

Stosujemy ciągły dożylny wlew insuliny

Nancy J. D'Hondt, RPh, CDE

W skrócie

Hiperglikemia u hospitalizowanych pacjentów wiąże się z niekorzystnym rokowaniem. Istnieją dowody wskazujące na to, że skrupulatne leczenie hiperglikemii w warunkach intensywnej opieki medycznej może skrócić czas trwania hospitalizacji, a także zmniejszyć chorobowość i śmiertelność. U niestabilnych, krytycznie chorych pacjentów wahania stężenia glukozy we krwi najskuteczniej kontrolowane są za pomocą protokołów ciągłego dożylnego wlewu insuliny. Nadal istnieją jednak bariery utrudniające akceptację i skuteczne wdrożenie działań opartych na protokołach zmierzających do osiągnięcia normoglikemii. Wielodyscyplinarne, zespołowe podejście może pomóc w przezwycięzeniu nieporozumień i obaw związanych ze ścisłym kontrolowaniem glikemii u hospitalizowanych pacjentów.

Racjonalne uzasadnienie dla ciągłego wlewu insuliny

Hiperglikemia wywołana stresem jest częstym problemem w warunkach intensywnej opieki medycznej. Podwyższona glikemia u krytycznie chorych pacjentów może wynikać z podwyższonego stężenia hormonów kontrregulacyjnych, a także wysokiego stężenia cytokin w tkankach i krwi krążącej. Powyższe zmiany metaboliczne mogą skutkować zwiększoną opornością na insulinę i upośledzeniem hamowania wątrobowej glukoneogenezy. Dlatego też hiperglikemia może również występować u pacjentów bez rozpoznanej cukrzycy. Badania wykazały związek między hiperglikemią i zwiększonym ryzykiem zakażenia, posocznicy, niewydolności nerek, zastoinowej niewydolności serca, udaru mózgu i neuropatii.¹⁻⁶ Rozpoznanie hiperglikemii jako czynnika przyczyniającego się do niekorzystnego rokowania stało się logiczną podstawą uzasadniająca utrzymywanie ścisłej kontroli glikemii.

Kluczem do efektywnej kontroli glikemii jest wczesne zidentyfikowanie pacjentów z podwyższonym stężeniem glukozy lub obciążonych zwiększonym ryzykiem jego wystąpienia, oraz wdrożenie we właściwym momencie odpowiedniej terapii zmierzającej do utrzymania glikemii na zbliżonym do normy poziomie. W przypadku hiperglikemii u pacjentów hospitalizowanych stosowanie insuliny jest

leczeniem z wyboru. Często stosowane są schematy sztywnego dawkowania polegające na podawaniu od czterech do sześciu wstrzyknień insuliny krótkodziałającej lub szybkodziałającej w zależności od stopnia hiperglikemii. Aczkolwiek te algorytmy są wdrażane bez uwzględnienia podaży pokarmu czy wcześniejszego podawania insuliny i nie pozwalają na indywidualizację leczenia w oparciu o występującą u pacjenta insulinowrażliwość. Nie zapewniają więc fizjologicznego podejścia do insulinoaterapii. Ciągły dożylny wlew insuliny jest najlepszą metodą trafiającą w zmieniające się zapotrzebowanie u krytycznie chorych, niestabilnych lub leczonych chirurgicznie pacjentów. W odróżnieniu od nieprzewidywalnego schematu sztywnego dawkowania ta opcja terapeutyczna pozwala na ciągle dostosowywanie dawki insuliny, pokrywające stale zmieniające się zapotrzebowanie pacjenta.^{7,8}

Badania kliniczne

Przed 2001 rokiem hiperglikemia uznawana była za korzystną reakcję adaptacyjną u ciężko chorych pacjentów, a stężenie glukozy we krwi >200 mg/dl nie należało do rzadkości. Od tamtej pory kilka kluczowych badań obaliło tę opinię i potwierdziło szkodliwy wpływ niekontrolowanej hiperglikemii u pacjentów w warunkach intensywnej opieki medycznej. Doprowa-

dziło to do zmiany paradygmatu w podejściu do leczenia hiperglikemii u pacjentów hospitalizowanych.

W listopadzie 2001 van den Berghe i wsp.¹ opublikowali na łamach *New England Journal of Medicine* wyniki przełomowego badania. Było to pierwsze prospektywne, randomizowane, kontrolowane badanie oceniające intensywną insulinoterapię u hospitalizowanych pacjentów. Badacze porównali stosowanie intensywnej insulinoterapii (utrzymanie stężenia glukozy we krwi w granicach 80-110 mg/dl) z leczeniem konwencjonalnym (utrzymanie stężenia glukozy we krwi w granicach 180-200 mg/dl) u 1548 leczonych chirurgicznie pacjentów wentylowanych mechanicznie na oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM). Osiągnięcie poziomów glikemii zbliżonych do normy skutkowało znacznym zmniejszeniem występowania kilku punktów końcowych, w tym długości pobytu w szpitalu, posocznicy, konieczności przeprowadzenia dializy oraz śmiertelności wewnątrzszpitalnej. Ta interwencja terapeutyczna stała się bodźcem do przeprowadzenia dodatkowych badań w celu oceny efektów intensywnej insulinoterapii w warunkach intensywnej opieki medycznej.

W prospektywnym badaniu obserwacyjnym opublikowanym w 2004 roku przez Furnary'ego i wsp.⁹ próbowano zniwelować ryzyko między pacjentami z cukrzycą i bez cukrzycy leczonymi na oddziale kardiologii. Badacze ci byli pierwszymi, którzy wykazali, że niekorzystną sytuację, z jaką spotykają się pacjenci z cukrzycą poddawani operacjom pomostowania aortalno-wieńcowego, można wyeliminować poprzez zastosowanie ciągłego dożylnego wlewu insuliny i utrzymywanie niższych poziomów glikemii przed, w trakcie i przez pełne trzy dni po zabiegu operacyjnym. Inne badanie opublikowane w tym samym roku przez Krinsleya⁶ nie tylko potwierdziło wyniki van den Berghe i wsp. oraz Furnary'ego i wsp., ale także dostar-

Tabela 1. Zalecenia ADA i ACE dotyczące docelowych stężeń glukozy we krwi u hospitalizowanych pacjentów^{13,14}

Populacja pacjentów	ADA	ACE
OIOM/Krytycznie chorzy	Stężenia jak najbardziej zbliżone do 110 mg/dl, na ogół <140 mg /dl	110 mg/dl
Zwykle oddziały (nie dla krytycznie chorych)	<126 mg/dl na czczo, przygodna glikemia <180-200 mg	110 mg/dl przed posiłkiem, maksymalnie 180 mg/dl

czyło dalszych dowodów potwierdzających korzyści wynikające ze ścisłej kontroli glikemii w populacji pacjentów niepoddawanych operacjom kardiochirurgicznym.

W 2006 roku van den Berghe opublikowała wyniki przeprowadzonego przez nią badania nad kontrolą glikemii w oddziale intensywnej opieki medycznej.² Ponownie wykazały one podobną redukcję chorobowości do tej obserwowanej we wcześniejszych badaniach z udziałem pacjentów chirurgicznych leczonych w ramach OIOM-u. Analiza podgrupy wykazała, że korzyści w zakresie śmiertelności występowały jedynie w grupie pacjentów poddanych intensywnemu leczeniu, których pobyt na OIOM-ie trwał >3 dni. Od publikacji tego badania pojawiło się wiele pytań na temat bezpieczeństwa i skuteczności intensywnych interwencji, jak również odnośnie do odpowiednich docelowych poziomów glikemii.

Następnie van den Berghe zebrała dane z dwóch wcześniejszych badań i wykazała zmniejszenie śmiertelności szpitalnej ogółem u wszystkich pacjentów z 23,6 do 20,1% oraz z 37,9 do 30,1% w grupie pacjentów hospitalizowanych na OIOM-ie przez co najmniej 3 dni. Punkty końcowe związane z chorobowością, takie jak polineuropatia, uszkodzenie nerek czy wystąpienie ciężkiej choroby zmniejszyły się o połowę. Dodatkowo, wpływ utrzymywania glikemii na poziomie zbliżonym do normy zwiększał się wraz z upływem czasu zarówno w grupie leczonej chirurgicznie, jak i niepoddawanej zabiegom operacyjnym. Dane zebrane z tych dwóch badań miały moc statystyczną, pokazującą korzyści z intensywnej insulinoterapii w zakresie chorobowości i śmiertelności w mieszanej populacji pacjentów (leczeni chirurgicznie oraz niepoddawani zabiegom operacyjnym).¹⁰

Ostatnio przeprowadzone badania poddały w wątpliwość bezpieczne stosowanie intensywnej insulinoterapii.^{11,12} Badanie Efficacy of Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis¹¹ zostało przedwcześnie zakończone, ponieważ doszło do niemal sześciokrotnego wzrostu występowania ciężkiej hipoglikemii, która występowała w dwóch intensywnie leczonych ramionach badania. Badanie Glucon-

trol¹² także zostało przedwcześnie przerwane z powodu naruszeń protokołu i nieakceptowalnych odsetków hipoglikemii w grupie intensywnie leczonej. Stosowalność tych badań w ocenie ścisłej kontroli glikemii w warunkach OIOM-u jest dyskusyjna. Projekty obu badań miały ograniczenia, a same badania daleko niewystarczającą moc, by na ich podstawie wyciągać definitywne wnioski.

Obecnie dostępna jest przytłaczająca ilość dowodów potwierdzających zasadność leczenia hiperglikemii u ciężko chorych.¹⁷ Aczkolwiek nadal istnieją przeszkody na drodze do szerokiej akceptacji ścisłej kontroli glikemii, a pytania dotyczące tego, kto z takiego postępowania odniesie największą korzyść, do jakich docelowych wartości glikemii i w jakiej populacji należy dążyć, wymagają znalezienia odpowiedzi. Konieczne są dalsze badania w celu pełniejszej identyfikacji najlepszych sposobów wdrożenia ścisłej kontroli glikemii w warunkach intensywnej opieki medycznej.

Ścisła kontrola glikemii w świetle zaleceń różnych organizacji

Kilka organizacji popiera stosowanie ścisłej kontroli glikemii, chociaż istnieją pytania co do właściwych docelowych jej wartości. Obecnie zarówno American Diabetes Association (ADA), jak i American College of Endocrinology (ACE) zalecają utrzymywanie stężenia glukozy u pacjentów leczonych na OIOM-ie jak najbliższej poziomu 110 mg/dl. W przypadku pacjentów, którzy nie są krytycznie chorzy, zaleca się, by poziom glikemii nie przekraczał 180 mg/dl^{13,14} (tab. 1). Wytyczne ACE zalecają stosowanie ciągłego dożylnego wlewu insuliny u pacjentów, u których glikemia wymaga szybkiej kontroli, w tym u tych chorych, którzy są krytycznie chorzy lub są długotrwale odżywiani pozajelitowo.¹⁴

Joint Commission przedstawiła niedawno ścisłą kontrolę glikemii u krytycznie chorych pacjentów jako centralny wskaźnik jakości opieki we wszystkich amerykańskich szpitalach, które uczestniczą w programie Medicare.¹⁵ Institute of Heal-

thcare Improvement wraz z międzynarodową inicjatywą kilku towarzystw naukowych, w tym American Thoracic Society, propaguje pakiet opieki dla pacjentów z ciężką posocznicą, który także obejmuje intensywną kontrolę glikemii.¹⁶

Ciągły dożylny wlew insuliny w porównaniu ze schematem wstrzyknięć podskórnych

U krytycznie chorych insulina jest niezbędna do osiągnięcia redukcji stężenia glukozy we krwi. Stosowanie insuliny dożylnie przy braku spadku stężenia glukozy nie będzie miało wpływu na wyniki kliniczne. Badanie Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI)¹⁷ wykazało, że u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego, niezależnie od wywiadu cukrzycowego, stosowanie insuliny dożylnie przez 24 h i następnie podskórnie przez 3 miesiące poprawiło przeżycie odległe. Badanie DIGAMI-2¹⁸ zostało zaprojektowane w celu oceny względnych korzyści z długotrwałej ścisłej kontroli glikemii. Mimo że badaczom nie udało się wykazać istotnych różnic w kontroli glikemii i śmiertelności w trzech poddanych leczeniu ramionach badania, wykazali związek między wyższą glikemią i zwiększonym ryzykiem zgonu. Dlatego też podawanie insuliny bez obniżenia stężenia glukozy nie poprawia wyników klinicznych.

Ciągły dożylny wlew insuliny jest jedyną drogą podawania insuliny przeznaczoną specjalnie dla pacjentów hospitalizowanych, która w przypadku wielu wskazań klinicznych jest bardziej preferowana niż droga podskórna (tab. 2). Jedyną insuliną, która powinna być podawana dożylnie, to krótkodziałająca insulina ludzka. Nie ma korzyści z zastosowania szybko działających analogów do przygotowywania wlewów insuliny, ponieważ podczas podawania dożylnego insuliny szybkość wchłaniania nie odgrywa roli, a ich stosowanie może jedynie skutkować dodatkowymi kosztami.

Dożylnie podawanie insuliny wiąże się z wieloma korzyściami w porównaniu z podskórnym. Eliminuje potrzebę wykonywania wielokrotnych wstrzyknięć, pozwala na dokładniejsze dawkowanie, ma

Tabela 2. Najczęstsze wskazania do insulinoaterapii dożylniej^{13,14}

- Cukrzycowa kwasica ketonowa i hiperglikemiczny stan hiperosmolarny
- Ogólna opieka przedoperacyjna, śródoperacyjna i pooperacyjna
- Okres pooperacyjny po zabiegu kardiochirurgicznym
- Krytycznie ciężka choroba
- Niekontrolowana hiperglikemia podczas stosowania wysokich dawek kortykosteroidów
- Poród
- Przedłużone żywienie pozajelitowe u pacjentów z niedoborem insuliny
- Zawał serca lub wstrząs kardiogeny
- Strategia poszukiwania właściwej dawki przed przejściem na insulinoaterapię podskórną
- Udar mózgu
- Po przeszczepieniu narządu

bardziej przewidywalną kinetykę i zapewnia błyskawiczną reakcję na szybko zmieniające się stężenie glukozy. Przewaga podawania dożylnego polega także na osiągnięciu odpowiedniej kontroli przy zastosowaniu mniejszych dawek insuliny. Te właściwości skutkują stałym, bezpiecznym i skutecznym utrzymywaniem wartości glikemii w wąskim zakresie terapeutycznym.^{7,19,20}

Lazar i wsp.²¹ wykazali, że podskórne podawanie insuliny skutkowało uzyskaniem średniego pooperacyjnego stężenia glukozy we krwi 267 mg/dl. Z kolei zastosowanie insuliny we wlewie dożylnym w protokole Portland²² skutkowało średnim 3-dniowym stężeniem glukozy 122 mg/dl, co dawało imponującą różnicę rzędu 145 mg/dl. Brakuje danych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo podskórnego podawania insuliny. Żadne badanie kliniczne nie wykazało korzyści ze stosowania sztywnego schematu wstrzyknięć podskórnych, a w retrospektywnych i nierandomizowanych badaniach jego zastosowanie związane było z wyższym odsetkiem epizodów zarówno hiperglikemii, jak i hipoglikemii.²³

Nieprzewidywalność wchłaniania podskórnej insuliny u pacjentów leczonych w warunkach intensywnej opieki medycznej sprawia, że nie jest to właściwa opcja dla intensywnej insulinoaterapii. U pacjentów leczonych w warunkach OIOM-u występują zmiany objętości oraz perfuzji tkanki podskórnej, które mogą w sposób dramatyczny wpływać na kinetykę wchłaniania. Te fizjologiczne zmiany mogą nasilać wahania glikemii, powodując zwiększenie ryzyka hiperglikemii lub hipoglikemii.

Opracowano kilka protokołów, algorytmów i ujednoliconych zestawów zleceń do prowadzenia ciągłego dożylnego wlewu insuliny. Najlepsze protokoły uwzględniają szereg danych, w tym aktualne stężenie glukozy we krwi, wcześniejszy poziom glikemii i aktualną szybkość wlewu. Parametry te są wykorzystywane w dostosowywaniu szybkości wlewu insuliny,

bardziej na podstawie szybkości zmian glikemii niż bezwzględnego stężenia glukozy we krwi.

Zmienność i wskaźnik zmian stężenia glukozy

Badania prowadzone w warunkach ambulatoryjnych wykazały, że wahania stężenia glukozy we krwi mogą prowadzić do zwiększonego uszkodzenia komórek, skutkując częstszym występowaniem powikłań.^{24,25} Zmienność stężenia glukozy jest czynnikiem, który związany jest także z niekorzystnym rokowaniem u hospitalizowanych pacjentów. Przeprowadzone niedawno przez Al-Dorzi i wsp. badanie²⁶ wykazało, że czynnikami predykcijnymi zmienności glikemii u krytycznie chorych są wiek, cukrzyca i dobowy dawka insuliny. Wyniki badania pokazały, że zwiększona zmienność powodowała większą śmiertelność hospitalizowanych pacjentów oraz że zakres obserwowanej glikemii jest niezależnym czynnikiem predykcijnym zakażeń szpitalnych.

Protokoły dożylnego podawania insuliny powinny uwzględniać insulinowrażliwość jako podstawę w dostosowywaniu szybkości wlewu. Wskaźnik zmiany stężenia glukozy jest parametrem, który najbardziej ułatwia ocenę wrażliwości na insulinę. Ta zmienna pozwala na dostosowywanie wlewu insuliny w oparciu o porównanie kolejnych wartości glikemii i aktualnej szybkości wlewu. Używanie tego wskaźnika podczas rozpoczynania wlewu insuliny ułatwia szybsze dostosowanie jego szybkości w celu skompensowania stopnia insulinooporności. Nagłe zmiany stężenia glukozy w czasie wlewu insuliny są zwykle odbiciem modyfikacji terapii lub odżywiania, lub zmiany stanu klinicznego. Duże wahania powinny zwrócić uwagę na potrzebę dostosowania szybkości wlewu, która ponownie ustabilizuje glikemię. Wskaźnik zmiany stężenia glukozy jest zmienną, która winna być włączona do każdego protokołu wlewu insuliny,

gdyż pozwala na bezpieczniejsze i efektywniejsze jej podawanie.

Oparty na protokole dożylny wlew insuliny

W celu zapewnienia bezpiecznego i efektywnego dożylnego podawania insuliny niezbędne jest stworzenie swego rodzaju ram formalnego protokołu. Gdy insulina podawana jest dożylnie, ma ona szybki początek i krótki czas działania, pozwalając tym samym na precyzyjne dawkowanie. Wymaga ono uważnego, planowego i dokładnego monitorowania, jak również odpowiednich reakcji ze strony personelu. Oparte na protokole podawanie insuliny pozwoli ustanowić odpowiednie wytyczne praktyki klinicznej, kontrolę zmienności glikemii u pacjentów, standaryzację wykonywania i zapewni ocenę wyników klinicznych.

Wsparcie instytucjonalne

Kiedy zmienia się obowiązującą praktykę, potrzebnych jest kilka kluczowych elementów na drodze od pomysłu do realizacji. Po pierwsze konieczne jest zapewnienie wsparcia instytucjonalnego. Bez niego wdrożenie ścisłej kontroli glikemii będzie trudne. W celu uzyskania pomocy wszystkich zainteresowanych stron – szpitala, lekarzy, pozostałego personelu medycznego i pacjentów – konieczne będzie wykazanie korzyści zarówno finansowych, jak i klinicznych. Istnieją liczne dowody potwierdzające zasadność stosowania intensywnej insulinoaterapii. Kilka badań wykazało poprawę wyników klinicznych, w tym zmniejszenie liczby powikłań, skrócenie długości hospitalizacji oraz redukcję śmiertelności.¹⁻⁸ Dane kliniczne wskazują na korzyści w zakresie chorobowości i śmiertelności wynikające z normalizacji stężenia glukozy u pacjentów z hiperglikemią. W konsekwencji kilka wiodących organizacji poparło wdrożenie jednolitych standardów leczenia hiperglikemii u hospitalizowanych pacjentów.^{11,12,27}

Koszty utrzymywania normoglikemii są bardzo małe, jeśli porówna się je ze skutkami finansowymi hiperglikemii. Przeprowadzono kilka analiz kosztów. Analiza pierwszego badania van Berghe i wsp.²⁸ pokazała, że średni czas hospitalizacji pacjentów leczonych chirurgicznie poddawanych intensywnej insulinoaterapii wynosił 6,6 dnia, a oszczędność kosztów wynosiła 2638 euro (>4000 dolarów) w przeliczeniu na pacjenta. Liczba ta opiera się na obliczeniach dni spędzonych na OIOM-ie i kosztów mechanicznej wentylacji, transfuzji, antybiotyków, leków inotro-

powych i wazopresyjnych. Oszczędność kosztów związana jest ze skróceniem pobytu na OIOM-ie i zmniejszeniem chorobowości, na którą składały się niewydolność nerek, transfuzje, mechaniczna wentylacja oraz występowanie posocznicy.

Krinsley przeprowadził podobną analizę kosztów związanych z wdrożeniem intensywnej insulinoterapii.²⁹ W badaniu tym próbowano ocenić ilościowo indywidualne składowe całkowitych kosztów opieki. Stwierdzono 17,2% spadek liczby godzin spędzonych na OIOM-ie, 19% zmniejszenie czasu wentylacji mechanicznej, 24,3% zmniejszenie kosztów laboratoryjnych, 16,7% zmniejszenie kosztów farmaceutycznych i 5% spadek kosztów badań obrazowych. Całkowita roczna redukcja kosztów dzięki zastosowaniu intensywnej insulinoterapii przy średnim pobycie pacjentów na OIOM-ie 3,4 dnia wyniosła 1,34 miliona dolarów..

Opublikowano także analizy kosztów protokołu Portland.³⁰ Oceniono, że dodatkowe koszty związane z implementacją tego protokołu w przeliczeniu na jednego pacjenta wyniosły w przybliżeniu 170 dolarów. W porównaniu do pacjentów otrzymujących insulinę podskórnie zysk netto związany z całkowitą liczbą głębokich zakażeń ran mostka, którym udało się zapobiec oraz oszczędnościami związanymi z długością hospitalizacji w przeliczeniu na każdego pacjenta kardiologicznego leczonego przez 3 pełne dni insuliną dożylną wyniósł 4638 dolarów.

Zespół diabetologiczny

W realiach współczesnego szpitala dla skutecznego leczenia pacjentów niezbędna jest integracja opieki. Ścisła kontrola glikemii wymaga interdyscyplinarnego podejścia zespołu leczącego w celu opracowania procedur, promowania większego bezpieczeństwa i skuteczności leczenia oraz zapewnienia ciągłej edukacji. Zespół powinien być złożony z kluczowych specjalistów i odpowiednich służb szpitalnych. ACE zaleca, aby idealnie w skład wielodyscyplinarnego zespołu wchodził lekarze, pielęgniarki, farmaceuci, służby odpowiedzialne za żywienie, dietetycy, pracownicy laboratorium, działu jakości, systemów informacyjnych i działu administracyjnego.³¹ Każdy z członków zespołu wnosi istotną wiedzę, umiejętności i punkt widzenia. Podejście zespołowe może ustalić i koordynować strategię zmierzającą do właściwego opracowania protokołu, edukacji personelu, procesu jego wdrożenia i oceny funkcjonowania.

Badając wpływ interwencji zespołu diabetologicznego, Koproński i wsp.³² wykaza-

Tabela 3. Elementy dobrego protokołu^{33,39,43}

- Oparty na dowodach naukowych
- Jasny i zwięzły
- Łatwy do wdrożenia
- Identyfikujący próg, przy którym należy rozpocząć jego stosowanie
- Realizowany przez personel pielęgniarski
- Oparty na aktualnym stężeniu glukozy we krwi i wskaźniku jego zmiany
- Opisujący monitorowane parametry
- Bezpieczny: małe ryzyko hipoglikemii
- Minimalizujący konieczność dokonywania obliczeń
- Pozwalający na indywidualizację leczenia w sytuacjach szczególnych
- Zawierający plan przejścia na terapię podskórną

li, że pacjenci z pierwotnym rozpoznaniem cukrzycy, których poddano interwencji, charakteryzowali się średnio o 2 dni krótszym pobytem w szpitalu. Jeśli cukrzyca była wtórnym rozpoznaniem, mediana pobytu w szpitalu zmniejszyła się o 0,5 dnia, a odsetek ponownych hospitalizacji po 3 miesiącach od wypisania ze szpitala był o ponad połowę mniejszy niż w grupie kontrolnej.

Wielodyscyplinarne, zespołowe podejście do identyfikacji i leczenia hiperglikemii u hospitalizowanych pacjentów ułatwi komunikację, wdrażanie protokołu oraz uzyskiwanie informacji zwrotnej. Działania te będą skutkować stworzeniem systemów lepszego zapewnienia i koordynacji opieki, prowadząc do poprawy wyników leczenia. Jeśli integracja opieki nad pacjentem nie powiedzie się, stworzy to bariery na drodze do efektywnej kontroli glikemii. W celu oceny skuteczności działania wielodyscyplinarnego zespołu niezbędne jest ustalenie odpowiednich standardów.

Wybór protokołu

Opublikowano wiele protokołów, od prostych do złożonych. Ważne jest dokonanie oceny obowiązujących w danej instytucji procedur u hospitalizowanych pacjentów, w celu wyboru najbardziej odpowiedniego protokołu dla określonych realiów. Tabela 3 przedstawia kluczowe elementy, które należy brać pod uwagę przy przyjmowaniu lub tworzeniu protokołu.

Dobry protokół dostarczy ram, które posłużą do standaryzacji obowiązujących praktyk. Protokoły powinny usprawniać proces podejmowania decyzji klinicznych. Ważne zmienne, które muszą być brane pod uwagę przy ocenie istniejących protokołów, to czas do osiągnięcia wartości docelowych, czas, w którym udawało się utrzymać te wartości, elastyczność i występowanie niekorzystnych zdarzeń. W warunkach idealnych czas do osiągnięcia wartości docelowych powinien być zminimalizowany bez wzrostu ryzyka hipoglikemii. Algo-

rytmy powolnego dostosowywania dawki insuliny mogą narażać pacjenta na długie okresy hiperglikemii i hipoglikemii.³³ Protokół dający małą zmienność glikemii i długie jej utrzymywanie w przedziale docelowym powinien zapewnić stabilne stężenia glukozy. Elastyczność oznacza możliwość dostosowania protokołu do potrzeb pacjentów lub przewyżczenia barier instytucjonalnych. Ważne jest uwzględnienie możliwości zmian początkowych stężeń glukozy oraz docelowych przedziałów glikemii w zależności od poziomu akceptacji. Dodatkowo rzadkie występowanie ciężkiej hipoglikemii odgrywa kluczową rolę w udanym zastosowaniu i wdrożeniu protokołu.

W 2004 roku Kanji i wsp.¹⁹ ocenili skuteczność i bezpieczeństwo nadzorowanego przez personel pielęgniarski protokołu wlewu insuliny u 100 krytycznie chorych dorosłych pacjentów, stosując docelowe stężenie glukozy w przedziale 81-110 mg/dl. Pacjenci z grupy kontrolnej otrzymywali podskórną i dożylną insulinę dawkowaną zgodnie z decyzją lekarza do uzyskania docelowych wartości glikemii. Interwencyjna kohorta otrzymała wlew insuliny zgodnie z ujednoliconym i nadzorowanym przez personel pielęgniarski protokołem. Pacjenci w grupie interwencyjnej osiągnęli docelowe wartości glikemii szybciej i utrzymywali je w docelowym przedziale dłużej niż pacjenci z grupy kontrolnej. Kilka publikacji i organizacji potwierdziło lub zaaprobowało stosowanie protokołów nadzorowanych przez personel pielęgniarski.³⁴⁻³⁷

Hipoglikemia

Mimo że protokół stworzono, by był do pewnego stopnia zautomatyzowany, istniejące stany, które mogą w sposób przewidywalny wpływać na kontrolę glikemii. Lęk przed hipoglikemią ogranicza przyjmowanie niższych docelowych poziomów glikemii. Wdrożenie jakiegokolwiek protokołu ścisłej kontroli glikemii w celu zapo-

Tabela 4. Stany predysponujące do wystąpienia hipoglikemii

- Zaawansowany wiek
- Zmiany stanu odżywienia
- Zmiany w dostarczaniu składników odżywczych lub glukozy (żywienie dojelitowe, pozajelitowe, dializoterapia)
- Niewydolność nerek
- Choroba wątroby
- Choroby współistniejące (incydent mózgowo-naczyniowy, zastoinowa niewydolność serca, wstrząs, posocznica)
- Stosowanie wentylacji mechanicznej
- Stosowane leki (β -adrenolityki, chinoliny, steroidy, adrenalina)
- Rzadkie monitorowanie lub brak pomiarów
- Zły projekt protokołu
- Odstępstwa od protokołu
- Niedostateczna wiedza personelu medycznego

Tabela 5. Korzyści wynikające z edukacji personelu medycznego

- Angażuje w proces leczenia
- Buduje wewnętrzny system wsparcia
- Obala mity na temat ryzyka związanego ze ścisłą kontrolą glikemii
- Umożliwia personelowi podejmowanie świadomych decyzji
- Wzmacnia podstawy ścisłej kontroli glikemii
- Rekrutuje personel wspierający lekarza klinicystę
- Zapewnia przestrzeganie protokołu

biegania epizodom hipoglikemii wymaga aktywnego podejścia do kontroli stężenia glukozy we krwi. Rozpoznawanie stanów predysponujących i przewidywanie tych, które mogą zaburzać równowagę między krążącą insuliną a stężeniem glukozy odgrywa kluczowe znaczenie (tab. 4).

Protokoły o zwiększonej częstotliwości oznaczeń stężenia glukozy u pacjentów wysokiego ryzyka hipoglikemii skrócą czas występowania stanu hipoglikemicznego u danego pacjenta. Protokoły wlewów insuliny pozwalają na dawkowanie podawanej dożylnie insuliny przez stopniowe, niewielkie zwiększanie dawki, minimalizując tym samym ryzyko wystąpienia niskich stężeń glukozy i maksymalizując możliwość utrzymania ścisłej kontroli glikemii.

Hipoglikemia jest stanem możliwym do uniknięcia, a monitorowanie stężenia glukozy we krwi jest kluczowe w wykrywaniu zbliżających się jej epizodów.

Zmniejszenie ryzyka wymaga: zastosowania protokołów zaprojektowanych w celu zapobiegania incydom hipoglikemii, zespołu leczącego wyczulonego na rozpoznawanie pacjentów wysokiego ryzyka oraz personelu doświadczonego we wdrażaniu ciągłego dożylnego wlewu insuliny. Do protokołu powinny być włączone działania zmierzające do minimalizacji popełnianych błędów, które mogłyby powodować nagłe zmiany stężenia glukozy. Obejmują one standaryzowane stężenie insuliny we wlewie, właściwe przepłukanie roztworem insuliny układu przetoczeniowego,

odpowiednie odstępy czasowe monitorowania stężenia glukozy, wartości glikemii, przy których wdrażane są działania korygujące i sygnały do wprowadzenia zmian w leczeniu, które naraża pacjenta na ryzyko. Hipoglikemia jest przewidywalnym zdarzeniem, któremu można zapobiegać i które nie powinno stwarzać barier utrudniających osiągnięcie euglikemii w warunkach szpitalnych.

Badania przyłóżkowe

Praktyczne zastosowanie protokołu polega w dużym stopniu na ukierunkowanej reakcji klinicysty na aktualne pomiary stężenia glukozy we krwi. Protokoły wlewów insuliny polegają na częstym monitorowaniu glikemii i szybkim uzyskaniu wyników. Szpitale muszą zacząć polegać na przenośnych urządzeniach, stanowiących odpowiedź na potrzebę częstszego przyłóżkowego badania glikemii. Mimo że technicznie pomiary są dokładniejsze, wiele czynników może mieć wpływ na ich wyniki. Wiodącą przyczyną niedokładnych wyników badań przyłóżkowych jest błąd użytkownika.³⁸ Do innych zalicza się nieprawidłową kalibrację pomiaru, nieprawidłowe kodowanie, złą konserwację urządzenia i niewłaściwą technikę stosowaną przez użytkownika.³⁹

Z wahaniami wartości glikemii związanych jest kilka czynników biologicznych. Są to: źródło próbki, wysokość n.p.m., stężenie triglicerydów, hematokryt i obec-

ność cukrów nieglukozowych. W stanie stabilnym (na czczo) stężenia glukozy we krwi tętniczej są o około 5 mg/dl większe niż we krwi włosniczkowej i o 10 mg/dl większe niż we krwi żyłnej.⁴⁰ Niekiedy wartości hematokrytu >60% i <20% mogą skutkować fałszywymi odczytami stężenia glukozy we krwi.⁴⁰

Kwestie te należy uwzględnić podczas wyboru urządzenia do badania przyłóżkowego. Edukacja, szkolenie i standaryzowany protokół pozwolą ujednolicić praktykę i zminimalizują ryzyko błędów. Instytucje powinny poddawać urządzenia do badań przyłóżkowych procesowi standaryzacji, zapewnić wystarczające do zapotrzebowania personelu zaopatrzenie w nie oraz edukować cały personel w zakresie właściwego ich używania i pobierania próbek.

Edukacja poprawia realizację programu

Zrozumienie i wsparcie osób zaangażowanych w powstanie, rozpoczęcie i wdrożenie jakiegokolwiek programu ścisłej kontroli glikemii są kluczowe z punktu widzenia jego powodzenia. Im większa część personelu pozna w całości założenia programu, tym większy odniesie on sukces. Nieakceptowanie dowodów popierających zmianę postępowania stanowi przeszkodę na drodze do osiągnięcia euglikemii. Przeprowadzone przez McMullina i wsp.⁴¹ badanie z 2004 roku obejmujące pielęgniarki i lekarzy pokazało, że brak wiedzy uniemożliwia wprowadzenie zasad medycyny opartej na dowodach naukowych do leczenia hiperglikemii. Uznanie i usunięcie tej potencjalnej bariery wymaga opracowania zintegrowanych strategii edukacyjnych. Racjonalnym uzasadnieniem jest tworzenie rozwiązań mających na celu poszerzenie wiedzy i poprawę realizacji programu, które pomogą zapewnić odpowiedniej jakości opiekę. Korzyści z interaktywnej edukacji przedstawiono w tabeli 5.

Wdrożenie: pilotowanie protokołu

Pilotowanie protokołu jest konieczne w celu zapewnienia, że ogólne i szczegółowe założenia są zrozumiałe i możliwe do zrealizowania. Po szeroko zakrojonych programach edukacyjnych mających na celu zaznajomienie personelu zespół musi podjąć decyzję co do planu wdrożenia protokołu.

Wdrażanie często jest stopniowe, ponieważ pozwala personelowi lepiej przystosować się do zmian w obowiązującej praktyce i zaznajomić się z podstawami protokołu. Początkowo protokół badany

jest tylko na jednym OIOM-ie i możliwe tylko u jednego pacjenta w danym czasie. Często, na podstawie dostępnego piśmiennictwa, jako oddział rozpoczynający stosowanie protokołu wybrany zostaje OIOM chirurgiczny lub kardiologiczny. Zespół musi ustalić z personelem akceptowane stężenie glukozy, przy którym należy rozpocząć stosowanie protokołu oraz wytyczne co do docelowego przedziału glikemii. Zaleca się zaczynanie od wyższych docelowych przedziałów glikemii, które z czasem, wraz ze zwiększeniem doświadczenia personelu, mogą być doprowadzone do ostatecznego docelowego przedziału. Należy także rozważyć konieczność rozmowy z osobami z nadzoru personelu pielęgniarskiego w celu zapewnienia dodatkowej obsady kadrowej. Dzięki powtarzaniu, wsparciu i ciągłej wymianie doświadczeń personel lepiej się zapozna z procedurami egzekwowania protokołów ścisłej kontroli glikemii oraz zwiększy skuteczność ich realizacji. Wraz z upływem czasu to nowe postępowanie stanie się bardziej regułą niż wyjątkiem.

Czy stosowanie ciągłego wlewu insuliny powinno być ograniczone do OIOM-u?

Protokoły dożylnych wlewów insuliny były na ogół zarezerwowane dla oddziałów intensywnej opieki medycznej. Badania potwierdzające zasadność stosowania ciągłego dożylnego wlewu insuliny ograniczone były głównie do OIOM-ów. Przy czym pacjenci, którzy mogą odnieść korzyści z dożylnych wlewów insuliny, nie ograniczają się tylko do oddziałów intensywnej opieki medycznej. Stosowanie protokołów dożylnego podawania insuliny jest szeroko akceptowane w leczeniu pacjentów z objawami hiperglikemicznego stanu hiperosmolarnego i kwasicy ketonowej bez konieczności przyjęcia na OIOM. Epizody prowadzące do przedłużonej hiperglikemii lub istotnych wahań stężenia glukozy nie powinny wymagać przyjęcia na OIOM w celu wdrożenia odpowiedniego leczenia. Z kolei w przypadku pacjentów hospitalizowanych na OIOM-ie, którzy są już stabilni klinicznie, nie powinno się z powodu ograniczeń szpitalnych związanych z insulinoterapią

dożylną opóźnić przenoszenia ich na oddziały zwykłe.

W 2005 roku grupa badawcza z Duke University opublikowała wyniki projektu oceniającego bezpieczeństwo, skuteczność i wykonalność algorytmu dożylnego podawania insuliny w oddziałach ogólnych.⁴² Wykazano, że nomogram służący do monitorowania dożylnego wlewu insuliny może być skutecznie wykorzystywany w oddziałach ogólnych ze stosunkiem personelu pielęgniarskiego do pacjentów wynoszącym 1:6.

Szersze wdrażanie protokołów dożylnego podawania insuliny wymaga starannego planowania, dalszej edukacji i dowodów potwierdzających słuszność takiego postępowania. W przypadku pacjentów, którzy spełniają wskazania do ciągłego dożylnego wlewu insuliny, ale ich stan kliniczny nie wymaga przyjęcia na OIOM lub wyklucza zwolnienie z tego oddziału, należy zastosować protokoły wlewów insuliny z zastosowaniem mniej rygorystycznych docelowych poziomów glikemii. Leczenie hiperglikemii poza OIOM-em powinno też zmniejszyć koszty. Wdrażanie protokołów

pod nadzorem wielodyscyplinarnego zespołu powinno być kolejnym krokiem w kierunku poprawy wyników klinicznych.

Podsumowanie: nie szkodzić

Obecnie intensywne leczenie hiperglikemii u hospitalizowanych pacjentów staje się standardem opieki. U niestabilnych lub krytycznie chorych pacjentów przyjęcie docelowych poziomów glikemii zbliżonych do normy wymaga stosowania protokołów dożylnych wlewności insuliny. Ograniczenia instytucjonalne i w zakresie kształcenia stworzyły bariery utrudniające przyjęcie docelowych poziomów glikemii, które dają największe korzyści w populacji pacjentów hospitalizowanych. Rozwój opartych na protokole programów pod kierownictwem wielodyscyplinarnego zespołu najlepiej przysłuży się przezwyciężeniu szpitalnych barier i wskaże drogi, które doprowadzą do poprawy wyników klinicznych u pacjentów z hiperglikemią leczonych w warunkach intensywnej opieki medycznej.

Podziękowanie

Autor dziękuje dr. Darrylowi M. Nomurze za wsparcie, radę i komentarze redakcyjne.

Diabetes Spectrum Vol. 21, No 4, 2008, p. 255. Continuous Intravenous Insulin: Ready for Prime Time

Piśmiennictwo

1 van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R: Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 345:1359–1367, 2001
2 van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, Van Wijngaerdens E, Bobbaers H, Bouillon R: Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 354:449–461, 2006
3 Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC: Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 355:773–778, 2000
4 Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC: Stress hyperglycaemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients. *Stroke* 32:2426–2432, 2001
5 Krinsley JS: Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 78:1471–1478, 2003
6 Krinsley JS: Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* 79:992–1000, 2004
7 Turcu A, Rennert NJ: In-hospital hyperglycemia: management strategies. *Pract Diabetol* 27:25–34, 2008
8 Hirsch IB, Paauw DS: Diabetes management in special situations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 26:632–645, 1997

9 Furnary AP, Wu Y, Bookin SO: Effect of hyperglycemia and continuous intravenous insulin infusions on outcomes of cardiac surgical procedures: the Portland Diabetic Project. *Endocr Pract* 10 (Suppl. 2): 21–33, 2004
10 van den Berghe G, Wilmer A, Milants I, Wouters PJ, Bouckaert B, Bruyninckx F, Bouillon R, Schetz M: Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical ICU: benefit versus harm. *Diabetes* 55:3151–3159, 2006
11 Brunkhorst FM, Kuhnt E, Engel C, MeierHellmann A, Ragaller M, Quintel M, Weiler N, Gründling M, Oppert M, Deufel T, Löffler M, Reinhart K, the German Competence Network Sepsis (SepNet): Intensive insulin therapy in patients with severe sepsis and septic shock is associated with an increased rate of hypoglycemia: results from a randomized multicenter study (VISEP). *Infection* 33 (Suppl. 1):19, 2005
12 National Institutes of Health: Glucontrol study: comparing the effects of two glucose control regimens by insulin in intensive care unit patients [article online]. Available online from <http://clinicaltrials.gov/ct/gui/show/NCT00107601>. Accessed 21 June 2008
13 American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes—2008 [Position Statement]. *Diabetes Care* 31 (Suppl. 1):S12–S54, 2008
14 Garber AJ, Moghissi ES, Bransome ED Jr, Clark NG, Clement S, Cobin RH, Furnary AP, Hirsch IB, Levy P, Roberts R, van den Berghe G, Zamudio V; American College of Endocrinology Task Force on Inpatient Diabetes Metabolic Control: American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. *Endocr Pract* 19 (Suppl. 2):4–9, 2004
15 Umpierrez GE: Inpatient management of diabetes: an increasing challenge to the hospitalist physician. *J Hosp Med* 2 (Suppl. 1):33–5, 2007
16 Hurtado FJ, Nin N: The role of bundles in sepsis care. *Crit Care Clin* 22:521–529, 2006
17 Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L: Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 99:2626–2632, 1999
18 Malmberg K, Ryden L, Wedel H; DIGAMI 2 Investigators: Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 26:650–661, 2005
19 Kanji S, Singh A, Tierney M, Meggison H, McIntyre L, Hebert PC: Standardization of intravenous insulin therapy improves the efficiency and safety of blood glucose control in critically ill adults. *Intens Care Med* 30:804–810, 2004
20 Marks JB: Perioperative management of diabetes. *Am Fam Phys* 67:93–100, 2003
21 Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA, Bao Y, Cabral H, Apstein C: Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. *Circulation* 109:1497–1502, 2004
22 Furnary AP, Wu Y: Eliminating the diabetic disadvantage: the Portland Diabetic Project. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 18:302–308, 2006
23 Browning LA, Dumo P: Sliding-scale insulin: an antiquated approach to glycemic control in hospitalized patients. *Am J Health Syst Pharm* 61:1611–1614, 2004
24 Monnier L, Mas E, Ginot C, Michel F, Villon L, Cristol JP, Colette C: Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 295:1681–1687, 2006
25 Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G: Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients (Clinical Investigations). *Anesthesiology* 105:244–252, 2006
26 Al-Dorzi HM, Tamim HM, Arabi YM: Glycemic variability: predictors and relationship to outcomes in critically ill patients [Abstract]. *American Thoracic*

Society 2008 International Conference Abstract Publication, p. A767. Presented 20 May 2008
27 O'Malley C, Emanuel M, Maynard G: Improving reliability of care across transitions and perioperative settings [article online]. Available online at www.hospitalmedicine.org/ResourceRoomRedesign/html/07Layer_Inter/06_Transitions.cfm. Accessed 20 August 2008
28 van den Berghe G, Wouters PJ, Kesteloot K, Hilleman DE: Analysis of healthcare resource utilization with intensive insulin therapy in critically ill patients. *Crit Care Med* 34:612–616, 2006
29 Krinsley JS: Cost analysis of intensive glycemic control in critically ill adult patients. *Chest* 129:644–650, 2006
30 Kelly J, Hirsch I, Furnary A: Implementing an intravenous insulin protocol in your practice: practical advice to overcome clinical, administrative, and financial barriers. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 18:346–358, 2006
31 American College of Endocrinology and American Diabetes Association Task Forces on Inpatient Diabetes: American College of Endocrinology and American Diabetes Association consensus statement on inpatient diabetes and glycemic control: a call to action. *Diabetes Care* 29:1955–1962, 2006
32 Koproński J, Pretto Z, Poretsky L: Effects of an intervention by a diabetes team in hospitalized patients with diabetes. *Diabetes Care* 29:1553–1555, 1997
33 Bode BW, Braithwaite SS, Steed RD, Davidson PC: Intravenous insulin infusion therapy: indications, methods, and transition to subcutaneous insulin therapy. *Endocr Pract* 10 (Suppl. 2):71–80, 2004
34 Wilson M, Weinreb J, Soo Hoo GW: Intensive insulin treatment in critical care: a review of 12 protocols. *Diabetes Care* 30:1005–1009, 2007
35 Quinn J, Snyder S, Berghoff J, Colombo C, Jacobi J: A practical approach to hyperglycemia management in the intensive care unit: evaluation of an intensive insulin infusion protocol. *Pharmacotherapy* 26:1410–1420, 2006
36 Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS, Halickman JJ, Lee M, Bailey VA, Lee SL, Dziura JD, Inzucchi SE: Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care* 27:461–467, 2004
37 Barth MM, Oyen LJ, Warfield KT, Elmer JL, Evenson L, Tescher AN, Kuper PJ, Bannon MP, Gajic O, Farmer JC: Comparison of a nurse initiated insulin infusion protocol for intensive insulin therapy between adult surgical trauma, medical and coronary care intensive care patients. *BMC Emerg Med* 7:14, 2007
38 Briggs AL, Cornell S: Self-monitoring blood glucose (SMBG): now and the future. *J Pharm Pract* 7:29–38, 2004
39 Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, Hirsch IB; American Diabetes Association Diabetes in Hospitals Writing Committee: Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 27:553–591, 2004
40 Blake DR, Nathan DM: Point-of-care testing for diabetes. *Crit Care Nurs Q* 27:150–161, 2004
41 McMullin J, Brozek J, Jaeschke R, Hamielec C, Dhingra V, Rocker G, Freitag A, Gibson J, Cook D: Glycemic control in the ICU: a multicenter survey. *Intens Care Med* 30:798–803, 2004
42 Davis ED, Harwood K, Midgett L, Mabry M, Lien L: Implementation of a new intravenous insulin method on intermediate-care units in hospitalized patients. *Diabetes Educ* 31:818–821, 823, 2005
43 Bloomgarden ZT: Inpatient diabetes control: approaches to treatment. *Diabetes Care* 27:2272–2277, 2004

Nancy J. D'Hondt, RPh, CDE, jest kliniczną farmaceutką w St. John Hospital i Medical Center w Detroit, Mich