přípravku

**Systémová toxicita** - nastává po vstřebání látky do oběhu - může způsobit poškození CNS, kardiovaskulárního systému a parenchymatózních orgánů

**Akutní toxicita** - vzniká náhle a je nutné rychlé nasazení intenzivní terapie (podání antidota, rychlé vyloučení látky z organismu)

**Chronická toxicita** - v tomto případě je nutná prevence dalšího působení toxického účinku léčiva na organismus

TYPY NÚL

- **A (augmented)**

- je přímo závislý na podané dávce léčivé látky, úpravou dávky lze riziko snížit

- příkladem může být hypotenze vyvolaná vyšší dávkou antihypertenziv

- **B (bizarre)**

- „reakce pacienta“, není závislý na dávce podané léčivé látky a je nepředvídatelný

- řadíme sem například reakce lékové přecitlivělosti
- zahrnuje nežádoucí účinky u vrozených abnormalit (idiosynkrazie) a imunitních procesů (alergie)
  - *C (continuous)*
- při dlouhodobém užívání léčivého přípravku, je závislý na kumulativní dávce léčiva
  - *D (delayed)*
- může se objevit až několik let po terapii, může být teratogenní či karcinogenní
  - *E (ending)*
- reakce na náhlé vysazení léku (abstinenční syndrom)

## HODNOCENÍ RIZIKA NÚL

### Predisponující faktory:

**Genetický polymorfismus** - každý jedinec má odlišný průběh metabolismu léku, přičemž existuje několik velmi důležitých genetických polymorfismů, které tento průběh ovlivňují a to zejména oxidaci a acetylaci

**Pohlaví** - je prokázáno, že častěji dochází ke vzniku nežádoucích účinků některých léčiv u žen, např. při léčbě heparinem, digitalisem či kaptoprilem

**Věk** - NÚL se mnohem častěji vyskytují u vyšších věkových skupin, ale také naopak u těch nejmenších, novorozenců a to zejména u těch předčasně narozených

**Polymedikace (polyfarmacie)** - riziko výskytu nežádoucích účinků léků se značně zvyšuje s narůstajícím počtem užívaných léků

**Orgánová poškození** - z hlediska rizika vzniku NÚL hraje velkou roli poškození orgánů, a to zejména těch, které se podílejí na metabolismu léků a tím i na jejich vylučování z organismu - řadíme sem játra a ledviny

**Vlastnosti léku** – uplatňovány jsou zejména farmakodynamické vlastnosti léku, jako rizikové skupiny považujeme zejména ty léky, které jsou vylučovány především ledvinami

Rizikové skupiny pacientů:

**Gravidní žena** – nejvíce dochází ke změnám v oblasti farmakokinetiky. V těhotenství dochází ke zvýšení objemu extracelulární vody a cirkulujících tekutin. Dochází tedy k poklesu plazmatické hladiny většiny léčiv a tím může dojít ke snížení terapeutického efektu.

**Nedonošenec** – zde je zvýšené riziko toxicity, jelikož teprve dozrávají receptory pro senzitivitu (např. v CNS) a také tkáň orgánů (např. ledviny, játra).

**Novorozenec** – novorozené dítě nemá zdaleka rozvinuté funkce eliminačních orgánů (ledviny, játra) ani receptorů (v CNS). Proto je nutné upravit vždy dávkování. Je zejména nutné brát ohled na nižší hladinu plazmatických bílkovin, která by mohla způsobit zvýšení koncentrace léčivé látky v organismu.

**Starší pacient** – u starších pacientů (nad 65 let) hraje velkou roli zejména polymorbidita a polypragmázie (sdružení více onemocnění a užívání více léčiv). Dále dochází k určitým změnám v oblasti farmakokinetiky (absorpce, distribuce, metabolismus, vylučování)

**Alergický pacient** – všeobecně je známo, že u pacientů s alergií na více látek je vyšší riziko vzniku alergické reakce i na léčiva. Riziko stoupá zejména u látek s vysokým senzibilizačním potenciálem.

**Pacient s genetickou či jinou anomálií** – riziko spočívá hlavně v oblasti nesprávné funkce orgánů či receptorů citlivých na léčivé látky

Rizikové lékové skupiny:

- **Z hlediska vzniku alergických reakcí**

- Rtg kontrastní látky, ATB, lokální anestetika, kyselina acetylsalicylová a nesteroidní antiflogistika

- **Rizikové skupiny léčiv u geriatrických pacientů**

- nesteroidní antiflogistika, antikoagulancia, antiagregancia, antihypertenziva, diuretika, antidiabetika, psychofarmaka

## **FARMAKOVIGILANCE A HLÁŠENÍ NÚL**

### **Farmakovigilance**

- dohled nad léčivými přípravky v období po jejich registraci. Provádí se z důvodu zajištění co největší bezpečnosti a snížení rizika vzniku nežádoucích komplikací při užívání daného léčivého přípravku. Hlavním úkolem farmakovigilance je sběr veškerých informací o NÚL a jejich následné vyhodnocování. V České republice je národním farmakovigilančním centrem Státní ústav pro kontrolu léčiv.

### **Hlášení NÚL**

Ze zákona o léčivech vyplývá, že lékař či jiný zdravotník musí hlásit jakékoliv podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek léčivého přípravku. Důležité je také hlášení zneužití nebo zneužívání, předávkování nebo také, zda má podezření na lékové interakce, teratogenní účinky i neúčinnost léčiv. Hlášení NÚL se týká lékařů a jiných zdravotnických pracovníků, lékárníků, držitelů rozhodnutí o registraci a provozovatelů.

Potíže s rozpoznáním nežádoucích účinků léčiv v klinické praxi nabízí rozšíření příležitostí pro sesterskou profesi právě v oblasti nežádoucích účinků léčiv. Zdravotní sestry a porodní asistentky jsou nedílnou součástí multidisciplinárních programů zaměřených na detekci a vyhodnocování NÚL v nemocničních zařízeních. Sestry a porodní asistentky nenaplňují tedy pouze roli pečujícího personálu, ale také edukátorek a zejména pozorovatelek. Mezi každodenní činnosti zdravotních sester i porodních asistentek patří podávání medikamentů pacientům na jednotlivých nemocničních odděleních a také sledování účinků podaných léčiv. Nelékařský zdravotnický personál může využít několika strategií v pozorování nežádoucích účinků léčiv a také jejich spojitosti s nemocností a úmrtností. U nás neexistují publikované údaje o současném stavu, avšak počet hlášených NÚL je ve srovnání se západoevropskými státy velmi malý a i podíl sester a porodních asistentek na hlášení je zřejmě zanedbatelný. V terénní praxi je detekce nežádoucích účinků složitější, jelikož se objevují méně známé nebo i neznámé NÚL. K odhalení těchto účinků léčiv je potřeba bystrosti nejen praktických lékařů, ale také zdravotních sester, které jsou v primární péči klientům nejbliže

#### 4. Shrnutí kapitoly

Riziko vzniku nežádoucích účinků může být spojeno s podáním jakékoli farmakoterapie. Dostatečná znalost nežádoucích účinků léčiv (NÚL) je klíčová pro jejich bezpečné používání. NÚL jsou častým klinickým problémem jak u dospělých, tak u pediatrických pacientů. Nežádoucí účinky se vyskytují u 1,7–6,7 % hospitalizovaných pacientů. Ty, které se vyskytují často, mohou být a jsou zkoumány v rámci předregistračních klinických hodnocení. Přesto některé z nežádoucích účinků zůstanou v době registrace nerozpoznány. Ze zákona o léčivech vyplývá, že lékař či jiný zdravotník musí hlásit jakékoliv podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek léčivého přípravku. Hlášení NÚL se týká lékařů a jiných zdravotnických pracovníků, lékárníků, držitelů rozhodnutí o registraci a provozovatelů. Potíže s rozpoznáním nežádoucích účinků léčiv v klinické praxi nabízí rozšíření příležitostí pro sesterskou profesi i profesi porodních asistentek právě v oblasti nežádoucích účinků léčiv. Zdravotní sestry a porodní asistentky jsou nedílnou součástí multidisciplinárních programů zaměřených na detekci a vyhodnocování NÚL v nemocničních zařízeních.

#### 5. Evaluační a autoevaluační a aktivizační prvky dle charakteru obsahu kapitoly - krátké úkoly, - dlouhé úkoly, otázky k zamyšlení

- Charakterizujte nežádoucí účinek léčiva.
- Uveďte jednotlivé typy nežádoucích účinků léčiv.
- Mohou se sestry a porodní asistentky podílet na hlášení NÚL? Pokud ano, jakým způsobem?
- Vyjmenujte rizikové skupiny pacientů pro vznik NÚL.
- Vyjmenujte rizikové lékové skupiny pro vznik NÚL.
- Vysvětlete pojem farmakovigilance

#### 6. Pojmy k zapamatování

Farmakovigilance – dohled nad léčivými přípravky po jejich registraci

Polyfarmacie – užívání většího počtu léčiv

Compliance – ochota spolupracovat

## 7. Literatura

- MARTÍNKOVÁ a kol. Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů. 2. zcela přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing, 2018. ISBN 978-80-247-4157-4
- ŠVIHOVEC, J. et al. Farmakologie. 1. vydání. Praha: Grada Publishing, 2018. ISBN 978-80-247-5558-8
- McCUISTION, L. E., VULJOIN-DiMAGGIO, K., WINTON, M. B., YEAGER, J. J. *Pharmacology: A Patient-Centered Nursing Process Approach, 9th Edition*. 2017 by Elsevier Inc. ISBN 978-03-233-9916-6
- MORRISON-GRIFFITHS S, WALLEY TJ, PARK BK, BRECKENRIDGE AM, PIRMOHAMED M. *Reporting of adverse drug reactions by nurses*. Lancet. 2003; 361(9366):1347-8
- KRIŠKA, Jan, et al. *Riziko liekov v medicínskej praxi*. 1.vyd. Bratislava: Slovak Academic Press, 2000. ISBN 80-88908-58-2
- ALUŠÍK, Štefan, a kol. *Klinické projevy nežádoucích účinků léků*. 1.vyd. Praha: Triton, 2001. ISBN 80-7254-206-0



|                           |   |
|---------------------------|---|
| Název studijního předmětu | <b>Farmakologie v porodní asistenci</b>               |
| Téma                      |   |
| Název kapitoly            | <b>Lékové chyby</b>                                   |
| Autor - autoři            | Mgr. Pavlína, Štrbová, doc.MUDr. Karel Urbánek, Ph.D. |

### 1. Motivační úvod ke kapitole

Brainstorming

Hlavní téma: lékové chyby (vše, co si pod tím studenti představí)

### 2. Studijní cíle, vztahující se k obsahu kapitoly

- Objasn timer problematiku lékových chyb - definice, typy lékových chyb
- Objasn timer možné postupy v prevenci lékových chyb
- Objasn timer důsledky lékových chyb

**3. Vlastní obsah kapitoly** – text, možno doplnit odkazem na externí zdroje - video, foto, tabulky, animace, schémata, prezentace

#### Lékové chyby

Problematika lékových chyb je často diskutovaným tématem v zahraniční odborné literatuře. Existuje také celá řada studií, které se zabývají výskytem lékových chyb. V české a slovenské odborné literatuře však k tomuto tématu není příliš mnoho informací. Problematika lékových pochybení z farmaceutického hlediska byla například zpracována v roce 2009 Malým a kol.

Národní koordinační centrum pro hlášení a prevenci lékových chyb (*National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention - NCCMERP*) v USA definuje lékovou chybu jako každou událost, která může vést k nevhodnému užívání léčiv nebo je jeho příčinou. Je to událost, které lze předcházet a zahrnuje nesprávné nakládání s léčivy ze strany zdravotníků i nesprávné užívání léčiv pacienty. Léková chyba je incident, ke kterému může dojít v kterékoliv fázi nakládání s léčivy, a to tedy ve fázi preskripce, objednávky, výdeje, přepisu, přípravy, podání (aplikace) a v administrativní fázi, tj. při vedení dokumentace. Lékové chyby mohou nebo nemusí vést ke vzniku nežádoucích lékových událostí (*Adverse Drug Events - ADEs*). Pro označení události jako lékové chyby však není podstatné, zda má tento incident za následek poškození pacienta či nikoliv.

V problematice lékových chyb je nutné objasnit význam několika základních pojmů, které spolu navzájem souvisí. Těmito pojmy jsou: medicínská chyba (*medical error*), léková chyba (*medication error*), nežádoucí léková událost (*adverse drug event*) a nežádoucí účinek léku (*adverse drug reaction*).

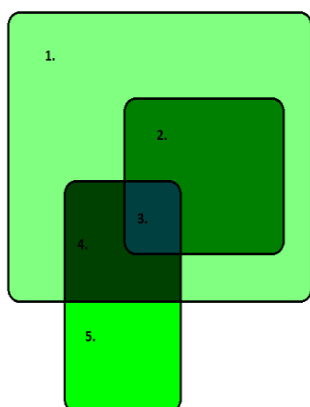
**Medicínská chyba** může být definována jako selhání plánovaných zdravotnických úkonů ve smyslu jejich nedokončení či použití špatného plánu k dosažení cíle. Jako medicínská chyba je také označována chyba v kterékoliv fázi klinické péče o pacienta, která může vést k jeho poškození nebo je rizikem pro toto poškození.

**Nežádoucí léková událost** je jakékoliv poškození pacienta související s podáním léku. Pochopitelně ne všechny nežádoucí lékové události souvisí s medicínskými chybami. Stejně tak ne všechny jsou způsobeny lékovými chybami a ne všechny vedou ke vzniku nežádoucích účinků léčiv.

Pojem **nežádoucí účinek léku (NÚL)** popisuje jakoukoliv nečekanou, nezamýšlenou, nežádoucí nebo nadměrnou reakci na podaná léčiva v terapeutických dávkách. NÚL je jeden z typů nežádoucích lékových událostí.

Vztahy mezi nežádoucími lékovými událostmi, nežádoucími účinky léčiv a lékovými chybami jsou graficky znázorněny v obrázku č. 1. Lékové chyby se mohou vyskytnout na kterékoliv úrovni zdravotní péče, tedy jak v ambulantní nebo domácí péči, tak i v rámci hospitalizace v kterémkoliv zdravotnickém zařízení.

**Obrázek č. 1** Vztahy mezi jednotlivými pojmy



1. Nežádoucí události, které nejsou reakcemi na léčiva
2. Nežádoucí účinky léčiv, které nevznikly vlivem lékových chyb
3. Nežádoucí účinky léčiv, které vznikly v důsledku lékových chyb

4. Lékové chyby, které jsou příčinou nežádoucích událostí, ale nejedná se o nežádoucí účinky léčiv
5. Lékové chyby, které nejsou příčinou nežádoucích událostí

Jednotlivé studie zabývající se výskytem lékových chyb ukázaly, že tyto chyby společně s nežádoucími účinky léčiv jsou jednou z hlavních příčin nežádoucích událostí, které mohou vést k poškození zdraví či úmrtí pacienta během hospitalizace. Vyskytují se až v 6,5 % všech hospitalizací. K nežádoucím lékovým událostem vede obvykle méně než 1 % všech lékových chyb. Kanadská studie Moyena a kolektivu uvádí, že k většině chyb dochází ve fázi podávání léčiv (až 53 % všech lékových chyb), dále pak ve fázi preskripce (17%). Necelých 14 % chyb připadá na fázi vlastní přípravy léku a nejméně pak na fázi transkripce, např. při přepisu z lékařské do ošetrovatelské a lékárenské dokumentace (11 %). Zjištěná incidence lékových chyb je v jednotlivých studiích velice odlišná, což je zřejmě především důsledek rozdílů v jejich metodice.

Z hlediska pravděpodobnosti vzniku lékových chyb jsou za nejrizikovější považovány zejména léčivé přípravky pro intravenózní aplikaci. U nich je toto riziko mnohonásobně vyšší, než u jiných lékových forem, a to z důvodu větší složitosti jejich přípravy. Před podáním těchto léčiv je potřeba provést větší množství jednotlivých kroků, čímž vzrůstá i riziko pochybení zdravotnického personálu. Výzkum z USA navíc také poukazuje na to, že lékové chyby vzniklé při intravenózní aplikaci léčiv mají výrazně vyšší míru souvislosti s úmrtím, než ostatní lékové chyby.

### **Typy lékových chyb**

Lékové chyby mohou být klasifikovány z několika hledisek. Klasifikace založená na základě příčiny rozděluje lékové chyby následujícím způsobem:

- opomenutí podání léčiva,
- podání dávky navíc,
- podání léčiva ve špatný čas,
- chybná dávka,
- chybná léková forma,
- chybná cesta podání,
- podání nepředepsaného léčiva,

- chybný způsob přípravy léčiva,
- poškození struktury léčiva vlivem fyzikálních či chemických faktorů,
- chyba v oblasti administrativy léčiv.

Další klasifikace rozděluje lékové chyby na základě dopadu na pacientovo zdraví. Takto jsou klasifikovány v Kategorizačním indexu lékových chyb amerického Národního koordinačního centra pro hlášení a prevenci lékových chyb (NCCMERP). Tato klasifikace patří k nejpřehlednějším a nejpoužívanějším. Lékové chyby jsou zde rozděleny do kategorií A-I, jak je podrobněji uvedeno v tabulce č. 1.

**Tabulka č. 1** Kategorizační index lékových chyb

| Kategorie | Popis  |
|-----------|--|
| <b>A</b>  | Okolnosti nebo události, které mohou vést k pochybení.   |
| <b>B</b>  | Došlo k pochybení, které nedosáhlo k pacientovi.   |
| <b>C</b>  | Došlo k pochybení, které dosáhlo k pacientovi, ale nezpůsobilo mu žádné poškození.                             |
| <b>D</b>  | Chyba, která vyžaduje monitorování pacienta, ale nedošlo k jeho poškození.                                     |
| <b>E</b>  | Chyba, jejímž důsledkem je potřeba dalšího léčby a došlo k dočasnému poškození pacienta.                       |
| <b>F</b>  | Chyba, která vyústila v hospitalizaci či hospitalizaci pacienta prodloužila a způsobila jeho dočasné poškození |
| <b>G</b>  | Chyba, která vyústila v trvalé poškození pacienta.   |
| <b>H</b>  | Chyba, která ohrozila pacienta na životě.  |
| <b>I</b>  | Chyba, v jejímž důsledku došlo k úmrtí pacienta.   |

Dalším typem dělení lékových chyb je klasifikace na základě časové charakteristiky jejich výskytu. Takto jsou chyby rozděleny na akutní a latentní. Akutní léková chyba má bezprostřední okamžitý efekt, na rozdíl od latentní chyby, jejíž efekt je opožděn. Latentní chyba může tedy být snadněji odhalena ještě předtím, než dojde k negativnímu důsledku.

Posledním typem klasifikace je rozdělení chyb na základě jejich závažnosti. Jednotlivé chyby dělí celkem do tří skupin A-C:

- Skupina A zahrnuje potencionálně závažné chyby, které mohou způsobit trvalé poškození pacienta, mohou způsobit prodloužení hospitalizace nebo vyžadují další ošetření;
- skupina B zahrnuje všechny klinicky významné chyby, které vyžadují monitorování pacienta;
- skupina C pak zahrnuje klinicky nevýznamné chyby, které nevedou k poškození pacienta.

### **Příčiny a faktory přispívající ke vzniku lékových chyb**

Ke vzniku lékových chyb přispívají nejen lékaři, kteří léčiva svým pacientům předepisují, ale také zdravotní sestry, které aplikují hospitalizovaným pacientům více než 90 % všech léčiv. Zdrojem lékových chyb může být také farmaceut, který během výdeje provede například neúmyslnou záměnu za jiné léčivo či za léčivý přípravek s jiným obsahem účinné látky. Stejně tak i samotní pacienti se mohou podílet na vzniku lékových chyb, a to například tím, že navštěvují více lékařů, od nichž si nechávají předepisovat různé léčivé přípravky a ostatní lékaře o užívaných přípravcích neinformují. V rámci domácí léčby mohou i sami pacienti provést záměnu léčiv, opomenout podání léčivého přípravku nebo je chybně aplikovat. Existuje celá řada faktorů, které mohou ovlivnit jednání jak zdravotnického personálu, tak samotných pacientů a zvýšit tak riziko vzniku možných medikačních chyb.

Institut pro bezpečné používání léčiv (*Institute for Safe Medication Practices -ISMP*) v USA definoval bezprostřední příčiny lékových chyb následovně: nedostatek znalostí o léčivu, nedostatek informací o pacientovi, porušování pravidel, nevědomost, chyby v přepisu, špatná kontrola totožnosti, špatné interakce s ostatními službami, špatná kontrola dávky, problémy spojené s parenterální dodávkou léčiv, nedostatečné monitorování pacienta, problémy spojené se skladováním a dodávkou léčiv, chyby v přípravě léčiv a nedostatečná standardizace.

Dalšími důležitými faktory, které značným způsobem ovlivňují jednání zdravotnického personálu, jsou: pracovní zatížení, faktory pracovního prostředí, vybavenost zdravotnického zařízení a možnost práce s různými informačními systémy a databázemi. Je všeobecně známo, že nadměrná pracovní zátěž a výskyt stresových situací, se kterými se zdravotníci prakticky denně setkávají, může přispívat k výskytu medicínských chyb včetně lékových. Stresové situace mohou značně ovlivnit jejich úsudek, soustředěnost a organizaci

práce. Zvyšuje se tak riziko možného pochybení v rámci péče o pacienta, zahrnující také podávání a nakládání s léčivými.

### **Důsledky lékových chyb**

Každá chyba má svůj následek. Není tomu jinak ani u lékových chyb. Existuje sice značné procento lékových chyb, které se obejdou bez jakýchkoliv následků na zdraví pacienta, ale je i významné množství chyb, které mají negativní dopad na jejich zdraví, psychiku nebo na náklady na léčbu. Mnohdy mají tyto chyby negativní dopad také na zdravotnické zařízení, ve kterém k danému pochybení došlo či na personál, který chybu zapříčinil.

Zpráva Lékařského institutu (*Institute of Medicine - IOM*) v USA udává, že 44 000 – 98 000 pacientů v USA každoročně umírá na následky medicínských chyb, přičemž velká část z nich je spojena s podáváním léčiv. Ačkoliv pouze asi 10 % lékových chyb vyústí v nežádoucí lékové události, tyto chyby mají často dalekosáhlé následky. Přibližně jedna pětina (19 %) těchto nežádoucích událostí je život ohrožující a téměř polovina (42 %) je klinicky významná a vyžaduje další lékařské ošetření. Navíc jakékoliv pochybení může vést k narušení důvěry ze strany pacienta, rodiny a veřejnosti vůči organizaci poskytující zdravotní péči.

### **Lékové chyby v ošetrovatelském procesu**

#### ***Hospitalizační péče***

Hospitalizační péče vyžaduje různě dlouhý pobyt pacienta ve zdravotnickém zařízení. Během této péče může dojít k pochybení v kterékoliv fázi procesu nakládání s léčivými a užívání léčiv. Těchto pochybení se mohou dopustit jak lékaři, tak i zdravotní sestry a porodní asistentky. Zdravotní sestry a porodní asistentky se nejčastěji dopouštějí pochybení zejména ve fázi přípravy léčiv, jejich aplikace a ve vedení dokumentace o užívání léčiv. Ve fázi přípravy léčiv nejčastěji dochází k chybám při ředění léčivých látek pro intravenózní podání pacientovi. Ve fázi aplikace léčiv pacientům dochází k opomenutí podání léčivého přípravku, opoždění podání dávky např. při antibiotické léčbě nebo podání dávky navíc. Velice závažným pochybením ve fázi aplikace je záměna pacienta nebo záměna léčiva. Stupeň rizika vzniku lékových chyb je závislý na typu daného oddělení. V nemocničních zařízeních existuje celá řada oddělení, která jsou charakterem své vysoce specializované péče náročnější, nežli standardní lůžková oddělení. Mezi tato oddělení patří jednotky intenzivní péče (JIP), anesteziologicko - resuscitační oddělení (ARO) nebo oddělení urgentního příjmu. Riziko

vzniku lékových chyb na těchto odděleních je vyšší zejména z důvodu stresových situací, během nichž se zdravotnický personál musí rozhodovat a jednat velice rychle.

### ***Ambulantní péče***

Během ambulantní péče je zdravotnický personál s pacienty ve styku v různých časových intervalech a po relativně krátkou dobu. Dohled nad užíváním léčiv pacientem ze strany zdravotníka pochopitelně chybí. Vznik lékových chyb může být zapříčiněn jak lékařem nebo farmaceutem, tak i zdravotní sestrou, ale i samotným pacientem. Riziko chyby vzrůstá s počtem užívaných léčiv.

Možnost pochybení ze strany všeobecných sester či porodních asistentek je v rámci ambulantní péče menší, než na ostatních úrovních zdravotní péče. Chyby mohou vzniknout především ve fázi administrativní a méně pak ve fázi vlastní aplikace léčivého přípravku. Naopak velmi vysoké je riziko vzniku lékových chyb u pacientů, kteří v některých případech předepsaná léčiva nevhodně užívají. Primární příčinou však může být i nedostatečná edukace ze strany zdravotníků.

### ***Domácí ošetrovatelská péče***

Domácí ošetrovatelská péče zahrnuje péči o pacienta (klienta) v jeho domácím prostředí. Pro tento druh péče je charakteristická návštěva sestry bez doprovodu lékaře. V rámci domácí péče sestra provádí nejen výkony spojené s hygienickou péčí, ale také převazy ran, krmení a v mnohých případech i aplikace léčiv v různých lékových formách. Zde nejčastěji dochází k pochybení právě ve fázi podání léčiv. Nejtypičtějším příkladem je, že sestra pacientovi léky připraví a nepřesvědčí se, zda je pacient opravdu užil. Pokud je to možné, sestra by měla zajistit, aby pacient léky užil v její přítomnosti a měla tak jistotu, že nedojde k pochybení v aplikaci.

## **Prevence lékových chyb**

Institut pro bezpečné používání léčiv (ISMP) vypracoval seznam 10 klíčových oblastí systémových rizikových faktorů, které nejvíce ovlivňují užívání léčiv a je možné je využít v prevenci lékových chyb. Obsah jednotlivých oblastí je uveden v tabulce č. 2. Kromě všech zdravotnických pracovníků mají v prevenci lékových chyb význam i některé instituce a systémové procesy v nakládání s léčivy.

### **Tabulka č. 2 Rizikové faktory pro vznik lékových chyb**

| Riziková oblast                                     | Obsah  |
|---|--|
| <b>Informace o pacientovi</b>                       | Nesprávné nebo neúplné demografické a klinické informace (věk, váha, alergie, diagnóza, těhotenství, výsledky laboratorních vyšetření, hodnoty fyziologických funkcí). |
| <b>Informace o léku</b>                             | Nesprávné nebo neúplné dávkování, interakce, nežádoucí účinky, hlavní a vedlejší účinky léčiva, cesta podání, léková forma   |
| <b>Komunikace</b>                                   | Špatná týmová spolupráce, komunikační bariéry  |
| <b>Označování, balení a názvy léčiv</b>             | Špatné označení balení léčiv, špatné označení dávkování, podobně vypadající obaly léčiv, podobně znějící názvy léčiv.  |
| <b>Standardizace, skladování a distribuce léčiv</b> | Omezený přístup k lékům, zejména k těm vysoce nebezpečným, dále k chemickým látkám (zajistit včasnou distribuci a výdej léčiv z lékárny).                              |
| <b>Zásobování a monitorování léčiv</b>              | Špatná funkce přístrojů, informačních systémů a databází, narušená komunikace s firmami zajišťujícími dodávky léčiv.   |
| <b>Faktory životního prostředí</b>                  | Špatné osvětlení, neuklizené pracovní prostory, hluk, přerušování výkonu.  |
| <b>Kompetence zaměstnanců a vzdělávání</b>          | Nedostatečná edukace personálu v oblasti nových léčiv, vysoce rizikových léčiv, prevenci chyb.   |
| <b>Edukace pacientů</b>                             | Nedostatečná edukace pacientů, neznalost názvů, dávkování, možných nežádoucích a vedlejších účinků léčiv.  |
| <b>Proces kvality a managementu rizik</b>           | Špatná identifikaci, hlášení, analýza a redukce rizika lékových chyb.  |

### *Instituce*

V České republice neexistuje žádná instituce, která by se výskytem lékových chyb a jejich problematikou zabývala. Orgánem státní správy, dohlížejícím na nakládání s léčivy je Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL). Hlavním úkolem tohoto správního úřadu je zejména dohled nad jakostí, bezpečností a účinností léčiv. Jednou z činností je také farmakovigilance,



kteřá je dnes ovšem soustředěna pouze na detekci, hodnocení, pochopení a prevenci NÚL, nikoliv na problematiku lékových chyb.

V zahraničí je tato situace poněkud odlišná. Například ve Spojených státech amerických se problematikou lékových pochybení a bezpečným užíváním léčiv zabývají tyto instituce:

- ***National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention*** - nezávislý orgán složený z 27 národních organizací, jehož posláním je maximalizace bezpečného užívání léčiv a zlepšení informovanosti o lékových chybách prostřednictvím otevřené komunikace, zvýšením sledování lékových chyb a propagace strategií pro prevenci lékových chyb;
- ***Institute for Safe Medication Practice*** - nezisková organizace se sídlem ve Philadelphii, zabývající se prevencí lékových chyb a bezpečným užíváním léčiv. Provozuje dva národní programy podávající zprávy o lékových chybách (Národní program hlášení lékových chyb a Národní program hlášení chyb spojených s vakcinací);
- ***Institute of Medicine*** - nezisková organizace, která provádí řadu studií a ujímá se mnoha různých druhů činností, které jsou zaměřeny na zlepšení zdraví. Jednou z náplní činnosti je také provádění studie zaměřené na identifikaci a prevenci lékových chyb.

V jiných zemích se problematikou lékových chyb zabývají farmakovigilanční centra, která shromažďují informace o výskytu lékových chyb a vedou jejich podrobnou databázi. Všechna nashromážděná data mohou být následně analyzována. Povinností farmakovigilančních center v prevenci lékových chyb je také upozornit zdravotnické pracovníky na důležitost dokumentace a hlášení těchto chyb a zároveň uvědomění si všech jednotlivých faktorů, které mohou přispět k jejich vzniku.

Také u nás SÚKL zahájil projekt, jehož cílem je vytvoření regionálních farmakovigilančních center (RFC). Podle projektu by se tato RFC měla nacházet při každé velké nemocnici v každém kraji ČR. Zatím se však soustřeďuje pouze na hlášení nežádoucích účinků léčiv.

### ***Automatizace procesů preskripce a objednávání léčiv***

Mnohé zahraniční studie hodnotí využitelnost elektronické preskripce v prevenci lékových chyb. Jedná se o předpis receptů a vystavování objednávek pomocí informačních systémů, které by snížily zejména výskyt chyb ve fázi preskripce a transkripce léčiv. Při použití těchto systémů odpadá řešení nečitelnosti ručně psaných receptů. Další výhodou těchto počítačových systémů je to, že jsou schopny odhalit potencionální lékové interakce, hodnotí možný výskyt alergií, doporučují dávkování daného léku nebo navrhují úpravy dávkování u pacientů se změněnou funkcí ledvin či jater. Zavádění výpočetní techniky a její využití od preskripce, přes uložení léčiv, výdej léčiv nebo podávání léčiv má za cíl mimo jiné i omezit výskyt chyb v těchto procesech.

### ***Role zdravotníků v prevenci lékových chyb***

Úloha lékařů v prevenci vzniku lékových chyb spočívá zejména ve fázi preskripce léčiv a také ve fázi administrativní. Velmi častým problémem je nečitelnost ručně psaných receptů a záznamů v dokumentaci pacientů. Zde je vhodné využít výše zmíněnou elektronickou preskripci. Tento druh preskripce může značně snížit pochybení při výdeji léčiva v lékárnách nebo při podávání léků na jednotlivých odděleních.

Role farmaceuta v prevenci lékových chyb je nezastupitelná zejména ve fázi dispenzace léčiv a poučení pacienta o správném užívání. Mnohé studie se zabývají úlohou nemocničního farmaceuta v rámci prevence lékových chyb v lůžkových zařízeních. Jeho role spočívá zejména v identifikaci a řešení rizik farmakoterapie a kontrole nakládání s léčivou na lůžkových odděleních s cílem minimalizace výskytu chyb ze strany lékařů a sester.

Významnou roli v prevenci, ale i detekci lékových chyb mají zdravotní sestry a porodní asistentky. Pro prevenci je pro sestru velice důležitá orientace v problematice vhodných lékových forem, aplikačních cest, správné přípravy léčiva a správné aplikaci pacientovi. Sestry se zpravidla dopouští pochybení ve fázi přípravy a aplikace léčiv a v administrativním procesu tj. vedení dokumentace. Vznik lékových chyb ve fázi preskripce léčiv sestry či porodní asistentky ovlivnit příliš nemohou, neboť tato fáze spadá v ČR pouze do kompetencí lékařů. V zahraničí je však situace odlišná. Existují země, kde mají sestry jisté kompetence i v preskripci léčiv. Legislativa, která umožňuje sestřám a jiným příbuzným zdravotnickým profesím předpisovat léčivé přípravky však existuje zatím jen v malém počtu zemí, ale dá se očekávat její postupné zavádění i v dalších státech. Pro popis rozšířených kompetencí sester v oblasti preskripce léčiv se používá termín Nelékařské předepisování léčiv

(*Non medical prescribing – NMP*). Sesterská preskripce je povolena například ve Švédsku, Kanadě, Irsku, Velké Británii a Austrálii.

Z hlediska snižování rizika vzniku chyb ve fázi přípravy a aplikace léčiv je vhodné snížit působení rizikových faktorů, mezi něž patří výše zmiňované pracovní vytížení, nedostatek času, nevhodné vybavení ošetrovací jednotky, nevhodné pracovní podmínky a také špatná spolupráce s ostatními členy ošetrujícího týmu. Při podávání léčiv pacientům by měly sestry dodržovat zásady pro správné podávání léčiv.

Všeobecné sestry se mohou výrazně podílet také na prevenci vzniku lékových chyb i ze strany samotných pacientů či jejich příbuzných, a to zejména vhodnou a důkladnou edukací v oblasti užívání léčiv v domácí i ambulantní péči.

V oblasti prevence lékových chyb je navíc nutné podpořit spolupráci mezi jednotlivými pracovníky ve zdravotnictví, zlepšit jejich informovanost v oblasti lékových chyb a také zlepšení informovanosti celé veřejnosti.

#### **4. Shrnutí kapitoly**

Lékové chyby jsou problémem, který postihuje všechna zdravotnická zařízení a instituce bez výjimky. V mnohých případech mají tyto chyby velice negativní dopad jak na zdraví klientů, tak na ekonomickou stránku jednotlivých institucí i pacientů samotných. Proto je prevence v této oblasti velice důležitá. Rozhodující roli zde sehrávají zdravotničtí pracovníci všech odborností: lékaři, farmaceuti i ostatní nelékařský zdravotnický personál. Důležité je pochopení podstaty vzniku lékových chyb, jejich příčin a také faktorů, které k jednotlivým pochybením mohou přispívat. Tohoto porozumění lze dosáhnout zejména vzděláváním odborného personálu v této problematice. Výskytu lékových chyb ze strany pacientů či příbuzných, kteří o ně pečují, lze předejít vhodnou a důkladnou edukací o užívání předepsaných léčiv. Role zdravotních sester a porodních asistentek spočívá jak ve správném provádění všech úkonů souvisejících s podáváním léčiv, tak ve správné a kvalifikované edukaci pacientů a jejich příbuzných.

#### **5. Evaluační a autoevaluační a aktivizační prvky dle charakteru obsahu kapitoly - krátké úkoly, - dlouhé úkoly, otázky k zamyšlení**

- Charakterizujte lékovou chybu.

- Uveďte jednotlivé typy lékových chyb.
- Jakým způsobem je možné snížit incidenci lékových chyb?
- Popište důsledky lékových chyb.
- Které instituce se zabývají problematikou lékových chyb?
- Uveďte, k jakým lékovým chybám dochází na jednotlivých úrovních zdravotní péče (ambulantní, hospitalizační, domácí péče).

## 6. Pojmy k zapamatování

- *NCCMERP (National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention)* = Národní koordinační centrum pro hlášení a prevenci lékových chyb
- RFC = Regionální farmakovigilanční centra
- Medication error = léková chyba

## 7. Literatura

- ŠTRBOVÁ, P. Lékové chyby v ošetrovatelství, *Klin Farmakol Farm* 2013; 27(1): 37–40
- JHANJEE, A., BHATIA, M.S., SRIVASTAVA, S. Medication Errors in Clinical Practice. *Delhi Psychiatry Journal* 2011; 14: 205-210.
- WILLIAMS, D.J.P. Medication errors. *J R Coll Physicians Edinb* 2007; 37:343-346
- LISBY, M., NIELSEN, L.P, MAINZ, J. Errors in the medication proces: frequency, type, and potential clinical consequences. *Int J Qual Health Care*. 2005; 17: 15-22
- COHEN, M.R. Medication errors, 2nd edition. American Pharmacists Association, 2007

|                           |   |
|---------------------------|---|
| Název studijního předmětu | <b>Farmakologie v porodní asistenci</b> |
| Téma                      |   |
| Název kapitoly            | <b>Tekutinová resuscitace</b>           |
| Autor - autoři            | doc.MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.          |

### 1. Motivační úvod ke kapitole

Brainstorming

Hlavní téma: tekutinová resuscitace (vše, co si pod tím studenti představí)

### 2. Studijní cíle, vztahující se k obsahu kapitoly

- Objasnit vlastnosti krystaloidních a koloidních infuzních roztoků
- Objasnit cíle tekutinové resuscitace
- Objasnit nežádoucí účinky a rizika tekutinové resuscitace

**3. Vlastní obsah kapitoly** – text, možno doplnit odkazem na externí zdroje - video, foto, tabulky, animace, schémata, prezentace

### TEKUTINOVÁ RESUSCITACE

Tekutinová resuscitace je náhrada akutní ztráty cirkulujícího objemu. Cílem je rychlá obnova normálního intravaskulárního objemu k dosažení fyziologické hemodynamiky a zajištění normalizace tkáňové perfuze.

Ideálním infuzním roztokem v indikaci tekutinové resuscitace by měl být takový roztok, který predikovatelným způsobem a dostatečně dlouho zvyšuje intravaskulární objem, jeho chemické složení je co nejbližší složení extracelulární tekutiny, je metabolizován a kompletně eliminován bez akumulace v tkáních, nepůsobí žádné systémové a nežádoucí metabolické účinky a je cenově přijatelný.

V klinické praxi bohužel takový roztok zatím neexistuje a neexistuje ani žádný univerzální roztok použitelný pro všechny klinické situace stejně.

Charakteristiky infuzí a způsoby jejich použití byly zmíněny v základní farmakologii. Zde je třeba zopakovat především základní rozdělení infuzních roztoků z hlediska jejich složení.

## **INFUZNÍ ROZTOKY**

### **A. Krystaloidní**

- Roztoky glukózy
- Roztoky elektrolytů
  - Nebalancované
  - Balancované

### **B. Koloidní**

Tekutinová resuscitace je spojena s podáním poměrně velkých objemů infuzních roztoků, což může vést k nežádoucím účinkům. Infuzní roztoky nejsou inertní substance, vždy je třeba na ně pohlížet jako na léčiva, která mají farmakologické účinky, žádoucí i nežádoucí.

Roztoky glukózy nejsou k tekutinové resuscitaci vhodné především proto, že velmi snadno pronikají mimo intravaskulární prostor a vstupují i do buněk. Proto by k udržení intravaskulárního objemu bylo potřeba podat jejich neúnosně velké množství, které by vedlo k edému plic a dalším komplikacím.

Hlavní nevýhodou základních (nebalancovaných) roztoků elektrolytů je to, že ve velkých objemech vyvolávají hyperchlorémii a hyperchloremickou acidózu.

V tekutinové resuscitaci jsou dnes jednoznačně preferovány balancované roztoky krystaloidů. Obsahují elektrolyty v koncentracích podobných fyziologickým a navíc obsahují přísady, které zajišťují minimální potenciální výchylku bází při podání větších objemů. To znamená, že minimálně ovlivňují iontovou a acidobazickou rovnováhu v organismu pacienta. U nás máme k dispozici tři hromadně vyráběné přípravky balancovaných krystaloidů:

- Plasmalyte
- Isolyte
- Ringerfundin

Liší se od sebe jen mírně složením, potenciální výchylkou bází (tedy vlivem na pH vnitřního prostředí pacienta) a typem obalů. V naprosté většině situací můžeme k tekutinové resuscitaci zvolit kterýkoliv z nich, někdy však může být jeden z nich výhodnější pro konkrétní klinickou situaci.

Koloidní roztoky jsou makromolekulární disperze pevných částic v kapalném vehikulu, Vyznačují se vysokou objemovou účinností a po nitrožilní aplikaci zůstávají téměř kompletně

v intravaskulárním kompartmentu. Mají však i své nežádoucí účinky, především mohou zvyšovat krvácivost, zhoršovat funkci ledvin a vyvolávat alergické reakce. Koloidní roztoky musí být vždy podávány v kombinaci s krystaloidy, nejlépe v poměru 1:3 ve prospěch krystaloidů. Dnes máme k dispozici tři koloidní roztoky vhodné k tekutinové resuscitaci:

- Hydroxyethylškob 6% a 10%
- Albumin lidský 5% a 20%
- Sukcinylovaná želatina 4%

Uvedené nižší koncentrace působí izoosmoticky, to znamená, že podání určitého objemu zvýší intravaskulární objem právě o podané množství. Vyšší koncentrace působí volumexpanzivně, a tedy podání určitého objemu zvýší náplň cév ještě více, neboť navíc přesune určité množství tekutiny z intersticia zpět do cév.

Preferovaným koloidním roztokem, který lze použít ve všech indikacích, je dnes sukcinylovaná želatina. Má relativně nejmenší riziko nežádoucích účinků, nemá dávkový limit a má poměrně dlouhý účinek, který trvá 3 až 4 hodiny.

## **TEKUTINOVÁ RESUSCITACE V PORODNICTVÍ**

### **Doporučený postup: Diagnostika a léčba peripartálního život ohrožujícího krvácení**

#### **Optimalizace tkáňové perfuze a systémové homeostázy**

- Doporučení 19: U všech pacientek s PŽOK doporučujeme zahájit okamžitou tekutinovou resuscitaci. Pro zahájení tekutinové resuscitace doporučujeme použití balancovaných roztoků krystaloidů.
- Doporučení 20: Použití syntetických koloidů v tekutinové resuscitaci u pacientek s PŽOK doporučujeme vyhradit pro situace, kde jsou krystaloidní roztoky nedostačující k dosažení a/nebo udržení hemodynamických cílů tekutinové resuscitace.
- Doporučení 21: Při použití syntetických koloidů doporučujeme upřednostňovat balancované roztoky želatiny.
- Doporučení 22: Do doby dosažení kontroly zdroje krvácení doporučujeme u pacientek s PŽOK usilovat o cílový systolický krevní tlak v pásmu 80–90 mm Hg

#### 4. Shrnutí kapitoly

Tekutinová resuscitace je náhrada akutní ztráty cirkulujícího objemu. Cílem je rychlá obnova normálního intravaskulárního objemu k dosažení fyziologické hemodynamiky a zajištění normalizace tkáňové perfuze. Pro zahájení tekutinové resuscitace je doporučeno použití balancovaných roztoků krystaloidů. Pokud jsou krystaloidní roztoky nedostačující k dosažení a/nebo udržení hemodynamických cílů tekutinové resuscitace, je indikováno použití koloidů, přednostně balancovaných roztoků želatiny.

#### 5. Evaluační a autoevaluační a aktivizační prvky dle charakteru obsahu kapitoly - krátké úkoly, - dlouhé úkoly, otázky k zamyšlení

- Uveďte základní rozdělení infuzních roztoků
- Charakterizujte nebalancované a balancované elektrolytové infuzní roztoky
- Uveďte nežádoucí účinky podání velkých objemů elektrolytových roztoků
- Vyjmenujte základní koloidní roztoky a jejich použití
- Uveďte základní nežádoucí účinky koloidních infuzních roztoků

#### 6. Pojmy k zapamatování

Tekutinová resuscitace

Krystaloidy

Koloidy

#### 7. Literatura

- MARTÍNKOVÁ a kol. Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů. 2. zcela přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing, 2018. ISBN 978-80-247-4157-4
- MATĚJOVIČ, M., HORÁK, J., HARAZIM M., KARVUNI, T., RADĚJ J. a NOVÁK, I. Tekutinová léčba u akutních stavů pro neintenzivisty. Vnitřní lékařství. 2019, 65(3), 187-192. ISSN 0042-773X
- PAŘÍZEK, A. et al. Diagnostika a léčba peripartálního život ohrožujícího krvácení. Česko-slovenský mezioborový konsenzus. Čes. Gynek., 2018, 83, č. 2, s. 151–158.