

farmaceutski vestnik 4

Š T 4 . S E P T E M B E R 2 0 1 0 . L E T N I K 6 1

STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE · PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA



Pot do zdravja

Naš cilj so zdravi in srečni ljudje. Smo veletrgovnica za prodajo zdravil z najširšo ponudbo izdelkov za humano in veterinarsko medicino v Sloveniji. Odlikujejo nas hitrost, varnost in zanesljivost. Svoje delo opravljamo srčno in predano. Prav zaradi tega nam zaupajo številne lekarnice in bolnišnice ter druge zdravstvene in veterinarske ustanove.

Zavedamo se, da nam prihodnost ponuja nešteto izzivov. Premagamo jih lahko z nenehnim izpopolnjevanjem. S kakovostnimi storitvami in s široko izbiro zdravil ter drugih izdelkov bomo zaupanje svojih kupcev opravičevali tudi v prihodnjem!

01 470 98 00 | www.kemofarmacija.si



Farmaceutski vestnik

STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE • PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA

Š T . 4 • S E P T E M B E R 2 0 1 0 • L E T N I K 6 1

Odgovorni urednik

Borut Štrukelj

Gostujoča urednika

Tomaž Vovk

Nina Pisk

Častni glavni urednik

Aleš Krbavčič

Glavna urednica

Petra Slanc Može

Uredniški odbor

Janja Marc

Lucija Peterlin Mašič

Alenka Rutar Pariš

Andrijana Tivadar

Jurij Trontelj

Matjaž Tuš

Izdajateljski svet

Mira Abazovič

Mirjana Gašperlin

Mojca Prah Klemenčič

Katja Razinger

Sonja Rupret

Tanja Šegula

Anamarija Zega

Naslov uredništva / Adress of the Editorial Office:

Slovensko farmacevtsko društvo,

Dunajska 184a, 1000 Ljubljana, Telefon (01) 569 26 01

Transakcijski račun pri Novi LB d.d. Ljubljana:

02010-0016686585.

Izhaja šestkrat letno.

Letna naročnina je 70 EUR.

Za tuje naročnike 100 US\$.

Tiska: COLLEGIUM GRAPHICUM

Naklada: 3.300 izvodov

Farmaceutski vestnik (Pharmaceutical Journal of

Slovenia) is published 6 times a year by the Slovenian

Pharmaceutical Society, Subscription rate in inland

70 EUR other countries US\$ 100.

Farmaceutski vestnik is regularly abstracted in:

BIOLOGICAL ABSTRACTS, CHEMICAL ABSTRACTS,

PHARMACEUTICAL ABSTRACTS, MEDICAL & AROMATIC

PLANTS ABSTRACTS AND INBASE / Excerpta Medica

Letnik 2010 sofinancira Javna agencija za knjigo

Republike Slovenije.

UVODNIK

Razmere v Sloveniji nakazujejo burno jesen, sindikati in različne interesne skupine z grožnjami in včasih izsiljevanjem napovedujejo stavke, farmacevti pa kot običajno marljivo in vestno opravljamo svoj poklic. Torej smo z vsem zadovoljni?

Verjetno še zdaleč ne, a kljub temu skrbno obravnavamo posebej občutljivo skupino bolnikov iz vrst starostnikov in če je potrebno, namenimo veliko dodatnega časa vsem vprašanjem o zdravlilih, s katerimi nas zasipajo bolniki (in za to ne prikazujemo nadurnega dela).

Prav na temo starostnikov in zdravil prireja Slovensko farmacevtsko društvo v okviru osmega Simpozija Sekcije farmacevtov javnih lekarn zanimivo kongresno srečanje v obliki plenarnih predavanj in praktičnih primerov. Prispevke simpozija sta uredila mag. Nina Pisk in doc.dr. Tomaž Vovk in bodo predstavljeni v tej številki Farmaceutskega vestnika. Starostnikom se namreč v javnih lekarnah izda bistveno več zdravil predpisanih na recept kot ostali populaciji. To vodi v številne probleme povezane z uporabo zdravil. Lekarniški farmacevt lahko s poznavanjem navad slovenskih starostnikov pripomore k pravilni in varni uporabi zdravil, kar potrjujejo tudi rezultati raziskave med slovenskimi starostniki. Pomembno je poznavanje fizioloških posebnosti starostnikov in njihov vpliv na terapijo z zdravili, opozorilnih simptomov in znakov resnejših obolenj, potencialno neustreznih terapij z zdravili ter medsebojnih delovanj med zdravili pri starostnikih. Lekarniški farmacevt mora poznati večšine komunikacije s starostniki v lekarni ter ima hkrati tudi pomembno vlogo pri paliativni oskrbi bolnika in sodelovanju s svojci v luči interpersonalnih odnosov.

Sicer pa v tekoči številki lahko preberemo pregledne članke iz področja farmacevtske tehnologije o hidrogelnih oblogah za vlažno celjenje ran s proteinskimi učinkovinami, kolegi iz Kemijskega Inštituta in tovarne zdravil Lek pišejo o računalniški kemiji pri načrtovanju in iskanju novih spojin vodnic, v prispevku o personalizirani medicini prikazujemo sodobne tehnike določanja nukleotidnega zaporedja genov, kolegica Sabina Devjak Novak, mag.farm, pa predstavlja farmakopejske in sodobne analize metode za proučevanje antibiotikov in njihovih zaostankov v bioloških vzorcih.

Farmaceutski vestnik ponuja zopet obilo novih in manj znanih tematik. Če ne prej, ga preberite v času »krompirjevih« počitnic.

Gostujoča urednika:

Mag. Nina Pisk, mag.farm.

Doc.dr. Tomaž Vovk, mag.farm.

Odgovorni urednik FV:

Prof.dr. Borut Štrukelj, mag.farm.

Pregledni in izvirni znanstveni članki – Scientific and original scientific articles

Romana Rošic, Julijana Kristl, Saša Baumgartner

Hidrogelne obloge za vlažno celjenje ran s proteinsko učinkovino

Protein loaded hydrogels as dressing for moist wound healing

187

Andrej Perdih, Miha Kotnik, Marko Oblak, Tomaž Šolmajer

Uporaba orodij računalniške kemije pri načrtovanju in iskanju novih spojin vodnic

The use of computational chemistry in the design and screening of novel lead compounds

195

Aleš Berlec, Borut Štrukelj

Nova generacija tehnik določanje nukleotidnega zaporedja: korak k osebni medicini

Next generation of nucleotide sequencing techniques: a step toward personalized medicine

203

Sabina Devjak Novak

Farmakopejske in sodobne analizne metode za proučevanje antibiotikov in njihovih zaostankov v bioloških vzorcih

Pharmacoepial and modern analitical methods for investigation of antibiotics and their residues in biological samples

209

Nina Pisk

Navade slovenskih starostnikov pri uporabi zdravil

The habits of Slovenian elderly people in the use of drugs

213

Tomaž Vovk

Fiziološke posebnosti starostnikov in njihov vpliv na terapijo z zdravili

Impact of physiological changes on pharmacotherapy in the elderly

221

Marko Drešček, Zalika Klemenc-Ketiš

Opozorilni simptomi in znaki nekaterih resnih obolenj

Warning signs and symptoms of potentially serious medical conditions

227

Tanja Zorin

Potencialno neustrezne terapije z zdravili pri starostnikih

Potentially inappropriate drug therapy in elderly

232

Jurij Trontelj

Medsebojno delovanje zdravil pri starostnikih

Drug drug interactions in the elderly

237

Darja Kobal Grum, Velko S. Rus, Renata Marčič

Komunikacija s starostniki v lekarni

Communication with the elderly in the pharmacy

248

Andrej Debeljak

Paliativna oskrba bolnika in sodelovanje s svojci v luči interpersonalnih odnosov

Patient palliative care and cooperation with relatives in the light of interpersonal relationships

254

Hidrogelne obloge za vlažno celjenje ran s proteinsko učinkovino

Protein loaded hydrogels as dressing for moist wound healing

Romana Rošic, Julijana Kristl, Saša Baumgartner

Povzetek: Sodoben pristop k celjenju ran temelji na vzdrževanju vlažnega mikrookolja na rani, kar lahko dosežemo s hidrogelnimi oblogami. Raziskave so pokazale, da lahko izboljšamo celjenje kroničnih ran z vključevanjem ravnih dejavnikov ali inhibitorjev proteaz v obloge. V članku je predstavljeno oblikovanje hidrogelov iz hidroksietilceluloze ali ksantana v različnih koncentracijah in z vgrajeno modelno proteinsko učinkovino. Hidrogeli iz 3% hidroksietilceluloze ali 6% ksantana imajo ustrezne reološke lastnosti, ne glede na uporabljen medij (voda, fosfatni pufer), sterilizacijo ali način zamrzovanja pred liofilizacijo. Uporaba blagih tehnoloških pogojev izdelave omogoča ohranitev native strukture proteina. Za preskuse sproščanja smo razvili lastno metodo, saj uveljavljeni modeli po farmakopejah ne posnemajo stanja v kronični rani. Metoda omogoča sproščanje proteina neposredno v medij brez vmesne bariere daljše časovno obdobje. Modelni protein se je iz hidroksietilceluloznega hidrogela sproščal difuzijsko nadzorovano, kar opisuje Higuchijeva kinetika, pri čemer se je v 4 dneh sprostilo 90 % vgrajenega proteina. Takšen hidrogel zagotavlja vlažno okolje na rani, vanj pa bi lahko med drugim vgradili tudi proteazni inhibitor, ki bi pomagal povrniti ravnovesje med ravnimi dejavniki in proteazami v rani, kar bi zmanjšalo vnetni proces in omogočilo hitrejšo celjenje.

Gljučne besede: hidrogel, reološke lastnosti, celjenje ran, modelni protein, kontrolirano sproščanje

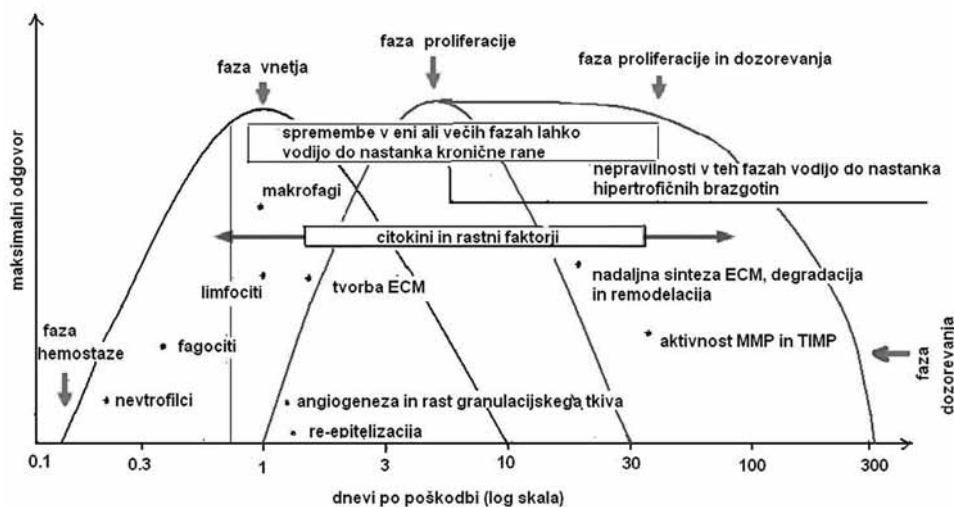
Abstract: Modern approach in the wound healing is based on maintenance of moist environment on the wound and as modern dressings hydrogels have been offered. Based on different researches the healing of the wound can be improved by application of growth factors or protease's inhibitors. In the article the development of hydrogels from hydroxyethylcellulose or xantan in different concentrations and with incorporated model protein is presented. Hydrogels from 3% hydroxyethylcellulose or 6% xantan possess appropriate rheological characteristics, regardless to the medium used (water, phosphate buffer), sterilization process or way of freezing before lyophilization. The mild technologic conditions of preparation prevent denaturation of the native structure of protein. A new method for release studies was developed, due to the fact that established pharmacopoeial models do not simulate chronic wound's state. The method enables protein's release directly into the medium without barrier through longer period of time. The release of protein from hydroxyethylcellulose hydrogel is controlled by diffusion and in 4 days around 90% of incorporated protein has been released. Hence, such hydrogel enables moist wound environment and incorporation of protease's inhibitor, which might help to regain the balance between growth factors and proteases in the wound, what could decrease inflammation and guarantee faster healing.

Key words: hydrogel, rheological properties, wound healing, model protein, controlled release

1 Uvod

Rana je po definiciji odprta poškodba kože in globljega tkiva ali sluznic zaradi fizikalnih, patofizioloških ali drugih dejavnikov. Poškodba kože pomeni prekinitev njene integritete, kar je lahko vzrok za oslabitev ali izpad njenih funkcij. Tem spremembam nasprotujejo endogeni procesi celjenja rane, saj ima vsaka rana lastno sposobnost za celjenje. Fiziološki proces celjenja poteka v fazah, kjer se posamezne celične aktivnosti odvijajo v določenem časovnem zaporedju in se navezujejo ena na drugo. Po fazi hemostaze si sledijo faze vnetja, proliferacije in

epitelizacije ter preoblikovanje in zorenje tkiva. Te faze potekajo različno dolgo, se med seboj prepletajo, sprožajo pa jih različni dejavniki, kar je predstavljeno na sliki 1 (1, 2, 3). Pri procesu celjenja sodelujejo tudi rasti dejavniki in proteaze, njihovo izražanje ter aktivnost pa sta natančno nadzorovani (1). Rastni dejavniki sodelujejo pri migraciji celic, proliferaciji, sintezi proteinov in tvorbi ekstracelularnega matriksa, delujejo pa lahko na endokrini, parakrini, avtokrini in tudi juksakrini način. Proteaze so encimi, ki katalizirajo hidrolizo peptidnih vezi, prisotni so v vseh izločkih ran, v rani pa jih večinoma izločajo granulociti, keratinociti in fibroblasti.



Slika 1: Časovni potek celjenja ran po fazah z ustreznim odgovorom organizma (1). ECM - izvencelično ogrodje, MMP - metaloproteaze, TIMP - tkivni zaviralci metaloproteaz.

Figure 1: Time evolution of response mechanisms during wound healing phases (1). ECM-extracellular matrix, MMP-metalloproteinases, TIMP-tissue inhibitors of metalloproteinases.

1.1 Kronične rane

Kronične rane so vse zdravljene rane, ki se v času osmih tednov ne zacelijo. Nastanejo lahko kjerkoli na telesu, vendar največkrat na spodnjih okončinah. Vzroki za njihov nastanek so številni, mnogokrat se tudi prepletajo (1, 3). V kronični rani so moteni naravni procesi celjenja. Prisotno je neravnovesje med ravnimi dejavniki in proteazami, pri čemer je koncentracija ravnih dejavnikov znižana, proteaz pa zvišana. Najpogosteje se celjenje ustavi v vnetni fazi (1, 4), ker izločajo makrofagi vnetne citokine, ki povišajo izražanje proteaz in znižajo izražanje njihovih inhibitorjev ter ravnih dejavnikov. Tako za razliko od akutne rane, ki se celi in kjer so vnetni citokini vedno v ravnotežju z njihovimi zaviralci, v kronični rani prevlada delovanje citokinov. Stanje dodatno poslabšajo reaktivne kisikove spojine, kopica nekrotičnega tkiva ter kolonizacija bakterij (4). Nenormalno povišane koncentracije proteaz uničujejo ravnne dejavnike in njihove receptorje, zavirajo angiogenezo ter razgrajujejo na novo nastalo granulacijsko tkivo in tako zavirajo celjenje. Uničujoče delovanje proteaz lahko preprečimo z dodajanjem ravnih dejavnikov ali z zaviranjem delovanja proteaz (4, 5). Ravnne dejavniki, ki sodelujejo pri procesih celjenja, so PDGF (trombocitni ravnni dejavnik), TGF- β (transformirajoči ravnni dejavnik beta), VEGF (žilni endoteljski ravnni dejavnik), EGF (epidermalni ravnni dejavnik), FGF (fibroblastni ravnni dejavnik) in IGF (inzulinu podoben ravnni dejavnik). Aplikacija le-teh na rano bi izboljšala zdravljenje kroničnih ran (5, 6, 7).

Izpeljana so bila že številna klinična testiranja z uporabo ravnih dejavnikov za celjenje kroničnih ran, a so si rezultati raziskav glede učinkovitosti zdravljenja precej nasprotujoči (7). Klinične študije, ki jih je izvedel Rayment s sodelavci, so pokazale, da ni nobene razlike v uspešnosti zdravljenja diabetične razjede z dostavo FGF v primerjavi s placebom (7). Po drugi strani pa je bila že leta 1999 odobrena uporaba PDGF (Regranex™) za hitrejše in popolnejše celjenje diabetičnih stopal (7), kjer je ravnni dejavnik vgrajen v karboksimetilcelulozni gel za lokalno aplikacijo. Mnogi avtorji zatrjujejo, da je vzrok za neuspešnost zdravljenja z ravnimi dejavniki izredno visoka aktivnost proteaz v rani (4,7). Aktivnost proteaz je namreč

tako velika, da le-te razgradijo ravnne dejavnike, ki jih nanesejo v rano, še preden bi se lahko izrazil njihov terapevtski učinek. Zato se je porodila ideja o dermalni dostavi proteaznih inhibitorjev v kronično rano, kar bi izboljšalo njeno celjenje. Eden od proteaznih inhibitorjev, ki jih raziskujejo za celjenje kroničnih ran, je tudi cistatin (8). Uvrščamo ga med reverzibilne inhibitorje, ki delujejo v zunajceličnem prostoru (8, 9, 10, 11).

Kot proteazni inhibitorji so bile patentirane že številne majhne molekule - oleinska kislina, hidroksamske kisline in druge. Rayment in sodelavci poročajo, da lahko cinkove metaloproteaze v kronični rani zavira bifosfonat alendronat v hidrogelu (7). V namene zdravljenja kroničnih ran pa so raziskovali tudi uporabo α -antikimotripsina (4).

1.2 Sodobna oskrba rane

Sodobni pristopi k celjenju ran temeljijo na vzdrževanju vlažnega mikrookolja na rani. Prednosti, ki jih prinaša vlažno okolje, so številne. Vлага ustrezno hidratira tkivo in omogoči večjo celično in encimsko aktivnost. Posledično se zniža pH in nastane blaga hipoksija, kar vzpodbudi tvorbo novega kapilarnega žilja. Takšno okolje ugodno vpliva na avtolitične procese čiščenja in razkrajanje nekroz (1, 3, 12). Vlažna obloga prekrije tudi proste živčne končiče, zato sta draženje in bolečina manjša. Sodobne obloge predstavljajo nadomestek manjkajočega tkiva, ustrezno pripravijo ležišče rane, omogočajo izmenjavo kisika in CO₂, ohranjajo vlažno okolje, preprečujejo maceracijo in izušitev, vpijajo izločke, zaščitijo pred sekundarno okužbo in fizično poškodbo, prevezovanje pa je redkejše in manj boleče. S tem se poviša kakovost bolnikovega življenja in zmanjšajo celokupni stroški zdravljenja; čeprav so sodobni materiali dražji od klasičnih gaz, pa je bistveno skrajšan čas zdravljenja (12, 13).

Obloge niso univerzalne, saj so materiali, iz katerih so sestavljene, po kemijski sestavi zelo različni. Med naravnimi materiali se pogosto uporabljajo alginati, hitosan, pektin, celuloza, med sintezniimi in polsintezniimi pa poliamidi, poliestri, poliuretani, polipropileni, celulozni derivati, akrilati, silikoni in drugi (3, 12). Povečini so to polimeri, ki imajo

sposobnost, da vodo ali izloček iz rane vežejo bodisi kemijsko bodisi fizikalno, pri čemer nabrekajo in lahko tvorijo tudi gel (1, 3, 12).

Raziskave na področju materialov za vlažno celjene ran so razkrile bistvene lastnosti, ki jih mora imeti primeren polimer za sodobne obloge. Polimer mora izkazovati hidrofilen značaj, da lahko deluje kot vpojna obloga, če ga apliciramo v nehidratiranem stanju, ali omogoča hidratacijo suhe ali zasušene rane, kadar je nanešen v hidratirani obliki. Želena je, da ima polimer v svoji strukturi funkcionalne skupine, ki omogočajo lovljenje radikalov in kompleksiranje kovinskih ionov, kar zmanjša oksidativni stres v vnetni fazi (1, 12). Dodatno naj bi bil polimer sposoben tvoriti vodikove in elektrostatske vezi. Biomateriali na ta način lahko zavirajo encime in tako dodatno prispevajo k terapevtskemu učinku vgrajenega proteaznega inhibitorja. Mehanizem same inhibicije še ni pojasnjen, predpostavljajo pa, da denaturacija proteinov nastopi ravno zaradi omenjenih interakcij s funkcionalnimi skupinami polimera: s hidroksilno, karbonilno in karboksilno skupino. K uspešnemu celjenju ran pripomore tudi urejenost polimernih molekul v obliki vlaken, saj omogoča pravilno nalaganje in orientacijo novonastalih kolagenskih vlaken, kar daje podporo tudi drugim celičnim elementom (4, 12).

Doslej so za dostavo ravnih dejavnikov proučevali različne sisteme (polimerne gele, nanodelce in druge), vendar do danes še ni bil razvit idealen dostavni sistem (7). Dostavni sistem mora zagotoviti vnos proteinske učinkovine v aktivni obliki in omogočiti primerno sproščanje v rani.

Eden izmed primernih dostavnih sistemov za vnos proteinskih učinkovin na rano so tudi hidrogeli. Sestavljeni so iz hidrofilnih polimerov, ki tvorijo premreženo tridimenzionalno strukturo, v katero sprejmejo večjo količino vode. Polimer v vodi nabreka, ne da bi se pri tem raztapljal. Zaradi visoke vsebnosti vode omogočajo hidratacijo tkiva, mehka konsistenca in prožnost hidrogela pa zmanjšujeta možnost draženja okoliškega tkiva, zato je biokompatibilnost hidrogelov zelo velika. Nizka medfazna napetost med hidrogelom in okoliško tkivno tekočino dodatno zmanjša možnost adsorpcije proteinov iz telesnih tekočin (13, 15, 16). Polimer v hidrogelu za vlažno celjenje ran mora biti odporen na pogoje sterilizacije, kar pomeni, da se ne sme razgraditi, sočasno pa mora ohraniti ustrezno viskoznost. Slednja je pomembna predvsem zaradi aplikacije gela na rano, saj mora omogočati neboleč nanos in zagotavljati dober in tesen stik z rano skozi daljši čas (3, 12).

Razvojne usmeritve zdravljenja kroničnih ran so torej sodobne obloge za vlažno celjenje z vgrajeno učinkovino, ki aktivno posega v celjenje. Namen našega raziskovalnega dela je bil izdelati hidrogel z ustreznimi reološkimi lastnostmi, ki bo omogočal nadzorovano sproščanje vgrajenega modelnega proteina, ki bi lahko posnemal bodisi proteazni inhibitor bodisi enega od ravnih dejavnikov. Izdelali smo hidrokele iz hidroksietilceluloze (HEC) in ksantana, proučevali vpliv različnih koncentracij polimera, osmolarnosti medija, sterilizacijskega postopka ter liofilizacije na reološko obnašanje hidrogelov. Rezultate viskoznosti smo primerjali z viskoznostjo hidrogelov, ki so že prisotni na tržišču. Ovrednotili smo tudi sproščanje proteina iz hidrogela na posebnem modelu, ki smo ga razvili v ta namen. Rezultati raziskave naj bi bile obloge, ki bi jih zaradi povečanja stabilnosti biološke učinkovine shranjevali v suhi obliki v primarni ovojnjini in jih pred aplikacijo rehidrirali ter nanесли na rano kot hidrogel. Takšen hidrogel bi po eni

strani zagotavljal idealno vlažno okolje na rani, po drugi strani pa bi lahko vanj namesto modelnega proteina vgradili inhibitor proteaz, ki bi zmanjšal prekomerno aktivnost teh encimov.

2 Materiali in metode

2.1 Materiali

Hidrokele smo izdelali iz hidroksietilceluloze (Natosol® Pharm, tip 225 HHX- Pharm, Lot: X-01017) ali ksantana (XANTURAL® 75, proizvajalec CP Kelco Knowsley Plant, Velika Britanija), brezvodnega glicerola kot vlažilca (Sigma, Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Nemčija) ter dinatrijevega tetraborata dekahidrata (Merck KGaA, Darmstadt, Nemčija) v vlogi konzervansa. Kot modelno proteinsko učinkovino smo uporabili jajčni albumin (Sigma- Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Nemčija; molska masa 44 kDa). Sterilni komercialno dostopni hidrogeli: Intracel® gel, Purilon® in Tegaderm® hidrogel 3M 91110, ki so namenjeni za neposreden nanos na kronične rane, so nam služili za opredelitev primerne viskoznosti hidrogelov za obloge.

2.2 Priprava hidrogelov

Pripravili smo prazne hidrokele z 1,5-, 3- in 4,5- odstotno koncentracijo ter HEC 1,5-,3-,4,5-in 6 - odstotno koncentracijo ksantana. K disperziji polimera v glicerolu smo počasi dodali 0,1 % raztopino konzervansa, nato pa vzorec homogenizirali v ultrazvočni kadički 1 min in ga pustili gelirati en dan pri sobni temperaturi. Proteinsko učinkovino smo vgradili v hidrokele tako, da smo jo raztopili v steriliziranem izotoničnem fosfatnem pufru s pH 7 (PBS: 0,02 m/m % KCl, 0,024 m/m % KH_2PO_4 , 0,144 m/m % Na_2HPO_4 , 0,8 m/m % NaCl), le to pa nato uporabili za tvorbo hidrogela z vsebnostjo proteina 1 mg/g hidrogela. Postopek smo izvedli v aseptičnih pogojih. Vzorce praznih hidrogelov smo sterilizirali v avtoklavu pri 121 °C, 2 barih, 15 minut.

Homogenost porazdelitve proteina po celotnem hidrogelu smo preverili tako, da smo odvzeli vzorce hidrogela iz različnih mest znotraj čaše, v kateri smo izdelali hidrogel (dno, sredina in površje hidrogela), jih nato raztopili v PBS ter določili količino vgrajenega proteina s HPLC metodo.

Hidrokele smo zamrznili na tri različne načine (v zmrzovalniku, neposredno v liofilizatorju ter v tekočem dušiku) in jih liofilizirali pri -21°C 24 ur pri tlaku 0,37 mbar v fazi primarnega sušenja in 0,11 mbar v fazi sekundarnega sušenja (CHRIST BETA 1-8K, Osterode, Nemčija). Izdelane liofilizate smo rehidrirali tako, da smo suhim vzorcem v aseptičnih pogojih s kapalko dodali sterilizirano vodo, in sicer toliko kot smo je odstranili med liofilizacijo. Rehidrirane gele smo vrednotili po 24-ih urah rehidracije.

2.3. Metode

2.3.1 Reološko vrednotenje hidrogelov

Vse hidrokele smo reološko ovrednotili z rotacijskim viskozimetrom Rheolab MC 100 Paar (Physica, Stuttgart, Nemčija) s sistemom stožecplošča KT 22, pri T = 25°C, 32°C in 37°C in pri različnih strižnih hitrostih.

2.3.2 Določevanje albumina v vzorcih s HPLC metodo

Pri merjenju količine sproščenega albumina iz hidrogelov ter za spremljanje stabilnosti smo uporabili HPLC metodo (HPLC, Agilent Series, Agilent Technologies, Nemčija). Mobilna faza je bila sestavljena iz 130 mM NaCl in 20 mM Na₂HPO₄ s pH 7. Uporabili smo kolono Agilent ZORBAX GF-250 velikosti 9,4 x 250 mm, s premerom por 4µm, ki je primerna za ločevanje proteinskih molekul na osnovi velikosti. Pretok mobilne faze je bil 1ml/min, volumen injiciranega vzorca 10 µL, detekcija eluiranega proteina je potekala z UV spektrometrom pri valovni dolžini 210 nm, analiza pa je trajala 20 minut.

Umeritveno premico smo izdelali tako, da smo albumin raztopili v mobilni fazi in pripravili osnovno raztopino s koncentracijo 2 mg/ml. Osnovno raztopino smo ustrezno redčili do koncentracije 0,010 mg/ml, ki že predstavlja spodnjo mejo detekcije. Umeritveno premico smo delali v treh paralelkih.

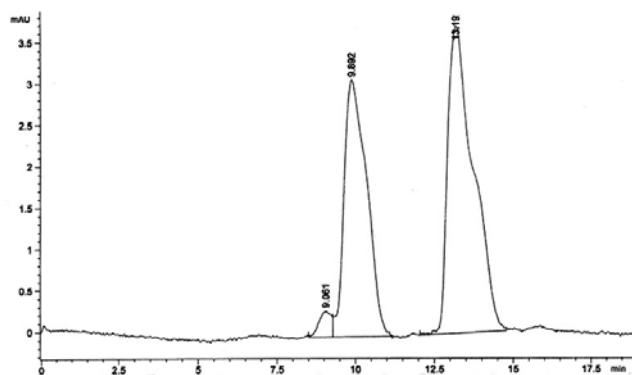
2.3.3 Vrednotenje stabilnosti vgrajenega proteina

Hidrogel z že vgrajenim albuminom smo raztopili v fosfatnem pufru, vzorec hranili pri sobni temperaturi ter iz raztopine odvezemali vzorce v določenih časovnih intervalih (0,5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72 in 96 h). Količino albumina smo določili s HPLC metodo.



Slika 2: Shematski prikaz modela sproščanja.

Figure 2: Scheme of developed release model.



Slika 3: Tipični kromatogram, ki smo ga posneli po 24 h sproščanja. Kromatografska vrhova z retencijskim časom približno 9,0 in 9,8 min predstavljata sproščeni albumin, vrh pri 13 min pa hidroksietilcelulozo.

Figure 3: Typical chromatogram after 24 h of drug release. Peaks at retention time at about 9,0 and 9,8 min represent released albumin, peak at 13 min is hydroxyethylcellulose.

2.3.4 Sproščanje albumina iz hidrogelov

Izvedli smo ga na lastno razvitem modelu. Na plast hidrogela v vialah (približno 1g) smo dodali fosfatni pufer kot medij, kamor se je sproščal albumin. Masno razmerje med hidrogelom in pufrom je bilo 1:2, mediju pa smo tako izpostavili le zgornjo površino hidrogela. Medij nad hidrogelom je slednjega sicer redčil, vendar je bila meja med njima ves čas zaznavna, odvzem vzorca pa neproblematičen. Iz sredine medija smo odvezemali vzorce ob rednih časovnih intervalih, jih nadomestili z enakim volumnom svežega pufra ter analizirali s HPLC.

3 Rezultati in razprava

3.1 Viskoznost hidrogelov

3.1.1 Vpliv koncentracije polimera

Pri meritvah viskoznosti hidrogelov smo spremljali odvisnost viskoznosti od strižne hitrosti v intervalu 0 - 50 s⁻¹ pri treh različnih temperaturah. Z reološkim vrednotenjem nekaterih komercialno dostopnih hidrogelov, ki se že uporabljajo kot sodobne obloge in so brez učinkovine, smo ugotovili, da se le-ti med seboj razlikujejo po viskoznosti, kar je posledica različne sestave hidrogelov (Tabela 1). Izmerjeni interval viskoznosti od 50 do 225 Pas pa nam je služil kot referenčna vrednost za izbor ustreznega hidrogela. Vsi komercialni hidrogeli so imeli šibko izražene tiksotropne lastnosti.

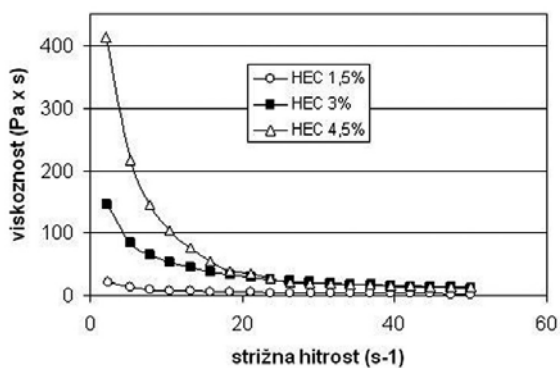
Tabela 1: Viskoznost nekaterih komercialno dostopnih hidrogelov za vlažno celjenje ran, merjena pri različnih temperaturah.

Table 1: Viscosity of some commercial hydrogels for moist wound healing measured at different temperatures.

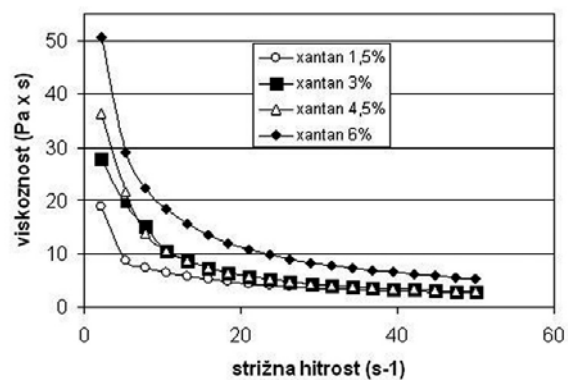
HIDROGEL	Viskoznost (Pa × s)		
	25°C	32°C	37°C
Purilon [™]	225,3 ± 8,51	163 ± 4,58	154,3 ± 6,11
Tegaderm [™]	75,7 ± 3,16	67,7 ± 1,59	68,7 ± 2,66
Intrasite [™]	67,9 ± 1,77	56,1 ± 1,45	51,0 ± 1,53

Iz širokega nabora poznanih polimerov smo za izdelavo hidrogelov izbrali HEC in ksantan, saj se glede na v uvodu navedene zelene lastnosti približujeta optimalnim polimerom za sodobne obloge. Viskoznost izdelanih hidrogelov pri različnih koncentracijah polimera prikazuje Slika 4. Prisotnost proteina v hidrogelih, zaradi njegove nizke koncentracije (1 mg/g), na viskoznost hidrogelov ne vpliva.

Rezultati kažejo, da daje HEC višje vrednosti za viskoznost kot ksantan pri isti koncentraciji polimera. V postavljen referenčni interval viskoznosti sodi 3 % hidrogel HEC in 6 % hidrogel iz ksantana, oba pa imata tudi izražene tiksotropne lastnosti. Pomembno je, da viskoznost že pri nizki strižni hitrosti zelo hitro pade, kar omogoča enostaven in neboleč nanos na rano.



A)



B)

Slika 4: Viskoznost hidrogelov A) HEC B) ksantana v odvisnosti od strižne hitrosti pri $T = 25^{\circ}\text{C}$.

Figure 4: Viscosity of hydrogels A) from HEC B) from xanthan dependence on shear rate at $T = 25^{\circ}\text{C}$.

3.1.2 Vpliv medija

Priprava hidrogela z vodo za injekcije in izotonično raztopino fosfatnega pufra vpliva na viskoznost le-tega, kar je bolj izraženo v primeru ksantana kot v primeru HEC hidrogela (Tabela 2). Priprava hidrogela z izotoničnim fosfatnim pufrom s pH vrednostjo 7 predstavlja primernejše okolje za vgrajevanje modelnih proteinov, kot so dokazali v predhodnih raziskavah (8).

3.1.3 Vpliv sterilizacije

Hidrogela po sterilizaciji nekoliko spremenita barvo in konsistenco, vendar pa viskoznost ostane znotraj postavljenega intervala (Tabela 2). Viskoznost HEC hidrogelov pade za približno 20 %, medtem ko se viskoznost pri ksantanskih hidrogelih praktično podvoji.

V nadaljevanju smo za vgrajevanje proteina izbrali 3 % HEC hidrogel v PBS zaradi bistveno lažje izdelave. Priprava hidrogela iz ksantana namreč zahteva intenzivnejše mešanje in daljšo uporabo ultrazvočne kadičke, uporaba ostrejših tehnoloških pogojev pa poveča verjetnost za porušenje native strukture proteina. Kot kažejo naši rezultati so HEC hidrogeli tudi manj občutljivi na povišano osmolarnost medija in pogoje sterilizacije ter mikrobiološko bolj obstojni kot ksantanski hidrogeli. Ksantan je namreč zaradi svoje strukture bolj občutljiv na spremembe medija in temperature kot HEC. V fosfatnem pufru je večina karboksilnih skupin ksantana nabitih, hidratacija je zelo obsežna in viskoznost takega sistema naraste. Pri povišanju temperature med procesom sterilizacije pa ksantan preide iz dvojne v enojno vijačnico, interakcij med verigami je manj, naraste pa število interakcij z molekulami vode, kar spet privede do povišanja viskoznosti (14).

3.1.4 Vpliv liofilizacije na lastnosti hidrogela po rehidraciji

Rehidracija liofilizatov nazaj do hidrogelov poteče spontano po dodatku tolikšne količine vode, kot smo je odstranili med liofilizacijo. Časa potrebnega za rehidracijo sicer nismo preverjali, je pa le-ta popolnoma potekla po 24-ih urah. Ugotovili smo, da način zamrzovanja

Tabela 2: Viskoznost hidrogelov pred in po sterilizaciji, z uporabo PBS kot vodnega medija ter rehidriranega hidrogela po liofilizaciji.

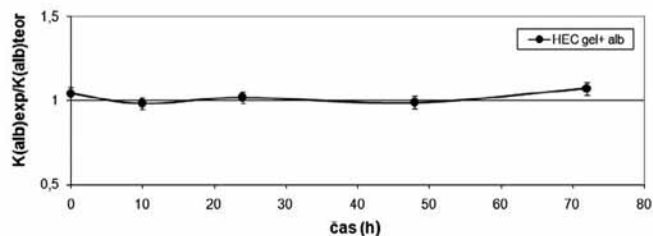
Table 2: Viscosity of hydrogels before and after sterilization, with PBS as water medium and viscosity of rehydrated hydrogel after lyophilized.

HIDROGEL	Viskoznost ($\text{Pa} \times \text{s}$)		
	25°C	32°C	37°C
HEC 3% v vodi	145 ± 3,46	143,7 ± 7,55	129,3 ± 7,51
HEC 3% v PBS	134 ± 4,24	131 ± 3,22	116 ± 7,89
Ksantan 6% v vodi	50,6 ± 1,56	62,3 ± 6,01	60,3 ± 10,5
Ksantan 6% v PBS	93,2 ± 1,13	90,2 ± 2,65	96,3 ± 2,89
PO STERILIZACIJI			
HEC 3% v vodi	111 ± 2,43	94,2 ± 3,55	81,6 ± 6,32
Ksantan 6% v vodi	121 ± 7,07	132 ± 5,33	102 ± 8,69
LIOFILIZACIJA IN VISKOZNOST PO REHIDRACIJI			
HEC 3% v PBS, zamrznjen v zamrzovalniku	180 ± 13,4	173,7 ± 4,51	174 ± 8,37
HEC 3% v PBS, zamrznjen v liofilizatorju	202,3 ± 4,16	173,3 ± 16,25	180 ± 2,00
HEC 3% v PBS, zamrznjen v tekočem dušiku	195 ± 16,29	168,7 ± 9,45	149 ± 7,07

vzorcev ne vpliva na reološko obnašanje HEC hidrogelov po rehidraciji, saj imajo tudi ti izražene tiksotropne lastnosti, viskoznost le teh pa je za 30-40 % večja, vendar še vedno v pričakovanih mejah (od 50 do 225 Pas), kot kažejo rezultati v Tabeli 2.

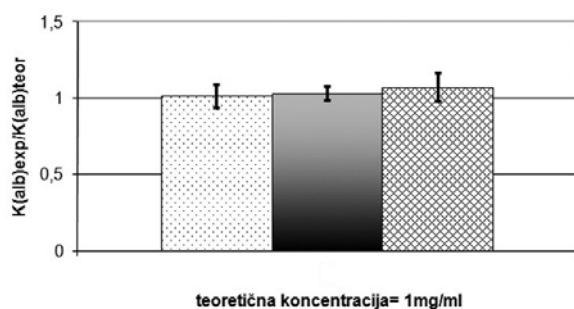
3.2 Stabilnost proteina v hidrogelu

Potrdili smo, da je vgrajen protein v 3 % HEC hidrogelu v PBS stabilen skozi daljše časovno obdobje, saj se ohrani njegova začetna koncentracija (Slika 5). Postopek izdelave hidrogela smo optimizirali do te mere, da smo dosegli homogeno porazdelitev proteina po celotnem hidrogelu ob majhni mehanski obremenitvi pri sobni temperaturi (Slika 6).



Slika 5: Spremljanje znane koncentracije albumina (1 mg/ml) v hidrogelu. $K(\text{alb})_{\text{exp}}$ je koncentracija albumina določeno iz umeritvene krivulje s HPLC analizo, $K(\text{alb})_{\text{teor}}$ pa je teoretično vgrajena koncentracija albumina, ki je bila 1mg/ml ($n=3$).

Figure 5: Monitoring of know concentration of albumin (1mg/ml) dependence on time. $K(\text{alb})_{\text{exp}}$ is concentration of albumin determined from standard curve with HPLC analysis, $K(\text{alb})_{\text{teor}}$ is theoretical concentration of built-in albumin, that was 1mg/ml ($n=3$).

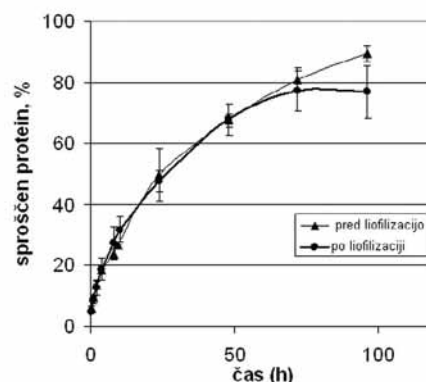


Slika 6: Koncentracije albumina na različnih mestih odvzema v hidrogelu. $K(\text{alb})_{\text{exp}}$ je koncentracija albumina določeno iz umeritvene krivulje s HPLC analizo, $K(\text{alb})_{\text{teor}}$ pa je teoretično vgrajena koncentracija albumina, ki je bila 1mg/ml ($n=3$).

Figure 6: Concentration of albumin from different places in hydrogel. $K(\text{alb})_{\text{exp}}$ is concentration of albumin determined from standard curve with HPLC analysis, $K(\text{alb})_{\text{teor}}$ is theoretical concentration of built-in albumin, that was 1mg/ml ($n=3$).

3.3 Sproščanje proteina iz hidrogelov

Za preskuse sproščanja smo razvili lastno metodo sproščanja, saj uveljavljeni modeli po farmakopejah ne posnemajo stanja v kronični rani. Metoda omogoča sproščanje proteina neposredno v medij brez bariere skozi daljši čas ob mirovanju vzorca. Sproščanje proteina iz HEC hidrogela smo spremljali 4 dni, saj sodobne obloge ne menjujemo vsakodnevno, pač pa je optimalni čas zadrževanja sodobne obloge na rani ravno 4 do 5 dni (12). Ugotovili smo, da sproščanje albumina iz HEC hidrogela poteka s Fickovo difuzijo, saj je količina sproščenega albumina sorazmerna s korenom iz časa (koeficient naklona = 9,4796, $r^2 = 0,9949$). To je bilo tudi pričakovano, saj erozija zaradi statičnosti sistema poteka zelo počasi in je njen vpliv manjši. Vseeno pa smo opazili tudi erozijo polimera, saj je kromatografski vrh pri 13 min naraščal, vendar pa se le to pri sproščanju albumina ni odražalo. V 4 dneh se je sprostil okoli 90 % vgrajenega proteina. Standardna deviacija meritev je majhna, kar odraža ponovljivost meritev. Dokazali smo, da proces liofilizacije na profil sproščanja ne vpliva, ne glede na različne načine zamrzovanja vzorcev, prav tako pa tudi ne na mehanizem sproščanja (koeficient naklona = 8,539, $r^2 = 0,9767$). Rezultati kažejo, da nekoliko povišana viskoznost rehidriranih hidrogelov (Tabela 2) ne vpliva na hitrost difuzije proteina.



Slika 7: Profil sproščanja jajčnega albumina iz neliofiliziranega 3 % HEC hidrogela (pred liofilizacijo) in rehidriranega 3 % HEC (po liofilizaciji) ($n = 3$).

Figure 7: Release profile of egg albumin from 3% HEC hydrogel before and after lyophilization ($n = 3$).

6 Sklep

Hidrogeli z vgrajenimi učinkovinami, ki aktivno posegajo v celjenje ran, predstavljajo napredek v terapiji kroničnih ran. Razvili smo hidrogel, v katerega je mogoče vgraditi proteinsko učinkovino (npr. proteazni inhibitor), ki ga hidrogel po nanosu na rano več dni nadzorovano sprošča. Dostavljen inhibitor proteaz bi pomagal povrniti ravnovesje med prekomerno aktivnimi proteazami in premalo izraženimi rastnimi dejavniki v kronični rani, kar bi zmanjšalo vnetni proces ter omogočilo boljše in hitrejše celjenje kronične rane.

7 Literatura

1. Enoch S, Leaper DJ. Basic science of wound healing. *Surgery* 2005; 23 (2): 37-42
2. Tremel A, Cai N, Tirtaatmadja N, Huges BD, Stevens GW, Landman KA, O'Connor AJ. Cell migration and proliferation during monolayer formation and wound healing. *Chem Eng Sci* 2009; 64 (2): 247-253
3. Boateng JS, Matthews KH, Stevens H, Eccleston GM. Wound healing dressings and drug delivery systems: a review. *J Pharm Sci* 2008; 97 (8): 2892-2923
4. Schmidt R. Topical delivery of α - Antichymotrypsin for wound healing, Doktorsko delo, Fakultat für Chemie und Pharmazie der Ludwig-Maximilians- Universität München, München, 2005
5. Zhang S, Uludag H. Nanoparticulate systems for growth factor delivery. *Pharm Res* 2009; 26: 1561-1580
6. Kiritsy CP, Lynch SE. Role of growth factors in cutaneous wound healing. *Critical reviews in oral biology and medicine* 1993; 4 (5): 729-760
7. Rayment AE, Dargaville T, Shooter G, George G, Upton Z. Attenuation of protease activity in chronic wound fluid with bisphosphonate-functionalised hydrogels. *Biomaterials* 2008; 29 (12):1785-1795
8. Cegnar M, Kos J, Kristl J. Cystatin incorporated in poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles: development and fundamental studies on preservation of its activity. *Eur J Pharm Sci* 2004; 22 (5): 357-364
9. Huang G, Gao J, Hu Z, St.John JV, Ponder BC, Moro D. Controlled drug release from hydrogel nanoparticle networks. *J Contr Rel* 2004; 94: 303-311
10. Cegnar M, Kristl J, Kos J. Oblikovanje nanodelcev s proteini = Designing of protein-loaded nanoparticles. *Farm Vestn* 2003; 54 (1): 37-46
11. Turk V, Bode W. The cystatins: protein inhibitors of cysteine proteinases. *FEBS* 1991; 285 (2): 213-219
12. Cegnar M, Baumgartner S, Kristl J. Vlažna oskrba rane s sodobnimi oblogami. *Med Razgl* 2007; 46 (3): 235-247
13. Ovington LG. Advances in wound dressings. *Clin Dermatol* 2007; 25: 33-38
14. Baumgartner S, Pavli M, Kistl J. Effect of calcium ions on the gelling and drug release characteristics of xanthan matrix tablets. *Eur J Pharm Biopharm* 2008; 69 (2): 698-707
15. Matthews KH, Stevens HNE, Auffret AD, Humphrey MJ, Eccleston GM. Lyophilised wafers as a drug delivery system for wound healing containing methylcellulose as a viscosity modifier. *Int J Pharm* 2005; 289 :51-62
16. Bouwstra JA, Junginger HE. Hydrogels. In: Swarbrick J, Boylan JC. *Encyclopedia of pharmaceutical technology*. New York: Marcel Dekker. 2002; 441-465.
17. Gupta P, Vermani K, Garg S. Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery. *Drug Discov Today* 2002; 7: 569-78
18. Baumgartner S, Lahajnar G, Sepe A, Kristl J. Quantitative evaluation of polymer concentration profile during swelling of hydrophilic matrix tablets using ¹H NMR and MRI methods. *Eur J pharm biopharm* 2005; 59 (2): 299-306
19. Bildstein L et al. Freeze-drying of squalenoylated nucleoside analogue nanoparticles. *Int J Pharm* 2009; 381 (2): 140-145
20. Fear G, Komarnytsky S, Raskin I. Protease inhibitors and their peptidomimetic derivatives as potential drugs. *Pharmacology & Therapeutics* 2007; 113 (2): 354-368
21. Mourey TH, Leon JW, Bennett JR, Bryan TG, Slater LA, Stephen TB. Characterizing property distributions of polymeric nanogels by size-exclusion chromatography. *J Chromat A* 2007; 1146: 51-60
22. Kristl J, Kočevar J, Šmid-Korbar J, Mlekuž S, Gašperlin M. Ocenitev viskoelastičnih lastnosti hidrogelov želatine z oscilacijsko metodo. *Farm Vestn* 1993; 44: 171- 183
23. Hiemstra C, Zhong Z, van Steenberg MJ, Hennink WE, Feijen J. Release of model proteins and basic fibroblast growth factors from in situ forming degradable dextran hydrogels. *J Contr Rel* 2007; 122: 71-78
24. Smith T, Kennedy J, Higginbotha C. The rheological and thermal characteristics of freeze-thawed hydrogels containing hydrogen peroxide for potential wound healing applications. *J Mech Behav of Biomedical Mat* 2009; 2 (3): 264-271
25. Rupprecht H. Basic physico-chemical principles of freeze- drying –lyophilization. *Farm Vestn* 1993; 44: 193-213
26. Rošic R. Proučevanje hidrogelov za vlažno celjenje ran z vgrajenim modelnim proteinom: diplomsko delo, Fakulteta za farmacijo, Ljubljana, 2009



odzivno, kakovostno, učinkovito

oskrbujemo lekarne,
bolnišnice,
zdravstvene domove
ter druge ustanove
in zasebnike,
ki opravljajo
zdravstveno
in veterinarsko
dejavnost
široom Slovenije



že polna
štiri desetletja

SALUS, Ljubljana, d.d.
Mašera-Spasičeva ulica 10
SI - 1000 Ljubljana

telefon
+386 (0)1 589 91 00
telefaks
+386 (0)1 568 10 22

e-pošta
info@salus.si
splet
www.salus.si



Uporaba računalniške kemije pri načrtovanju in iskanju novih spojin vodnic

The use of computational chemistry in the design and screening of novel lead compounds

Andrej Perdih, Miha Kotnik, Marko Oblak, Tomaž Šolmajer

Povzetek: V zadnjih letih je intenzivno potekal razvoj računalniške kemije, ki je postala sestavni del odkrivanja novih zdravilnih učinkovin tako v farmacevtski industriji kot v akademskih institucijah. V prispevku je predstavljen pregled nekaterih pomembnejših metodologij, ki so se uveljavile v tem procesu, predvsem načrtovanje, izhajajoče iz strukture ligandov, in načrtovanje na osnovi strukture tarče. Komplementarne mehanistične študije z uporabo *in silico* metod (molekulska dinamika, QM/MM računi) omogočajo še učinkovitejše iskanje spojin vodnic.

Ključne besede: računalniško podprto načrtovanje učinkovin, virtualno reševanje, načrtovanje učinkovin na osnovi fragmentov, molekulska sidranje, farmakoforna hipoteza, molekulska modeliranje

Abstract: In the last years an intensive development of computational chemistry grew to become an integral part of the drug discovery programs in major pharmaceutical industry as well as in the academia. In this review an overview of the computational methodologies which have found application in this process is presented. In particular, ligand-based drug design and structure-based drug design techniques are discussed. Furthermore, complementary mechanism-based *in silico* studies (molecular dynamics, QM/MM calculations) enable even more efficient discovery of novel lead compounds.

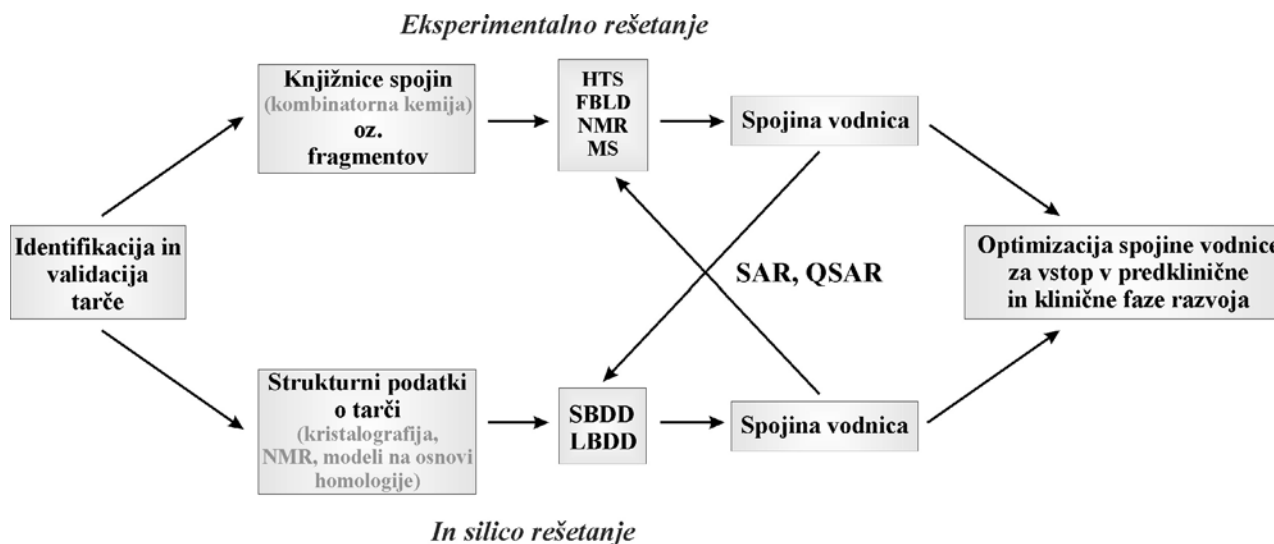
Keywords: computer-assisted drug design, virtual screening, fragment-based drug design, molecular docking, pharmacophore hypothesis, molecular modeling

1 Uvod

V zadnjem desetletju so bila registrirana prva zdravila, katerih učinkovine so bile pridobljene s pomočjo principa računalniško podprtega načrtovanja učinkovin (CADD = computer-assisted drug design). Med pomembnejšimi dosežki CADD velja omeniti inhibitorje HIV proteaze (nelfinavir, amprenavir in lopinavir), nevraminidaze (zanamivir in oseltamivir), trombina (ksimelagatran in dabigatran) ter zdravilno učinkovino za zdravljenje kronične mieloidne levkemije, imatinib (1, 2). V sodobnem pristopu racionalnega načrtovanja in iskanja novih zdravilnih učinkovin hkrati uporabljamo eksperimentalne tehnike (eksperimentalno reševanje) in metode računalniške kemije CADD, imenovane tudi *in silico* reševanje, ki so shematsko predstavljene na sliki 1 (1).

Virtualno reševanje (VS - virtual screening) je komplementaren pristop k eksperimentalnemu reševanju visokih zmogljivosti (HTS - high-

throughput screening) in predstavlja *in silico* iskanje biološko aktivnih molekul v obširnih podatkovnih (kombinatornih) knjižnicah sintetiziranih in/ali virtualnih spojin (3). V nasprotju s HTS, kjer dejansko testiramo aktivnost več deset ali sto tisoč spojin oz. fragmentov iz dostopnih knjižnic, pri virtualnem reševanju z uporabo *in silico* metod iz knjižnic najprej izberemo manjše število potencialno aktivnih spojin (do tisoč) in jih nato ovrednotimo z biološkimi testi. Tak pristop lahko bistveno skrajša in poceni začetne faze raziskav. Glavna računalniška orodja in algoritmi za virtualno reševanje so povzeti na sliki 2 in jih delimo v dve skupini: načrtovanje na osnovi ligandov (LBDD - ligand-based drug design) (4) in načrtovanje na osnovi strukture tarče (SBDD - structure-based drug design, tudi TBDD - target-based drug design) (5, 6). V idealnem primeru, ko imamo na razpolago tako 3D strukturo tarčnega sistema kot tudi znanje o aktivnih spojinah oz. naravnih ligandih, lahko uporabimo kombinacijo obeh temeljnih pristopov racionalnega načrtovanja učinkovin (3, 5, 6). Poleg omenjenih pristopov pri



Slika 1: Pristop racionalnega načrtovanja zdravilnih učinkovin. a) Eksperimentalno reševanje: Določamo biološko aktivnost na preiskovano tarčo več deset ali sto tisoč spojinam oz. fragmentom iz dostopnih knjižnic s pomočjo različnih eksperimentalnih tehnik kot so: reševanje visokih zmogljivosti (HTS), metode jedrske magnetne resonance (NMR) in masne spektroskopije (MS) ter načrtovanje na osnovi fragmentov (FBLD) b) In silico reševanje: Uporaba metod računalniške kemije za preiskovanje virtualnih knjižnic spojin bodisi na osnovi poznanih ligandov (LBDD) bodisi na osnovi poznavanja strukture tarče (SBDD).

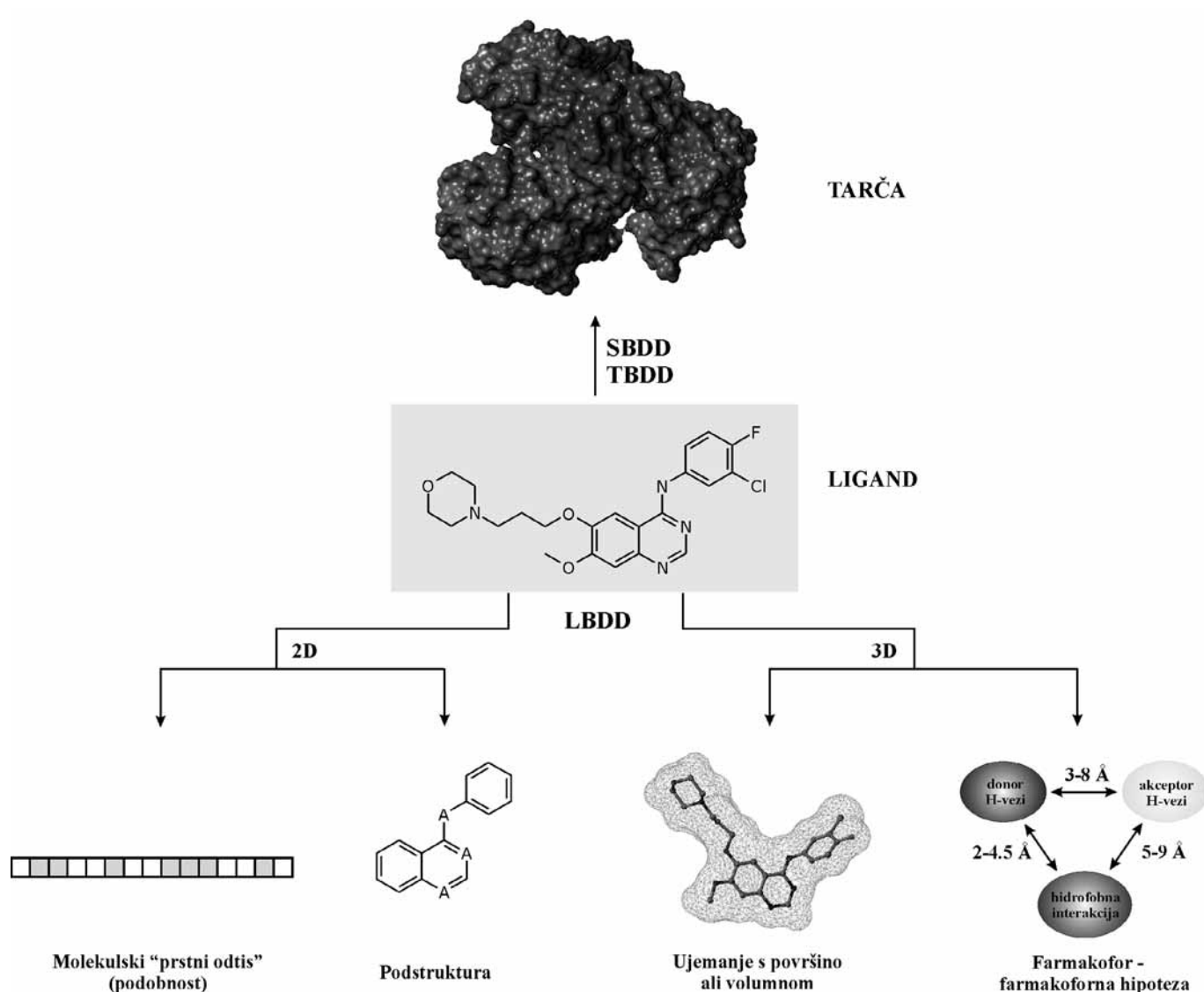
Figure 1: Scheme of the rational drug design approach. a) Experimental screening: Thousands of compounds from the available libraries are tested for potential biological activity against its target using diverse experimental screening techniques: high-throughput screening (HTS), methods based on nuclear magnetic resonance (NMR) and mass spectroscopy (MS) as well as fragment-based lead discovery (FBLD) approach. b) In silico screening: By using computational chemistry tools, libraries of virtual compounds are screened for potential hit compounds exploiting either ligand-based drug design (LBDD) or structure-based drug design (SBDD) approach.

racionalnem načrtovanju študiramo tudi povezave med strukturo aktivnih molekul in njihovim delovanjem (SAR – Structure-Activity Relationship in QSAR – Quantitative Structure-Activity Relationship). Te korelacije omogočajo vpogled v strukturne elemente, ki so odgovorni za aktivnost, in lahko nadalje usmerjajo tako eksperimentalno kot tudi *in silico* optimizacijo spojin vodnic (slika 1) (7).

Izbor možnih spojin vodnic ne poteka le na osnovi podobnosti z aktivnimi spojinami oz. komplementarnosti in ustreznosti umestitvi v aktivno mesto tarče, temveč tudi glede na različne lastnosti spojin. Tako ponavadi že v zgodnjih fazah VS vse preiskovane spojine v knjižnicah ovrednotimo z različnimi filtri, ki število možnih zadetkov občutno znižajo. Eden izmed prvih uporabljenih filtrov je tako imenovan filter REOS (Rapid Elimination of Swill), s pomočjo katerega izločimo spojine, ki so prevelike, preveč fleksibilne ter vsebujejo neželene funkcionalne skupine (3, 6). Pogosto uporabljeni filter je tudi pravilo Lipinskega (pravilo petic) (ROF = Rule of Five) (8), ki sloni na štirih omejitvah: (i) da mora imeti spojina molekulska maso manj kot 500 Da, (ii) manj kot 10 akceptorjev H-vezi, (iii) manj kot 5 donorjev H-vezi ter (iv) vrednost porazdelitvenega koeficienta oktanol/voda manj kot 5. Pravilo Lipinskega ne velja za učinkovine, ki v celico ne prehajajo s pasivnim transportom, kot so npr. nekateri antibiotiki in antimikotiki (8). Dodatne filtre predstavljajo izračunane ADME lastnosti (absorpcija, porazdelitev, metabolizem in izločanje), ki za samo vezavo molekule v

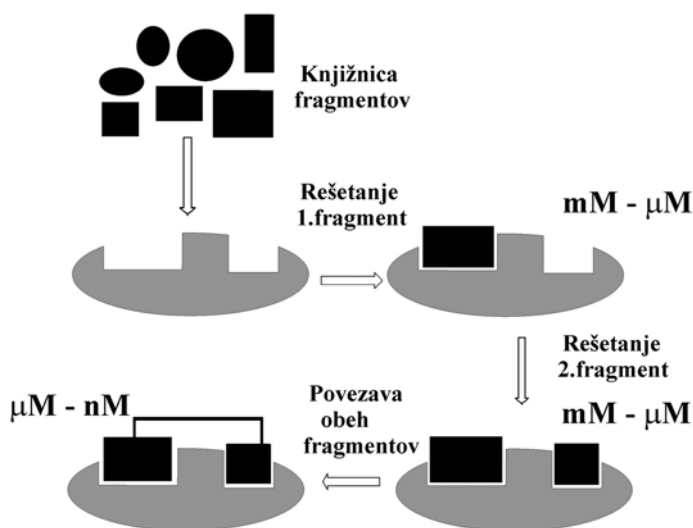
aktivno mesto niso pomembne, so pa odločilnega pomena v poznejših fazah razvoja učinkovin. Tako mora spojina kandidatka zadostiti pogoju zadostne vodotopnosti, izkazati pa mora tudi ustrezne lastnosti glede na pasivno absorpcijo, prehod hematoencefalne bariere, vezavo na plazemske albumine in drugo. Vedno bolj se uveljavlja tudi *in silico* modeliranje toksičnosti in metabolizma (9).

Na področju eksperimentalnega reševanja se je v zadnjih letih zelo uveljavilo načrtovanje zdravilnih učinkovin na osnovi fragmentov (Fragment-based lead discovery (FBLD)), ki je predstavljeno na sliki 3 (10). Tu rešujemo manjše knjižnice fragmentov - spojin z molekulskimi masami do 200 Da. Z uporabo različnih eksperimentalnih tehnik (NMR ali proteinske kristalografije (11)) identificiramo fragmente, ki se prilegajo posameznim regijam v aktivnem mestu receptorja. Z ustrežno povezavo fragmentov z vmesniki (»linkerji«) nato afiniteto znatno izboljšamo ter dobimo spojine vodnice. Izkazalo se je, da je možno uporabiti te ideje tudi za virtualno fragmentno načrtovanje. V primerjavi s klasičnim HTS pristopom je za FBLD značilno, da potrebujemo v začetnih stopnjah le manjše knjižnice fragmentov.



Slika 2: Različni pristopi virtualnega rešetanja. a) Načrtovanje učinkovin na osnovi ligandov (LBDD): ligand z znano aktivnostjo nam omogoči, da izbiramo med različnimi orodji na osnovi strukture liganda, kot je npr. iskanje po podobnosti (»prstni odtis molekule«) in iskanje podstrukturnih elementov. V uporabi je tudi kompleksnejše 3D farmakoforno iskanje, ki lahko vključuje še primerjavo molekulskih površin oz. volumnov. b) Načrtovanje učinkovin na osnovi strukture tarče (SBDD): v primeru znane 3D strukture tarče je učinkovito orodje molekulsko sidranje z uporabo cenilnih funkcij (3).

Figure 2: Different methods for virtual screening. a) Ligand-based drug design (LBDD): Ligand with known activity enables the use of various tools based on its structure e.g., similarity search (»molecular fingerprints«) and substructure search. Popular tools include more complex 3D pharmacophore models and comparison of molecular surfaces and volumes. b) Structure-based drug design (SBDD): Molecular docking and scoring is applied when 3D structure of the target is available (3).



Slika 3: Princip fragmentnega iskanja spojin vodnic (FBLD), kjer z identifikacijo posameznih fragmentov, ki jih nato povežemo med seboj v spojino vodnico, lahko izboljšamo vezavno konstanto liganda iz začetnega šibkega milimolarnega (mM) do nanomolarne (nM) območja.

Figure 3: Fragment-based lead discovery (FBLD) can improve the initial single fragment affinity from milimolar (mM) to nanomolar (nM) range by identifying additional small fragments which are subsequently connected into a potent lead compound.

2 Knjižnice spojin

Knjižnice spojin, v katerih iščemo potencialno zanimive spojine, so bodisi stvarne (komercialne ali korporativne knjižnice dostopnih molekul) bodisi virtualne. Pomembne so tudi knjižnice majhnih fragmentov s spojinami z manjšo molekularno maso (do okoli 200 Da). Pri načrtovanju in izgradnji virtualnih knjižnic je potrebno paziti, da je načrtovane spojine sploh možno sintetizirati, kar pa je ob poznavanju ustreznih sinteznih poti z novjšimi programi za načrtovanje knjižnic že izvedljivo. Pomembna je tudi pravilna obravnava protoniranja, kiralnosti in tautomernih oblik (12).

Glede na namen poznamo: splošne knjižnice spojin, ki so namenjene reševanju na različnih tarčah in vsebujejo veliko število strukturno najbolj raznolikih spojin (več milijonov). Ciljane (targeted) knjižnice so namenjene družinam sorodnih tarč (npr. kinaze) ali pa specifični tarči (npr. CDK kinaza), medtem ko usmerjene (focused) knjižnice spojin poskušajo čim bolj zapolniti soroden kemijski prostor glede na identificirano spojino vodnico (6,12).

3 Načrtovanje in reševanje na osnovi ligandov (LBDD)

Najpreprostejše virtualno reševanje podatkovnih zbirk spojin je iskanje podstrukturnih analogov (slika 2), a je računalniška izvedba precej zapletena, saj zahteva primerjavo vseh atomov in vezi v molekulah iz zbirke z zahtevano iskano podstrukturo (4). Zapis 2D kemijske strukture molekule je možen na več načinov: (i) s povezovalno tabelo in molekulskim grafom opišemo tipe kemijskih vezi med posameznimi atomi v molekuli, (ii) dvodimenzionalno strukturo lahko predstavimo tudi z vrstičnim nizom znakov (npr. s kodo SMILES ali SLN) in (iii) z molekulskimi "prstnimi odtisi". Slednji so približno 100-bitni binarni zapisi strukturnih elementov molekule, kot so obročni skeleti, razvejanost sekundarne strukture in položaj heteroatomov. Rezultat iskanja podstruktur je niz spojin (zadetkov), ki so sorodne začetni izbrani (pod)strukturi liganda (3, 4). Podobnost med dvema spojinama

ocenjujemo z matematičnimi algoritmi, kot so kosinusni koeficient, Evklidova razdalja in Tanimotov koeficient (13).

Metode za določanje podobnosti med tridimenzionalno strukturo molekul poleg topoloških značilnosti molekul upoštevajo tudi ustrezno razporeditev funkcionalnih skupin oz. njihovih izosterov v prostoru (slika 2). V uporabi so programi, ki molekule primerjajo tako, da 3D strukturo aktivne (referenčne) molekule prekrijejo s testno molekulo v njenih različnih konformacijah, nato pa s pomočjo ocene podobnosti rangirajo izračunane konformacije. Pri tem je referenčna molekula lahko bodisi rigidna bodisi fleksibilna, medtem ko je testna molekula vedno obravnavana fleksibilno. V ta namen se ponavadi poslužujemo generatorjev tridimenzionalnih struktur. Poznamo tudi metode, ki temeljijo na izračunu specifičnih lastnosti v vseh točkah mreže, ki jo zgradimo okoli 3D strukture aktivne molekule. Testno in referenčno molekulo med seboj primerjamo tako, da molekuli ali pa pripadajoča polja z mrežami prekrijemo v 3D prostoru. Molekule lahko med seboj primerjamo tudi na osnovi površin okoli 3D strukture referenčne molekule, ki izvira iz tridimenzionalne strukture kompleksa tarče z ligandom dobljenega na osnovi rentgenske kristalografije (3).

Pogosto molekule med seboj primerjamo na osnovi njihovih farmakoforov. Farmakofor definiramo kot zbirko steričnih in elektronskih lastnosti, ki so potrebne za zagotovitev optimalnih molekularnih interakcij s specifično biološko tarčo, kar vodi do biološkega odziva (14). Farmakofor nikoli ne predstavlja zbirke konkretnih funkcionalnih skupin, ampak ključne lastnosti molekule predstavi s farmakofornimi elementi. To so točke v prostoru, obdane z določenim tolerančnim radijem (npr. ionski center, hidrofobna interakcija, sterična omejitev, aromatski obroč itd.), v katerih se nahaja fragment preiskovane molekule, da izkazuje enake lastnosti kot fragment referenčne molekule (slika 2). Pri donorjih in akceptorjih vodikove vezi kot farmakofornih elementih moramo poleg tolerančnega radija upoštevati še usmerjenost H-vezi v prostoru, zato moramo dodati še geometrijsko omejitev, ki omogoča tvorbo H-vezi le pri določenih vrednostih interakcijskega kota (3, 14, 15).

Farmakoforno hipotezo ustvarimo na osnovi molekul (ligandov) z znanimi biološkimi aktivnostmi, kjer s primerjavo 3D struktur aktivnih ligandov določimo skupna funkcionalna področja in pripadajoče farmakoforne elemente. V farmakoforno hipotezo lahko vključimo tudi skupno površino prekritih ligandov, ali položaj v prostoru, ki naj ga iskane spojine ne zasedejo. Izključitvena mesta in celotno farmakoforno hipotezo lahko zgradimo na osnovi strukture receptorja, na katerem moramo prepoznati ključna interakcijska mesta (14). V tem primeru govorimo o strukturnih farmakoforih (structure-based pharmacophores). Tako dobljene farmakoforne hipoteze lahko uporabimo za razlago odnosa med strukturo in aktivnostjo (SAR) ter za *in silico* virtualno reševanje. Za VS s farmakofornimi hipotezami potrebujemo podatkovne zbirke spojin, v katerih so poleg 2D struktur zapisane tudi 3D konformacije molekul (15). Spojina ustreza farmakoforni hipotezi, če vsebuje ustrezno prostorsko porazdeljen niz funkcionalnih skupin. Komercialno dostopni programi za farmakoforno modeliranje (npr. Catalyst, DISCO, GASP in LigandScout) se med seboj razlikujejo v algoritmi, ki jih uporabljajo za prekrivanje spojin, ter v načinu obravnavanja fleksibilnosti (konformacij) ligandov (16, 17).

4 Načrtovanje in reševanje na osnovi strukture tarče (SBDD)

Če je tridimenzionalna struktura tarče znana, je največkrat uporabljena metoda virtualnega reševanja podatkovnih zbirk spojin sidranje molekul v aktivno mesto receptorja in ocena vezavne afinitete sidranih konformacij. Poleg strukture molekul in aktivnega mesta je potreben iskalni algoritem, ki pravilno umesti ligande v aktivno mesto, in cenilna funkcija (scoring function) za izbiro pravega rezultata (slika 4) (6, 18). Ta princip uporabljamo v procesu virtualnega reševanja (19-22) in za interpretiracijo biološke aktivnosti molekul (23-26). Pogosto sidranje kombiniramo z virtualnim reševanjem z uporabo farmakoforov (27).

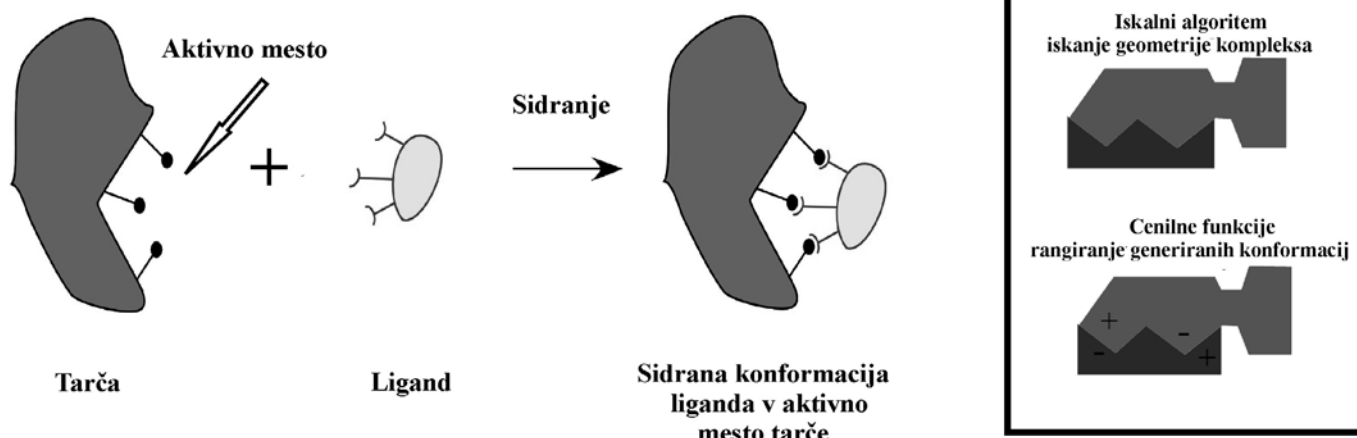
Eksperimentalni podatek o 3D strukturi tarče lahko pridobimo s pomočjo rentgenske (X-ray) kristalografije ali s pomočjo jedrske magnetne resonance (NMR) (1, 28). Če je izbrani tarčni protein, pri katerem struktura ni znana, po primarni strukturi soroden proteinu z že znano eksperimentalno določeno 3D strukturo (ponavadi najmanj 30 % identičnih aminokislinskih ostankov), lahko njegovo 3D strukturo tudi napovemo z uporabo teoretičnih metod. Rezultate modeliranja na osnovi homologije (homology modeling) pa je potrebno uporabljati s previdnostjo, saj ne morejo nadomestiti eksperimentalnih podatkov (6). Strukturni podatki, dobljeni s pomočjo kristalografije visoke ločljivosti, so zaenkrat najbolj uporabni za načrtovanje novih učinkovin (28). Kristalne strukture spojin vodnic z izbrano tarčo prav tako igrajo ključno vlogo pri nadaljnjem ciklu optimizacije (29-33).

4.1 Molekulsko sidranje

Številni programi za molekulsko sidranje se med seboj razlikujejo v iskalnih algoritmi za obravnavo fleksibilnosti liganda in možnostih fleksibilne obravnave receptorja (preglednica 1) (5, 6, 18).

Najpopolnejšo obravnavo fleksibilnosti liganda omogočajo sistematični iskalni algoritmi, ki poskušajo upoštevati vse prostostne stopnje molekule. Zaradi problema kombinatorične eksplozije števila možnih konformacij pa večina algoritmov uporablja poenostavitve. Možna poenostavitve je inkrementna izgradnja liganda v vezavnem mestu med samim procesom sidranja ali pa generiranje konformacijskih knjižnic ligandov že pred začetkom sidranja. Slednje lahko izračunamo s pomočjo stohastičnih pristopov, ki naključno spreminjajo konformacijo liganda (metoda Monte Carlo, genetski algoritmi), ali pa s pomočjo simulacijskih pristopov (molekulska dinamika) (34).

V nasprotju z ligandom je med sidranjem aktivno mesto proteina največkrat statično, čeprav se razvijajo nove metode, ki tudi protein obravnavajo fleksibilno (35). Najpogosteje se pri tem uporabljajo molekulska dinamika, Monte Carlo simulacije ter knjižnice rotamerov



Slika 4: Shematski prikaz metode molekulskega sidranja. Za izbrano tridimenzionalno strukturo tarče iskalni algoritem izračuna možne orientacije (vezavne geometrije) liganda v aktivnem mestu. Izračunane geometrije kompleksa ocenimo z izbrano cenilno funkcijo.

Figure 4: Schematic representation of molecular docking method. For the target with known structure the search algorithm computes the conformations of the ligand which would fit in the protein active site. The determined geometry of the complex is then evaluated by a selected scoring function.

ali pa več različnih eksperimentalno določenih struktur istega proteina. V postopek sidranja lahko vključimo tudi vpliv topila, kar omogoči realnejšo obravnavo procesa vezave, a žal precej podaljša čas računanja (35).

Preglednica 1: Seznam nekaterih računalniških programov za molekulsko sidranje (5, 18).

Table 1: A list of commonly used molecular docking programs (5, 18).

Program	Algoritem za obravnavo fleksibilnosti liganda	Fleksibilnost proteina	Lit.
AutoDock	Monte Carlo, genetski algoritem	ne	(36)
CHARMM*	molekulska dinamika	da	(37)
DOCK	inkrementna izgradnja	ne	(38)
FlexE	inkrementna izgradnja	da	(39)
FlexX	inkrementna izgradnja	ne	(40)
Glide	Monte Carlo, genetski algoritem	ne	(41)
Gold	genetski algoritem	ne	(42)
LigandFit	Monte Carlo	ne	(43)
LUDI*	inkrementna izgradnja	ne	(44)

*CHARMM in LUDI nista primerna za VS velikega števila spojin

Poleg hitrosti je ključni kriterij vrednotenja iskalnega algoritma kvaliteta prilaganja izračunane konformacije liganda v primerjavi z eksperimentalno določeno strukturo v kompleksu. Te primerjave naredimo na osnovi RMSD parametra (root-mean square distance), ki predstavlja kvantitativno oceno povprečnega odmika dveh primerjanih konformacij izraženo v Å. Velja ocena, da naj bi bil RMSD med sidrano in eksperimentalno konformacijo liganda manjši od 2 Å (45).

4.2 Cenilne funkcije

Če želimo identificirati spojine, ki bodo v eksperimentalnih testih izkazovale interakcijo s tarčo (npr. inhibicijo encima), je pomembno pravilno rangiranje napovedanih konformacij ligandov v vezavnem mestu. V ta namen uporabljamo cenilne funkcije za napoved afinitete, ki bi v idealnem primeru morale biti zanesljive, natančne, hitre, robustne in fizikalno osnovane, vendar zaradi številnih poenostavitev in uporabe približkov teh ciljev v veliki meri ne dosežajo (46).

Pri fizikalno zasnovanih metodah za napovedovanje vezave izračunamo proste energije vezave ligandov G_{vezave} . Pri tem uporabimo princip termodinamskih ciklov, za katere velja, da je prosta energija kot funkcija stanja neodvisna od poti (47, 48). Najbolj znani metodi iz tega sklopa sta metoda perturbacije proste energije (FEP = Free Energy Perturbation) ter termodinamska integracija (TI = Thermodynamic Integration), ki pa zaradi svoje časovne zahtevnosti nista primerni za vrednotenje velikega števila kompleksov ligand-protein v postopku VS (47). Učinkovito poenostavitev predstavlja metoda linearne interakcijske energije (Linear Interaction Energy - LIE), ki omogoča manj rigorozno, toda še vedno natančno določitev proste energije vezave (49, 50). Tudi tu prosto energijo vezave izračunamo kot spremembo proste energije liganda, ko preide iz kapljevine (prosto stanje – free state) v vezavno mesto na encimu (vezano stanje - bound state), a uporabimo empiričen izračun povprečne interakcijske energije. Tako bistveno zmanjšamo potreben računski čas, odpravimo

pa tudi možne probleme s konvergenco, kar je slabost rigoroznejših metod (48).

V programih za molekulsko sidranje se sicer večinoma uporabljajo cenilne funkcije (preglednica 2), ki temeljijo na empiričnih principih: cenilne funkcije, ki temeljijo na polju sil (force-field-based), empirične cenilne funkcije (empirical) in cenilne funkcije, dobljene s pomočjo statistične mehanike (knowledge-based) (46, 51).

Cenilne funkcije, ki temeljijo na polju sil, ocenijo interakcijo liganda v kompleksu kot vsoto van der Waalsovih in elektrostatskih členov, ki ji lahko dodamo še empirično izračunane solvatacijske prispevke. Njihova slabost je predvsem v neupoštevanju entropijskih prispevkov, ki jih skušajo v novejših različicah odstraniti z uporabo dodatnih členov (38, 42).

Empirične cenilne funkcije so osnovane na eksperimentalno določenih kompleksih protein-ligand. Vežavna energija je izražena kot utežena vsota različnih členov (npr. za opis H-vezi, hidrofobnih interakcij, interakcij s kovinskimi ioni ipd.). Koeficiente posameznih členov dobimo iz eksperimentalnih podatkov s pomočjo regresijske analize. Pri uporabi moramo pazljivo oceniti prenosljivost teh funkcij na ligande iz drugih strukturnih razredov, ki niso bili uporabljeni v regresijskih analizah (40, 52-55). V ta razred sodi tudi cenilna funkcija na osnovi kemometrijskega pristopa s kvantnokemijskim izračunom interakcij ligandov (56-58).

Preglednica 2: Seznam nekaterih standardnih cenilnih funkcij pri VS.

Table 2: A list of standard scoring functions used in VS.

Cenilna funkcija	Metoda	Lit.
DOCK-score	potencialno polje, empirična prosta energija vezave	(38)
GOLD-score	potencialno polje, empirična prosta energija vezave	(42)
FlexX-score	empirična prosta energija vezave	(40)
ChemScore	empirična prosta energija vezave	(53)
LUDI-score	empirična prosta energija vezave	(54)
PLP-score	empirična prosta energija vezave	(55)
PMF-score	termodinamsko potencialno polje povprečne srednje sile	(59)
DrugScore	termodinamsko potencialno polje povprečne srednje sile	(60)
CScore	ocena soglasja	(61)

Cenilne funkcije, ki so del programov za molekulsko sidranje, omogočajo približno oceno realnega procesa vezave, saj le delno upoštevajo entropijski prispevek pri vezavi in ne upoštevajo, da je prosta energija vezave kot vsaka termodinamska količina povprečje večih stanj, dosegljivih obravnavnemu sistemu. Zato je njihova zanesljivost navadno ustrežna le na izbranem nizu molekul. Zato so za vrednotenje cenilnih funkcij vpeljali postopek, kjer večjemu številu neaktivnih spojin dodamo manjše število aktivnih inhibitorjev. Dobra cenilna funkcija mora prepoznati aktivne inhibitorje iz take zbirke spojin, jih čimbolje oceniti in pri tem izbrati čim manj neaktivnih spojin. To

ocenjujemo z dvema kriterijema: uspešnost (*hit rate*) in faktor obogatitve (*EF-enrichment factor*) (45, 61).

Tretji razred cenilnih funkcij predstavljajo funkcije, dobljene z uporabo principov statistične mehanike na eksperimentalno določenih strukturah kompleksov ligand-receptor. Temeljijo na prepostavki, da so medatomske razdalje, ki se pogosteje pojavljajo v kompleksih, ugodnejše od drugih razdalj. S statističnim vrednotenjem frekvenc razdalj med vsemi možnimi pari tipov atomov liganda in proteina dobimo preproste parne potenciale atomskih interakcij (59, 60).

Ocena na osnovi soglasja (*consensus scoring*), to je ocenjevanje z več cenilnimi funkcijami hkrati, lahko zmanjša število napačno ocenjenih zadetkov pri VS. V primeru mikromolarnih inhibitorjev p38 MAP kinaze so pokazali, da je uspešnost ene cenilne funkcije 9 %, medtem ko je bila uspešnost pri oceni soglasja treh cenilnih funkcij 29 % (62).

5 Mehanistične študije tarče z uporabo računalniške kemije za učinkovitejše iskanje spojin vodnic

Racionalno načrtovanje zdravilnih učinkovin, ki temelji na uporabi statičnih eksperimentalnih tridimenzionalnih struktur, pogosto neustrezno obravnava proteinske tarče, ki imajo precejšnjo interno dinamiko (npr. premiki proteinskih zank, vrtenje domen itd). V tem primeru računsko obravnava fleksibilnosti lahko pomaga pri izboru uporabljenih proteinskih struktur pri virtualnem rešetanju. Najpogosteje uporabljana metodologija za modeliranje konformacijskih prehodov je molekulska dinamika. Časovna skala, na kateri se konformacijske spremembe v proteinih dogajajo (s do ms), predstavlja glavno oviro pri aplikaciji običajnih algoritmov molekulske dinamike, kjer je časovni korak, s katerim opisujemo gibanje, za več redov velikosti krajši (63). Zato uporabimo metode molekulske dinamike, ki take prehode pospešijo, da se zgodijo v bistveno krajšem simulacijskem času. Takim metodam pravimo »biased« metode, saj uvedejo spremembo ali omejitev, ki med simulacijo sistem usmerja iz začetnega v končno stanje (64-66).

S študijem mehanizma encimskih procesov lahko pridobimo podatke o strukturi ključnih intermediatov med reakcijo. V procesih, kjer pride do cepitve ali tvorbe kemijskih vezi, je potrebno uporabiti pristope kvantne kemije, saj uporaba empiričnega opisa sistema z metodo molekulske mehanike (MM) ne zadostuje. Ker velikih makromolekularnih sistemov zaradi računske zahtevnosti ne moremo v celoti obravnavati na nivoju kvantne kemije, so se razvili mešani kvantnomehansko-molekulskomehanski (QM/MM) pristopi, kjer razdelimo sistem na dva dela: aktivno mesto encima obravnavamo s kvantnomehanskim (QM) opisom, preostali sistem pa opišemo z empiričnim poljem sil (molekulsko mehaniko MM). (67, 68). Zahteve po velikih računalniških zmogljivostih, ki so povezane z uporabo QM/MM metod, so bile vzrok, da so te metode šele v zadnjih letih prisotne na področju načrtovanja zdravilnih učinkovin (69).

6 Sklep

Uporaba metod računalniške kemije, ki omogočajo *in silico* načrtovanje in rešetanje, se je v zadnjem času uveljavila kot integralni del procesa

odkrivanja spojin vodnic tako v farmacevtski industriji kot v akademskih institucijah. Tako načrtovanje na osnovi ligandov (LBDD) kot načrtovanje na osnovi strukture tarče (SBDD) sta se že izkazala kot uspešni metodi pri identifikaciji novih zdravilnih učinkovin. Mehanistične študije z uporabo *in silico* metod (molekulska dinamika, QM/MM računi) omogočajo globlje razumevanje mehanizma delovanja učinkovin in s tem učinkovitejše iskanje spojin vodnic. Nazoren primer učinkovitosti virtualnega rešetanja je primerjalna študija z eksperimentalnim rešetanjem visoke zmogljivosti (70), kjer je bila uspešnost VS pri odkrivanju zadetkov 25-krat višja od uspešnosti rešetanja visokih zmogljivosti (HTS). Kot nova metoda izbire pri eksperimentalnem načrtovanju se je uveljavilo fragmentno načrtovanje spojin vodnic (FBLD), alternativni pristop HTS rešetanju. Ključni izziv nadaljnega razvoja VS predstavlja izboljšanje kakovosti cenilnih funkcij. Trenutno je najprimernejši pristop odkrivanja novih spojin vodnic sočasna uporaba eksperimentalnih in *in silico* metod načrtovanja, ki v vse večji meri vključuje tudi modeliranje toksičnosti in metabolizma.

7 Literatura

1. Congreve M, Murray CW, Blundell TL. Structural biology and drug discovery. *Drug Discov Today* 2005; 10: 895-907.
2. Davis AM, Teague SJ, Kleywegt GJ. Application and limitations of X-ray crystallographic data in structure-based ligand and drug design. *Angew Chem Int Ed Engl* 2003; 42: 2718-36.
3. Bajorath J. Integration of virtual and high-throughput screening. *Nat Rev Drug Discov* 2002; 1: 882-94.
4. Miller MA. Chemical database techniques in drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2002; 1: 220-227.
5. Lyne PD. Structure-based virtual screening: an overview. *Drug Discov Today* 2002; 7: 1047-1055.
6. Walters WP, Stahl MT, Murcko MA. Virtual screening - an overview. *Drug Discov Today* 1998; 3: 160-178.
7. Kubinyi H. QSAR and 3D QSAR in drug design Part 1: methodology. *Drug Discov Today* 1997; 2: 457-467.
8. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev* 1997; 23: 3-25.
9. Muster W, Breidenbach A, Fischer H et al. Computational toxicology in drug development. *Drug Discov Today* 2008; 13: 303-310.
10. Shuker SB, Hajduk PJ, Meadows RP, et al. Discovering High-Affinity Ligands for Proteins: SAR by NMR. *Science* 1996; 274: 1531-1534.
11. Jhoti H, Cleasby A, Verdonk M, et al. Fragment-based screening using X-ray crystallography and NMR spectroscopy. *Curr Opin Chem Biol* 2007; 11: 485-493.
12. Weber L. Current Status of Virtual Combinatorial Library Design. *QSAR Comb Science* 2005; 2: 809 - 823.
13. Willet P, Barnard JM, Downs GM. Chemical similarity searching. *J Chem Inf Comp Sci* 1998; 38: 983-996.
14. Guener OF. Pharmacophore perception, development, and use in drug design. La Jolla: International University Line; 2000.
15. Mason JS, Good AC, Martin EJ. 3-D pharmacophores in drug discovery. *Curr Pharm Des* 2001; 7: 567-597.
16. Patel Y, Gillet VJ, Bravi G, et al. A comparison of the pharmacophore identification programs: Catalyst, DISCO and GASP. *J Comput Aided Mol Des* 2002; 16: 653-681.
17. Wolber G, Langer T. LigandScout: 3-D pharmacophores derived from protein-bound ligands and their use as virtual screening filters. *J Chem Inf Model* 2005; 45: 160-169.
18. Glen RC, Allen SC. Ligand-protein docking: cancer research at the interface between biology and chemistry. *Curr Med Chem* 2003; 10: 763-77.
19. Oblak M, Grdadolnik SG, Kotnik M et al. In silico fragment-based discovery of indolin-2-one analogues as potent DNA gyrase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* 2005; 5: 5207-5210.

20. Kovač A, Konc J, Vehar B et al. Discovery of New Inhibitors of D-Alanine-D-Alanine Ligase by Structure-Based Virtual Screening. *J Med Chem* 2008; 51: 7442-7448.
21. Turk S, Kovač A, Boniface A et al. Discovery of new inhibitors of the bacterial peptidoglycan biosynthesis enzymes MurD and MurF by structure-based virtual screening. *Bioorg Med Chem*. 2009; 17: 1884-1889.
22. Ilaš J, Jakopin Z, Borštnar T et al. (3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine derivatives combining thrombin inhibitory and glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonistic activity as a novel class of antithrombotic compounds with dual function. *J Med Chem* 2008; 51: 5617-5629.
23. Ilaš J, Tomaši T, Kikelj D. Novel potent and selective thrombin inhibitors based on a central 1,4-benzoxazin-3(4H)-one scaffold. *J Med Chem* 2008; 51: 2863-2867.
24. Gobec S, Plantan I, Mravljak J et al. Design, synthesis, biochemical evaluation and antimycobacterial action of phosphonate inhibitors of antigen 85C, a crucial enzyme involved in biosynthesis of the mycobacterial cell wall. *Eur J Med Chem* 2007; 42: 54-63.
25. Sova M, Perdih A, Kotnik M et al. Flavonoids and cinnamic acid esters as inhibitors of fungal 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase: A synthesis, QSAR and modelling study. *Bioorg Med Chem* 2006; 14: 7404-7418.
26. Sova M, Cadež G, Turk S et al. Design and synthesis of new hydroxyethylamines as inhibitors of D-alanyl-D-lactate ligase (VanA) and D-alanyl-D-alanine ligase (DdlB). *Bioorg Med Chem Lett* 2009; 19: 1376-1379.
27. Perdih A, Kovač A, Wolber G et al. Discovery of novel benzene 1,3-dicarboxylic acid inhibitors of bacterial MurD and MurE ligases by structure-based virtual screening approach. *Bioorg Med Chem Lett* 2009; 19: 2668-2673.
28. Muchmore SW, Hajduk PJ. Crystallography, NMR and virtual screening: Integrated tools for drug discovery. *Curr Opin Drug Discovery Dev* 2003; 6: 544-549.
29. Zega A, Mlinšek G, Solmajer T et al. Thrombin inhibitors built on an azaphenylalane scaffold. *Bioorg Med Chem Lett* 2004; 14: 1563-1567.
30. Peterlin-Mašič L, Kranjc A, Marinko P et al. Selective 3-amino-2-pyridinone acetamide thrombin inhibitors incorporating weakly basic partially saturated heterobicyclic P-1-arginine mimetics. *Bioorg Med Chem Lett* 2003; 13: 3171-3176.
31. Plantan I, Selič L, Mesar T, et al. 4-substituted trinemis as broad spectrum beta-lactamase inhibitors: Structure-based design, synthesis, and biological activity. *J Med Chem* 2007; 50: 4113-4121.
32. Kotnik M, Humljan J, Contreras-Martel C et al. Structural and functional characterization of enantiomeric glutamic acid derivatives as potential transition state analogue inhibitors of MurD ligase. *J Mol Biol* 2007; 370: 107-115.
33. Humljan J, Kotnik M, Contreras-Martel et al. Novel Naphthalene-N-sulfonyl-D-glutamic Acid Derivatives as Inhibitors of MurD, a Key Peptidoglycan Biosynthesis Enzyme *J Med Chem* 2008; 51: 7486-7494.
34. Kitchen DB, Decornez H, Furr JR, et al. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3: 935-949.
35. Erickson JA, Jalaie M, Robertson DH, et al. Lessons in molecular recognition: the effects of ligand and protein flexibility on molecular docking accuracy. *J Med Chem* 2004; 47: 45-55.
36. Goodsel DS, Morris GM, Olson AJ. Automated docking of flexible ligands: applications of AutoDock. *J Mol Recognit* 1996; 9: 1-5.
37. Brooks BR, Bruccoleri RE, Olafson BD et al. CHARMM: a program for macromolecular energy, minimization, and dynamics calculations. *J Comput Chem* 1983; 4: 187-217.
38. Ewing TJA, Makino S, Skillman AG et al. DOCK 4.0: Search strategies for automated molecular docking of flexible molecule databases. *J Comput Aided Mol Des* 2001; 15: 411-428.
39. Claussen H, Buning C, Rarey M et al. FlexE: efficient molecular docking considering protein structure variations. *J Mol Biol* 2001; 308: 377-395.
40. Rarey M, Kramer B, Lengauer T et al. A fast flexible docking method using an incremental construction algorithm. *J Mol Biol* 1996; 261: 470-489.
41. Friesner RA, Banks JL, Murphy RB et al. Glide: a new approach for rapid, accurate docking and scoring. 1. Method and assessment of docking accuracy. *J Med Chem* 2004; 47: 1739-1749.
42. Jones G, Willett P, Glen RC. A genetic algorithm for flexible molecular overlay and pharmacophore elucidation. *J Comput Aided Mol Des* 1995; 9: 532-549.
43. Venkatachalam CM, Jiang X, Oldfield T et al. LigandFit: a novel method for the shape-directed rapid docking of ligands to protein active sites. *J Mol Graph Model* 2003; 21: 289-307.
44. Bohm HJ. The computer program LUDI: a new method for the de novo design of enzyme inhibitors. *J Comput Aided Mol Des* 1992; 6: 61-78.
45. Kirchmair J, Markt P, Distinto S et al. Valuation of the performance of 3D virtual screening protocols: RMSD comparisons, enrichment assessments, and decoy selection - What can we learn from earlier mistakes? *J Comput Aided Mol Design* 2008; 22: 213-228.
46. Gohlke H, Klebe G. Approaches to the Description and Prediction of the Binding Affinity of Small-Molecule Ligands to Macromolecular Receptors. *Angew Chem Int Ed* 2002; 41: 2644-2676.
47. Kollman PA. Free energy calculations: Applications to chemical and biochemical phenomena. *Chem Rev* 1993; 93: 2395-2417.
48. Mlinsek G, Oblak M, Hodoscek M et al. Thrombin inhibitors with novel P1 binding pocket functionality: free energy of binding analysis *J Mol Mod* 2007; 13: 247-254.
49. Åqvist J, Luzhkov VB, Brandsdal BO. Ligand Binding Affinities from MD Simulations. *Acc Chem Res* 2002; 35: 358-365.
50. Perdih A, Bren U, Solmajer T. Binding free energy calculations of *N*-sulphonyl-glutamic acid inhibitors of MurD ligase. *J Mol Mod* 2009; 15: 983-996.
51. Schulz-Gasch T, Stahl M. Scoring functions for protein-ligand interactions: a critical perspective. *Drug Discov Today Tec* 2004; 1: 231-239.
52. Morris GM, Goodsell DS, Halliday RS, et al. Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function. *J Comput Chem* 1998; 19: 1639-1662.
53. Eldridge MD, Murray CW, Auton TR et al. Empirical scoring functions: I. The development of a fast empirical scoring function to estimate the binding affinity of ligands in receptor complexes. *J Comput Aided Mol Des* 1997; 11: 425-445.
54. Bohm H-J. LUDI: rule-based automatic design of new substituents for enzyme inhibitor leads. *J Comput Aided Mol Des* 1992; 6: 593-606.
55. Verkhivker GM, Bouzida D, Gehlhaar DK et al. Deconvolving common failures in molecular docking of ligand-protein complexes. *J Comput Aided Mol Des* 2000; 14: 731-751.
56. Mlinšek G, Novič M, Hodošček M et al. Prediction of enzyme binding: Human thrombin inhibition study by quantum chemical and artificial intelligence methods based on X-ray structures *J Chem Inf Comp Sci* 2001; 41: 1286-1294
57. Mlinšek G, Novič M, Kotnik M et al. Enzyme binding selectivity prediction: alpha-thrombin vs trypsin inhibition *J Chem Inf Comp Sci* 2004; 44: 1872-1882.
58. Župerl S, Mlinšek G, Solmajer T et al. Prediction of binding affinities of thrombin and trypsin inhibitors by chemometric modeling *J Chemom* 2007; 21: 346-356
59. Muegge I, Martin YC. A general and fast scoring function for protein-ligand interactions: a simplified potential approach. *J Med Chem* 1999; 42: 791-804.
60. Gohlke H, Hendlich M, Klebe G. Knowledge-based scoring function to predict protein-ligand interactions. *J Mol Biol* 2000; 295: 337-56.
61. Brooijmans N, Kuntz ID. Molecular recognition and docking algorithms. *Annu Rev Biophys Biomol Struct* 2003; 32: 335-73.
62. Charifson PS, Corkery JJ, Murcko MA, Walters WP. Consensus scoring: A method for obtaining improved hit rates from docking databases of three-dimensional structures into proteins. *J Med Chem* 1999; 42: 5100-9.
63. van der Vaart A. Simulation of conformational transitions. *Theor Chem Acc* 2006; 116: 183-193.
64. Struthers RS, Tanaka G, Koerber SC et al. Design of biologically active, conformationally constrained GnRH antagonists *Proteins-Struct Funct Genetics* 1990 8, 295-304.
65. Schlitter J, Engels M, Krüger P. Targeted molecular dynamics: a new approach for searching pathways of conformational transitions. *Mol Graph* 1994; 12: 84-89.
66. Perdih A, Kotnik M, Hodoscek M et al. Targeted molecular dynamics simulation studies of binding and conformational changes in E-coli MurD. *Proteins-Struct Funct Bioinf* 2007; 68: 243-254.
67. Warshel A, Levitt M. Theoretical studies of enzymic reactions. *J Mol Biol* 1976; 103: 227-249.
68. Field MJ, Bash PA, Karplus M. A combined quantum mechanical and molecular mechanical potential for molecular dynamics simulations. *J Comput Chem* 1990; 11: 700-733.
69. Perdih A, Hodoscek M, Solmajer T. MurD ligase from E. coli: Tetrahedral intermediate formation study by hybrid quantum mechanical/molecular mechanical replica path method. *Proteins-Str Funct Bioinf* 2009; 74: 744-759.
70. Polgar T, Baki A, Szendrei GI et al. Comparative virtual and experimental high-throughput screening for glycogen synthase kinase-3β inhibitors. *J Med Chem* 2005; 48: 7946-5947.

Nova generacija tehnik določanje nukleotidnega zaporedja: korak k osebni medicini

Next generation of nucleotide sequencing techniques: a step toward personalized medicine

Aleš Berlec, Borut Štrukelj

Povzetek: Določitev nukleotidnega zaporedja posameznikovega genoma bi lahko bistveno prispevala k splošni uveljavitvi osebne medicine. Pri tem predstavlja največjo oviro visoka cena določitve, ki pa se je v zadnjih letih močno znižala na račun nove generacije tehnik določanja nukleotidnega zaporedja. Nove tehnike omogočajo visoko paralelnost določanja zaporedja, kar naredi proces hitrejši in cenejši. Paralelnost se na splošno zagotavlja s cikličnim mrežnim sekvenciranjem, pri katerem so posamezni fragmenti DNA pritrjeni na površino ali mrežo. Fragmenti DNA se lokalno namnožijo z uporabo emulzijske ali premostitvene verižne reakcije s polimerazo (PCR). Za določanje zaporedja se uporabljajo fluorescentno označeni nukleotidi, ki so dodatno kemijsko modificirani tako, da omogočajo reverzibilno zaustavitev pomnoževanja DNA verige in s tem kontinuirano, ciklično določanje zaporedja. Hitro se razvijajo tudi tehnike, ki omogočajo določanje zaporedja v realnem času in pri katerih ni potrebna predhodna namnožitev DNA fragmentov. Tehnike nove generacije omejujejo krajša dolžina določenih zaporedij in večja pogostost napak, kar pa se učinkovito nadomešča z ogromno količino hkratnih odčitkov. Razvoj tehnik določanja zaporedja je hitrejši od razvoja različnih možnosti uporabe, zato se bo njihova vrednost pokazala šele v prihodnosti.

Ključne besede: *Določanje nukleotidnega zaporedja nove generacije, emulzijski PCR, premostitveni PCR, pirosekvenciranje, določanje nukleotidnega zaporedja v realnem času*

Abstract: Determination of the nucleotide sequence of individual's genome could contribute to the establishment of personalized medicine. High price of the nucleotide sequencing represented the biggest hurdle in the past; however the next generation sequencing techniques have caused the prices to drop. New techniques enable high-throughput parallel sequencing, which makes the process faster and cheaper. Parallelism is generally accomplished by cyclic array sequencing, where the DNA fragments are attached to the surface or array. DNA fragments are locally multiplied by the use of emulsion or bridge PCR. Fluorescently labelled nucleotides, which are additionally chemically modified in a way, which enables reversible termination of DNA polymerisation, are used. Other techniques are being developed, which enable real-time sequencing and do not require local amplification of DNA fragments. Next generation techniques are limited by shorter read length and higher error frequency. This is however compensated by a vast number of parallel reads. The development of sequencing techniques has outpaced the development of their potential applications. Their true value will therefore be seen in the future.

Keywords: *Next generation sequencing, emulsion PCR, bridge PCR, pyrosequencing, real-time sequencing*

1 Uvod

V bližnji prihodnosti bo lahko posameznik z analizo DNA izvedel za potencialno nagnjenost k boleznim, več o svojih prednikih, pa tudi, katero hrano naj uživa in na katera zdravila bo bolj odziven. V medicini se uveljavlja izraz osebna, »personalizirana« medicina, ki označuje uporabo posameznikovih genomskih in molekularnih podatkov za posamezniku prilagojeno uporabo zdravilnih učinkovin, olajšano raziskovanje in klinično testiranje novih izdelkov ter pomoč pri določevanju posameznikove predispozicije za določeno bolezen. Velik

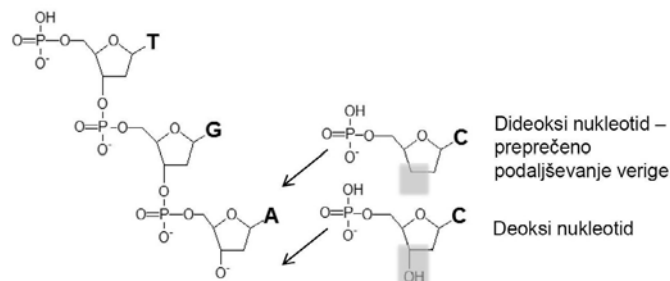
korak k osebni medicini bi predstavljala cenovno ugodna možnost določitve nukleotidnega zaporedja posameznikovega genoma. Prvi različici človeškega genoma so objavili leta 2001 (1, 2), pri čemer je mednarodni projekt človeškega genoma tedaj stal več milijard dolarjev, zasebni projekt podjetja Celera pa okrog 300 milijonov dolarjev. V zadnjih letih je prišlo do velikega napredka na področju tehnik določanja nukleotidnega zaporedja (sekvenciranja), kar je omogočilo bistveno znižanje cen. V preteklosti zadani cilj 1000 dolarjev za določitev nukleotidnega zaporedja celotnega genoma, ki bi omogočil

širše izkoriščanje tehnologije, se zdi čedalje bolj dosegljiv (3, 4). Prav verjetno je, da uporabnosti določitve nukleotidnega zaporedja ne bo omejevala tehnologija določanja, pač pa sposobnost obdelave in interpretacije enormne količine podatkov, ki bodo pri tem nastajali. Namen preglednega članka je predstaviti trenutno stanje tehnik določanja nukleotidnega zaporedja in nakazati smeri razvoja.

2 Določanje nukleotidnega zaporedja po Sangerju

Frederick Sanger je v sedemdesetih letih dvajsetega stoletja razvil metodo, ki je bila v izpopolnjeni obliki v uporabi pri določitvi človeškega genoma, kot tudi pri določitvi ostalih živalskih in rastlinskih genomov in je še vedno najpogosteje uporabljena tehnika (5). Pri določanju nukleotidnega zaporedja genoma genomske DNA najprej razrežejo na krajše fragmente, ki jih nato vstavijo v plazmid in namnožijo v bakteriji *Escherichia coli*. Namnoženo DNA nato uporabijo v verižni reakciji pomnoževanja, ki se naključno zaustavi z vključitvijo fluorescentno označenega dideoksinukleotida (metoda zaustavitve verige, Slika 1).

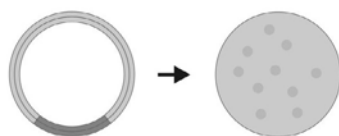
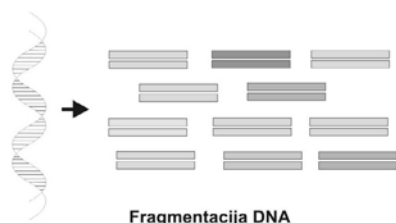
Končni produkt je mešanica različno dolgih verig DNA, ki so označene z ustreznim fluoroforom glede na končni nukleotid. Visoko-ločljivostno ločevanje označenih verig s kapilarno elektroforezo in določitev fluoroforov omogoča določitev nukleotidnega zaporedja (Slika 2).



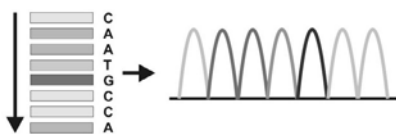
Slika 1: Metoda zaustavitve verige z dideoksinukleotidom.

Figure 1: Dideoxynucleotide chain termination method.

Določanje nukleotidnega zaporedja po Sangerju.

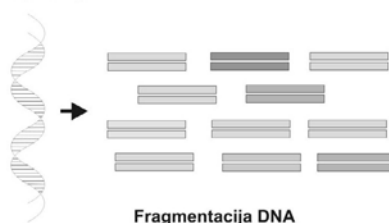


3'... CATGGAATGCCAGTAGCCTTAGC
5'... GTACC

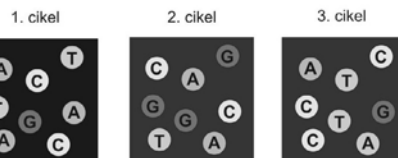
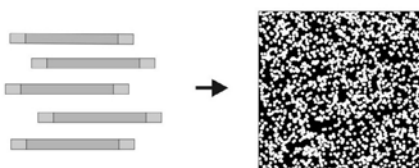


Kapilarna elektroforeza - 1 odčitek

Splošen princip novih tehnik določanja nukleotidnega zaporedja.



Ligacija adapterjev *in vitro*



Ciklično mrežno sekvenciranje - več kot 10⁶ odčitek

Slika 2: Primerjava splošnega poteka določanja nukleotidnega zaporedja po Sangerju in tehnik nove generacije (prirejeno po (6)).

Figure 2: A general comparison of Sanger nucleotide sequencing and next generation techniques (adapted from (6)).

3 Nove tehnike določanja nukleotidnega zaporedja

Nove tehnike določanja nukleotidnega zaporedja (6-8) lahko razvrstimo v različne skupine. V okviru tega članka se bomo osredotočili na skupino, ki uporablja ciklično mrežno sekvenciranje (9). Tehnike iz te skupine imajo danes na trgu največji delež in se jih najpogosteje uporablja. Ostale skupine šele prihajajo na trg in bodo na kratko predstavljene v nadaljevanju.

Tehnike, ki uporabljajo ciklično mrežno sekvenciranje, se med seboj precej razlikujejo v samem biokemijskem principu določanja nukleotidnega zaporedja in v pripravi mreže, kljub temu pa je osnova samega postopka podobna in je prikazana na Sliki 2 (6-8). Knjižnico DNA pripravijo z naključno fragmentacijo DNA, ki ji sledi ligacija (prilepljanje) skupnih DNA-adapterjev. Naslednji korak je namnožitev posameznih fragmentov DNA in priprava pomnožkov oz. klonov, ki so med seboj prostorsko ločeni. Ti se uporabljajo kot enote mrežnega sekvenciranja. Za pripravo prostorsko ločenih klonov se uporabljata emulzijski PCR in premostitveni PCR, ki bosta podrobneje predstavljena v naslednjem poglavju. Sam proces določanja nukleotidnega zaporedja pa sestavljajo ponavljajoči koraki encimsko kataliziranega vključevanja fluorescentno označenih nukleotidov. Pri opisanih tehnikah uporabljajo določanje nukleotidnega zaporedja s sintezo, pri čemer je encim, ki sodeluje pri postopnem podaljševanju verige iz vrst polimeraz ali ligaz. Pridobivanje podatkov poteka z zajemanjem slike celotne mreže v vsakem koraku ob uporabi ustreznih pogojev. Dobljena kratka nukleotidna zaporedja (odčitki) sestavijo v neprekinjeno zaporedje z uporabo zmogljivih računalniških algoritmov (6). Pri tem je v pomoč večkratna pokritost zaporedja s prekrivajočimi se kratkimi odčitki.

4 Nove tehnike namnožitve klonov

Predstavljeni bosta dve tehniki, ki se najpogosteje uporabljata za namnožitev klonov. Emulzijski PCR (platforma Roche/454, Slika 3) (9, 10) poteka v emulziji tipa voda v olju. Eden od oligonukleotidnih začetnikov je pritrjen na kroglico mikrometrске velikosti. Nizka koncentracija DNA

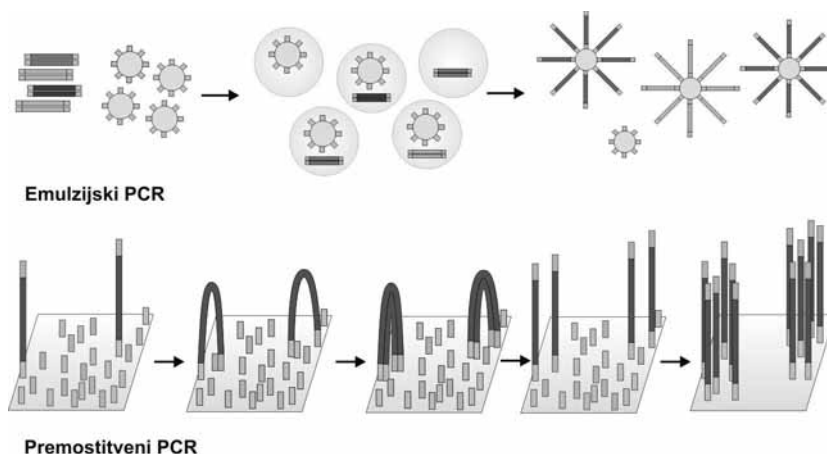
matrice zagotavlja, da se v večini emulzijskih kapljic s kroglico nahaja največ ena molekula DNA, ki je bila pridobljena s fragmentiranjem. V primeru, ko sta v emulzijski kapljici hkrati prisotni kroglica s pritrjenimi oligonukleotidnimi začetniki (ki so komplementarni adapterskim zaporedjem v knjižnici DNA) in molekula DNA, pride do pomnožitve znotraj emulzijske kapljice s pomočjo PCR. Po razbitju emulzije kroglice ločijo od preostalih reagentov. Vsaka kroglica na površini vsebuje PCR-pomnožke, ki ustrezajo posamezni molekuli DNA iz knjižnice DNA.

Pri premostitvenem PCR (platforma Solexa/Illumina, Slika 3) (11, 12) sta oligonukleotidna začetnika, ki ustrezata adapterskim zaporedjem v knjižnici DNA, v številnih kopijah gosto nanešena na površino nosilca, kamor sta pritrjena s 5'-konci prek fleksibilnega povezovalca. Posamezna molekula DNA iz knjižnice se preko adapterja poveže z imobiliziranim oligonukleotidnim začetnikom in pomnoži s PCR. Nabor s PCR pomnoženih molekul DNA ostane prostorsko lociran v bližini mesta vezave izhodne DNA molekule (DNA-grozd). Ob koncu pomnoževanja vsak DNA-grozd vsebuje okrog 1000 enakih kopij posamezne molekule iz DNA knjižnice.

5 Ciklično mrežno sekvenciranje

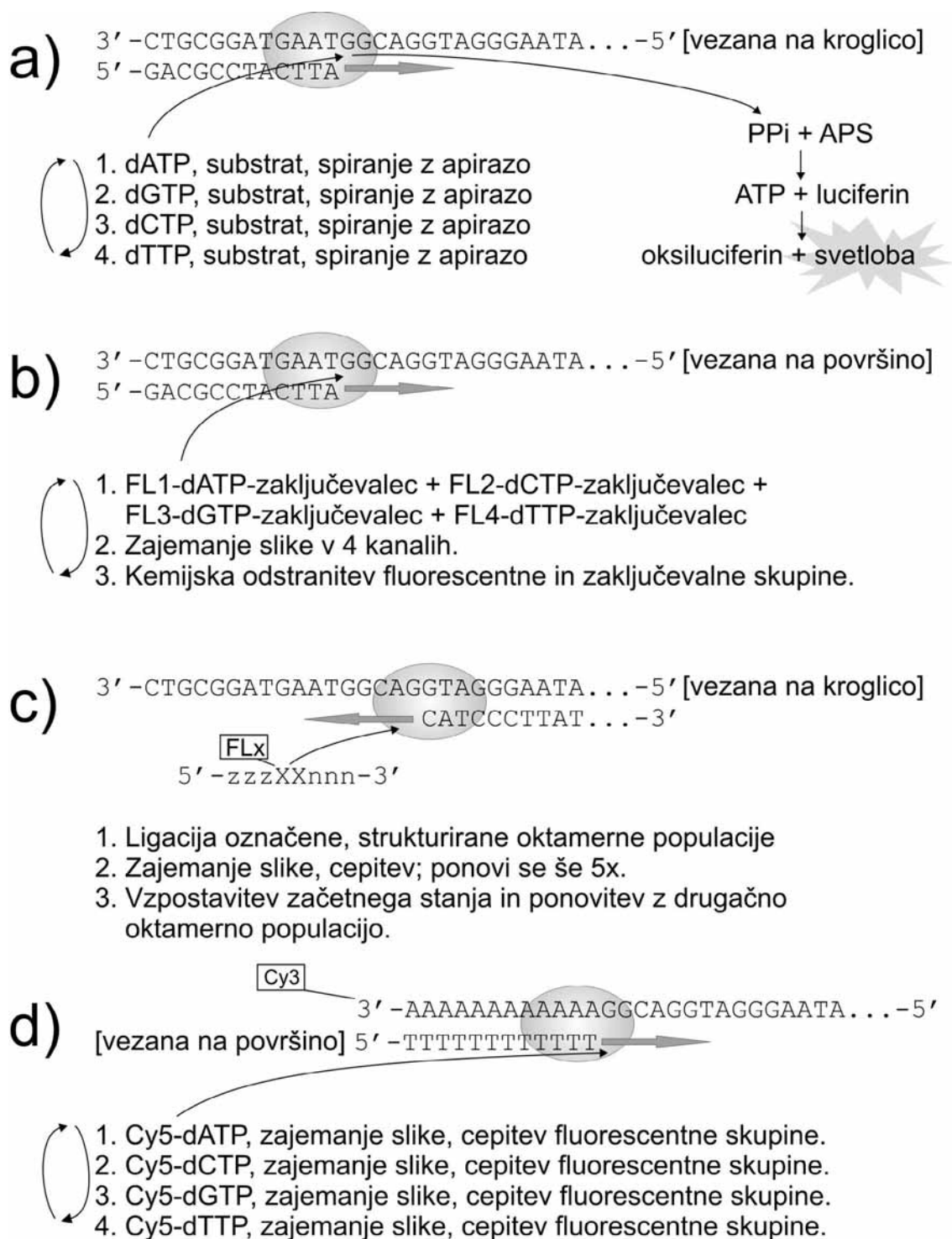
Tudi za določanje nukleotidnega zaporedja pomnoženih klonov posameznih molekul DNA uporabljajo različne pristope. Pirosekvenciranje (platforma Roche/454, Slika 4a) (13) poteka tako, da se zaporedoma dodaja posamezne nukleotide k prostorsko imobiliziranim kroglicam, ki so inkubirane skupaj z encimi polimerazo, ATP-sulfurilazo in luciferazo. Pri vključitvi določenega števila nukleotidov istega tipa (npr. dTTP) v polinukleotidno verigo se sprosti sorazmerno število pirofosfatov (npr. $3 \times \text{dTTP} \rightarrow 3 \times \text{PPi}$), ki jih nato ATP-sulfurilaza pretvori v ATP, ta pa se z encimom luciferaza pretvori v svetlobo, katere intenziteto pomerijo in je sorazmerna številu vgrajenih nukleotidov. Med posameznimi dodatki različnih nukleotidov sistem spirajo z encimom apirazo, ki razgradi nevgrajene nukleotide.

Na platformi Solexa/Illumina (Slika 4b) poteka določanje nukleotidnega zaporedja v ciklih, v katerih dodajajo zmes štirih modificiranih



Slika 3: Emulzijska in premostitvena verižna reakcija s polimerazo (prirejeno po (6)).

Figure 3: Emulsion and bridge polymerase chain reaction (adapted from (6)).



Slika 4: Princip določanja nukleotidnega zaporedja na posameznih platformah (prirejeno po (6)): (a) Roche/454, (b) Illumina/Solexa, (c) SOLiD in Polonator, (d) HeliScope. PPI: pirofosfat, APS: adenzin-5'-fosfosulfat, FL in Cy: fluorescentni oznaki.

Figure 4: Principle of nucleotide sequencing using different platforms (adapted from (6)): (a) Roche/454, (b) Illumina/Solexa, (c) SOLiD in Polonator, (d) HeliScope. PPI: pyrophosphate, APS: adenosine-5'-phosphosulphate, FL in Cy: fluorescent labels.

nukleotidov hkrati. Pri tem vsak nukleotid vključuje reverzibilno vezano fluorescentno molekulo (eno od štirih) in del molekule, ki je odgovoren za prekinitev podaljševanja polinukleotidne verige (terminirajoča skupina) (14). Modificirana DNA-polimeraza vključuje komplementarne nukleotide, temu sledi zajemanje slike v štirih kanalih. Cikel se zaključi s cepitvijo fluorescentne molekule in prekinitvene skupine.

Pri platformah SOLiD in Polonator (Slika 4c) (15) poteka določanje nukleotidnega zaporedja s pomočjo ligaze (16). Pri platformi SOLiD v vsakem ciklu dodajo nabor fluorescentno označenih, delno degeneriranih oktamerih oligonukleotidov, ki se hibridizirajo z namnoženimi DNA-kloni. Oligonukleotidi so označeni z enim od štirih fluorescentnih barvil, ki ustrezajo identiteti osrednjih dveh nukleotidov (na položajih 4 in 5 oligonukleotida; dvobazno kodiranje). Po ligaciji in zajemanju slike v štirih kanalih se označen del oktamera (nukleotidi 6–8) odcepi, pri čemer pusti prost konec za nov cikel ligacije. Po desetih zaporednih ciklih (v katerih preverijo kratek odsek) sistem vrnejo v začetno stanje z denaturacijo podaljšanega oligonukleotida, proces pa ponovijo z uporabo drugačnega izhodišča (z uporabo novega začetnega oligonukleotida, ki je za določeno število baz zamaknjen glede na prejšnjega). Na ta način v novem nizu ciklov ligacije preverijo naslednji odsek, ki se prekriva s prejšnjim, iz česar lahko izpeljejo zvezno nukleotidno zaporedje.

Platforma HeliScope (17) (Slika 4d) se razlikuje od ostalih v tem, da ne potrebuje namnožitve klonov, ampak se nukleotidno zaporedje določa posameznim molekulam DNA (18). Posamezne molekule DNA preko poli-A-repa vežejo na površino mreže preko hibridizacije s poli-T-oligonukleotidi. Molekule DNA so označene s fluorescentnim barvilom, kar po zajemanju slike omogoči določitev koordinat, kjer se posamezne molekule nahajajo in kjer bo potekalo določanje zaporedja. Vsak cikel določanja zaporedja je sestavljen iz vključevanja enega od nukleotidov, ki je fluorescentno označen. Temu sledi zajemanje slike celotne mreže in cepitev fluorescentnega označevalca.

6 Prednosti in slabosti tehnik nove generacije določanja nukleotidnega zaporedja in možnosti uporabe

Tehnike določanja nukleotidnega zaporedja nove generacije imajo v primerjavi z določanjem nukleotidnega zaporedja po Sangerju tako

prednosti kot slabosti. Prednosti so povezane z bistveno nižjo ceno na določen nukleotid in hitrejšim določanjem zaporedja. Tehnike nove generacije omogočajo pripravo knjižnice in namnožitev klonov *in vitro*, s čimer odpade potreba po kloniranju v bakteriji *E. coli*. Mrežno sekvenciranje omogoča hkratno določanje do več sto milijonov zaporedij, kar je bistveno več, kot je mogoče s klasičnim kapilarnim ločevanjem. Zaradi imobilizacije na površini lahko relativno majhno količino reagenta uporabijo na vseh molekulah DNA, ki jim hkrati določajo zaporedje. To omogoča manjšo porabo reagentov in nižjo ceno določanja nukleotidnega zaporedja (6).

Slabosti novih tehnik vključujejo kratko dolžino nukleotidnega zaporedja, ki ga je moč določiti posamezni molekuli in nižja točnost določitve posameznega nukleotida (povprečno desetkrat nižja kot pri določanju po Sangerju). Omenjeni značilnosti predstavljata izziv za pripravo računalniških algoritmov, ki se uporabljajo za obdelavo podatkov, pridobljenih z novimi tehnikami. Tehnike nove generacije so prisotne zelo kratek čas, zato lahko sklepamo, da je prostora za izboljšave še veliko (6).

Trenutno določanje nukleotidnega zaporedja po Sangerju in tehnike nove generacije na trgu uspešno sobivajo, saj so usmerjene k različnim namenom uporabe. Tehnike nove generacije se uporabljajo za ponovno sekvenciranje že določenih celotnih genomov ali tarčno določenih delov. Uporabljajo se za določanje genomov bakterij ali nižjih evkariontov, za določanje transkriptomov celic, tkiv ali organov (določanje nukleotidnega zaporedja RNA), iskanje epigenetskih oznak v povezavi z zgradbo kromatina, za določitev vrst in za odkrivanje novih genov v okviru metagenomskih raziskav. Uporabnost novih tehnik za posamezne aplikacije se razlikuje med posameznimi platformami, kar je pri uporabi potrebno upoštevati. Nekatere lastnosti posameznih platform so zbrane v Tabeli 1 (6, 8).

7 Prihajajoče tehnike

Prihajajoče tehnike nove generacije so v različnih stopnjah razvoja, od idej do preizkušanja posameznih principov, nekatere pa so tik pred prihodom na trg. Pri njih gre večinoma za pristope k določevanju nukleotidnega zaporedja v realnem času, ki se močno razlikuje od zgoraj opisanih tehnik in omogoča bistveno hitrejše določanje nukleotidnega zaporedja, saj se proces podaljševanja polinukleotidne verige ne prekinja z reverzibilnimi zaključevalci.

Tabela 1: Primerjava nekaterih lastnosti komercialno dostopnih platform za določanje nukleotidnega zaporedja nove generacije (povzeto po (6)).
Table 1. Comparison of some characteristics of commercially available platforms for next generation sequencing (adapted from (6)).

Platforma	Namnožitev klonov	Način sekvenciranja	Naenkrat prebrana dolžina [b]	Celokupna prebrana dolžina [gb]	Cena za določitev milijona baz
454	Emulzijski PCR	Polimeraza – pirosekvenciranje	330	0.45	~ 60\$
Solexa	Premostitveni PCR	Polimeraza – reverzibilni prekinjevalci	75 – 100	18 – 35	~ 2\$
SOLiD	Emulzijski PCR	Ligaza – oktameri	50	30 – 50	~ 2\$
Polonator	Emulzijski PCR	Ligaza – nonameri	26	5	~ 1\$
HeliScope	Ni namnožitve – posamezna molekula	Polimeraza – asinhrono podaljševanje	32	8	~ 1\$

Prvi pristop predstavlja določanje zaporedja s pomočjo nanopor (19, 20). Pri tem nukleinske kisline usmerjajo skozi nanoporo, ki je lahko biološkega izvora (npr. membranski protein alfa-hemolizin) ali pa sinteznega izvora. Za sklepanje na nukleotidno zaporedje uporabljajo razlike v električni prevodnosti ob prehajanju DNA skozi poro, različica postopka pa predvideva zaznavanje interakcij posameznih baz s poro.

Drugi pristop vključuje spremljanje aktivnosti imobilizirane DNA polimeraze v realnem času. Vključevanje nukleotidov lahko spremljajo s pomočjo prenosa energije z resonanco fluorescence (FRET) med polimerazo, označeno s fluoroforom in nukleotidi, označenimi z drugačnim fluoroforom na gama-fosfatu. Drugačen pristop omogoča neposredno zaznavanje vključevanja fluorescentno označenih nukleotidov, ki jih vzbujajo z laserjem določene valovne dolžine. Pri tem opazovano področje lahko zmanjšajo na velikost, manjšo od valovne dolžine laserja (približno 100 nm) s pomočjo detektorjev za valovno usmeritev v ničelnem načinu (zero-mode waveguide detectors), kar omogoča večjo gostoto opazovanih dogodkov (21, 22). Opisana tehnologija bo verjetno v kratkem tudi dostopna na trgu.

8 Sklep

Določanje nukleotidnega zaporedja po Sangerju, ki se je razvilo v sedemdesetih letih dvajsetega stoletja, je do konca stoletja doživelo zmeren razvoj, predvsem na področju avtomatizacije. Uporabljeno je bilo pri veliki večini projektov določanja genoma in je omogočilo pridobitev večine podatkov, nakopičenih v genskih podatkovnih bazah. V zadnjih letih je prišlo do prave eksplozije novih pristopov in tehnologij določanja nukleotidnega zaporedja, ki obljublajo hitrejše in cenejše določanje nukleotidnega zaporedja. Nekatere nove tehnike se že uporabljajo v znanosti, druge pa se bodo v kratkem. Nove tehnike bi lahko močno vplivale na t. i. osebno medicino, a se je hkrati potrebno zavedati, da je poleg pridobitve nukleotidnega zaporedja zelo pomembna tudi njegova analiza in interpretacija rezultatov. V ta namen bo potrebno razviti zmogljiva programska orodja, ki bodo te procese avtomatizirala. Z gotovostjo pa lahko rečemo, da bo občutna pocenitev določanja nukleotidnega zaporedja omogočila dostopnost tovrstnih storitev širšemu krogu ljudi.

9 Literatura

1. Lander ES, Linton LM, Birren B et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001; 409:860-921.
2. Venter JC, Adams MD, Myers EW et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001; 291:1304-1351.
3. Service RF. Gene sequencing. The race for the \$1000 genome. *Science* 2006; 311:1544-1546.
4. Wolinsky H. The thousand-dollar genome. Genetic brinkmanship or personalized medicine? *EMBO Rep* 2007; 8:900-903.
5. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1977; 74:5463-5467.
6. Shendure J, Ji H. Next-generation DNA sequencing. *Nat Biotechnol* 2008; 26:1135-1145.
7. Ansorge WJ. Next-generation DNA sequencing techniques. *N Biotechnol* 2009; 25:195-203.
8. Metzker ML. Sequencing technologies - the next generation. *Nat Rev Genet* 11:31-46.
9. Margulies M, Egholm M, Altman WE et al. Genome sequencing in micro-fabricated high-density picolitre reactors. *Nature* 2005; 437:376-380.
10. Dressman D, Yan H, Traverso G et al. Transforming single DNA molecules into fluorescent magnetic particles for detection and enumeration of genetic variations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100:8817-8822.
11. Adessi C, Matton G, Ayala G et al. Solid phase DNA amplification: characterisation of primer attachment and amplification mechanisms. *Nucleic Acids Res* 2000; 28:E87.
12. Fedurco M, Romieu A, Williams S et al. BTA, a novel reagent for DNA attachment on glass and efficient generation of solid-phase amplified DNA colonies. *Nucleic Acids Res* 2006; 34:e22.
13. Ronaghi M, Karamohamed S, Pettersson B et al. Real-time DNA sequencing using detection of pyrophosphate release. *Anal Biochem* 1996; 242:84-89.
14. Turcatti G, Romieu A, Fedurco M et al. A new class of cleavable fluorescent nucleotides: synthesis and optimization as reversible terminators for DNA sequencing by synthesis. *Nucleic Acids Res* 2008; 36:e25.
15. Shendure J, Porreca GJ, Reppas NB et al. Accurate multiplex polony sequencing of an evolved bacterial genome. *Science* 2005; 309:1728-1732.
16. Housby JN, Southern EM. Fidelity of DNA ligation: a novel experimental approach based on the polymerisation of libraries of oligonucleotides. *Nucleic Acids Res* 1998; 26:4259-4266.
17. Harris TD, Buzby PR, Babcock H et al. Single-molecule DNA sequencing of a viral genome. *Science* 2008; 320:106-109.
18. Braslavsky I, Hebert B, Kartalov E et al. Sequence information can be obtained from single DNA molecules. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100:3960-3964.
19. Clarke J, Wu HC, Jayasinghe L et al. Continuous base identification for single-molecule nanopore DNA sequencing. *Nat Nanotechnol* 2009; 4:265-270.
20. Deamer DW, Akeson M. Nanopores and nucleic acids: prospects for ultrarapid sequencing. *Trends Biotechnol* 2000; 18:147-151.
21. Korlach J, Marks PJ, Cicero RL et al. Selective aluminum passivation for targeted immobilization of single DNA polymerase molecules in zero-mode waveguide nanostructures. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105:1176-1181.
22. Lundquist PM, Zhong CF, Zhao P et al. Parallel confocal detection of single molecules in real time. *Opt Lett* 2008; 33:1026-1028.

Farmakopejske in sodobne analizne metode za proučevanje antibiotikov in njihovih zaostankov v bioloških vzorcih

Pharmacopeial and modern analytical methods for investigation of antibiotics and their residues in biological samples

Sabina Devjak Novak

Povzetek: Evropska in Ameriška farmakopeja v svojih monografijah za antibiotike predpisujeta relativno preproste analizne metode, ki pa ne morejo zadostiti ostrim kriterijem regulatornih organov glede prisotnosti antibiotikov in njihovih zaostankov, predvsem v živilih živalskega izvora. Zato se številni znanstveniki in znanstvene skupine v zadnjem desetletju intenzivno ukvarjajo z razvojem in proučevanjem analiznih tehnik, ki bi omogočale hkratno določevanje in identifikacijo večkomponentnih mešanic z zelo nizkimi koncentracijami antibiotikov in njihovih zaostankov.

Ključne besede: največji dovoljeni zaostanki (MRL), LC-MS/MS, 2002/657/EC, Evropska farmakopeja, Ameriška farmakopeja

Abstract: The European Pharmacopeia and The United States Pharmacopeia prescribe relatively simple analytical methods in their monographs for antibiotics which can not satisfy strict criteria of regulatory bodies regarding either the presence or residues of antibiotics mainly in food products of animal origin. For this reason in a last decade many scientists and research groups took a part in a rigorous study and development of analytical techniques which would allow the simultaneous determination and identification multicomponent mixtures with very low concentrations of antibiotics and their residuals.

Key words: maximum residue limits (MRL), LC-MS/MS, 2002/657/EC, The European Pharmacopeia, The United States Pharmacopeia

1 Uvod

Na področju živinoreje se antibiotiki pogosto nelegalno uporabljajo kot pospeševalci rasti (*growth promoters*), zato sta učinkovita nadzor in kontrola nad zaostanki v živilih živalskega izvora nujna (1, 2). Članice EU, ZDA, Kitajska, Japonska in številne druge države so natančno določile dovoljene zaostanke (MRL – *maximum residue limits*), ki jih pristojne ustanove tudi dosledno nadzirajo (3). Sodobne analizne metode se v kontrolnih laboratorijih uporabljajo predvsem za določevanje zaostankov v živilih živalskega izvora, zlasti makrolidnih in aminoglikozidnih antibiotikov ter kloramfenikola, saj se te učinkovine v živinoreji uporabljajo najpogosteje (1, 2, 3, 4, 5). Za vse skupine antibiotikov se še vedno največkrat uporablja določevanje mikrobiološke vsebnosti, ker je metoda cenovno ugodna, vendar pa je nespecifična in potrebuje potrditev z bolj selektivnimi in občutljivimi metodami, kot so kemična, fizikalna ali spektroskopska (6).

V prispevku bo na kratko predstavljena veljavna regulativa na območju EU, klasične farmakopejske metode za določevanje različnih skupin antibiotikov, sodobne analizne tehnike, s katerimi lahko v kratkem času analiziramo veliko število vzorcev, ter omejitve in težave, s katerimi se

srečujejo znanstveniki in znanstvene skupine pri razvoju in validacijah sodobnih analiznih metod.

2 Regulativa na področju EU

EU je izdala specifično direktivo 2002/657/EC, ki opisuje izvedbo metod, interpretacijo rezultatov, uradno kontrolo nad zaostanki v živilih živalskega izvora, in navaja tudi validacijske parametre: selektivnost, linearnost, natančnost, preciznost in mejo detekcije (7, 8). Sistem HACCP (*Hazard Analysis and Critical Control Points*) je preventivni sistem, ki omogoča prepoznavanje, oceno, ukrepanje in nadzor nad morebitno prisotnimi dejavniki tveganja v živilih, ki lahko ogrožajo zdravje človeka. Sistem je osredinjen na izvedbo analize tveganja za posamezno živilo ali skupino živil, na določitev kritičnih kontrolnih točk v procesu, na določitev mejnih vrednosti kritičnih kontrolnih točk ter na določevanje ukrepov v primeru odstopanj od mejnih vrednosti (9). Glavni namen tako direktive 2002/657/EC, kakor tudi sistema HACCP je zagotoviti varna živila za potrošnika in s tem visoko stopnjo zaščite potrošnikovega zdravja. Članice EU so dolžne dosledno izvajati kontrolo nad zaostanki in zagotavljati, da kritične koncentracije niso

presežene in da prepovedane učinkovine niso prisotne v živilih živalskega izvora.

Zaradi zelo strogih zahtev imajo kontrolni laboratoriji dnevno v analizi veliko število vzorcev, ki morajo biti analizirani v zelo kratkem času, kar posledično narekuje razvoj analiznih metod, ki so hkrati sposobne analizirati velike količine vzorcev z več različnimi učinkovinami, poleg tega pa morajo biti tudi preproste, specifične, hitre, ustrezno občutljive in dovolj robustne (5).

3 Hkratno določevanje različnih antibiotikov v bioloških vzorcih

Tekočinska kromatografija, povezana z masno spektrometrijo (LC-MS) oziroma s tandem masno spektrometrijo (LC-MS/MS) je postala najbolj uporabna tehnika za določevanje zaostankov antibiotikov v živilih živalskega izvora. LC-MS/MS ustreza pomembnim zahtevam, ki so določene v direktivi 2002/657/EC. To so zahteve in postopki za ustrezno validacijo analiznih metod za zagotavljanje kakovosti (linearnost, natančnost, selektivnost, robustnost, meja detekcije in meja kvantifikacije) (6, 10). V. Carretero in sodelavci so s tehnikami visokotlačne ekstrakcije tekočin (PLE) in LC-MS/MS razvili analizo metodo, s katero so v mesu določili zaostanke v sledovih 31 protimikrobnih učinkovin, ki pripadajo sedmim različnim kemičnim skupinam (β -laktami, linkozamidi, nitroimidazoli, makrolidi, kinoloni, sulfonamidi, tetraciklini in trimetoprim) (6). J. Chico s sodelavci je določil zaostanke 39 protimikrobnih učinkovin (tetraciklini, kinoloni, penicilini, sulfonamidi in makrolidi) v živilih živalskega izvora z uporabo tekočinske kromatografije ultravioleke ločljivosti, povezane s tandem masno spektrometrijo (UHPLC-MS/MS), ki za ionizacijo vzorcev uporablja elektrosprej metodo (ESI). Metoda je ustrezno validirana v skladu z direktivo 2002/657/EC (2).

4 Določevanje antibiotikov in njihovih zaostankov, ki se najpogosteje uporabljajo v veterinarski medicini

4.1 Makrolidni antibiotiki

Makrolidni antibiotiki so učinkoviti proti grampozitivnim in nekaterim gramnegativnim bakterijam. Pogosto jih uporabljamo tako v humani kot v veterinarski medicini. So grenkega okusa in v vodi zelo težko topni. Reverzibilno se vežejo na 50 S ribosomsko podenoto, s tem zavirajo delovanje translokaze in delujejo bakteriostatično (1, 11, 12, 13, 14). Najbolj znani antibiotiki v tej skupini so eritromicin, klaritromicin in azitromicin. Evropska in Ameriška farmakopeja za vse tri predstavnike predpisujeta identifikacijo z IR absorpcijsko spektrofotometrijo, merjenje specifičnega optičnega zasuka, določevanje sorodnih substanc in vsebnosti z metodo HPLC, določevanje vode, sulfatnega pepela in težkih kovin. V Ameriški in Evropski monografiji za eritromicin, ki je zmes več makrolidnih antibiotikov (eritromicin A, eritromicin B in eritromicin C), najdemo še limitno določevanje tiocianata (max. 0,3 %), ki se pojavi v procesih biosinteze in izolacije (12, 13).

Literatura navaja določevanje makrolidov v plazmi, živalskih tkivih, krvi in zemlji z uporabo tekočinske kromatografije (LC) z ultravijolično (UV)

ali fluorimetrično detekcijo, LC-MS in LC-MS-MS (1, 4, 7). Prav tako so uspešno določili makrolide v živalskih jetrih in ledvicah z uporabo tekočinske kromatografije z dioda array detektorjem (LC-DAD), pri čemer so potrdili rezultate, dobljene z masno spektrometrijo (MS) (7). H. Berrada in sodelavci so za določevanje zaostankov makrolidov v različnih vzorcih mesa in rib uporabili visokotlačno ekstrakcijo tekočin, pri čemer so pokazali, da je metoda robustna, preprosta, praktična in hitra, saj so naenkrat določevali prisotnost sedmih različnih makrolidov (1).

Nepravilna in prekomerna uporaba v veterini ima posledice v obliki zaostankov antibiotikov in njihovih metabolitov v živilih živalskega izvora, kar lahko vodi do neželenih učinkov pri uporabnikih in do bakterijske odpornosti na antibiotike. Uporaba nekaterih makrolidov je v veterinarski medicini zelo omejena, saj imajo točno določen zaostanek MRL. Tako je tudi njihova uporaba regulirana z direktivama 2377/90/EC in 70/524/EC, ki natančno predpisujeta vrednosti zaostankov antibiotikov v živilih živalskega izvora (1, 7). Eritromicin, spiramicin, tilmikozin in tilozin so vključeni v aneks 1 kot učinkovine z MRL vrednostjo. Josamicin je vključen v aneks 3 kot učinkovina z začasno MRL vrednostjo, medtem ko roksitromicin in troleandomicin nimata dovoljene uporabe za uporabo v živinoreji v EU in zato tudi nimata MRL vrednosti (1).

4.2 Aminoglikozidni antibiotiki

Aminoglikozidni antibiotiki so širokospektralni antibiotiki, ki imajo baktericidno delovanje tako na grampozitivne, kakor tudi na gramnegativne bakterije. Sestavljeni so iz monosaharida, aminosladkorja in bazično substituiranih cikličnih gradnikov (cikloheksanski derivati z najmanj tremi hidroksi skupinami), ki so med seboj povezani z glikozidno vezjo (15).

V to skupino uvrščamo antibiotike, kot so streptomycin, neomicin, dihidrostreptomycin, gentamicin in kanamicin, ki jih tako v Evropski kot Ameriški farmakopeji najdemo v obliki soli z žveplovo (VI) kislino. Posledično obe farmakopeji med identifikacijskimi preizkusi predpisujeta dokazno reakcijo na sulfat. Ostali preizkusi, ki jih obe farmakopeji predpisujeta za aminoglikozidne antibiotike, so še merjenje pH vrednosti in preizkus izgube mase pri sušenju (12, 13).

Terapevtsko uporaben streptomycinijev sulfat (sestavljeno iz streptidina, L-streptoze in N-metil-L-glukozamina) je bel, higroskopni prašek, skoraj brez vonja, grenkega okusa, zelo lahko topen v vodi, skoraj netopen v etanolu, kloroformu in dietiletru (11, 12, 13). Po Ameriški in Evropski farmakopeji streptozni delež dokazujemo z reakcijo preko maltola, s hidrolizo v bazičnem. Po dodatku kisle raztopine železovega (III) klorida, dobimo vijolično obarvan kelat, ki mu izmerimo absorbanco pri valovni dolžini 525 nm (6, 11, 12, 13). V Evropski farmakopeji najdemo preizkus identifikacije s tankoplastno kromatografijo in še dve barvni reakciji. Prva poteka z α -naftolom in koncentriranim natrijevim hipokloritom, pri čemer dobimo rdeče obarvanje, saj gre za premeščanje iz 1-sulfata. To je Sakaguchi reakcija, ki je značilna za gvanidinsko strukturo (11, 12). Pri drugi metodi pa učinkovini v vodi in klorovodikovi kislini dodamo α -naftol in natrijev hidroksid, pri čemer dobimo blede rumeno obarvanje. Evropska farmakopeja predpisuje določevanje mikrobiološke vsebnosti, medtem ko Ameriška farmakopeja predpisuje določitev vsebnosti z metodo HPLC z elektrokemičnim detektorjem (12, 13).

Kanamicinijev sulfat je bel kristaliničen prašek, topen v vodi, netopen v acetonu in kloroformu. Ima štiri amino skupine in naslednje pKs

vrednosti: $pK_{S1} = 6,4$; $pK_{S2} = 7,55$; $pK_{S3} = 8,4$; $pK_{S4} = 9,4$ (11, 12, 13). Obe farmakopeji med identifikacijskimi preizkusi navajata barvno reakcijo z ninhidrinom v butanolu z dodatkom piridina, kjer se razvije temno vijolična barva, s čimer dokažemo primarne amine v sladkornem in streptaminskem delu (11, 12, 13). Preizkusa, ki ju najdemo še v Evropski farmakopeji, sta merjenje specifičnega optičnega zasuka in preizkus, pri katerem učinkovini v vodi dodamo pikrinsko kislino in zberemo kristale, ki se talijo pri približno 235 °C (11).

Gentamicin je zmes 16 sorodnih antimikrobnih substanc. Farmacevtsko se uporabljajo Gentamicin C₁, C_{1a}, C₂ in majhna količina C_{2a}. V Evropski in Ameriški farmakopeji ga najdemo v obliki sulfata. Obe farmakopeji navajata merjenje specifičnega optičnega zasuka in določitev limita metanola s plinsko kromatografijo. Prav tako tudi obe predpisujeta določevanje vsebnosti, in sicer Evropska farmakopeja mikrobiološko, Ameriška farmakopeja pa z metodo HPLC (5, 6). V Evropski farmakopeji najdemo identifikacijski preizkus s snemanjem spektra v območju med 240 nm in 330 nm, kjer raztopina učinkovine ne izkazuje absorpcijskega maksimuma, ter identifikacijo s tankoplastno kromatografijo (12). V Ameriški farmakopeji pa najdemo identifikacijo z IR absorpcijsko spektrofotometrijo (13).

Neomicin je zmes treh učinkovitih antibiotičnih substanc: neomicin A, neomicin B in neomicin C (10). V Evropski in Ameriški farmakopeji ga najdemo v obliki sulfata (12, 13). Ameriška farmakopeja navaja tankoplastno kromatografijo in dokazno reakcijo s 15M- žveplovo kislino s segrevanjem (100 minut) pri 100 °C, čemur sledi ekstrakcija s ksilolom. Pri tej reakciji gre za pretvorbo riboze v furfural. Po dodatku 4-bromoanilina pa dobimo resonančno stabiliziran rožnat cianin z absorpcijskim maksimumom pri 552 nm, kjer gre za dokaz riboze v neomicinski strukturi (11, 13). Evropska farmakopeja predpisuje še merjenje specifičnega optičnega zasuka in določitev sorodnih substanc z metodo HPLC. Obe farmakopeji pa predpisujeta mikrobiološko določitev vsebnosti (12, 13).

Tudi aminoglikozidni antibiotiki se v živinoreji pogosto uporabljajo za zdravljenje bakterijskih okužb in kot pospeševalci rasti, zato je v skladu z direktivo 2002/657/EC nujno treba kontrolirati njihove zaostanke v živilih živalskega izvora (4). Njihova značilnost je, da se ne metabolizirajo, v majhnem obsegu pa se vežejo na plazemske proteine, tako da velika količina substance nespremenjena zapusti organizem z urinom ali s fecesom. Tako se ostanki aminoglikozidov kopičijo tudi vsepovsod v okolju. Prekomerni odmerki aminoglikozidov pa povzročajo tudi neželene učinke, kot sta ototoksičnost in nevrotoksičnost (3, 16, 17).

Metode za določevanje aminoglikozidov so mikrobiološke, encimske in kromatografske. Kot že omenjeno v uvodu, so mikrobiološke metode sicer preproste in cenovno ugodne, vendar časovno dolge in nespecifične (2, 16). Kromatografske metode so tankoplastna kromatografija (TLC), plinska kromatografija (GC), LC in LC-MS. Slednji sta zaradi njune zmogljive separacije, identifikacije in kvantifikacije glavni analizni metodi za določevanje aminoglikozidov (16, 17). W. Zhu s sodelavci je razvil metodo LC-MS/MS za hkratno določevanje več aminoglikozidnih zaostankov v živilih živalskega izvora, ki se je izkazala za zanesljivo in primerno za vsakodnevno rutinsko uporabo (3). HPLC metoda je močno povezana s kemijsko strukturo aminoglikozidov, saj so te spojine zelo polarne in imajo majhno tendenco zadrževanja na nepolarnih reverznofaznih kolonah, prav tako pa v njihovi strukturi niso prisotni kromofori ali ionofori za ustrezno detekcijo. Tako ji v zadnjem

času močno alternativo predstavlja kapilarna elektroforeza (CE), ki je tudi visoko zmogljiva, hitra in učinkovita separacijska tehnika, odlikuje pa se tudi po minimalni porabi reagentov (16).

4.3 Kloramfenikol

Kloramfenikol je rumenkasto bel kristaliničen prašek, močno grenkega okusa. V vodi in dietiletru je težko topen, v etanolu in propilenglikolu pa lahko topen. Ima dva kiralna centra, oba v (R) konfiguraciji, njegovi strukturni značilnosti pa sta aromatska nitro skupina in dva klorova atoma (11, 12, 13). Z NMR so dokazali, da je od številnih možnih izomernih oblik antibiotično učinkovita D-*threo*-oblika, ki je sterični analog nukleotida uridin-5'-fosfata, kar dokazuje, da kloramfenikol deluje kot inhibitor sinteze proteinov (11).

Specifični optični zasuk je praviloma odvisen od topila in od koncentracije preiskovanega topila. Od običajnih topil je etanol edini, v katerem specifični optični zasuk ni odvisen od koncentracije in znaša med +18,5° in +20,5°. Ker je kloramfenikol zelo grenkega okusa, so znani njegovi po okusu nevtralni estri, predvsem s palmitinsko in stearinsko kislino (11, 12, 13). V Evropski in Ameriški farmakopeji pod identifikacijskimi preizkusi najdemo določevanje temperature tališča, določevanje identifikacije z IR absorpcijsko spektroskopijo in tankoplastno kromatografijo, merjenje specifičnega optičnega zasuka in določevanje vsebnosti: po Evropski farmakopeji z UV/VIS spektrofotometrijo in po Ameriški farmakopeji z metodo HPLC (12, 13). Zaradi številnih funkcionalnih skupin, prisotnih v kloramfenikolu, v literaturi najdemo celo vrsto identifikacijskih barvnih reakcij (11). Eno izmed njih najdemo tudi v Evropski farmakopeji, in sicer titracijo z benzoilkloridom in železovim kloridom v kloroformu, pri čemer v vodni plasti pride do škrlatno rdeče barve. Evropska farmakopeja predpisuje še dokazno reakcijo na kloride, medtem ko v literaturi najdemo še dokazno reakcijo po Kunzu, s katero dokažemo, da sta v molekuli kloramfenikola dve prosti hidroksi skupini (11, 12). Ostali preizkusi, ki jih najdemo v Evropski farmakopeji, so določevanje sorodnih substanc s tankoplastno kromatografijo, določevanje limita kloridov, izgube mase pri sušenju in sulfatnega pepela (12). V Ameriški farmakopeji pa najdemo določevanje pH vrednosti in določevanje kromatografske čistote s tankoplastno kromatografijo (13).

V nevtralnih in kislih medijih je kloramfenikol relativno stabilen, v alkalnih pa je nestabilen. Alkalna hidroliza pri višjih temperaturah zelo hitro poteče, kar dokazuje nastanek rumene barve. Knabe in Kräuter sta izolirala zmes devetih azoproduktov alkalne hidrolize. Prevladujoča je bila 4,4'-azobenzojska kislina. Izolirala sta tudi azofenole, azoaldehide in azoalkohole (11).

Zaradi njegovih toksičnih učinkov (najbolj nevarna pri ljudeh je aplastična anemija) je uporaba kloramfenikola v živinoreji prepovedana v številnih državah, vključno z državami EU, zato je vključen v aneks IV direktive 2077/90 in se zanj zahteva ničelna toleranca v živilih živalskega izvora. Da lahko spremljamo tako nizke koncentracije kloramfenikola, potrebujemo občutljive, zanesljive in robustne analizne metode. Danes so najbolj občutljive metode za določevanje kloramfenikola GC, HPLC, TLC, imunološke in mikrobiološke metode, ena izmed najbolj zanesljivih pa je LC-MS/MS (18, 19, 20, 21). H. T. R nning in sodelavci so v skladu z direktivo 2002/657/EC razvili LC-MS/MS metodo za identifikacijo in kvantifikacijo kloramfenikola v številnih živilih živalskega izvora: mesu, jajcih, medu, mleku, plazmi in urinu (18).

5 Težave in omejitve sodobnih instrumentalnih analiznih tehnik

Živalska tkiva, v katerih največkrat določujemo zaostanke antibiotikov (ledvice, jetra, jajca, mleko in med), so kompleksni biološki sistemi, saj vsebujejo visoke vrednosti proteinov in maščob, ki pogosto motijo analizne postopke (2, 10). Po navadi v omenjenih surovih tkivih srednja vrednost proteinov znaša okoli 20 %, skupna vsebnost lipidov pa okoli 5 %, kar pomeni, da je izolacija antibiotikov iz bioloških vzorcev zapletena in težavna. Ekstrakcija zaostankov antibiotikov iz živalskih tkiv je namreč eden najtežjih korakov v celotnem procesu, tudi zaradi izjemno nizkih koncentracij zaostankov (po navadi v območju od nanogramskih do mikrogramskih koncentracij) (7, 22). V literaturi tako zasledimo tekoče ekstrakcije, vodne ekstrakcije s pomočjo EDTA-McIlvain pufrom ali s prisotnostjo EDTA in citronske kisline (postopek se je izkazal za zelo uporabnega pri ekstrakciji tetraciklinov), kot učinkovita ekstrakcijska tehnika pa se je izkazala tudi uporaba mešanice voda/metanol (2, 7, 8). Ena najbolj popularnih ekstrakcijskih metod v zadnjem času pa je metoda ekstrakcije na trdni fazi (SPE – *solid phase extraction*), ki je hitra, zanesljiva in enostavna (21).

6 Zaključek

Prispevek dokazuje, da je dogajanje na področju analitike antibiotikov zelo pestro predvsem zaradi čedalje strožjih zahtev in nadzora pristojnih organov nad zaostanki v živilih živalskega izvora, saj kritične vrednosti ne smejo biti dosežene, prepovedane substance pa v živilih ne smejo biti prisotne. V zadnjih letih je zaradi vse večjih okoljevarstvenih problemov in zavedanja le-teh opazen tudi naraščajoč trend določevanja razpadnih produktov in zaostankov učinkovin predvsem v vodah (5, 17, 23, 24, 25, 26, 27). V zadnjem desetletju je tako v laboratorijih nepogrešljiva tekočinska kromatografija, povezana z masno spektrometrijo (LC-MS/MS), katere pomembna lastnost je, da hkratno uspešno ločuje med učinkovinami z zelo podobnimi fizikalnimi in kemijskimi lastnostmi (22, 28). Zaradi nizkih koncentracij preiskovanih analitov, kompleksnosti bioloških vzorcev in raznolikih fizikalnih in kemijskih lastnosti antibiotikov je njihovo določevanje izjemno težko. Poleg vseh naštetih ovir pa je eden od problemov tudi ta, da je ustrezna analizna oprema izredno draga.

7 Literatura

1. Berrada H, Borrull F, Font G, Marce R M. Determination of macrolide antibiotics in meat and fish using pressurized liquid extraction and liquid chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography A* 2008; 1208: 83–89
2. Chico J, Rubies A, Centrich F, Companyo R, Prat M D, Granados M. High-throughput multiclass method for antibiotic residue analysis by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A* 2008; 1213: 18–199
3. Zhu W, Yang J, Wei W, Liu Y, Zhang S. Simultaneous determination of 13 aminoglycoside residues in foods of animal origin by liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry with two consecutive solid-phase extraction steps. *Journal of Chromatography A* 2008; 1207: 29–37
4. Yang Z Y, Wang L, Tang X. Determination of azithromycin by ion-pair HPLC with UV detection. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2009; 49: 811–815
5. Ibanez M, Guerrero C, Sancho J V, Hernandez F. Screeneng of antibiotics in surface and wastewater samples by ultra-high-pressure liquid chromatography coupled to hybrid quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *Journal of Chromatography A* 2009; 1216: 2529–2539
6. Carretero V, Blasco C, Pico V. Multi-class determination of antimicrobials in meat by pressurized liquid extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A* 2008; 1209: 162–173
7. Berrada H, Borrull F, Font G, Molto J C, Marce R.M. Validation of a confirmatory method for the determination of macrolides in liver and kidney animal tissues in accordance with the European Union regulation 2002/657/EC. *Journal of Chromatography A* 2007; 1157: 281–288
8. Andreu V, Blasco C, Pico Y. Analytical strategies to determine quinolone residues in food and environment. *Trends in Analytical Chemistry*; Vol. 26, No. 6, 2007
9. <http://www.zzv-nm.si>
10. <http://ec.europa.eu>
11. Eger K, Trosch tz R, Roth H J. *Arzneistoffanalyse*, Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart 1999, 4. Auflage
12. *The European Pharmacopeia*, Ph. Eur. 6th Edition. Council of Europe, Strasbourg, 2008
13. *The United States Pharmacopeia*, USP 32
14. Williams D A, Lemke T L. *Foye's principles of Medicinal Chemistry*, 5th edition, 2002
15. Auterhoff H, Knabe J, H Itje H. *Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1999, 14. Auflage
16. Yu C, He Y, Fu G, Xie H, Gan W. Determination of Kanamycin A, amikacin and tobramycin residues in milk by capillary zone electrophoresis with post-column derivatization and laser-induced fluorescence detection. *Journal of Chromatography B* 2009; 877: 333–338
17. Serrano J M, Silva M. Rapid and sensitive determination of aminoglycoside antibiotics in water samples using a strong cation-exchange chromatography non-derivatization method with chemiluminescence detection. *Journal of Chromatography A* 2006; 1117: 176–183
18. R nning H T, Einarsen K, Asp T N. Determination of chloramphenicol residues in meat, seafood, egg, honey, milk, plasma and urine with liquid chromatography-tandem mass spectrometry, and the validation of the method based on 2002/657/EC. *Journal of Chromatography A* 2006; 1118: 226–233
19. Guy P A, Royer D, Mottier P, Gremaud E, Perisset A, Stadler R H. Quantitative determination of chloramphenicol in milk powders by isotope dilution liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A* 2004; 1054: 365–371
20. Zhang S, Liu Z, Guo X, Cheng L, Wang Z, Shen J. Simultaneous determination of chloramphenicol, thiamphenicol, florfenicol and florfenicol amine in chicken muscle by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B* 2008; 875: 399–404
21. Boyd B, Björk H, Billing J, Shimelis O, Axelsson S, Leonora M, Yilmaz E. Development of an improved method for trace analysis of chloramfenicol using molecularly imprinted polymers. *Journal of Chromatography A* 2007; 1174: 63–71
22. Tsai W H, Huang TC, Huang J J, Hsue Y H, Chuang H Y. Dispersive solid-phase microextraction method for sample extraction in the analysis of four tetracyclines in water and milk samples by high-performance liquid chromatography with diode-array detection. *Journal of Chromatography A* 2009; 1216: 2263–2269
23. Kosjek T, Heath E. Applications of mass spectrometry to identifying pharmaceutical transformation products in water treatment. *Trends in Analytical Chemistry*, Vol. 27, No. 10, 2008
24. Kosjek T, Heath E, Krbavčič A. Determination of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs) residues in water samples. *Environment International* 2005; 31: 679–685
25. Kraigher B, Kosjek T, Heath E, Kompore B, Mandic-Mulec I. Influence of pharmaceutical residues on the structure of activated sludge bacterial communities in wastewater treatment bioreactors. *Water research* 2008; 42: 4578–4588
26. Kosjek T, Žigon D, Kralj B, Heath E. The use of quadrupole-time-of-flight mass spectrometer for the elucidation of diclofenac biotransformation-products in wastewater. *Journal of Chromatography A* 2008; 1215: 57–63
27. Kosjek T, Heath E, Perez S, Petrovi M, Barcelo D. Metabolism studies of diclofenac and clofibrac acid in activated sludge bioreactors using liquid chromatography with quadrupole-time-of-flight mass spectrometry. *Journal of Hydrology* 2009; 372: 109–117
28. Diaz-Cruz M S, Barcelo D. Recent advances in LC-MS residue analysis of veterinary medicines in the terrestrial environment. *Trends in Analytical Chemistry*; Vol. 26, No. 6, 2007

Navade slovenskih starostnikov pri uporabi zdravil

The habits of Slovenian elderly people in the use of drugs

Nina Pisk

Povzetek: Starostnikom se v javnih lekarnah izda največ zdravil, predpisanih na recept. To vodi v številne probleme, povezane z uporabo zdravil. Lekarniški farmacevt ima pomembno vlogo pri navadah starostnikov pri pravilni in varni uporabi zdravil. *Namen:* Med slovenskimi starostniki ugotoviti poznavanje lastnosti zdravil in navad pri uporabi zdravil. *Metode:* Anonimno raziskavo smo izvedli v javnih lekarnah s pomočjo pisnega anketnega vprašalnika, podatke pa obdelali z metodo deskriptivne statistike. *Rezultati z diskusijo:* Analize zbranih podatkov, ki se nanašajo na vključene bolnike (n=395) in/ali izdana zdravila (n=2107), kažejo, da starostniki pri svojih zdravilih relativno dobro poznajo namen uporabe, odmerek zdravila, način uporabe ter čas zdravljenja. Manj poznajo neželene učinke in medsebojna delovanja, o čemer pa si želijo več svetovanja v lekarni. Starostniki imajo navado, da vedno obiskujejo isto lekarno (86,7 %) in poleg zdravil, izdanih na recept, pogosto (67,8 %) uporabljajo še druge izdelke za ohranjanje in varovanja zdravja. 40,2 % anketirancev ima narejen seznam zdravil in drugih izdelkov, ki ga najpogosteje naredijo sami. Anketiranci z več zdravili imajo pogosteje izdelan seznam zdravil. *Zaključek:* Tudi v Sloveniji bo potrebno uvesti in ustrezno ovrednotiti kognitivne lekarniške storitve pri pravilni, varni in racionalni uporabi zdravil pri starostnikih.

Ključne besede: starostniki, zdravilo, aderenza, javna lekarna

Abstract: The community pharmacies issue the most prescribed drugs to the elderly people. Consequently, this leads to many problems connected with the use of drugs. A pharmacist in a community pharmacy plays an important role in the habits of the elderly and the safe use of drugs. *Aim:* determine the knowledge of drug properties and habits in the use of drugs among the Slovenian elderly people. *Methods:* we have carried out an anonymous research in the community pharmacies, using a written questionnaire. The results were summarized with the descriptive statistics method. Results and discussion: the analyses of the collected data which refer to the included patients (n = 395) and/or the issued drugs (n = 2107) show that the elderly are relatively well acquainted with the purpose of the use of the drug, the dosage and the method of application and the duration of treatment with respect to their drugs. They are less aware of the side effects and drugs interaction; consequently they would like to have better advice on that matter from the pharmacy. The elderly are used to frequenting one and the same pharmacy (86,7%) and, in addition to the prescription drugs, they often (67,8%) use other products for the maintenance and protection of their health. 40,2% of the interviewees have a list of drugs and other products, which they have mostly created themselves. Interviewees who use more drugs more often receive a list of their drugs. *Conclusion:* it is necessary to introduce and appropriately evaluate in Slovenia as well the role of cognitive pharmaceutical services in the correct, safe and rational use of drugs of the elderly.

Key words: elderly, drug, adherence, community pharmacy

1 Uvod

1.1 Navade pri uporabi zdravil

Slovar slovenskega knjižnega jezika opredeljuje navado kot: »kar dobi zaradi ponavljanja ustaljeno obliko; da postane kaj zaradi ponavljanja človekova značilnost« (1). Navado bolnikov pri uporabi zdravil največkrat povežujemo z jemanjem zdravil skladno z navodili zdravnika in farmacevta (komplianca), z zavzetostjo oz. voljnostjo (aderenca) in s sodelovalnostjo oz. soglasnostjo (konkordanco) bolnika pri zdravljenju z zdravili (2). Pri tem imajo pomemben vpliv demografski faktorji (starost, spol, socialno - ekonomski položaj ...), značilnosti zdravil (neželeni učinki, zapletenost uporabe ...) ter psiho-socialni status bolnika (družbena podpora, vključevanje sorodnikov, samospoštovanje ...) (3, 4, 5).

Gre za zapleten vedenjski vzorec, ki ob boleznih predstavlja najbolj pomembno spremenljivko, ki vpliva na izid zdravljenja (3). Na zdravjem povezano bolnikovo vedenje ima pomemben vpliv tudi bolnikovo zadovoljstvo. Zadovoljni bolniki bodo sledili načrtu terapije in sodelovali s ponudnikom zdravstvene storitve; bolniki se bodo vračali v lekarno, s katero so bili zadovoljni; bolniki bodo lekarno, s katero so bili zadovoljni, priporočali drugim. Pri zadovoljnejših bolnikih bo zdravljenje učinkovitejše, klinični izidi bodo boljši, kar pomeni izboljšan zdravstveni status in kakovost življenja (6).

1.2 Navade starostnikov pri uporabi zdravil

Starejšim od 65 let, ki se po predlogu Svetovne zdravstvene organizacije uvrščajo med starostnike, se tako v svetu kot pri nas ambulantno

predpiše in v javnih lekarnah izda največ zdravil med vsemi starostnimi skupinami (2, 7). Večja pogostnost predpisovanja in izdajanja zdravil starejšim vse pogosteje vodi tudi v sočasno uporabo več zdravil pri bolniku in povečevanje stroškov zdravljenja z zdravili (2, 7, 8).

Varna, učinkovita in ustrezna farmakoterapija je zato eden od največjih izzivov v klinični geriatrici. Pomemben vpliv ima tudi s starostjo spremenjeno sodelovanje v procesu zdravljenja z zdravili, kjer se kot največje ovire pokažejo (9, 10):

- pomanjkljivo razumevanje starostnika ali njegova napačna razlaga navodil,
- starostno poslabšanje kognitivnih sposobnosti, pešanje vida, sluha, ročnih spretnosti,
- prezahteven način uporabe zdravila,
- jemanje zdravil moti dnevne aktivnosti,
- pomanjkljivo razumevanje pomena zdravljenja z zdravili in izidov zdravljenja tako pri starostnikih kot pri njihovih svojcih oz. skrbnikih,
- včasih tudi nezaupanje, dvom v zdravilo in njegovo delovanje ter dvom o tem, ali je zdravilo sploh potrebno,
- sočasna uporaba več zdravil, tudi zdravil brez recepta,
- nastop neželenih učinkov,
- dolgotrajno zdravljenje,
- nezadovoljstvo in nezaupanje z zdravnikom ali farmacevtom,
- neustrezno signiranje zdravila ...

Nepravilna in nevarna uporaba zdravil se lahko pokaže s številni z uporabo zdravil povezani problemi, ki preprečujejo optimalni terapevtski učinek: prevelik ali premajhen terapevtski odmerek, nezdružljiva indikacija in/ali uporaba zdravila z neutemeljeno indikacijo, nepravilna izbira zdravila, neuporaba predpisanih zdravil, interakcije (med zdravili, med zdravilom in boleznijo, med zdravilom in hrano ter drugimi izdelki za ohranjanje zdravja), neželeni učinek zdravila (9).

1.3 Vloga in vpliv lekarniškega farmacevta na navade pri uporabi zdravil

Za starejše je lekarniški farmacevt pogosto najlažje dostopna zdravstvena oseba. Farmacevt ne samo, da izda zdravilo, bolniku poda informacije o zdravilu in spremlja uporabo zdravila, ampak tudi povezuje bolnika z zdravnikom in ostalim zdravstvenim osebjem za zagotovitev pravilne in varne uporabe zdravil. Področje, kjer se lahko farmacevtova intervencija pri starejših izkaže za najučinkovitejšo, je prav izboljšanje sodelovanja oz. navad starostnikov pri pravilni in varni uporabi zdravil (2, 9, 10). V svetu se že izvaja več programov, ki vključujejo farmacevtovo intervencijo in farmacevtsko skrb za starostnike, s katerimi je dokazana pomembna vloga lekarniškega farmacevta pri pravilni, varni in racionalnejši uporabi zdravil pri starostnikih (2, 10). Z raziskavo smo želeli pridobiti podatke o vlogi farmacevta v javni lekarni pri pravilni in varni uporabi zdravil pri slovenskih starostnikih, ki bi lahko predstavljali dobro osnovo za izvajanje podobnih programov tudi v Sloveniji.

2 Namen raziskave

Namen raziskave je bil ugotoviti kakšno je poznavanje lastnosti zdravil med slovenskimi starostniki in njihove navade pri uporabi zdravil, izdanih v javnih lekarnah. Ob tem smo analizirali tudi vpliv vrste in števila izdanih zdravil na recept, velikosti lekarne ter spola in starosti bolnika na preiskovana poznavanja in navade starostnikov. Lekarniški farmacevti (v nadaljevanju farmacevti) smo želeli prepoznati ukrepe, s katerimi bi lahko izboljšali svetovanje starostniku v slovenskih javnih lekarnah pri pravilni, varni, učinkoviti ter racionalni uporabi zdravil in drugih izdelkov, ki jih starostniki uporabljajo v domačem okolju.

3 Materiali in metode

3.1 Anketa

Anonimno raziskavo smo izvedli s pomočjo pisnega anketnega vprašalnika, ki smo ga v ta namen sami razvili in za preverjanje razumljivosti predhodno testirali na manjšem vzorcu starostnikov. Farmacevt je s pomočjo *Navodil lekarniškim farmacevtom za izvedbo raziskave* ob izdaji zdravil anketirancu zastavil vprašanja zaprtega in polodprtega tipa:

- 1. Katere informacije o vaših zdravilih poznate?** Pri tem je farmacevt v prvi stolpec napisal seznam lastniških imen zdravil, ki jih bolnik uporablja, in nato pri vsakem zdravilu posebej bolnika vprašal, če pozna navedene lastnosti zdravila: *lastniško ime, namen uporabe, odmerek, vpliv hrane in pijače, način uporabe, čas zdravljenja, neželeni učinki, medsebojna delovanja z drugimi zdravili*. V primeru poznavanja je to označil v tabelo. Če je bolnik podal posebne komentarje glede poznavanja lastnosti zdravil, za katere je farmacevt menil, da bi lahko pripomogli k izboljšanju svetovanja ob izdaji zdravil starostnikom v lekarni, je to lahko zapisal na anketni list.
- 2. Kaj želite, da vam v lekarni še posebej svetujemo glede uporabe vaših zdravil?** Farmacevt bolniku ni ponujal odgovorov, ampak je bolnik sam navajal želje, farmacevt pa je smiselno označil med navedenimi možnostmi: *odmerjanje, vpliv hrane in pijače, način uporabe, trajanje zdravljenja, neželeni učinki, medsebojno delovanje z drugimi zdravili in izdelki, namen uporabe* oz navedel pod drugo.
- 3. Ali imate navado, da vedno obiskujete isto lekarno?**
- 4. Ali uporabljate poleg zdravil, ki jih dobite na recept, še kakšne druge izdelke za ohranjanje in varovanje zdravja?** Če je bolnik navedel, da uporablja še druge izdelke oz. je navedel imena teh izdelkov, je farmacevt obkrožil *da* in nadaljeval z vprašanji 4a in 4b.
- 4a. Katere izdelke uporabljate?** Glede na ime oz. imena izdelkov, ki jih oseba navedla, je farmacevt označil *samo zdravila brez recepta* ali *samo prehranska dopolnila* ali *zdravila brez recepta in prehranska dopolnila*.
- 4b. Kako pogosto jih uporabljate?** Farmacevt je obkrožil možnost *redno*, če bolnik uporablja izdelke vsak dan ali skoraj vsak dan, v nasprotnem primeru pa možnost *občasno*.
- 5. Ali uporabljate seznam zdravil in drugih izdelkov, ki jih uporabljate za ohranjanje in varovanje zdravja?** Če je bolnik navedel, da ima narejen seznam, je farmacevt obkrožil *da* in mu zastavil še vprašanja 5a in 5b.
- 5a. Katerih izdelkov?** Če je bolnik navedel, da ima narejen seznam samo za zdravila, izdana na recept, je obkrožil možnost *seznam*

samo z zdravili izdanimi na recept, v nasprotnem primeru pa možnost seznam z zdravili, izdanimi na recept, in drugimi izdelki (zdravila, izdana brez recepta, prehranska dopolnila ...).

5b. Kdo je izdelal seznam zdravil? Glede na odgovore je farmacevt označil eno od možnosti: *bolnik sam, sorodniki, farmacevt v lekarni, zdravnik*.

Farmaceuti so označili tudi spol in starost anketiranca ter podatek o velikosti lekarne, ko so označili, ali sta v lekarni zaposlena dva ali manj oziroma so zaposleni trije ali več magistri farmacije.

3.2 Izvedba raziskave

Raziskavo je ob pripravah na 6. Dan slovenskih lekarn pomladi 2010 izvedla Sekcija farmacevtov javnih lekarn pri Slovenskem farmacevtskem društvu v sodelovanju z lekarniškimi farmacevti iz javnih lekarn. Bolniki so bili ob izdaji zdravil v lekarni naključno povabljeni k anonimnemu sodelovanju v anketi. Ob zaključku anketiranja smo se bolniku zahvalili tudi s posebnim lističem z zahvalo in povabilom v lekarno ob 6. Dnevu slovenskih lekarn. Primeri izdaje zdravil, ko je zdravilo dvignila druga oseba in ne starostnik sam, niso bili vključeni v anketiranje. Za lažjo izvedbo anketiranja pri tej starostni skupini smo se odločili, da anketni vprašalnik izpolnujemo farmacevti in ne starostniki sami ter, da anketo izvedemo v lekarni in ne zunaj nje. Za zagotovitev ustrezne statistične moči raziskave je bilo z upoštevanjem pričakovanega 30 % sodelovanja predvideno, da se v posamezni slovenski javni lekarni izvede anketo na petih bolnikih. Kljub relativno velikemu številu starostnikov v lekarni, smo morali podaljšati čas anketiranja na tri mesece, saj se je izkazalo, da anketiranje starostnikov vzame nekoliko več časa.

3.3 Metode analize podatkov

V raziskavi smo dobljene podatke obdelali z metodo deskriptivne statistike in pri tem uporabili statistični program SPSS, verzija 14. Vpliv spremenljivk vrste in števila zdravil, izdanih na recept, starost in spol anketiranca ter

velikost lekarne smo ugotavljali s pomočjo logistične regresije. Pri analizi smo upoštevali za statistično značilno vrednost $p < 0,05$.

4 Rezultati

V anketiranje je bilo vključenih 395 oseb. Sodelovalo je 50,6 % starejših (od 65 do 74 let), 39,2 % starih (od 75 do 84 let) ter 10,2 % zelo starih oseb (nad 85 let). Povprečna starost anketiranih je bila 74,7 let. Med njimi je bilo 61,7 % žensk in 38,3 % moških.

V anketiranje smo skupaj zajeli 2107 zdravil, saj so posamezni bolniki uporabljali od 1 do 12 različnih zdravil, v povprečju pa $5,3 \pm 2,27$ zdravil (Preglednica 1).

Preglednica 1: Preglednica prikazuje število zdravil, ki jih uporabljajo bolniki, ter njihove deleže v raziskavi.

Table 1: The Table shows a number of drugs used by patients and their shares in the research.

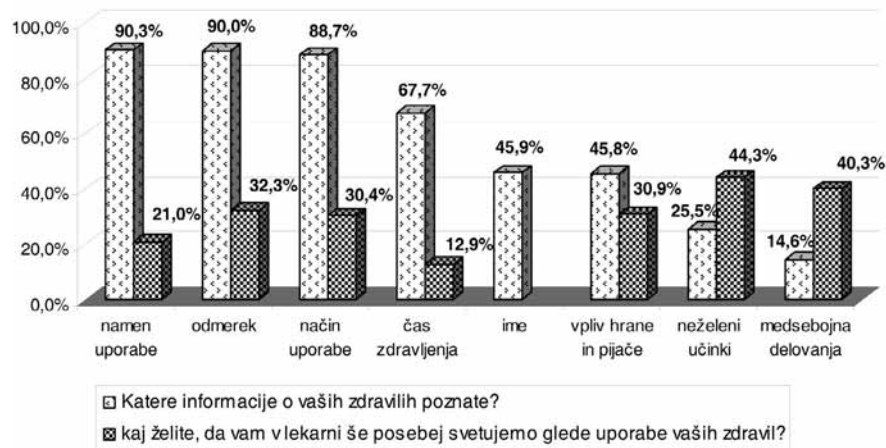
Število zdravil	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Delež oseb (%)	2,5	4,6	15,2	18,0	16,2	16,2	11,4	6,6	4,3	2,3	1,3	1,4

143 anket (37,6 %) so izpolnili magistri farmacije v manjših lekarnah, kjer sta zaposlena dva ali manj magistra farmacije, 237 (62,4 %) pa v lekarnah, kjer so zaposleni trije ali več magistri farmacije.

Rezultati v nadaljevanju članka prikazujejo poznavanje lastnosti zdravil in navade pri uporabi zdravil pri starostnikih glede na odgovore anketirancev na zastavljena vprašanja v raziskavi.

Poznavanje lastnosti zdravil pri starostnikih

Katere lastnosti zdravil poznajo slovenski starostniki in kaj si želijo, da bi jim v lekarni še več svetovali, prikazujejo slika 1 ter preglednici 2 in 3.



Slika 1: Slika prikazuje primerjavo deležev informacij o lastnostih zdravil, ki so jih anketiranci poznali pri svojih zdravilih, ter deležev lastnosti njihovih zdravil, za katere bi anketiranci želeli, da jim še posebej svetujemo v lekarni. Odgovor ime je bil možen samo pri prvem vprašanju.

Figure 1: The Figure compares the shares of information on the properties of drugs the interviewees knew about their drugs and the shares of the properties of their drugs the interviewees would like to receive more counsel on from the pharmacies. The answer "name" was possible with the first question only.

Preglednica 2: Preglednica prikazuje poznavanje posameznih lastnosti zdravil (v deležih) pri starostnikih za vsa zdravila in za zdravila razvrščena po anatomsko terapevtski klasifikaciji zdravil (ATC klasifikacija). * Nedefinirana zdravila zaradi nečitljivosti zapisa imena na anketi.

Table 2: The Table shows the knowledge the elderly have of the individual properties of drugs (in shares) for all drugs and for the drugs listed according to the Anatomical Therapeutic classification of drugs (ATC classification). * Undefined drugs due to illegible writing of the name in the questionnaire.

Skupina ATC	Število zdravil	Delež zdravil v raziskavi (%)	Ime zdravila	Namen uporabe	Odmerek	Vpliv hrane in pijače	Način uporabe	Čas zdravljenja	Neželeni učinki	Medsebojna delovanja z drugimi zdravili
	2107	100	45,9	90,3	90,0	45,8	88,7	67,7	25,5	14,6
A	248	11,8	48,0	90,3	90,7	58,9	88,7	63,7	23,8	15,7
B	187	8,9	52,4	92,0	90,9	59,9	87,7	70,2	19,00	27,3
C	918	43,6	45,6	89,5	90,5	39,5	89,9	64,4	25,4	11,0
D	18	0,8	44,4	88,9	55,6	27,8	72,2	44,4	22,2	16,7
G	69	3,2	49,3	91,3	92,8	34,8	88,4	78,3	20,3	7,3
H	48	2,3	29,2	95,8	87,5	64,6	91,7	75,0	31,3	18,8
J	14	0,7	21,4	85,7	71,4	14,3	78,6	57,1	21,4	0,0
L	18	0,9	44,4	94,4	100,0	33,3	83,3	72,2	38,9	16,7
M	143	6,8	46,2	92,1	90,2	70,6	92,3	63,6	43,4	20,3
N	302	14,3	49,0	88,4	90,1	41,1	86,4	63,3	31,1	14,9
R	78	3,7	34,6	96,2	85,9	39,8	89,7	68,0	21,8	14,1
S	47	2,2	44,7	91,5	95,8	27,7	85,1	59,6	27,7	19,2
*	17	0,8	17,7	82,4	82,4	35,3	70,6	47,1	17,7	11,8

Preglednica 3: Preglednica prikazuje poznavanje posameznih lastnosti zdravil (v deležih) pri starostnikih pri celotni skupini zdravil za srčno žilna obolenja in podskupinah po ATC klasifikaciji.

Table 3: The Table shows the knowledge the elderly have of the individual properties of drugs (in shares) for the whole group of drugs for cardio vascular diseases in subgroups according to the ATC classification.

Skupina ATC	Število zdravil	Ime zdravila	Namen uporabe	Odmerek	Vpliv hrane in pijače	Način uporabe	Čas zdravljenja	Neželeni učinki	Medsebojna delovanja z drugimi zdravili
vs a zdravila	2107	45,9	90,3	85,7	45,8	88,7	65,2	28,3	14,6
C	918	45,6	89,5	90,5	39,5	89,9	64,4	25,4	11,0
C01	66	28,8	83,3	81,8	34,9	89,4	69,7	16,7	7,6
C02	32	46,9	84,4	84,4	28,1	96,9	59,4	12,5	6,3
C03	106	47,2	82,1	91,5	35,9	84,0	63,2	20,8	11,3
C04	2	50,0	100,0	100,0	50,0	50,0	100,0	50,0	50,0
C05	8	25,0	100,0	75,0	12,5	87,5	62,5	12,5	0,0
C07	133	45,9	90,2	91,0	36,1	89,5	69,9	14,3	12,0
C08	90	47,8	86,7	86,7	36,7	85,6	66,7	12,2	7,8
C09	332	46,7	93,1	93,4	40,7	91,6	74,4	18,1	10,9
C10	149	49,0	91,3	91,3	50,3	92,6	70,5	30,2	14,8

Navade starostnikov pri obiskovanju lekarne

86,7 % anketiranih starostnikov ima navado, da vedno obiskuje isto lekarno. Analiza je pokazala, da na navado ne vpliva niti velikost lekarne ($p = 0,164$), niti število izdanih zdravil ($p = 0,080$).

Navade starostnikov pri uporabi zdravil, ki jih dobijo na recept, in drugih izdelkov za ohranjanje in varovanje zdravja

268 anketirancev (67,8 %) ima navado, da poleg zdravil uporablja še druge izdelke za ohranjanje in varovanje zdravja. Med njimi je več

ženski (67,9 %), kar se je izkazalo kot za statistično značilno razliko ($p < 0,001$). Starost anketirancev ni imela vpliva ($p = 0,566$).

Od 268 anketirancev jih 167 (62,0 %) uporablja poleg zdravil, ki jih dobijo na recept, še zdravila brez recepta in prehranska dopolnila, 61 anketirancev (22,9 %) samo zdravila brez recepta ter 38 anketirancev (14,3 %) samo prehranska dopolnila. Niti spol ($p = 0,843$), niti starost ($p = 0,488$) nista pokazala statistično značilnega vpliva na vrsto drugih uporabljenih izdelkov.

Izmed vseh anketirancev druge izdelke za varovanje in ohranjanje zdravja redno (vsak dan ali skoraj vsak dan) uporablja 23,7 %, občasno pa 43,9 % oseb. Niti spol ($p = 0,963$), niti starost ($p = 0,691$) nista imela statistično značilnega vpliva na pogostost uporabe drugih izdelkov pri anketirancih.

Navade starostnikov o uporabi seznama z zdravili in drugimi izdelki, ki jih uporabljajo za ohranjanje in varovanje zdravja

158 (40,2 %) anketirancev je navedlo, da ima narejen seznam zdravil in drugih izdelkov. Med njimi ima 79,3 % izdelan seznam samo z zdravili, izdanimi na recept, ostali (20,7 %) pa na seznam vključijo tudi druge izdelke (zdravila izdana brez recepta, prehranska dopolnila ...).

Na navado ni vplival niti spol ($p = 0,912$), niti starost ($p = 0,413$) anketirancev.

Anketirani so navedli, da najpogosteje naredijo seznam brez pomoči zdravstvenih delavcev (66,9 %). Anketiranci, ki imajo seznam, so tega v 48,9 % naredili sami, v 22,3 % ga je izdelal farmacevt v lekarni, v 18,0 % so ga jim pripravili sorodniki in v 10,8 % njihovi zdravniki. S statistično obdelavo podatkov smo dokazali, da so imeli anketiranci z več zdravili pogosteje izdelan seznam svojih zdravil ($p < 0,001$).

5 Razprava

Raziskave kažejo, da ima 65 % bolnikov nad 60 let starosti dve ali več kronični bolezni, aderenza teh bolnikov pa je ocenjena na 60 % ali manj (2, 10). Več raziskav opozarja na slabo sodelovanje starostnikov pri zdravljenju in preveliko uporabo zdravil v tem starostnem obdobju, vendar predvsem z vidika stroškov zdravljenja oz stroškov za izdana zdravila, premalokrat pa se ta dejstva poveže s kakovostjo življenja starostnikov in varnostjo pri uporabi zdravil (2). Podatki za Slovenijo kažejo, da se je v zadnjih petih letih število ambulantno predpisanih in v javni lekarni izdanih zdravil (v nadaljevanju zdravil Rp) starostnikom povečalo približno za polovico (12). Ustrezno ocenjevanje sodelovanja bolnika pri uporabi zdravil je potrebno za oceno učinkovitosti zdravljenja z zdravili in za zagotavljanje, da se spremembe v izidih zdravljenja lahko pripiše priporočilom za spreminjanje vedenjskega vzorca. V literaturi je opisanih več načinov ocenjevanja sodelovanja pri bolnikih (bolnikovo poročanje, anketiranje bolnikov, štetje posameznih odmerkov na klinikah (npr. dejansko zaužitih tablet), elektronsko beleženje odpiranja primarne ovojnine, spremljanje ponovnih izdaj zdravil v lekarni ...), nobeden pa ni opredeljen kot najustreznejši. Priporoča se kombinacija poročanja bolnikov in drugih objektivnih meritev (3). V raziskavi smo izbrali metodo anketiranja starostnikov ob izdaji zdravila v lekarni. Starostnike smo k sodelovanju v raziskavi povabili naključno, kar bi lahko smatrali tudi kot pomanjkljivost raziskave. Kljub temu smo dosegli, da se deleži v posameznem

starostnem obdobju ujemajo z deleži prebivalstva po starostnih skupinah v Sloveniji (7).

Raziskava potrjuje pomembnost koncepta izbrane lekarne ter izbranega farmacevta za starostnike ne glede na velikost lekarne in število zdravil Rp, ki jih starostnik uporablja (13). Starostnikom je pomembno, da je lekarna v bližini doma, mu je lahko dostopna in dobro poznana ter da ima vzpostavljen vzajemen odnos s farmacevtom, ki temelji na poznavanju, navajenosti in izmenjavi informacij skozi zaupnost, profesionalnost in odgovornost (14). K tej navadi najverjetneje veliko prispeva tudi organiziranost primarnega zdravstva v Sloveniji, kjer sta ambulanta osebnega zdravnika in lekarna pogosto v isti stavbi ali vsaj v neposredni bližini.

Raziskava je pokazala, da slovenski starostniki pri svojih zdravilih Rp zelo dobro poznajo namen uporabe, odmerke zdravil in način uporabe zdravila, nekoliko manj čas zdravljenja z zdravili in imena njihovih zdravil ter vpliv hrane in pijače na zdravilo, najslabše pa poznajo neželene učinke svojih zdravil ter medsebojna delovanja z drugimi zdravili (Slika 1, Preglednica 2).

Razveseljivo je, da si slovenski starostniki pri njihovih zdravilih želijo več informacij prav o neželenih učinkih in možnih medsebojnih delovanjih ter, da te informacije želijo od farmacevta v lekarni (Slika 1). Ugotovitve se ujemajo z rezultati raziskave opravljene v decembru 2008 o zadovoljstvu pacientov z lekarniškimi storitvami v Sloveniji, saj so med relativno slabše postavke sodile tudi tiste, ki naslavljajo svetovanje farmacevta o neželenih učinkih, interakcijah in kontraindikacijah (6). V Sloveniji primerjava prejetih zdravil Rp v 3-mesečnem obdobju v letu 2004 in v letu 2009 pri osebah, starih 65 let ali več, kaže, da se je zelo povečalo število zdravil na bolnika (8). Večje število zdravil je povezano z večjo verjetnostjo medsebojnega delovanja zdravil, z večjo verjetnostjo nastopa neželenih učinkov in zapletov v zvezi z zdravili, ki zahtevajo sprejem v bolnišnico (9). Pri delu v lekarni opažamo, da starostniki pričakujejo, da se lahko pogovorijo o neželenih učinkih pred začetkom terapije in ob nastopu le-teh ter dobijo ustrezen nasvet za ukrepanje. Prav tako neželeni učinki, navedeni v Navodilu za uporabo zdravila, pri starejših bolnikih večkrat povzročijo preveliko strahu in zmede, kar jih odvrne od jemanja zdravil ali vodi v prekinitve zdravljenja z zdravili. Po podatkih iz literature se ocenjuje, da je 7 % sprejemov v bolnišnice povezanih z zapleti v zvezi z zdravili, med katerimi bi jih bilo mogoče dve tretjini preprečiti (10). V raziskavi o napotitvah na preglede v urgentne internistične ambulante mestne in terciarne bolnišnice v Ljubljani ugotavljajo, da je bilo 3,7 % bolnikov napoteni zaradi neželenih učinkov zdravil; tretjina bolnikov, obravnavanih zaradi neželenih učinkov zdravil, je imela neželene učinke zaradi medsebojnega delovanja dveh ali več zdravil; 0,7 % bolnikov je bilo sprejetih v bolnišnico zaradi neželenih učinkov zdravil in ti bolniki so bili starejši od ostalih bolnikov. Po mnenju raziskovalcev to potrjuje nujnost uporabe računalniških zbirk medsebojnega delovanja zdravil v urgentnih internističnih ambulantah (15). Ugotovitve nakazujejo, da bi moral zaradi pogostega vpliva neželenega učinka zdravila pri sprejemu v urgentne internistične ambulante nujno sodelovati tudi farmacevt.

PGEU v dokumentu za izboljšanje izidov zdravljenja v Evropi z intervencijo lekarniškega farmacevta navaja več ugotovitev raziskav o sodelovanju bolnikov pri različnih obolenjih (2).

Z namenom iskanja informacij za izboljšanje svetovanja farmacevta pri posameznem obolenju smo tudi pri naši raziskavi lastnosti zdravil Rp analizirali tudi glede na ATC klasifikacijo in še posebej analizirali skupino zdravila za bolezni srca in ožilja, kot skupino zdravil, ki je starostnikom najpogosteje izdana v lekarnah (7). Zaradi precej različnega števila zdravil iz posameznih ATC skupin (ki pa se ujemajo s podatki IVZ (7) o deležih zdravil Rp v Sloveniji), primerjava deležev poznavanja posameznih lastnosti ne da najboljšega vpogleda. Kljub temu lahko opazimo, da ni bistvenih odstopanj od povprečnih vrednosti (Preglednica 2, Preglednica 3).

S študijo nismo pridobili podatkov, ali so bila zdravila Rp bolnikom izdana prvič ali so zdravila že prej uporabljali. To dejstvo predstavlja po eni strani pomanjkljivost v raziskavi po drugi strani pa nakazuje možnosti nadaljevanja raziskave, saj smo farmacevti v raziskavi o poznavanju vpliva zdravil na psihofizične sposobnosti upravljanja vozil in strojev pri slovenskih bolnikih ugotovili, da bi bilo potrebno izboljšati predvsem svetovanje ob prvem predpisovanju in izdajanju zdravil ter svetovanje starejšim bolnikom (16). Tudi v lekarni se farmacevti večkrat srečamo s situacijo, ko starejši bolnik ob izdaji novega zdravila ne pozna osnovnih lastnosti zdravila (namena uporabe, odmerka, čas zdravljenja), predvsem pa navodila, ali novo zdravilo pomeni dopolnitev že obstoječe terapije ali naj katerega od zdravil preneha uporabljati. Še posebej to velja pri receptih, ki jih dobi ob odpustu iz bolnišnice v domačo oskrbo. V eni do študij je bilo pokazano, da kljub temu, da so bolniki dobili pisna in ustna navodila za uporabo zdravil, se lahko 27 % starejših bolnikov 30 dni po odpustu iz bolnice po srčnem infarktu opredeli s slabo komplananco, 9 % bolnikov pa se ni spomnilo nobene informacije (5). Pri svetovanju v slovenskih lekarnah bi bilo zato mogoče smiselno uvesti bistveno razliko pri svetovanju ob prvi izdaji ali ob ponovni izdaji zdravila. V lekarnah, kjer to kadrovska zasedba in/ali prostorska ureditev dopuščata, bi lahko razmišljali o različnih izdajnih mestih (prva izdaja/ponovna izdaja), sama lekarniška storitev svetovanja ob prvi izdaji pa bi se morala tudi drugače ovrednotiti. Svetovanje bi bilo učinkovitejše tudi ob večjem zagotavljanju zasebnosti, kar si želijo tudi obiskovalci slovenskih lekarn (6). V Belgiji ovrednotenje lekarniških storitev že omogoča, da lekarne poleg nadomestila za izdajo zahtevajo tudi plačilo posebnega nadomestila na škatlo izdanega zdravila, če se je bilo potrebno z bolnikom dodatno strokovno posvetovati, ker zdravilo (iz skupine inhalacijskih glukokortikoidov, nesteroidnih protivnetnih zdravil, peroralnih antidiabetikov, antibiotikov in antikoagulantov) jemlje prvič (18). Za izboljšanje navad pri uporabi zdravil pri vseh starostnih skupinah, še posebej pa pri starostnikih, ki so pogosteje obravnavani v bolnišnicah, bi bilo potrebno natančneje določiti tudi način komunikacije med odpustnim zdravnikom in lekarniškim farmacevtom. To bi predstavljalo dobre osnove za uporabo komunikacijskih možnosti znotraj projekta e-zdravja.

Raziskava je pokazala, da imajo slovenski starostniki relativno pogosto (v 40,2%) izdelan seznam zdravil. Pogosteje imajo seznam izdelani bolniki, ki uporabljajo več zdravil. V skoraj polovici primerov ga naredijo sami, vendar nanj najpogosteje (79,3 %) navedejo le zdravila, ki so jim bila izdana na recept. Kot smo potrdili tudi s to raziskavo, slovenski starostniki poleg zdravil Rp, pogosto (2/3 anketiranih) uporabljajo tudi zdravila brez recepta (BRp) in druge izdelke za ohranjanje in varovanje zdravja. Ugotovili smo, da slovenski starostniki poleg zdravil Rp

pogosteje uporabljajo zdravila BRp kot prehranska dopolnila. Do podobnih ugotovitev je prišla tudi avtorica projekta v okviru Inštituta Antona Terstenjaka: Projekt Zdravila v tretjem življenjskem obdobju – Sondiranje razmer v uživanju zdravil med starejšimi v Sloveniji (17). Ker ti izdelki lahko vplivajo na izide zdravljenja in nastop neželenega medsebojnega delovanja ali neželenih učinkov, bi morali imeti bolniki navedene tudi te izdelke. Pri izdelavi seznama bi morali starostniki sodelovati z zdravstvenim delavcem. Zaradi poznavanj zdravil Rp, zdravil BRp, prehranskih dopolnil, izdelkov rastlinskega izvora in drugih izdelkov ter dostopnosti in stopnje zaupanja, ki jo slovenski starostniki kažejo z navado obiskovanja iste lekarne, je lekarniški farmacevt najustreznejši strokovnjak za izdelavo takega pripomočka za večje sodelovanje starostnika pri pravilni in varni uporabi zdravil v domačem okolju. Pri tem bi lahko pomembno vlogo imeli tudi njihovi svojci oz. skrbniki. Na pomen celovite informacije o zdravil Rp in BRp, ki jih jemljejo bolniki, opozarjajo tudi v raziskavi bolnikov, ki so bili zaradi neželenih učinkov zdravil napoteni na pregled v bolnišnico. Ugotavljajo, da je imelo ob zaključku ambulantnega pregleda 87,8 % bolnikov navedena vsa imena zdravil, ki so jih jemali doma, odmerke v 54 %, zdravila BRp, pa so bila ob sprejemu opisana le pri 1,3 % bolnikov. Menijo, da so podatki o jemanju zdravil pred sprejemom v bolnišnico zelo pomembni pri pojasnjevanju bolnikovega stanja in tudi za samo bolnišnično zdravljenje, saj je pogosto težko izboljšati zdravljenje brez podatkov o tem, kako se je bolnik zdravil do tedaj. V razpravi tudi navajajo, da bo ob predvidenem prehodu na elektronsko beleženje predpisanih zdravil, celovitost podatkov še vedno odvisna od zdravnikov in njihove vestnosti, saj bodo morali poskrbeti za vnos podatkov o zdravilih v računalniško zbirko podatkov (15). Zanimivo, da v tej vlogi ne prepoznajo lekarniškega farmacevta, saj se v lekarni vrši tako zapis izdanih zdravil Rp kot svetovanje ter izdaja zdravil BRp in drugih izdelkov. Poleg izdanih zdravil Rp bi morali v lekarni navesti tudi zdravila BRp in druge izdelke, ki jih bolnik uporablja.

PGEU je v letu 2008 podala pregled kognitivnih lekarniških storitev za starostnike (2). V več državah v vsakodnevni praksi že izvajajo pregled farmakoterapije; za posameznika pakirajo in razporedijo dnevne odmerke zdravil v posebne vrečice (»multi-dose packages«); izvajajo elektronske zapis uporabljanih zdravil, do katerega lahko dostopata zdravnik in farmacevt ... Storitve so se izkazale kot učinkovite pri optimizaciji terapije, izboljšanju izidov zdravljenja, zmanjšanju verjetnosti nastopa z zdravili povezanimi problemi, zmanjšanju števila povprečno uporabljenih zdravil ter zmanjševanju količine odpadnih zdravil. V več državah so v preteklih letih že organizirali aktivnosti ozaveščanja o pravilni in varni uporabi zdravil pri starostnikih. V Nemčiji so se odločili za posebno dvoletno izobraževanje na temo geriatrična farmacija. Tudi v Sloveniji bi bilo potrebno uvesti in ustrezno ovrednotiti kognitivne lekarniške storitve za starostnike oz. uvesti program farmacevtske skrbi za starostnike, kar potrjujejo tudi rezultati naše raziskave.

6 Sklep

Rezultati raziskave potrjujejo pomen ugotavljanja navad starostnikov pri uporabi zdravil ter vpliv svetovanja farmacevta v lekarni, kar predstavlja dobro osnovo za vpeljavo kognitivnih lekarniških storitev pri pravilni, varni in racionalni uporabi zdravil pri slovenskih starostnikih.

7 Zahvala

Sekcija farmacevtov javnih lekarn pri Slovenskem farmacevtskem društvu in avtorica članka se zahvaljujemo vsem sodelujočim v raziskavi.

8 Literatura

1. Bajec A et al: Slovar slovenskega knjižnega jezika, Slovenska akademija znanosti in umetnosti in Znanstveno-raziskovalni center Slovenske akademije znanosti in umetnosti, Inštitut za slovenski jezik Frana Ramoveša – Ljubljana: DZS, 1997: 633.
2. PGEU policy statement: Targeting adherence, PGEU, May 2008: 1-36.
3. Sabate E et al. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003: 18-20, 135-146.
4. Delamater A M. Improving Patient adherence. Clin Diabetes 2006; 24 (2): 71-77.
5. Carter S, Taylor D, Levenson R. A question of choice – compliance in medicine taking. A preliminary review. 3rd edition, June 2005. Medicines Partnership: 7-11, 94-95.
6. Horvat N, Kos M. Zadovoljstvo pacientov z lekarniškimi storitvami. Farm Vest 2009; 60: 135-140.
7. Pečar-Čad S, Hribovšek T, Košir P. Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2008, IVZ, 2009: 6, 14-15, 33 - 36.
8. Furst J. Zdravila na recepte v obveznem zdravstvenem zavarovanju (OZZ) v letu 2009. Recept 2010; 8 (1): 75 – 86.
9. Premuš Marušič A. Polipragmazija in predpisovanje zdravil starostnikom. Recept 2010; 8 (1): 87 – 89.
10. Merck manual of geriatrics, Chapter 10, Pharmacy. www.merck.com. Dostopano: 19 – 6 -2010.
11. PGEU Statement Community pharmacists contribution to ensuring rational and safe use medicines by older people, Approved by the PGEU General Assembly on 10 March 2009, www.pgeu.eu. Dostopano: 25 -5 – 2010.
12. Furst J. Predpisovanje zdravil na recept starejšim od 65 let. Recept 2009; 7(2): 75.
13. Mrhar A. Izbrana lekarna – izmišljotina ali stvarnost? Vloga farmacevta pri samokontroli in samozdravljenju: podipolmsko izobraževanje – Ljubljana: Fakulteta za farmacijo, 2006: 93-99.
14. Grobler P. Predpisovanje in uporaba zdravil pri starostnikih v Sloveniji s poudarkom na varnosti, z upoštevanjem modela farmacevtske skrbi. Specialistična naloga. Ljubljana 2006.
15. Brvar M, Slana M, Možina H et al. Pregledi bolnikov v urgentnih internističnih ambulantah zaradi neželenih učinkov zdravil. Zdrav Vestn 2010; 79: 330 – 338.
16. Pisk N. Poznavanje vpliva zdravil na psihofizične sposobnosti upravljanja vozil in strojev pri slovenskih bolnikih. Farm Vestn 2009; 60: 27 – 32.
17. Irgolič N. Poročilo o izvedbi projekta: Zdravila v tretjem življenjskem obdobju – Sondiranje razmer v uživanju zdravil med starejšimi v Sloveniji. www.inst-antontrstenjaka.si/clanek.asp?ID=181. Dostopano: 15 – 6 – 2010.
18. Pharma adhoc, 19. maj 2010, www.pharma-adhoc.com. Dostopano: 18 – 7 - 2010.

Valdoxan®

agomelatin

Prvi melatonergični antidepresiv

**Zagotavlja antidepresivno učinkovitost
z obnovo biološke ure**

**NOVO V
DEPRESIJI**

**3 bolniki od 4
v remisiji³**

12. teden

**8 bolnikov od 10
brez relapsa⁴**

24. teden

6. teden

**3 bolniki od 4 odgovorijo
na zdravljenje²**

1. teden

**Izboljšanje počutja, dnevne
dejavnosti in kakovosti spanja¹**



SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

VALDOXAN 25 mg filmsko obložene tablete **Sestava:** ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg agomelatina. **Terapevtske indikacije:** zdravljenje velikih depresivnih epizod pri odraslih. **Odmerjanje in način uporabe:** priporočeni odmerek je 25 mg enkrat na dan peroralno pred spanjem. Če se simptomi ne izboljšajo, lahko po 2 tednih zdravljenja odmerek zvečate na 50 mg enkrat na dan, se pravi dve tableti po 25 mg naenkrat pred spanjem. **Kontraindikacije:** preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerikoli pomožni snov, jetna okvara (na primer ciroza ali aktivne bolezni jeter), sočasno jemanje močnih zaviralcev CYP1A2 (npr. fluvoksamin in ciprofloksacin). **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** zdravilo Valdoxan ni priporočljivo za zdravljenje depresije pri bolnikih, ki so mlajši od 18 let, nosečnicah in doječih materah. Zdravila Valdoxan ne smete predpisovati pri starejših bolnikih z demenco, ker varnosti in učinkovitosti zdravila Valdoxan pri tovrstnih bolnikih niso proučevali. Pri bolnikih z manjšo ali hipoamanojo v anamnezi morate zdravilo Valdoxan uporabljati previdno in zdravljenje prekiniti, če se pri bolniku razvijejo simptomi manjše. Možen je vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Delovanje jeter morate pregledovati ob uvedbi zdravljenja in nato redno po približno 6, 12 in 24 tednih ter pozneje, ko je to klinično indicirano. Če se pri katerikoli bolniku pojavijo simptomi, ki kažejo na jetno popuščanje, morate pregledati delovanje jeter. Bolniki z intoleranco za galaktozo ali malabsorpcijo glukoze/galaktose ne smejo jemati tega zdravila. **Medsebojna delovanja:** sočasno jemanje zdravila Valdoxan z alkoholom ni priporočljivo. Agomelatin se presnavlja predvsem preko citokroma P450 1A2 (CYP1A2) (90%) in CYP2B9/19 (10%). Zdravila, ki medsebojno delujejo z naštetimi izencimi, lahko zvečujejo ali zmanjšujejo biološko uporabnost agomelatina. **Neželeni učinki:** Zdravilo Valdoxan je v kliničnih preskušanjih jemalo več kot 3.900 bolnikov z depresijo. Neželeni učinki so bili običajno blagi in zmerni in so se pojavili v prvih dveh tednih zdravljenja. Pogosti so glavobol, omotica, somnolenca, nespečnost, migrena, navzea, diareja, zaprtje, bolečine v zgornjem delu trebuha, prekomerno znojenje, bolečine v hrbtu, utrujenost, anksioznost, povečanje transaminaz v serumu. **Farmakodinamične lastnosti:** antidepresiv. Agomelatin je melatonergični agonist (receptorjev MT1 ter MT2) in antagonist receptorjev 5-HT_{2C}. Nima vpliva na zunajcelično vrednost serotonina. Učinkovitost so dokazali tudi pri bolnikih s hujšo depresijo. Antidepresivna učinkovitost se ohranja, zato preprečuje relapse. Od prvega tedna zdravljenja sta se nastopi in kakovost spanja izboljšala, brez dnevnih okolištin. Valdoxan ni povzročal odtegnjenih simptomov ali neželenih učinkov na spolno funkcijo, telesno težo, srčno frekvenco in krvni tlak. **Način izdaje:** Izdaja zdravila je le na recept. **Imetnik dovoljenja za promet:** Les Laboratoires Servier, 22 rue Gamier, 92200 Neuilly-sur-Seine, Francija. **Za dodatne informacije o zdravilu in celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila se obrnite na:** Servier Pharma d.o.o., Pot k sejmišču 33, 1231 Ljubljana – Črnuče, telefon: 01 563 48 11, faks: 01 563 48 29.

www.servier.com

1 tableta enkrat na dan pred spanjem



Samo za strokovno javnost.
Datum priprave informacije: april 2010

1. Lemoine et al. Efficacy of Valdoxan on symptoms relief at week 1 in a comparative study versus venlafaxine (n=332). *J Clin Psychiatry*. 2007. **2.** Lemoine et al. Efficacy of Valdoxan on remission at week 6 in a comparative study versus venlafaxine (n=328). *J Clin Psychiatry*. 2007. **3.** Kennedy et al. Efficacy of Valdoxan on remission at week 12 in a comparative study versus venlafaxine (n=276). *J Clin Psychopharmacol*. 2008. **4.** Goodwin et al. Efficacy of Valdoxan on relapse prevention at week 24 in a placebo-controlled study versus venlafaxine (n=339). *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007.

Fiziološke posebnosti starostnikov in njihov vpliv na terapijo z zdravili

Impact of physiological changes on pharmacotherapy in the elderly

Tomaž Vovk

Povzetek: Za starostnike je značilen upad fizioloških funkcij, pogostejša obolevnost in terapija z več zdravili hkrati. Te lastnosti lahko bistveno vplivajo na farmakoterapijo starostnikov. Fiziološke spremembe se pri starostnikih kažejo v spremenjeni farmakokinetiki in farmakodinamiki zdravil. Med farmakokinetičnimi procesi je pri starostnikih največje spremembe opaziti na nivoju metabolizma v jetrih in izločanja preko ledvic. To lahko vodi do zmanjšanja metabolizma predvsem pri učinkovinah, katerih metabolizem je omejen s pretokom krvi skozi jetra. Zmanjšano izločanje preko ledvic pa je lahko klinično pomembno predvsem za učinkovine, ki se izločajo iz telesa le preko ledvic in imajo hkrati tudi ozko terapevtsko širino. Farmakodinamične spremembe se pri starostnikih lahko pokažejo na nivoju receptorjev, prevajanja signalov ali homeostatskih mehanizmov. S stališča farmakoterapije so pri starostnikih najpomembnejše farmakodinamične spremembe opazne na centralnem živčnem, kardiovaskularnem in respiratornem sistemu. Neglede na trenutno poznavanje fizioloških sprememb pri starostnikih, bi boljše razumevanje sprememb lahko pripomoglo k večji učinkovitosti in varnosti farmakoterapije pri starostnikih.

Ključne besede: starostniki, fiziološke spremembe, zdravila, farmakokinetika, farmakodinamika

Abstract: Elderly are characterized by impairment in the physiological functions, comorbidity and polypharmacy. These characteristics influence their pharmacotherapy. Age-related physiological changes influence drug pharmacokinetics and pharmacodynamics. Important pharmacokinetic changes are observed in drug metabolism in the liver and elimination via kidney. Drugs with blood flow limited metabolism are most prone to decreased metabolism. Renal elimination is decreased and clinically important for drugs which are predominantly eliminated from the human body via kidney and have low therapeutic index. Age-related changes in pharmacodynamics may occur at the receptor, signal transduction or homeostatic mechanisms levels. The most important physiological changes which concern pharmacotherapy are observed in central neural, cardiovascular and respiratory system. Regardless of the present knowledge of physiological changes in the elderly, a better understanding of changes could improve the efficacy and safety aspects of pharmacotherapy in elderly.

Key words: elderly, physiological changes, drugs, pharmacokinetics, pharmacodynamics

1 Uvod

Bioloških kazalnikov, s katerimi bi lahko merili staranje ne poznamo, zato je opredelitev skupine starostnikov težavno. Najpogosteje uvrščamo v to skupino ljudi, ki so stari 65 ali več let (1). Staranje lahko definiramo kot večplasten fenomen, katerega značilnost je časovno odvisen upad fizioloških funkcij (2). Ta upad je progresiven, naključen, s spremljajočo zmanjšano zmožnostjo reprodukcije ter povečano umrljivostjo. Oslabljena funkcija številnih sistemov in organov povečuje občutljivost starostnikov na stres, povzročen tako z eksogenimi kot endogenimi dejavniki. Prevalenca obolenj in umrljivosti se z leti eksponentno povečujeta. Zato je starost eden izmed glavnih dejavnikov tveganja za razvoj večine obolenj v razvitem svetu. Starostniki porabijo dva- do petkrat več zdravil kot ostali ljudje (2).

Omenjene lastnosti starostnikov narekujejo previdnost pri predpisovanju in uporabi zdravil pri tej starostni skupini. V prispevku bodo predstavljeni osnovni mehanizmi staranja in vpliv fizioloških posledic staranja na farmakokinetične in farmakodinamične spremembe zdravil.

2 Proces staranja

Mehanizmi, ki so vpleteni v proces staranja na nivoju celic in najverjetneje prispevajo k starostnim spremembam, so oksidativen stres, disfunkcija mitohondrijev, krajšanje telomer in ostali genetski mehanizmi, ki vodijo do nepopravljivih napak DNA. Le-ti najverjetneje prispevajo k s starostjo povezanim spremembam v adaptacijskem odzivu, vključno s farmakološkimi (2).

2.1 Oksidativen stres

Danes obstajajo številni dokazi, ki podpirajo povezavo med procesom staranja in oksidativnimi poškodbami, povzročenimi z reaktivnimi kisikovimi spojinami (RKS). Glavni vzrok za povezavo staranja in RKS je ta, da lahko s pomočjo RKS razložimo opažanje, da imajo živali z visoko stopnjo metabolizma krajšo življenjsko dobo. S staranjem prihaja do kopičenja oksidativnih poškodb bioloških makromolekul, kar naj bi predstavljajo osnovo za celično staranje in vodilo celice v smrt (2-5).

2.2 Mitohondriji in staranje

Mitohondriji so tako vir kot tudi tarča oksidativnega stresa, kar je osnova za mitohondrijsko teorijo staranja. RKS, ki nastajajo v mitohondrijih, naj bi povzročile kopičenje mutacij mitohondrijske deoksiribonukleinske kisline (DNK). Napačno kodiranje polipeptidov naj bi se izražalo v obliki nenormalne aktivnosti procesov prenosa elektronov v dihalni verigi in oksidativne fosforilacije. Napake v dihalni verigi naj bi ponovno vodile do povečanega nastanka RKS in s tem sklenile začaran krog s procesom celičnega staranja. V prid tej teoriji so dokazi, da se s staranjem zniža aktivnost mitohondrijske dihalne verige v številnih mišičnih tkivih in jetrih. Prav tako se v teh tkivih s staranjem zmanjša integriteta mitohondrijske DNK, kar se kaže s kopičenjem delecij (izguba) in duplikacij (podvojevanje) dela kromosoma ali dela gena ter točkastih mutacij (2, 5).

2.3 Telomere in celično staranje

Somatske celice preidejo po določenem številu delitev v stanje, ko je celična propagacija neodzivna na mitotične dejavnike. Število celičnih delitev naj bi po tej teoriji staranja določalo maksimalno življenjsko dobo organizma. Ena izmed razlag končnega števila celičnih delitev izhaja iz telomer. To so nukleoproteinske strukture na koncih DNK s ponavljajočo sekvenco. Pri vsaki delitvi somatskih celic se del telomer izgubi. Izguba preprečuje nadaljnje celične delitve. V prid tej teoriji staranja sodi dokaz, da je maksimalno število celičnih delitev človeških

fibroblastov *in vitro* odvisno od starosti donorja celic. Maksimalno število delitev fibroblastov pa korelira z maksimalno življenjsko dobo različnih vrst (2, 4, 5).

2.4 Apoptoza

Staranje je povezano z motnjami regulacije apoptoze (programirana celična smrt). Pri staranju naj bi prišlo do povečanja apoptoze. Apoptozo možganskih celic so dokazali pri s starostjo povezanih neurodegenerativnih obolenjih ter pri procesu staranja (2).

2.5 Kalorijska restrikcija

Kalorijska restrikcija pomeni dieto, pri kateri so kalorije v obroku za 30 do 40 % nižje v primerjavi z običajnim obrokom. Kalorijska restrikcija poveča življenjsko dobo pri kvasovkah, vinskih mušicah, črvih, glodalcih in verjetno tudi pri primatih. Kljub temu da so številne študije potrdile učinkovitost kalorijske restrikcije, pa mehanizma, preko katerega pride do podaljšanja življenjske dobe, ne poznamo. Ker kalorijska restrikcija upočasni metabolizem in s tem tudi nastajanje RKS, bi lahko bila oksidativni stres in staranje mitohondrijev eden izmed mehanizmov tega procesa (2, 4, 5).

3 Fiziološke spremembe staranja in njihov vpliv na farmakokinetiko zdravil

Proces staranja lahko vpliva na absorpcijo, porazdelitev, metabolizem in izločanje učinkovin. Do nedavnega je veljalo prepričanje, da se farmakokinetični procesi s starostjo zelo spremenijo, novejša raziskave pa kažejo, da so te spremembe bolj blage. Glavni razlog za to je, da so bile opažene farmakokinetične spremembe bolj posledica spremljajočih se obolenj kot pa procesa staranja, saj so mnoge študije vključevale obolele ne pa zdravih starostnikov (2, 6). Poleg metabolizma je izločanje preko ledvic verjetno najbolj podvrženo

Preglednica 1: S starostjo povezane fiziološke spremembe in njihov vpliv na farmakokinetiko (1).

Table 1: Age-related physiological changes and their pharmacokinetic consequence (1).

Proces	Fiziološke spremembe pri starostnikih	Vpliv na farmakokinetiko
Absorpcija	Povečan želodčni pH	Zmanjšana hitrost absorpcije, redkeje tudi obseg absosp.
	Upočasnjeno praznjenje želodca	
	Zmanjšan pretok krvi skozi črevo	
	Zmanjšana absorpcijska površina	
Porazdelitev	Zmanjšana gastrointestinalna motiliteta	
	Povečanje telesnih maščob	Povečan V in $t_{1/2}$ lipofilnih učinkovin
	Zmanjšanje telesnih tekočin	Povečanje plazemske koncent. hidrofilnih učinkovin
	Znižanje koncentracije serumskih albuminov	Povečanje proste frakcije nekaterih kislih in močno vezanih učinkovin na plazemske proteine
Metabolizem	Zvišanje koncentracije α 1-glikoproteinov	Znižanje proste oblike bazičnih učinkovin
	Znižan jetrni pretok krvi	Zmanjšanje je lahko očistek Učinek prvega prehoda je lahko zmanjšan (večji F)
Izločanje	Zmanjšana masa jeter	Faza I metabolizma je lahko pri nekaterih učinkovinah zmanjšana
	Zmanjšan ledvični pretok krvi in hitrost glomerulne filtracije	Ledvični očistek učinkovin je lahko zmanjšan

V - volumen porazdelitve; $t_{1/2}$ - biološka razpolovna doba; F - biološka uporabnost

starostnim spremembam. V preglednici 1 so zbrane fiziološke spremembe, ki nastanejo kot posledica procesa staranja in njihov vpliv na farmakokinetiko učinkovin.

3.1 Absorpcija

Med fiziološke dejavnike, ki vplivajo na absorpcijo učinkovin iz gastrointestinalnega trakta sodijo predvsem gastrointestinalna permeabilnost, motiliteta, prekrvavljenost in prenašalci ter želodčni pH.

Velika večina raziskav kaže, da se *sekrecija želodčne kisline* s starostjo zmanjšuje. Kljub temu pa nekatere raziskave kažejo, da ima le 5 do 10 % kavkazijskih starostnikov sekundarno hipoklorijo zaradi atrofije želodčne sluznice in da večina ohrani nespremenjeno sekrecijo želodčne kisline (2). Novejše raziskave kažejo, da proces staranja ne vpliva na sekrecijo želodčne kisline pri starostnikih, negativnih na okužbo s *Helicobacter pylori* ali v odsotnosti atrofije želodčne sluznice (7, 8). Med drugim je zmanjšana sekrecija želodčne kisline lahko pri starostnikih povzročena tudi zaradi široke uporabe inhibitorjev protonске črpalke ter H₂ antagonistov. Zmanjšana kislost želodčne vsebine lahko prizadene predvsem absorpcijo učinkovin, kot so ketokonazol, estri ampicilina in železovi kompleksi, ki potrebujejo za absorpcijo kislo okolje (2). Gastrointestinalna motiliteta se s starostjo zmanjšuje. Proces staranja vpliva na upočasnjeno praznjenje želodca, upočasnjeno peristaltiko in upočasnjen prehod preko debelega črevesa, ki nastane predvsem zaradi zmanjšanega oživčenja. Poleg tega se s staranjem zmanjšuje pretok krvi skozi črevo in celokupna površina tankega črevesa (8). *Transport učinkovin* skozi steno gastrointestinalnega trakta je za večino učinkovin, ki prehajajo s pasivno difuzijo, nespremenjen. Tudi za aktiven transport s prenašalci predpostavljajo, da je neodvisen od starosti ljudi. Ne glede na to pa dosedaj še ni objavljenih rezultatov študij, ki bi proučevale ekspresijo in funkcijo prenašalcev v gastrointestinalnem traktu starostnikov (1). Pri transportu učinkovin v sistemsko cirkulacijo so le-te izpostavljene *predsistemskemu metabolizmu* v steni črevesa in v jetrih. Posledice procesa staranja na metabolizem v črevesni steni še niso dovolj dobro razjasnjene. Vpliv starosti na metabolizem v jetrih pa bo bolj podrobno predstavljen v ločenem poglavju. Zaključimo torej lahko, da staranje vpliva na številne procese absorpcije učinkovin in potencialno lahko pripomore k zmanjšani ali povečani absorpciji. Potencialne spremembe absorpcije so opazne predvsem na hitrosti absorpcije, medtem ko je obseg absorpcije redko spremenjen. Kljub temu pa obstajajo le redki primeri, kjer se te spremembe tudi klinično odražajo.

3.2 Porazdelitev

Na porazdelitev učinkovin v telesu bodo imele največji vpliv spremembe telesnih tekočin, mišičevja, maščevja in plazemskih proteinov.

S staranjem se poveča količina *telesnih maščob* za približno 20 do 40 %, medtem ko se zniža količina *telesnih tekočin* za 10 do 15 % (8). Prav tako se s staranjem zmanjša količina nemaščobnega tkiva. Posledično se s staranjem volumen porazdelitve lipidotopnih učinkovin poveča, kar velja za amiodaron, diazepam, tiopental, lignokain in verapamil. Glavna posledica povečanja volumna porazdelitve je podaljšana biološka razpolovna doba. Volumen porazdelitve vodotopnih učinkovin, kot so gentamicin, digoksin, etanol, teofilin, cimetidin, litij, famotidin in acetilsalicilna kislina, se s staranjem zmanjša

(1, 6, 9). Vendar pa se vpliv zmanjšane volumna porazdelitve vodotopnih učinkovin največkrat izniči z zmanjšanim očiščkom, zato to zelo malo vpliva na spremembo biološke razpolovne dobe. Za veliko večino učinkovin lahko zaključimo, da se s starostjo povezane spremembe telesnih tekočin in maščevja ne izražajo na kliničnem nivoju (8).

Proces staranja navadno nima kliničnega učinka na spremembe, povezane z vezavo učinkovin na *plazemske proteine* (1, 2, 6, 8). Kisle učinkovine, kot so diazepam, fenitoin, varfarin in salicilna kislina, so pretežno vezane na albumine. Bazične učinkovine, kot sta lignokain in propranolol, pa so vezane na $\alpha 1$ kisle glikoproteine. S staranjem se koncentracija albuminov zmanjša za 10 % oz. se ne spreminja, medtem ko je pri koncentraciji $\alpha 1$ kislih glikoproteinov opazna težnja večanja (2). Raziskave, ki so proučevale vpliv staranja na proces vezave učinkovin, so precej nekonsistentne in ne dajejo jasnih zaključkov. Novejše analize kažejo, da spremembe v vezavi na plazemske proteine ne vplivajo na koncentracijo proste učinkovine po peroralni aplikaciji. Omenjene spremembe so verjetne le za učinkovine z veliko ekstrakcijo v jetrih, močno vezavo na plazemske proteine in intravensko aplikacijo. Za terapijo starostnikov so med temi najpomembnejše doksorubicin, fentanil, haloperidol, lidokain, midazolam, propofol, propranolol in verapamil (2, 10).

Na porazdelitev učinkovin lahko pomembno vplivajo tudi *prenašalni proteini*. Za P-glikoprotein je značilno, da predstavlja obrambo organizma pred ksenobiotiki. Nahaja se v hepatocitih, intestinalni mukozji ter v krvno možganski pregradi in iz tkiv odstranjuje predvsem lipofilne učinkovine. Učinkovine, ki so njegovi substrati imajo zato lahko zmanjšan volumen porazdelitve. Študija, v kateri so na celičnem modelu *ex vivo* raziskovali funkcijo P-glikoproteina, je pokazala, da se le-ta ne razlikuje med mladimi zdravimi ljudi, zdravimi starostniki in starostniki, ki so oboleli. Le pri primerjavi TT genotipa so dokazali razlike v funkciji P-glikoproteina med mladimi zdravimi ljudmi in obolelimi starostniki, kar kaže, da imata starost in obolenja le manjši vpliv na funkcijo P-glikoproteinov (11). Raziskav aktivnosti prenašalcev pri starostnikih je žal premalo, zato jasnih zaključkov o vplivu staranja na njihovo aktivnost ne moremo podati.

3.3 Metabolizem

Metabolizem učinkovin poteka pretežno v jetrih. Ta proces je odvisen predvsem od jetrne perfuzije, intrinzičnega očiščka oz. kapacitete/aktivnosti jetrnih encimov in sposobnosti vezave na proteine. Učinkovine so v procesu metabolizma izpostavljene fazi I, pretvorbi v bolj polarne metabolite, in fazi II, za katero so značilne reakcije konjugacije. Visok jetrni intrinzični očištek je značilen predvsem za učinkovine, ki se hitro metabolizirajo. Metabolizem teh spojin je omejen z jetrnim pretokom krvi. Učinkovine z majhnim intrinzičnim očiščkom pa se počasi metabolizirajo. Njihov jetrni očištek je odvisen predvsem od encimske aktivnosti jeter, torej gre za kapacitivno omejen metabolizem (2).

S staranjem se zmanjša *krvni pretok skozi jetra* za 20 do 50%, prav tako pa tudi velikost jeter za 20 do 30% (1, 2, 8, 9). Zmanjšani so tudi pretok žolča, sinteza proteinov, lipidov in glukoze (9).

Na osnovi različnih raziskav lahko trdimo, da se vsebnost mikrosomov in *aktivnost jetrnih encimov* najverjetneje delno ali sploh ne spreminja

s starostjo. Kljub temu pa lahko opazimo, da se jetrni očistek učinkovin pri nekaterih starostnikih zmanjša tudi do 30%. Očistek učinkovin s citokromi P450 (CYP), ki so odgovorni za metabolizem I. faze, je lahko pri starostniki delno oslavljen. To je najverjetneje posledica zmanjšane krvnega jetrnega pretoka in zmanjšanja velikosti jeter. Reakcije II. faze metabolizma pa procesa staranja ne prizadenejo (8). Na osnovi teh ugotovitev lahko zaključimo, da bo pri starostnikih bolj okrnjen metabolizem učinkovin z visokim jetrnim očistkom, torej tistih, katerih metabolizem je omejen z jetrnim pretokom krvi (2, 9) (preglednica 2).

Vpliv staranja na različne CYP ostaja nejasen. Številne študije so zaključile, da je aktivnost CYP nespremenjena s starostjo, prav tako niso zaznali sprememb v afiniteti do njihovih substratov. Zmanjšan jetrni očistek učinkovin, ki se metabolizirajo s CYP, so zato pripisali zmanjšanemu krvnemu pretoku in velikosti jeter. Družina CPY3A je s stališča metabolizma učinkovin s CYP najpomembnejša. Preko CYP3A4 se metabolizira 50 % učinkovin. Študije na človeških jetrnih mikrosomih niso dokazale vpliva staranja na njihovo aktivnost (8, 12). V študiji, pri kateri so proučevali očistek amlodipina (CYP3A4), so dokazali zmanjšan navidezni očistek z večanjem starosti bolnikov, vendar le pri specifičnih populacijah starostnikov (13). Med pomembnejšimi substrati za proučevanje aktivnosti CYP3A4 je tudi midazolam. Vpliv starosti na farmakokinetiko in farmakodinamiko midazolama sta zelo podrobno proučevali dve študiji (14, 15). Obe sta dokazali, da je očistek midazolama enak pri mladih odraslih in starostnikih. Poleg CYP3A4 je za metabolizem učinkovin pomemben tudi CYP2D6. Predvsem novejša raziskava kažejo, da lahko proces staranja vpliva na zmanjšan metabolizem substratov CYP2D6 (16). Aktivnost jetrnih CYP se lahko bistveno poveča še pod vplivom indukcije. Vpliv procesa staranja na indukcijo citokromov so raziskovali predvsem z induktorjem rifampicin-om. Učinek rifampicin-a na metabolizem verapamila in propafenona, ki se metabolizirata s CYP3A, CYP1A, CYP2C ali CYP2D, so raziskovali pri starostnikih in mladih odraslih ljudeh. Tako raziskava ki je proučevala metabolizem verapamila kot tudi raziskava na propafenonu, sta pokazali, da je njun metabolizem po indukciji z rifampicinom enak pri starostnikih in mladih odraslih ljudeh (17, 18).

3.4 Izločanje

Izločanje učinkovin preko ledvic je odvisno predvsem od pretoka krvi skozi ledvice, glomerulne filtracije ter tubulne sekrecije in reabsorpcije.

Po 40. letu starosti prihaja do progresivne glomeruloskleroze, kar vodi do upada števila funkcionalnih glomerulov (9). Staranje vpliva na zmanjšanje mase ledvic za približno 25 do 30 %. *Ledvični krvni pretok*

se po 40. letu starosti zmanjša za 1% letno. Prav tako se tudi *glomerulna filtracija* (GFR) zmanjša za 0,75 do 1,05 ml/min letno. Vzporedno z upadom funkcije glomerulov se zmanjšuje tudi funkcija tubulov (19). Funkcija ledvic naj bi bila zmanjšana le pri dveh tretjinah ljudi, pri ostalih pa starost ne vpliva na spremembo funkcije ledvic. Raziskave, ki so iz skupine starostnikov izključile tiste s hipertenzijo in kardiovaskularnimi obolenji, so ugotovile, da ima proces staranja le manjši vpliv na izločanje preko ledvic in da je ta bolj posledica obolenj (1, 2, 8).

Vpliv procesa staranja na ledvično izločanje se bo na kliničnem nivoju izrazil predvsem v odvisnosti od obsega ledvičnega izločanja učinkovine v primerjavi s celotnim izločanjem učinkovin ter z njeno terapevtsko širino. Z učinkovinami, ki se izločajo iz telesa le preko ledvic ter imajo tudi ozko terapevtsko širino, je bilo na starostnikih narejenih največ raziskav za *litij*, *digoksin* in *aminoglikozide*. Raziskave farmakokinetike litija so pokazale, da je volumen porazdelitve v spodnjem delu intervala »običajnih« vrednosti ostale populacije. Prav tako je očistek starostnikov v primerjavi z mlajšimi odraslimi ljudmi v spodnjem delu intervala. Na plazemske vrednosti litija pri starostnikih zato bolj kot proces staranja vplivata prisotnost sočasnih obolenj in pa sočasno zdravljenje z drugimi zdravili. Pri terapiji starostnikov z litijem se navadno svetuje znatno znižanje odmerka (30-50 %) in spremljanje plazemskih koncentracij (1, 2, 8, 20). Ker se gentamicin izloča preko GFR več kot v 90 %, bi morale s starostjo povezane spremembe ledvične funkcije in telesnih tekočin vplivati na njegovo odmerjanje pri starostnikih. Raziskave so pokazale, da je ledvični očistek le rahlo znižan, medtem ko je volumen porazdelitve nespremenjen. Avtorji teh raziskav so zaključili, da farmakokinetika gentamicina ni odvisna od starosti in da je ledvična toksičnost pri enkratnem dnevnomu odmerjanju pri starostnikih redka. Vseeno pa se svetuje spremljanje plazemskih koncentracij gentamicina pri starostnikih, saj lahko na spremembe v farmakokinetiki le tega vplivata tudi prisotnost sočasnih obolenj in polifarmacija (2, 21, 22). Podobno kot v zgornjih dveh primerih so tudi raziskave terapije starostnikov z digoksinom pokazale, da je pojav toksičnosti pri starejših pogostejši in da je to povezano s staranjem in prisotnost sočasnih obolenj ter sočasne terapije z drugimi zdravili (23).

Odmerjanje učinkovin, ki se pretežno izločajo preko ledvic, je osnovano predvsem na ocenjevanju GFR. Najpogosteje uporabljeni empirični metodi za ocenjevanje GFR, ki temeljita na merjenju serumske koncentracije kreatinina, sta metoda Cockcroft-Gault in metoda Modification of Diet in Renal Disease (MDRD). Proces staranja vpliva na zmanjšanje mišične mase in s tem tudi na zmanjšanje nastajanja kreatinina. Hkrati pa staranje vpliva tudi na zmanjšanje GFR.

Preglednica 2: Vpliv staranja na jetrni metabolizem učinkovin, katerih metabolizem je omejen z jetrnim pretokom krvi ali jetrno kapaciteto (9).

Table 2. Effect of age on »blood flow-limited« or »capacity-limited« hepatic drug metabolism (9).

	Metabolizem starostnikov	
	Zmanjšan	Nespremenjen
Omejen z jetrnim pretokom krvi	amitriptilin, imipramin, lidokain, morfin, petidin, propranolol, verapamil	
Kapacitivno omejen	fenazon, teofilin	diazepam, digitoksin, fenitoin, salicilna kislina, valprojska kislina, varfarin

Posledično ostajajo koncentracije kreatinina nespremenjene, kar je vzrok za napačno ocenitev GFR. Ker Cockcroft-Gautova metoda zelo podceni GFR, je metoda MDRD vseeno bolj sprejemljiva za ocenjevanje GFR pri starostnikih. Mnogi pa za določanje GFR zagovarjajo uporabo kazalnika cistatin C, ker je manj izpostavljen vplivu zunanjih dejavnikov (1, 8, 24).

4 Fiziološke spremembe staranja in njihov vpliv na farmakodinamiko zdravil

Proces staranja povzroča poleg farmakokinetičnih tudi farmakodinamične spremembe, ki se kažejo s spremenjeno občutljivostjo na delovanje posameznega zdravila. Za farmakološki učinek so poleg koncentracije na mestu delovanja pomembni še število receptorjev v tarčnem organu, sposobnost celic, da se odzovejo na aktivacijo receptorja - torej prevajanje signala - in homeostatski mehanizmi, ki preko povratnih zank ohranjajo stanje v ravnotežju. S starostjo povezane farmakodinamične spremembe lahko nastanejo na vseh treh nivojih. Farmakodinamična sprememba ima lahko za posledico spremenjeno jakost ali učinkovitost delovanja učinkovine. V nadaljevanju so predstavljene farmakodinamične spremembe v centralnem živčnem, kardiovaskularnem in respiratornem sistemu ter v ostalih sistemih, ki so pomembni s stališča farmakoterapije starostnikov. V preglednici 3 so predstavljeni primeri učinkovin in njihova sprememba v farmakodinamičnem delovanju pri starostnikih.

Preglednica 3: Farmakodinamično delovanje nekaterih učinkovin pri starostnikih (8).

Table 3: Selected pharmacodynamic effects in the elderly (8).

Učinkovina	Farmakodinamično delovanje	S starostjo povezane spremembe
albuterol	bronhodilatacija	↓
benzodiazepini	učinek na CŽS, sedacija, motnje ravnotežja	↑
klonidin	α1-adrenergični učinek	↔
diltiazem	znižanje krvnega tlaka	↑
	podaljšanje PR intervala (akutno)	↓
difenhidramin	motnje ravnotežja	↔
enalapril	inhibicija ACE	↔
furosemid	diureza	↓
heparin	antitrombotični učinek	↔
izoproterenol	kronotropni učinek	↓
morfin	analgetični učinek	↑
	respiratorna depresija	↔
fenilefrin	α1-adrenergični učinek	↔
propranolol	negativni kronotropni učinek	↓
skopolamin	kognitivni učinki	↓
verapamil	akutni antihipertenzivni učinek	↑
varfarin	antitrombotični učinek	↑

CŽS - centralno živčni sistem; PR - čas prevajanja v atrioventrikularnem vozlu; ACE - angiotenzin konvertaza;
 ↑, ↓, ↔ - zvišano, znižano, nespremenjeno delovanje

4.1 Centralni živčni sistem

Med 20. in 80. letom starosti se teža možganov zmanjša za 20 %, prav tako se zmanjša število nevronov v različnih področjih možganov. Značilno je zmanjšanje sive možganovine in števila sinaps, medtem ko bela možganovina ostane nespremenjena. Za *dopaminergični sistem* je pri starostnikih značilno zmanjšanje dopamina, upad nevronov in števila dopaminskih D1 ter D2 receptorjev, kar vodi do povečane dovzetnosti za pojav ekstrapiramidnih simptomov, predvsem pri uporabi klasičnih antipsihotikov. S starostjo povezane spremembe *GABA sistema* (γ aminomaslena kislina) se ne kažejo le na številu receptorjev, temveč tudi na zgradbi posameznih podenot. Te naj bi bile odgovorne za povečano občutljivost starostnikov na delovanje benzodiazepinov. Poleg sedacije naj bi bila povečana še zmedenost, ataksija in psihomotorna oslabitev ter motnja kratkoročnega spomina in kognitivnih funkcij. Kronična in zelo razširjena uporaba benzodiazepinov pri starostnikih je zato eden izmed glavnih vzrokov za pogoste padce in zlome, opažene pri tej populaciji. Tudi pri *holinergičnem sistemu* lahko opazimo upad števila nevronov in receptorjev, kar naj bi se odražalo predvsem na motnjah kognitivnih funkcij. Antiholinergično delovanje tricikličnih antidepresivov naj bi bilo zato pri starostnikih povečano. Ker selektivni inhibitorji prevzema serotonina nimajo pomembnih holinergičnih učinkov, bi morali biti zdravilo izbora za zdravljenje depresije pri starostnikih. Za starostnike je značilno tudi povečano delovanje anestetikov in morfinskih analgetikov, kar lahko ob nespremenjenem odmerjanju vodi do prekomerne sedacije, respiratorne depresije in zmanjšanja obrambnih refleksov (8, 9, 25).

4.2 Kardiovaskularni sistem

Pri starostnikih lahko opazimo spremembe v kardiovaskularnem sistemu, ki vključujejo zmanjšano elastičnost in komplianco aorte ter večjih arterij. Staranje je povezano tudi z zmanjšano intrinzično frekvenco srca in zmanjšano prevodnostjo atrioventrikularnega vozla (6). Za *β adrenergičen sistem* velja, da se s staranjem zmanjšuje število receptorjev, oslabijo pa tudi mehanizmi, odgovorni za nastajanje in prevajanje signala. Posledično se lahko spremeni delovanje tako adrenergičnih agonistov kot antagonistov. Učinek β blokatorjev je zmanjšan, vendar je to lahko tudi posledica znižanih koncentracij renina pri starostnikih. Delovanje izoproterenola je zmanjšano pri starostnikih, kar se kaže s potrebami po večjih odmerkih za enak učinek kot pri mlajši populaciji. V nasprotju z β adrenergičnim sistemom pa sprememb v odzivnosti α adrenergičnega sistema pri starostnikih ni (8, 9). Najbolj tipičen primer sprememb v delovanju homeostatskih mehanizmov pri starostnikih je povečana občutljivost na posturalno hipotenzijo. Ta je posledica predvsem s starostjo povezane oslabitve baroreceptorskega refleksa in kardiovaskularnimi spremembami pri starostnikih. Učinkovine, ki znižajo krvni tlak, lahko še povečajo dovzetnost starostnikov za razvoj posturalne hipotenzije in z njo povezanih omedlevic in zlomov (9, 25). Večji in podaljšani čas prevajanja srčne mišice starostnikov se najbolj opazi pri uporabi diltiazema, medtem ko je učinek verapamila na prevodnost manjši. Ima pa verapamil pri starostnikih večje učinke na krvni tlak in frekvenco srca (6, 26). Delovanje tricikličnih antidepresivov in klasičnih antipsihotikov ima lahko pri starostnikih pogostejše neželene učinke na srce, kar se kaže s podaljšanim časom prevajanja in posledično možnimi ventrikularnimi tahikardijami. Njihova ustrežna zamenjava so lahko selektivni inhibitorji prevzema serotonina in novejši antipsihotiki (9, 27, 28).

4.3 Respiratorni sistem

Opisan upad β adrenergičnega sistema velja tako za kardiovaskularni kot tudi za respiratorni sistem. V raziskavi bronhodilatatornega delovanja albuterola so pri starostnikih ugotovili, da je učinek zmanjšan in zakasnel v primerjavi z mlajšimi odraslimi ljudmi. Starost pa ni imela vpliva na bronhodilatatorno delovanje albuterola in metaproterenola v raziskavi metaholinsko inducirane bronhokonstrikcije (8).

4.4 Ostali sistemi

Sistem renin-angiotenzin-aldosteron je oslavljen, saj se s starostjo zmanjša izločanje renina. Kljub temu je delovanje inhibitorjev angiotenzin konvertaze neodvisno od starosti. Starostniki imajo povečano občutljivost na antikoagulantno delovanje kumarinov in zato tudi povečano tveganje za razvoj krvavitev. Te so lahko posledica tako farmakokinetičnih sprememb kot tudi farmakodinamičnih sprememb pri starostnikih. Zaradi znižanega izločanja inzulina imajo starostniki zmanjšano glukozno toleranco. Starost je zato dejavnik tveganja za razvoj hipoglikemije pri terapiji z derivati sulfoniluree. Neželeni učinki nesteroidnih antirevmatikov (NSAID) na gastrointestinalnem traktu in ledvicah so pogostejši pri starostnikih. 3 do 4 % starostnikov, ki se zdravijo z NSAID, bo imelo neželene učinke na gastrointestinalnem traktu, medtem ko se bodo le-ti pojavili le pri 1% ostale odrasle populacije (9).

5 Sklep

Proces staranja in nastale fiziološke spremembe vplivajo na farmakokinetiko in farmakodinamiko zdravil. Čeprav so te spremembe lahko zelo velike, sta predvsem prisotnost sočasnih obolenj in sočasna terapija z večimi zdravili glavna vzroka za spremenjeno odzivnost starostnikov. Če želimo svoje znanje o starostnikih izboljšati, potem moramo povečati vključevanje zdravih in bolnih starostnikov v klinična preskušanja, saj so bili le-ti v preteklosti mnogokrat neupravičeno izključeni iz raziskav. Današnje znanje o spremembah farmakološkega odziva starostnikov ima le slabo napovedno moč, zato se pri izbiri ustreznega odmerka zdravila še vedno poslužujemo zlatega pravila »začni z nizkimi odmerki in jih počasi povečuj«.

6 Literatura

1. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev* 2009; 41 (2): 67-76.
2. McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 2004; 56 (2): 163-84.
3. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* 2000; 408 (6809): 239-47.
4. Halliwell B, Gutteridge, JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Fourth Ed ed. Oxford University Press, 2007.
5. Muller FL, Lustgarten MS, Jang Y, et al. Trends in oxidative aging theories. *Free Radic Biol Med* 2007; 43 (4): 477-503.
6. Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57 (1): 6-14.
7. Haruma K, Kamada T, Kawaguchi H, et al. Effect of age and *Helicobacter pylori* infection on gastric acid secretion. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15 (3): 277-83.
8. Shi S, Morike K, Klotz U. The clinical implications of ageing for rational drug therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64 (2): 183-99.
9. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol* 2003; 38 (8): 843-53.
10. Benet LZ, Hoener BA. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71 (3): 115-21.
11. Brenner SS, Klotz U. P-glycoprotein function in the elderly. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60 (2): 97-102.
12. Parkinson A, Mudra DR, Johnson C, et al. The effects of gender, age, ethnicity, and liver cirrhosis on cytochrome P450 enzyme activity in human liver microsomes and inducibility in cultured human hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 199 (3): 193-209.
13. Kang D, Verotta D, Schwartz JB. Population analyses of amlodipine in patients living in the community and patients living in nursing homes. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79 (1): 114-24.
14. Platten HP, Schweizer E, Dilger K, et al. Pharmacokinetics and the pharmacodynamic action of midazolam in young and elderly patients undergoing tooth extraction. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63 (5): 552-60.
15. Albrecht S, Ihmsen H, Hering W, et al. The effect of age on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65 (6): 630-9.
16. O'Connell MB, Frye RF, Matzke GR, et al. Effect of conjugated equine estrogens on oxidative metabolism in middle-aged and elderly postmenopausal women. *J Clin Pharmacol* 2006; 46 (11): 1299-307.
17. Fromm MF, Dilger K, Busse D, et al. Gut wall metabolism of verapamil in older people: effects of rifampicin-mediated enzyme induction. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45 (3): 247-55.
18. Dilger K, Hofmann U, Klotz U. Enzyme induction in the elderly: effect of rifampin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of propafenone. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67 (5): 512-20.
19. Muhlberg W, Platt D. Age-dependent changes of the kidneys: pharmacological implications. *Gerontology* 1999; 45 (5): 243-53.
20. Sproule BA, Hardy BG, Shulman KI. Differential pharmacokinetics of lithium in elderly patients. *Drugs Aging* 2000; 16 (3): 165-77.
21. Raveh D, Kopyt M, Hite Y, et al. Risk factors for nephrotoxicity in elderly patients receiving once-daily aminoglycosides. *Qjm* 2002; 95 (5): 291-7.
22. Triggs E, Charles B. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of gentamicin in the elderly. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37 (4): 331-41.
23. Hanratty CG, McGlinchey P, Johnston GD, et al. Differential pharmacokinetics of digoxin in elderly patients. *Drugs Aging* 2000; 17 (5): 353-62.
24. Laroche ML, Charnes JP, Marcheix A, et al. Estimation of glomerular filtration rate in the elderly: Cockcroft-Gault formula versus modification of diet in renal disease formula. *Pharmacotherapy* 2006; 26 (7): 1041-6.
25. Stratton MA. Pharmacodynamic considerations in the elderly. *Exp Lung Res* 2005; 31 Suppl 1: 84-6.
26. Schwartz JB. Calcium antagonists in the elderly. A risk-benefit analysis. *Drugs Aging* 1996; 9 (1): 24-36.
27. De Ponti F, Poluzzi E, Cavalli A, et al. Safety of non-antiarrhythmic drugs that prolong the QT interval or induce torsade de pointes: an overview. *Drug Saf* 2002; 25 (4): 263-86.
28. Turnheim K. Drug dosage in the elderly. Is it rational? *Drugs Aging* 1998; 13 (5): 357-79.

Opozorilni simptomi in znaki nekaterih resnih obolenj

Warning signs and symptoms of potentially serious medical conditions

Marko Drešček, Zalika Klemenc-Ketiš

Povzetek: Bolniki se zaradi zdravstvenih težav pogosto oglasijo pri farmacevtu v lekarni in pričakujejo njegov nasvet glede samozdravljenja. Pri blagih poslabšanih zdravstvenega stanja je samozdravljenje priporočljivo in je dejansko prva oblika zdravljenja. Farmacevt mora znati prepoznati simptome in znake, ki kažejo na potencialno resna stanja, saj je v tem primeru potrebna napotitev k zdravniku. V prispevku predstavlja, kdaj je pri nekaterih pogostejših stanjih priporočljivo samozdravljenje in kdaj je potrebna napotitev k zdravniku.

Ključne besede: samozdravljenje, družinska medicina, farmacevt, opozorilni znaki

Abstract: Patients often visit pharmacists due to their health problems. When health problems are minor, selfmedication is recommended. Pharmacists have to recognize symptoms and signs preceding potentially serious medical conditions, where referral to a physician is needed. This article presents some of the most common medical conditions and determines when selfmedication is indicated and when referral is needed.

Key Words: selfmedication, family medicine, pharmacist, medical warning signs.

1 Uvod

Veliko ljudi se v primeru težav z zdravjem najprej oglasi pri farmacevtu, zato mora le-ta znati ločiti med nenevarnimi in potencialno nevarnimi stanji. Pri prvih lahko svetuje najprimernejšo obliko samozdravljenja, pri drugih pa mora bolniku svetovati obisk pri zdravniku družinske medicine (v nadaljevanju zdravnik).

Samozdravljenje ima več prednosti. Pri blagih oblikah bolezni nenevarnih stanjih je samozdravljenje ukrep prvega izbora. Pri bolniku spodbuja skrb za lastno zdravje, izboljšuje razumevanje bolezni, posledično se bolnik aktivno vključuje v proces zdravljenja.

Samozdravljenje pa ima lahko tudi nekatere slabosti. Bolnik morda ne zazna resnosti bolezni, se neprimerno zdravi (nepravilna zdravila, napačne doze zdravil, interakcije med zdravili, počitek, ko je priporočeno gibanje...), ali pa se zdravi pretirano glede na resnost bolezni.

Prispevek je v osnovi namenjen farmacevtom v javnih lekarnah, predvsem s stališča svetovanja ob samozdravljenju obravnavanih obolenj/težav ter prepoznavanja stanj, ko je potrebno bolnika napotiti k zdravniku družinske medicine. Predstavljena so nekatera pogosta stanja, s katerimi se farmacevti srečujejo pri svojem delu, in zanje lahko priporočajo samozdravljenje. Avtorja sva jih pregledala in določila tista, ki lahko imajo potencialno nevarne zaplete. V nadaljevanju so opisana naslednja stanja: alergije, bolečina v križu, zgaga, driska, glavobol, kašelj in krvavitev iz zadnjaka.

2 Alergije

Področje alergij je zelo široko in obsega mnogo različnih kliničnih slik. Po definiciji je alergija nenormalna, burna reakcija obrambnega sistema telesa na stik z alergenom, ki pri zdravi osebi ne povzroči nobene reakcije (1). Predhodno je potreben stik s tem alergenom, da ga telo 'spozna' kot tujega in nevarnega, ter proti njemu proizvede protitelesa iz skupine IgE. V ambulanti družinske medicine se pogosto srečujemo z alergijami na ugriz ali pik insekta, z alergijskim rinitisom in s koprivnico; zdravniki, ki skrbijo še za otroško populacijo, pa pogosto tudi z alergijo na hrano (2).

2.1 Prepoznavni simptomi in znaki

Alergije se lahko kažejo z več znaki: srbečica, koprivnica, prebavne težave, otekanje sluznic in mehkih tkiv, znižan krvni tlak in oteženo dihanje. Tako kot se alergijske reakcije lahko kažejo na različne načine, tudi vse ne predstavljajo nevarnosti za zdravje. Razdelimo jih na naslednje stopnje (3):

1. stopnja – urtikarija, nemir, srbečica, kihanje;
2. stopnja – angioedem, tesnoba, vrtoglavica, hripavost, bruhanje;
3. stopnja – dušenje, rdečica, tahikardija, stiskanje v grlu;
4. stopnja – anafilaktični šok: hipotenzija, krči, šok, nezavest, grozeč zastoj krvnega obtoka.

Stopnje 2-4 so stanja, pri katerih je potrebno hitro ukrepanje. Sem vedno sodi tudi nudenje prve pomoči, pri čemer lahko farmacevt odigra ključno vlogo. Z ustreznimi prvo pomočjo namreč lahko preprečimo najhujšo obliko alergije – anafilaktično reakcijo. To je sistemska preobčutljivostna reakcija, ki se najbolj kaže z motnjami žilnega, dihalnega in prebavnega sistema. Najpogostejši vzrok zanjo so antigeni zdravil in strupi insektov, v večini primerov pa se razvijejo roku do ene ure po vnosu antigena (3).

2.2 Kdaj napotiti k zdravniku?

Na resno stanje posumimo, kadar zgoraj navedeni opozorilni znaki nastopijo hitro in se tudi hitro slabšajo; prvi opozorilni znaki so rdečina, pekoča koža, pospešen srčni utrip, stiskanje v žrelu in prsih, kašljanje, možni sta tudi slabost in bruhanje. Če pa se pojavi otekline kože ali sluznic, koprivnica, hripavost, težko dihanje, znojenje, bledica ipd., pa je stanje že opredeljeno kot nujno (4). V teh primerih je potreben klic na številko 112 za ukrepanje ekipe nujne medicinske pomoči, prvo pomoč pa naj nudi farmacevt na kraju samem, če je mogoče: bolnik naj zaužije dve tableti antihistaminika in tekočino (1 liter hladne tekočine za odraslega) ter leži v vodoravni legi s privzdignjenimi nogami. Če ima bolnik pri sebi set za samopomoč (antihistaminik, glukokortikoid, adrenalin), ga je potrebno uporabiti. Farmacevt naj bolnika tudi pozorno spremlja do prihoda zdravniške ekipe in mu v primeru, da je to potrebno (izguba zavesti, prenehanje dihanja, prenehanje bitja srca), nudi temeljne postopke oživljanja.

2.3 Možnosti za samozdravljenje

Najpomembnejše je izogibanje alergenov (5). V primeru, ko do reakcije že pride, pa lahko samozdravljenje svetujemo, kadar gre za prvo stopnjo alergične reakcije. Ne smemo pa pozabiti na dejstvo, da **če je bolnik doživel alergijsko reakcijo prvič, ali je imel obsežnejšo reakcijo, mu je potrebno v vsakem primeru svetovati obisk zdravnika** zaradi nadaljnje diagnostike vzroka pojava alergije (1).

Alergijski rinitis je naslednja pogosta oblika alergije, ki se kaže s simptomi kot so kihanje, zamašen nos, voden izcedek iz nosu, srbenje nosu in oči, vnete oči, pokašljevanje (6, 7). To je kronična oblika alergije, ki je moteča, ni pa nevarna. Za razliko od ostalih stanj, ki povzročajo podobne simptome, ob alergijskem rinitisu ni povišane telesne temperature, simptomi pa se umirijo, ko je odstranjen vzrok alergije, tj. alergen. Kot samozdravljenje svetujemo izogibanje alergenom (kolikor je mogoče), sistemske antihistaminike, lokalne antihistaminike za oči in nos ter dekongestive (6 - 8).

3 Driska

3.1 Prepoznavni simptomi in znaki

Driske ločimo na kratkotrajne (akutne) in dolgotrajne (kronične). O akutni driski govorimo, kadar pogostejše odvajanje (vsaj trikrat dnevno) večjih količin mehkejšega ali tekočega blata traja do 14 dni (9). Najpogostejši vzroki za pojav akutne driske pri odraslih so zastrupitve s hrano in okužbe z različnimi mikroorganizmi (virusi, bakterijami ali zajedavci). Znaki, ki kažejo, da je driska nastala zaradi okužbe, so nenaden začetek driske, povišana telesna temperatura, bruhanje, bolečine v udih, občutek slabosti, glasni črevesni zvoki. Drisko poleg

okužb lahko povzročajo tudi druge bolezni ali določena zdravila, včasih pa se pojavi tudi kot posledica psihičnega pritiska ali strahu (9, 10).

O dolgotrajni driski govorimo takrat, ko pogosto iztrebljanje (več kot trikrat dnevno) pri bolniku traja več kot mesec dni (11). Vzroki in mehanizmi nastanka dolgotrajne driske so zelo različni. Ker se na ta način lahko kaže tudi resna bolezen, ki zahteva takojšnje ukrepanje, zdravniki družinske medicine pri bolniku s kronično drisko vedno izvedemo ustrežno diagnostiko. Dolgotrajna driska lahko nastane zaradi uživanja določenih zdravil, lahko je posledica vnetnih bolezni črevesa, rakavih bolezni prebavil, okužb z različnimi mikroorganizmi, preobčutljivosti na določena živila in še mnogih drugih vzrokov. Kljub izvedeni diagnostiki pa organskega vzroka motenj v odvajanju blata ne najdemo zmeraj (11).

Pri akutni driski pri odraslih bolnikih želimo izključiti predvsem tista stanja, ki zahtevajo **nujno kirurško intervencijo** (akutno vnetje slepiča, akutna zapora črevesa, akutno vnetje žolčnika). Nadalje želimo preprečiti izsušenost, ki se še posebej hitro razvije pri otrocih. Že laikom zaznavni znaki izsušenosti so suh jezik, vdrte očne jamice, nizek krvni tlak in hitro bitje srca. V primeru klinične prizadetosti bolnika so potrebne tudi laboratorijske kontrole serumskih elektrolitov in njihovo intenzivno nadomeščanje, ter preiskave vnetnih parametrov, ki pokažejo, ali je drisko povzročil mikrob, za katerega imamo morda na voljo učinkovita zdravila (10).

3.2 Kdaj napotiti k zdravniku?

Bolnika, ki se pri farmacevtu oglasi zaradi driske, moramo povprašati, koliko časa le-ta traja, kolikokrat na dan odvaja blato, kakšne barve in konsistence je blato. Potrebno je povprašati tudi o morebitnih kroničnih boleznih. Farmacevt naj posumi na resno bolezen takrat, kadar **driska pri bolniku traja več kot 14 dni**. Pri kratkotrajnih driskah pa naj bolnika napoti k zdravniku ob pojavu driske po uživanju antibiotikov, v primeru bolnikovega slabšega splošnega stanja, pri znakih izsušenosti, v primeru močno bolečega trebuha in če ima bolnik znižan krvni tlak.

3.3 Možnosti za samozdravljenje

Če ocenimo, da gre za akutno drisko brez potencialno nevarnih simptomov in znakov, bolniku svetujemo samozdravljenje. Le-to je običajno nekajdnevno in obsega predvsem dietne ukrepe, tj. prilagoditev prehrane in pitje dovolj tekočine. Bolniku svetujemo, da spije vsaj 2 litra tekočine (navadna voda, nesladkan čaj) na dan. Lahko svetujemo tudi pitje rehidracijske raztopine. V prvih šestih urah naj bolnik spije od 50 do 100 ml rehidracijske tekočine na kg telesne teže, nadalje pa vsak dan do konca bolezni od 100 do 200 ml tekočine na kg telesne teže. S tem ukrepom preprečimo izsušenost. Stroga dieta ni zaželeno – odsvetuje se korenca, a obroki morajo biti manjši, predvsem je to pomembno pri otrocih. Priporočljivo je uživanje prepečenca, riža, prežganih juh, pretlačenih testenin ..., odsvetujemo pa večje količine mleka in mlečnih izdelkov, sladkor, sveže sadje in zelenjavo ter začinjeno hrano in pravo kavo. V prosti prodaji lahko bolnik kupi in uporabi še probiotike ter medicinsko oglje (9, 10, 12, 13).

Bolniku je treba naročiti, da se v primeru, da ne pride do izboljšanja v 5 dneh, oz. če se stanje poslabša, oglasi pri zdravniku. Pri dolgotrajni driski samozdravljenje ni primerno in mora farmacevt bolniku takoj svetovati obisk pri zdravniku.

4 Zgaga, reflukсни ezofagitis

4.1 Prepoznavni simptomi in znaki

Zgaga je pekoč občutek za prsnico, v žlički ali v vratu. Povzročajo jo zatekanje kisline iz želodca v požiralnik (regurgitacija), vnetje želodca, motnje v gibanju (peristaltiki) požiralnika in želodca ter občutljivost požiralnika (funkcionalna zgaga). Lahko jo povzroča tudi neposredno draženje sluznice požiralnika z določeno hrano (npr. paradiznikov ali pomarančni sok) (14).

Nekateri nespecifični simptomi in znaki, ki lahko kažejo na reflukсни ezofagitis, pa so kašelj, spahovanje, napenjanje v trebuhu, hripav glas, pekoč jezik, občutek kovine v ustih, slab zadah ...

4.2 Kdaj napotiti k zdravniku?

Kljub temu, da je zgaga pogost simptom, le malo bolnikov poišče zdravniško pomoč, pogostost simptomov pa se s starostjo bolnikov še večja. **Nadaljnjo obravnavo vsekakor zahtevajo** huda bolečina, bruhanje krvi (hematemeza), krvavitev (hemoragija), slabokrvnost (anemija), težave pri požiranju (disfagija), občutek, da hrana zastaja v požiralniku, in bolečine v prsnem košu. Diferencialno diagnostično je namreč **potrebno izključiti** predvsem bolečino zaradi ishemije spodnje stene miokarda, rak želodca, žrela in požiralnika ter gastroezofagealno reflukšno bolezen (14 - 16).

Bolnika, ki se oglasi pri farmacevtu in toži zaradi **akutno nastalih pekočih bolečin v prsnem košu, je potrebno takoj napotiti k zdravniku**, saj obstaja možnost redke patologije (npr. akutni koronarni sindrom), kjer bi vsako odlašanje z obiskom zdravnika lahko ogrozilo bolnikovo zdravje in življenje.

Bolnika, ki se oglasi pri farmacevtu in toži zaradi dlje časa trajajočih pekočih bolečin v prsnem košu, moramo natančno izprašati o okoliščinah bolečine ter pridruženih simptomih. Zanima nas, koliko časa traja bolečina, kdaj se pojavi, kaj jo omili ... Na resno bolezen posumimo takrat, kadar bolnik toži o bolečini v predelu požiralnika, bolečini v prsnem košu po naporu ali pri motnjah požiranja. Ob sumu na resno bolezen in v primeru, da samozdravljenje v dveh tednih ni učinkovito ali če se simptom redno ponavlja, moramo bolnika napotiti k zdravniku.

4.3 Možnosti za samozdravljenje

Zgaga v nekaterih primerih dovoljuje samozdravljenje, v drugih pa je potreben obisk zdravnika družinske medicine in nadaljnja diagnostika (17). Tu je vloga farmacevta, da loči prva stanja od drugih in v kolikor je to potrebno, bolnika napoti k zdravniku. Pri samozdravljenju v začetku pride v poštev sprememba načina življenja, tj. zmerna, redna in pravilna prehrana, dovolj gibanja, opuščanje razvad, ki simptome poslabšajo (kava, tobak, žgane pijače), nato antacidi in zaviralci H₂ receptorjev (14 - 17). Sledi lahko do dvotedensko zdravljenje z inhibitorjem protonske črpalke, za vsa stanja ki trajajo dlje kot 14 dni, pa je potrebna napotitev k zdravniku.

5 Rektalna krvavitev

5.1 Prepoznavni simptomi in znaki

Krvavitev iz zadnjika (rektalna krvavitev) zajema vsako krvavitev iz danke, bodisi v obliki sveže ali pa strjene krvi. Blato je lahko normalne

barve. Krvavitev iz zadnjika nam načeloma pove, da gre za krvavitev iz spodnjih prebavil (debelo črevo). Krvavitev iz zgornjih prebavil (želodec, tanko črevo) se kaže z meleno (kot oglje črno in mazavo blato). Blato kostanjevo rjave barve kaže na krvavitev iz začetnega dela debelega črevesa. Načeloma pa velja, da bolj kot je kri svetlo rdeča, bliže zadnjika je vzrok krvavitve (18 - 20).

Vzrokov krvavitve iz zadnjika je mnogo in so pogosti. Velika večina je nenevarnih in samoomejujočih. Težko je določiti natančno pogostost posameznih vzrokov, ti pa se tudi precej razlikujejo med različnimi skupinami bolnikov glede na starost, pridružene simptome in splošno zdravstveno stanje (19). Krvavitev iz zadnjika lahko povzročajo razpoka sluznice zadnjika (analna fisura), hemoroidi, izbokline sluznice črevesa (divertikli), nepravilen razvoj ali potek žilja v steni prebavil (angiodisplazije), vnetne črevesne bolezni, tumorji in akutna nezadostna prekrvavitev sluznice črevesa (ishemični kolitis). Poleg omenjenih obstaja še precej drugih, a redkejših vzrokov za krvavitev iz danke: polipi, arteriovenske nepravilnosti, motnje strjevanja krvi (koagulopatije), sluznične razjede, endometrioza, Meckelov divertikel, poškodbe (npr. spolna zloraba) in drugi (19, 20).

5.2 Kdaj napotiti k zdravniku?

Divertikel ali angiodisplazija lahko povzročata obilnejšo krvavitev. Če je krvavitvi iz zadnjika pridružena driska ali sluz, obstaja verjetnost, da je pri bolniku prisotna vnetna črevesna bolezen. Bolnik, ki ob krvavitvi iz zadnjika navaja še bolečine v trebuhu, nitasto blato ali znake zaprtja, pa ima opozorilne znake za tumor prebavil. Pri starostniku, ki ima krvavo drisko z bolečinami v trebuhu, je potrebno misliti na ishemični kolitis (20). **Vse bolnike z opisanimi stanji je potrebno nemudoma napotiti k zdravniku.**

Bolnika, ki pri obisku farmacevta navaja krvavitev iz zadnjika, moramo natančneje povprašati o barvi krvi, kdaj in koliko časa se krvavitev pojavlja, kako obilna je, ali je v zadnjem času kaj shujšal. **Na resno bolezen posumimo takrat**, kadar asimptomatski bolnik toži o obilnejši krvavitvi, krvavitvi povezani z bolečino v trebuhu ali kadar je kri pomešana s sluzjo. Vsi bolniki z rektalno krvavitvijo in simptomi, ki nakazujejo možnost resne patologije pa morajo biti nemudoma pregledani pri zdravniku.

5.3 Možnosti za samozdravljenje

Kadar je vzrok krvavitve razpoka sluznice zadnjika, bo bolnik pri farmacevtu iskal pomoč zaradi blage bolečnosti ali pekočine pri odvajanju blata, v predelu zadnjika in opisoval svežo kri na toaletnem papirju. Stanje je v 60-80 % samoozdravljivo in v primeru, da se v nekaj dneh pozdravi, ne zahteva zdravniške oskrbe (21). Pomagalo bo hlajenje z zavojčki ledu, dobra higiena v predelu okoli anusa in odvajanje blata s čim manj napenjanja (primerna prehrana). Nadalje je pomembna skrb za redno odvajanje primerno formiranega blata, kar dosežemo z vnosom 1,5-2 litra tekočine. Pri bolnikih s hemoroidi, ki ne izpadejo iz zadnjika in z le blago krvavijo, je poleg zgoraj opisanih ukrepov dopustno še kratkotrajno lokalno samozdravljenje z mazili in svečkami (22, 23).

6 Kašelj

Kašelj je prisiljena sprostitve zraka iz pljuč in je obrambni mehanizem, s katerim se iz dihal odstranjujejo izločki in dražeče snovi. Kašelj je lahko kratkotrajen ali dolgotrajen (kronični). Kratkotrajen kašelj traja do

tri tedne in ga najpogosteje povzročajo akutne okužbe dihal. Tudi po umiritvi okužbe lahko kašelj še nekaj časa traja zaradi prekomerne vzdraženosti dihalnih poti. Če kašelj traja več kot tri tedne, govorimo o kroničnem kašlju, ki pa že lahko kaže na nekatera resna obolenja (24).

6.1 Prepoznavni simptomi in znaki

Vzrok kroničnega kašlja je potrebno razjasniti. Če bolnik dolgotrajno kašlja po preboleli okužbi, je to lahko prvi znak astme. Takšen kašelj se lahko pojavlja tudi pri bolnikih s preobčutljivostjo, alergijo, pri bolnikih, preobčutljivih na acetilsalicilno kislino ali tistih z gastoroefozofagealno refluksno boleznijo. Bolniki z zvišanim krvnim tlakom lahko prejemajo inhibitorje angiotenzin-konvertaze in beta-blokatorje, ti dve zdravili pa sta lahko vzrok dolgotrajnega kašlja, nočno kašljanje pa je lahko tudi prvi znak srčnega popuščanja. Vzrok kašlja je lahko tudi pljučna fibroza ali druge pljučne bolezni (sarkoidoza, tuberkuloza), pogost je pri kadilcih, možen pa tudi zaradi psihogenih vzrokov (24 - 26).

6.2 Kdaj napotiti k zdravniku?

Zaskrbljujoči znak, ki zahteva razjasnitev in napotitev k zdravniku, je **prisotnost krvi v izpljunku**, ne glede na čas trajanja kašlja. Pri mladih je lahko le posledica okužbe, pri starejših bolnikih pa kaže na možnost tumorjev in tuberkuloze. Če je kašljanju pridruženo oteženo dihanje, to prav tako zahteva napotitev k zdravniku.

Bolnika, ki pride k farmacevtu in toži zaradi kašlja, moramo povprašati o prisotnosti krvi v izpljunku ali oteženega dihanja, ali kratkotrajni kašelj spremljajo znaki akutne bakterijske okužbe (povišana telesna temperatura, gnojno izkašljevanje, bolečine v prsah ob dihanju, ali splošno slabo počutje brez znakov viroze), in o času trajanja kašlja. V primerih kratkotrajnega (do tri tedne trajajočega kašlja), ki ga ne moremo opredeliti kot kašelj v sklopu viroze, bolniku samozdravljenje odsvetujemo in svetujemo obisk pri zdravniku. K zdravniku moramo napotiti tudi vse bolnike, ki tožijo za več kot tri tedne trajajočim kašljem.

6.3 Možnosti za samozdravljenje

Če ocenimo, da je kašelj simptom enostavne virusne okužbe dihal, svetujemo samozdravljenje. V sklopu samozdravljenja svetujemo uživanje večjih količin toplih napitkov, s katerimi preko požiralnika na sapnik prevedemo toploto, ki pripomore k hitrejši obnovi poškodovane sluznice. Kratkotrajno si lahko vsaj ponoči bolniki ob suhem dražečem kašlju pomagajo tudi z antitusiki. Slednji ukrep pa ni primeren pri produktivnem kašlju, takrat je primerneje uporabljati sredstva za izkašljevanje. Bolnike pa je potrebno opozoriti, da jih v izogib nočnemu kašljanju ne jemljejo po 18.00 uri.

7 Glavobol

Glavobol je pogost simptom, saj ga tekom življenja vsaj enkrat izkusi kar 70-95 % ljudi. Je subjektiven občutek bolečine v področju glave različnih kakovosti. V grobem ga delimo na primarni in sekundarni glavobol. V prvo skupino spadajo migrena, tenzijski glavobol in glavobol v rafalih, v drugo pa glavoboli, ki nastanejo v povezavi z nekaterimi drugimi stanji (27).

7.1 Prepoznavni simptomi in znaki

Vzrok glavobola je lahko povišan krvni tlak ali tlak likvorja, okužbe, možganski tumorji, bolezni ušes, grla, nosu ali zob. Glavobol lahko

nastane tudi v sklopu odtegnitvenega sindroma – pri odvisnosti od analgetikov, alkohola in kofeina (28).

7.2 Kdaj napotiti k zdravniku?

Pozorni moramo biti v primeru, ko je glavobol povezan z nekim **nenormalnim bolnikovim stanjem**, kot je npr. otrdel tilnik, osebnotna sprememba, dvojni vid – torej, če obstaja sum na okužbo osrednjega živčevja, subarahnoidalno krvavitev ali kakšno drugo nevrološko obolenje. Raziskati je potrebno tudi glavobole, ki ne minejo, kljub temu da je bolnikovo stanje na videz brez posebnosti, in glavobole, ki ne minejo kljub visokim dozam protibolečinskih zdravil. **Skrb vzbuja tudi glavobol**, ki se je prvič pojavil starejšim bolnikom in glavobol, za katerega bolniki pravijo, da je bolečina drugačna kot ponavadi, ali pa da jih boli kot še nikoli v življenju. V teh primerih je potrebna takojšnja napotitev k zdravniku.

7.3 Možnosti za samozdravljenje

V primerih, ko ocenimo, da bolnik ne potrebuje napotitve k zdravniku, svetujemo samozdravljenje. Na splošno pri vseh primarnih glavobolih pomagajo relaksacijske tehnike za zmanjševanje in obvladovanje stresa: redna telesna vadba, masaže in joga. Od zdravil svetujemo kratko, do petdnevno kuro s paracetamolom ali nesteroidnimi antirevmatiki. Pri kroničnem tenzijskem glavobolu je pomembno, da bolnik preneha z morebitno pretirano uporabo analgetikov. Tudi tu se svetuje razgibanje, telesna vadba, sproščanje ipd. (27, 28).

V kolikor ima bolnik napad migrene, svetujemo počitek v tihi, mirni in temni sobi, ter zdravila po navodilu zdravnika. Bolniki z znano migreno večinoma že imajo zdravila za preprečevanje tega stanja. Pomembno je, da jih vzamejo v pravem trenutku, t.j. takrat, ko začutijo blag glavobol, saj so zdravila v času že razvitega napada manj učinkovita (27, 28). Svetujemo ohranjanje enakomernega ritma spanja in budnosti, redno prehranjevanje in izogibanje sprožilnim dejavnikom kot je pitje kave ali alkohola, uživanje tobaka, ne-higiena spanja, neredno prehranjevanje ...

Vedno pa moramo bolniku povedati, da če glavobol ne mine v 3 dneh samozdravljenja, naj se oglasi k zdravniku.

8 Bolečina v križu

8.1 Prepoznavni simptomi in znaki

Poznamo mnogo vzrokov za bolečine v križu, med najpogostejšimi so mišične bolečine. Degenerativne spremembe hrbtenice so pogost razlog za kronično bolečino v križu in se kažejo s spremembami na malih sklepkih vretenc ter na medvretenčni ploščici. Glavni vzrok splošne okvare medvretenčne ploščice pri človeku je predčasno staranje, npr. zaradi slabe prehrane lahko že zgodaj vidimo degenerativne spremembe, po 30. letu starosti pa je le malo hrbtenic, ki ne bi kazale znakov staranja. Te spremembe torej nastanejo pri vsakem človeku prej ali pozneje, so bolj ali manj močno izražene, povzročajo težave ali pa tudi ne (29).

Zgradba hrbtenice je mnogo bolj zapletena kot katerikoli drugi sklep, zato je odnose med znaki in bolezenskimi spremembami težko izmeriti. Včasih povzročajo težave kombinacija več vzrokov in ne le eden.

8.2 Kdaj napotiti k zdravniku?

Ko se srečamo z bolnikom z bolečino v križu, ga moramo povprašati po mehanizmu nastanka bolečine, opozorilnih simptomih in času pojavljanja bolečin.

Napotitev k zdravniku je potrebna ob **nenadnem pojavu zelo hudih bolečin v križu**, v primerih, ko se bolečina pojavi **po padcu, udarcu ali prometni nesreči**, ali v primeru, da se pojavijo **motnje v občutjenju dotika na nogah, zmanjšana moč mišic nog** ter posebej pomembno, če bolnik ob bolečini v nogah **ne more nadzorovati izločanja urina in blata** (nehotno uhajanje blata ali vode ali nezmožnost odvajanja blata ali vode). To stanje imenujemo sindrom kavde ekvine, in je nujno stanje, ki zahteva operativni poseg v šestih urah od nastanka (29, 30).

8.3 Možnosti za samozdravljenje

Bolnik si lahko pri zmernih bolečinah, kjer je gibljivost ohranjena, pomaga sam s čim prejšnjim zaužitjem primernih odmerkov protibolečinskih zdravil, ob tem pa mora obdržati čim več dnevnih telesnih dejavnosti. Pri hudih bolečinah je dovoljen kratkotrajni relativni počitek v postelji, medtem ko se počitek na ravni, trdi podlagi ne priporoča več. Slednje predvsem pri blagih bolečinah ne predstavlja učinkovitega zdravljenja (29).

9 Sklep

Farmacevt ima pomembno vlogo v procesu zdravljenja ljudi, saj pogosto ustvari prvi kontakt z bolnikom. Svetuje lahko samozdravljenje, v primeru suma na nevarnejša stanja pa zaradi nadaljnje obravnave bolniku svetuje obisk pri k zdravniku družinske medicine, zato je pomembno, da pozna opozorilne simptome in znake resnih obolenj.

10 Literatura

1. Gril-Jevšek L. Alergija na pik žuželke. In: Klemenc-Ketiš Z, Tušek Bunc K, eds. Navodila za bolnike, 2. knjiga, bolezni in poškodbe. Ljubljana: Zavod za razvoj družinske medicine, 2009: 323-327.
2. Cross S, Buck S, Hubbard J. Allergy in general practice. *BMJ* 1998; 316: 1584-1587.
3. Žmavc A. Anafilaktična reakcija. In: Grmec Š, ed. Nujna stanja. Ljubljana: Zavod za razvoj družinske medicine, 2008: 82-83.
4. Uredniki. Anafilaksija. In: Kunnamo I, ed. Na dokazih temelječe medicinske smernice. Ljubljana: Zavod za razvoj družinske medicine, 2006: 428-429.
5. Fortunat M. Alergija na hrano. In: Klemenc-Ketiš Z, Tušek Bunc K, eds. Navodila za bolnike, 2. knjiga, bolezni in poškodbe. Ljubljana: Zavod za razvoj družinske medicine, 2009: 318-322.
6. Kert S. Seneni nahod. In: Klemenc-Ketiš Z, Tušek Bunc K, eds. Navodila za bolnike, 2. knjiga, bolezni in poškodbe. Ljubljana: Zavod za razvoj družinske medicine, 2009: 328-331.
7. Min YG. The pathophysiology, diagnosis and treatment of allergic rhinitis allergy. *Asthma Immunol Res* 2010; 2(2): 65-76.
8. Walls RS, Heddle RJ, Tang ML et al. Optimising the management of allergic rhinitis: an Australian perspective. *Med J Aust* 2005; 182: 28-33.
9. Campolunghi-Pegan P. Kratkotrajna driska. In: Klemenc-Ketiš Z, Tušek Bunc K, eds. Navodila za bolnike, 1. knjiga, simptomi. Ljubljana: Zavod za razvoj družinske medicine, 2009: 53-57.
10. Pitkanen T. Driska pri odraslih bolnikih, klinične značilnosti in zdravljenje driske pri odraslih glede na etiologijo. In: Kunnamo I, ed. Na dokazih temelječe medicinske smernice. Ljubljana: Zavod za razvoj družinske medicine, 2006: 274-278.
11. Campolunghi-Pegan P. Dolgotrajna driska. In: Klemenc-Ketiš Z, Tušek Bunc K, eds. Navodila za bolnike, 1. knjiga, simptomi. Ljubljana: Zavod za razvoj družinske medicine, 2009: 58-61.
12. Wingate D, Phillips S, Lewis J et al. Guidelines for adults on self medication for the treatment of acute diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:773-782.
13. World Health Organization. The Treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers. http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_FCH_CAH_03.7.pdf. Dostop: 26-06-2010.
14. Planinec K. Zgaga. In: Klemenc-Ketiš Z, Tušek Bunc K, eds. Navodila za bolnike, 1. knjiga, simptomi. Ljubljana: Zavod za razvoj družinske medicine, 2009: 44-45.
15. Lehtola J. Zgaga; refluksni ezofagitis. In: Kunnamo I, ed. Na dokazih temelječe medicinske smernice. Ljubljana: Zavod za razvoj družinske medicine, 2006: 264-267.
16. Musana KA, Yale SH, Lang KA. Managing dyspepsia in a primary care setting. *Clin Med Res* 2006; 4: 337-342.
17. Mason JM, Delaney B, Moayyedi P et al. Managing dyspepsia without alarm signs in primary care: new national guidance for England and Wales. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1135-1143.
18. Pfenninger JL, Zainea GG. Common anorectal conditions: Part I. Symptoms and complaints. *Am Fam Physician*. 2001; 63(12): 2391-2398.
19. Steblovnik K. Krvavitev iz danke. In: Klemenc-Ketiš Z, Tušek Bunc K, eds. Navodila za bolnike, 1. knjiga, simptomi. Ljubljana: Zavod za razvoj družinske medicine, 2009: 66-69.
20. Kairaluoma MV. Bolezni, ki povzročajo rektalno krvavitev. In: Kunnamo I, ed. Na dokazih temelječe medicinske smernice. Ljubljana: Zavod za razvoj družinske medicine, 2006: 284-285.
21. Hiltunen KM. Analna fisura. In: Kunnamo I, ed. Na dokazih temelječe medicinske smernice. Ljubljana: Zavod za razvoj družinske medicine, 2006: 289-290.
22. Pfenninger JL, Zainea GG. Common anorectal conditions: Part II. Lesions. *Am Fam Physician* 2001; 64(1): 77-88.
23. Kairaluoma MV, Hiltunen KM. Hemoroidi. In: Kunnamo I, ed. Na dokazih temelječe medicinske smernice. Ljubljana: Zavod za razvoj družinske medicine, 2006: 288-289.
24. Petek D. Kašelj. In: Klemenc-Ketiš Z, Tušek Bunc K, eds. Navodila za bolnike, 1. knjiga, simptomi. Ljubljana: Zavod za razvoj družinske medicine, 2009: 90-93.
25. Kinnula V. Dolgotrajni kašelj pri odraslih. In: Kunnamo I, ed. Na dokazih temelječe medicinske smernice. Ljubljana: Zavod za razvoj družinske medicine, 2006: 176-178.
26. Dicipinigitis PV, Colice GL, Goolsby MJ et al. Acute cough: a diagnostic and therapeutic challenge. *Cough* 2009; 5: 11.
27. Farkkila M. Glavobol, glavobol tenzijskega tipa, migrena, glavobol v rafaalih. In: Kunnamo I, ed. Na dokazih temelječe medicinske smernice. Ljubljana: Zavod za razvoj družinske medicine, 2006: 1063-1068.
28. Strgar-Hladnik M. Glavobol. In: Klemenc-Ketiš Z, Tušek Bunc K, eds. Navodila za bolnike, 1. knjiga, simptomi. Ljubljana: Zavod za razvoj družinske medicine, 2009: 193-196.
29. Drešček M. Bolečine v križu. In: Klemenc-Ketiš Z, Tušek Bunc K, eds. Navodila za bolnike, 1. knjiga, simptomi. Ljubljana: Zavod za razvoj družinske medicine, 2009: 25-27.
30. Malmivaara A. Bolečine v križu. In: Kunnamo I, ed. Na dokazih temelječe medicinske smernice. Ljubljana: Zavod za razvoj družinske medicine, 2006: 578-583.

Potencialno neustrezne terapije z zdravili pri starostnikih

Potentially inappropriate drug therapy in elderly

Tanja Zorin

Povzetek: Starostniki so zelo heterogena skupina glede na zdravstveno in funkcijsko stanje, osebnostne različnosti ter socialno-ekonomsko stanje. Pri mnogih starostnikih opažamo polipragmazijo, ki pogosto vodi do številnih neželenih učinkov in neustreznih zdravstvenih izidov. Vloga farmacevta ob izdaji zdravil starostnikom, ki so doma ali v domovih starejših občanov, je ravno zaradi polipragmazije izredno pomembna. Farmacevt naj bi ob poznavanju meril predpisovanja zdravil starostnikom (npr. Beersova merila) prepoznal neustrezne terapije, ki lahko vodijo k pojavu neželenih učinkov. V teh primerih bi se moral o terapiji pogovoriti z zdravnikom.

Ključne besede: starostnik, polipragmazija, Beersova merila, neželeni učinki, neustrezne terapije

Abstract: Elderly are a very heterogeneous group regarding health condition, state of body functions, differences in personality and socioeconomic status. Polypragmasia is common in the elderly and often leads to many side effects and inadequate health treatment results. In such cases the role of pharmacist is very important especially if the elderly are stationed at home or at nursing homes. Pharmacists knowledge of the drug prescribing criteria in the elderly (e.g. Beers criteria) enables to recognise inappropriate therapy which could lead to adverse effects. Such cases should be discussed with a prescribing doctor.

Key words: elderly, polypragmasia, Beers criteria, side effects, inappropriate therapies

1 Uvod

Starostniki so zelo heterogena skupina glede na zdravstveno stanje, funkcijsko stanje, osebnostne značilnosti, socialno-ekonomsko stanje. K obravnavi starostnikov se pristopa nekoliko drugače zaradi fizioloških sprememb povezanih s staranjem in pogoste sočasne obolenosti več organov. Starostnikom se zaradi neupoštevanja teh dejstev pogosto predpisujejo neustrezne terapije z zdravili, zdravijo se z več zdravili (polipragmazija), s tem se poveča verjetnost neželenih učinkov, narašča število hospitalizacij, povečajo se stroški zdravljenja in tudi smrtnost zaradi neustreznih terapij je na petem mestu po pogostosti med hospitaliziranimi bolniki (1).

Namen članka je podati pregled nekaterih neustreznih terapij pri zdravljenju starostnikov z zdravili na recept in prikazati vlogo lekarniškega farmacevta tako pri izdaji zdravil na recept starostniku osebno kot pri pripravi zdravil za starostnike v domovih starejših občanov (DSO). V prispevku so predstavljena le tista zdravila s seznama po Beersu, ki imajo pri starostnikih resne neželene učinke, so v Sloveniji registrirana in se še uporabljajo v klinični praksi. Pri posameznih zdravilih so dodane nekatere pomembne informacije, ki so povzete po kanadskem kriteriju predpisovanja zdravil starejšim (2).

2 Neustrezne terapije z zdravili pri starostnikih

2.1 Fiziološke spremembe pri starostnikih kot vzrok za neustrezno terapijo

K neustrezni terapiji lahko bistveno prispevajo tudi **fiziološke spremembe povezane s staranjem**, ki vplivajo na **farmakokinetiko in farmakodinamiko učinkovin** (2). Pri starostniku je spremenjena absorpcija, distribucija, metabolizem v jetrih in eliminacija skozi ledvice. Učinek zdravil pri starejših je pogosto močnejši in traja dlje časa, zato praviloma starostniki potrebujejo nižje odmerke. Tudi farmakodinamika se spremeni zaradi spremenjenih receptorjev, postreceptorskih dogajanj in encimov, ki posegajo v delovanje mediatorjev, ter procesov, ki vplivajo na učinke zdravil. Za nekatera zdravila so starostniki zato občutljivejši kot mlajši odrasli, npr. fenotiazini, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (propranolol), triciklični antidepresivi (amitriptilin) in diuretiki. Poveča se občutljivost za zdravila, ki delujejo nevrotoksično npr. lidokain, benzodiazepini, kardiotonični glikozidi. Sproščanje glukoze iz jeter se v starosti zmanjša, zato se poveča občutljivost za oralne antidiabetike (3).

2.2 Vzroki neustreznih terapij pri starostnikih

Vzroke za pojav neustreznih terapij pri starostnikih lahko razdelimo v (4):

- **izbira neprimerne zdravila:** nepravilen odmerek zdravila, pogostost jemanja zdravila, trajanje zdravljenja, podvajanje terapije, možnost pojava interakcij z že obstoječo terapijo. Nekatera zdravila povzročajo toliko neželenih učinkov, da se jim je bolje izogniti oziroma se predpisujejo z veliko mero previdnosti (Beersova merila)
- **prevelik odmerek predpisanega zdravila:** ko zdravnik ne upošteva fizioloških sprememb v starosti.
- **pravilno izbrano zdravilo ni predpisano v odmerku, da bi se dosegla njegova maksimalna učinkovitost,** zato se poveča obolevnost in smrtnost, hkrati pa se zmanjša kvaliteta življenja.
- **interakcije med predpisanim zdravilom in boleznijo:** predpisano zdravilo za zdravljenje ene bolezni lahko sproži nastanek druge bolezni (npr. antipsihotiki sprožijo znake Parkinsonove bolezni).
- **interakcije med zdravili:** starostniki pogosto poleg zdravil, ki so jim predpisana, jemljejo prehranska dopolnila in o tem ne obvestijo zdravnika.
- **nezadostno spremljanje zdravljenja starostnika:** preverjanje indikacij za novo zdravilo, izvajanje laboratorijskih testov, preverjanje morebitnega pojava neželenih učinkov, obdobji pregled terapije z zdravili.
- **slaba komunikacija:** med bolnišnicami, specialističnimi ambulantami, domovi za starejše občane in osebnim zdravnikom.
- **oteženo jemanje zdravil v skladu z navodili:** skoraj polovica starostnikov ne jemlje zdravil v skladu z navodili zaradi demence, jemanja številnih zdravil, uporabe zdravil večkrat dnevno, nepoznavanja učinka zdravil.

2.3 Neželeni učinki zdravil zaradi neustreznih terapij starostnikih

Neustrezna terapija vodi do številnih neželenih učinkov. Neželeni učinki zdravil so lahko posledica: interakcij med dvema ali več učinkovinami, prehranskimi dopolnili in hrano, interakcije med učinkovino in boleznijo ali pa posledica sinergizma.

Za starostnika so zelo pomembni neželeni učinki zdravil (5), ki pa jih mlajši skoraj ne zaznajo:

- **učinki na centralni živčni sistem** se pogosto kažejo kot zmedenost, vrtoglavica, slabotnost, zato jih ogrožajo padci in zlomi.
- **antiholinergični učinki** : količina acetilholina se z leti v telesu zmanjšuje, zmanjšuje pa se tudi sposobnost njegove uporabe. Pri starostnikih smo posebej pozorni na zdravila z antiholinergičnim delovanjem in na tista zdravila, ki imajo antiholinergični učinek kot neželeni učinek. Ta zdravila povzročijo zmedenost, zamegljen vid, zaprtje, suha usta, omotičnost, težave z mokrenjem in izgubo nadzora nad mehurjem.

- **učinki na kardiovaskularni sistem:** pri starostnikih je pogostejša ortostatska hipotenzija, bradikardija, tahikardija, motnje srčnega ritma, spremenjen protrombinski čas.

Starostniki imajo višjo prevalenco multiple obolevnosti, zato dobijo več zdravil na recept, obiščejo več zdravnikov, ki bi morali koordinirati skrb za bolnika. Komorbidnost zahteva posebej previdno izbiro terapije, ki bo predstavljala varno in učinkovito kombinacijo.

3 Mednarodna merila za neustrezno predpisovanje zdravil pri starejših

Beersova merila predstavljajo mednarodno sprejet standard za neustrezno predpisovanje zdravil pri starejših. V letu 1991 je Mark Beers predstavil prvi seznam zdravil, ki niso bila primerna za daljšo uporabo pri starostnikih in je bil namenjen za korekcijo terapije v DSO (2). Leta 1997 so Beers in sodelavci prilagodili seznam natančnih meril za možno neprimerno predpisovanje zdravil pri vseh starejših od 65 let. Beersova merila so doživela tretji popravek leta 2003, saj se določena zdravila ne uporabljajo več v klinični praksi, na tržišču so nova zdravila, na voljo so nove informacije iz znanstvene literature (6).

Beersova merila temeljijo na poenotenju literaturnih podatkov in rezultatov obdelave vprašalnika, ki so ga izpolnjevali strokovnjaki s področja geriatrije, klinične farmakologije in psihofarmakologije (6). Oblikovali so jih v Združenih državah Amerike, v odsotnosti lastnih meril pa jih je povzela tudi Evropa. Te merila je potrebno vedno prilagoditi nacionalnim režimom predpisovanja zdravil in hkrati dostopnosti zdravil na nacionalnem tržišču (7). Vsako merilo ima tudi oznako teže – velik ali manjši pomen (6).

Zdravila na seznamu niso kontraindicirana, vendar pa jih je potrebno uporabljati pazljivo in razmisliti o možni alternativi. Beersova merila so samo eno od orodij za zmanjšanje neželenih učinkov zdravil pri starostnikih. Za zmanjšanje le teh je v sklopu zdravljenja starostnika nujno spremljati tudi njegovo zdravstveno, socialno in psihično stanje ter kvaliteto življenja (3). S pomočjo Naranjo metode je možno oceniti vzroke neželenih učinkov (7).

Beersova merila imajo tudi omejitve, saj ne odkrivajo interakcij med zdravili in podvajanje terapije (STOPP metoda) ter predpisovanja zdravil, ki ni v skladu s kliničnimi smernicami zdravljenja (START metoda) (7). Kanadska merila posvečajo več pozornosti indikacijam, komorbidnosti in trajanju terapije, podana pa je tudi informacija o možnih načinih zdravljenja z varnejšimi zdravili (2).

3.1 Beersova merila

Po Beersovih merilih se zdravila delijo na dva dela (8):

- zdravila, ki so neprimerna pri starostnikih in
- zdravila, ki so neprimerna pri starostnikih z določenimi bolezenskimi stanji.

Zdravila, ki so neprimerna pri starostnikih

Zdravila po merilu neustreznega predpisa, ki ni odvisen od spremljajočih bolezni, predstavljajo neustrezen predpis zdravila pri vsakem starostniku.

1. Antidepresivi:

- **Amitriptilin** – deluje močno antiholinergično in sedativno, zato ni antidepresiv izbire za starostnike. Odmerjanje za starejše je individualno, pod strogim zdravnikovim nadzorom. Pri starejših se mnogo pogosteje pojavljajo neželeni učinki kot so agitacija, zmedenost, posturalna hipotenzija. Za vzdrževalno zdravljenje pri starejših običajno zadoščajo polovični običajni odmerki.
- **Doksepin** – deluje močno antiholinergično in sedativno, zato ni antidepresiv izbire za starostnike. Odmerjanje je individualno in odvisno od bolnikovega stanja ter spremljajočih bolezni.
- **Fluoksetin** – zdravilo ima dolgo razpolovno dobo. Poleg tega lahko povzroči povečano stimulacijo centralnega živčnega sistema (CŽS), motnje spanja in razdražljivost. V zameno se priporočajo selektivni inhibitorji ponovnega privzema serotonina s krajšim razpolovnim časom (npr. escitalopram, sertralin).

2. Anksiolitiki

- **Odmerki kratkodelujočih benzodiazepinov** - ki presegajo: 3mg lorazepama/dan ali 60mg oksazepama /dan ali 2mg alprazolama /dan – starostniki so bolj dovzetni za benzodiazepine, zato so manjši odmerki učinkoviti in varnejši. Izogibati se je potrebno sedaciji.
- **Dolgodelujoči benzodiazepini** – diazepam – pri starostnikih imajo ta zdravila dolg razpolovni čas (lahko več dni), s čimer povzročijo podaljšano sedativno delovanje in povečajo tveganje za padce in zlome. Maksimalna doza za starejše od 65 let je 2mg enkrat do dvakrat dnevno, če pa se pojavijo agitacija, anksioznost, zmedenost, povečana mišična spastičnost, nespečnost, pa je potrebno z zdravljenjem prenehati.

3. Antitrombotiki

- **Tiklopidin** – pri preprečevanju strjevanja krvi ni učinkovitejši od aspirina, je pa bolj toksičen, saj lahko povzroči številne hematološke neželene učinke (nevtropenije, agranulocitoze, trombocitopenije, trombotično trombocitopenično purpuro ali aplastično anemijo) (9).

4. Antiaritmiki

- **Amiodaron** - zaradi farmakoloških lastnosti amiodarona, se spremeni EKG (podaljša se doba QT intervala in lahko nastanejo U valovi), kar ni znak toksičnosti. Obstaja pa tveganje za nastanek torsada – ventrikularne tahikardije (10). Pri starejših se upočasni srčni utrip in tudi zdravilo ni tako učinkovito. Glede na tip aritmije se kot alternativa lahko uporabi sotalol in beta-blokatorji.

5. Nesteroidna protivnetna zdravila

- **Dolgotrajna uporaba ciklooksigenaza-2 (COX-2) neselektivnih nesteroidnih antirevmatikov (NSAR):** naproksen – lahko povzročijo krvavitve iz prebavil, odpoved ledvic, visok krvni pritisk in srčno popuščanje. Priporoča se uporaba ibuprofena, paracetamola, lokalno pa uporaba obližev z lokalnim anestetikom (npr. lidokainom).
- **Indometacin** – med vsemi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili se pri njemu izraža največ neželenih učinkov na CŽS kot so: glavobol, vrtoglavica, šumenje v ušesih, zmedenost, depresije, sinkope... Kot alternativa se priporoča ibuprofen, paracetamol, lokalno pa obliži z lokalnim anestetikom (npr. lidokainom). Ob akutnem napadu protina pa se še vedno svetuje indometacin vendar le za kratek čas.

6. Odvajala

- **Dolgotrajna uporaba stimulatívni odvajal** – bisakodil (razen zaradi sočasne uporabe morfolinskih analgetikov) lahko poslabša motnje delovanja črevesja. Dodatno se svetuje ustrezen dietni režim z dovolj vlakninami in tekočine, hkrati pa uporaba polnilnih odvajal (laktuloza,...)

Zdravila, ki so neprimerna pri starostnikih z določenimi bolezenskimi stanji

V primeru bolezenskih stanj (razjeda želodca ali dvanajstnika v anamnezi, epilepsija, motnje strjevanja krvi ali antikoagulantna terapija, benigna hiperplazija prostate, stresna inkontinenca urina, Parkinsonova bolezen, demenca, depresija, sinkope ali padci v anamnezi, kronična obstruktivna pljučna bolezen) pa neustrezen predpis zdravila predstavlja tudi kombinacijo določenega zdravila in bolezni, kar pojasnjujejo Beersova merila neustreznega predpisa zdravil v odvisnosti od spremljajočih bolezni.

1. **Želodčni in duodenalni ulkus** in uporaba COX-2 neselektivnih NSAR ali aspirina v odmerku, večjem od 325 mg/dan – lahko poslabša obstoječo razjedo ali pa povzroči nove oz. dodatne razjede.

2. **Epilepsija** in uporaba klozapina, lahko zmanjša prag konvulzij. Zelo pogosto se zato uporabljata risperidon in haloperidol. Atipični antipsihotiki pa povečujejo smrtnost, če jih uporabljamo za zdravljenje vedenjskih motenj pri dementnih starejših osebah.

3. **Motnje strjevanja krvi** ali uporaba antikoagulantnih zdravil in uporaba NSAR, dipiridamola, tiklopidina ali klopidogrela – lahko podaljšajo čas strjevanja krvi in povišajo vrednost INR ali inhibirajo agregacijo trombocitov, kar poveča možnost krvavitve.

- **Dipiridamol** (kratkodelujoči) je neučinkovit pri preprečevanju možganske kapi in pri demenci. Pri starejših lahko povzroči rahlo omotico po vstajanju (ortostatska hipotenzija). Pri večini ljudi glede preprečevanja krvnih strdkov nima prednosti pred acetilsalicilno kislino. Za preprečevanje kapi se zato priporoča nizkodozni aspirin, klopidogrel in kombinacija dipiridamol/aspirin.

- **Tiklopidin** deluje pri večini ljudi močnejše antiagregacijsko kot acetilsalicilna kislina, vendar je bolj toksičen od nje. Primeren je le kot alternativa za osebe, ki ne morejo jemati acetilsalicilne kisline.

4. Moten iztok iz mehurja in uporaba:

- **antihistaminikov** (dimenhidrinat, dimentiden), ki imajo učinek na CŽS (sedacija, zmedenost) in antiholinergične neželene učinke, ki lahko sprožijo zastoj urina. Pri nas so v uporabi antihistaminiki (cetirizin, feksofenadin, loratadin, desloratadin, levocetirizine) z zelo malo omenjenimi neželenimi učinki.

- **gastrointestinalnih spazmolitikov** (butilskopolamin, tropsijev klorid), ki poslabšajo zastajanje urina

- **mišičnih relaksantov**, priporoča se uporaba baklofena in tizanidina.

5. Stresna inkontinenca urina in uporaba:

- **alfa-blokatorjev** (doxazosin, prazosin, terazosin), ki lahko poslabšajo stanje, zato se priporoča uporaba ACE inhibitorjev, beta-blokatorjev ali zaviralcev kalcijevih kanalčkov.

- **tricikličnih antidepresivov**, za uporabo se priporočajo antidepresivi z malo antiholinergičnimi učinki npr. citalopram, bupropion.

- **dolgodelujočih benzodiazepinov** – priporoča se uporaba zolpidema.

6. **Parkinsonova bolezen** in metoklopramid, klasični nevroleptiki – možne so posledice zaradi antidopaminergičnih/holinergičnih učinkov. Ob slabosti se priporoča uporaba ondansetrona in granisetrona.

7. **Demenca** in uporaba barbituratov, antiholinergikov, mišičnih relaksansov, psihostimulansov – možne so posledice zaradi učinka na ČŽS.

8. **Depresija** in uporaba dolgodelujočih benzodiazepinov – lahko povzroči ali poslabša depresijo. Ob anksioznosti so primernejši kratkodelujoči benzodiazepini (alprazolam, lorazepam, oksazepam).

9. **Sinkope in padci** ter kratko ali srednje dolgo delujoči benzodiazepini, triciklični benzodiazepini, triciklični antidepresivi – lahko povzročijo ataksijo, okvarjajo psihomotorične funkcije, povzročajo sinkope in dodatne padce.

10. **Kronična obstruktivna pljučna bolezen** in dolgodelujoči benzodiazepini, amitriptilin – neugodni učinki na ČŽS. Lahko povzročijo ali poslabšajo depresijo dihanja.

4 Predpisovanje zdravil starostnikom v Sloveniji - ocena neustreznih terapij

V gospodarsko razvitih državah zaradi podaljševanja življenjske dobe in majhne rodnosti narašča delež prebivalcev, starejših od 65 let. V Sloveniji je delež starostnikov v primerjavi s celotno populacijo leta 2004 že presegel 15% in naj bi se do leta 2050 podvojil (11). S starostjo so pogoste srčno žilne bolezni, bolezni dihal, bolezni gibal, rakave bolezni, narašča pojavnost diabetesa, demence, depresije, hkrati pa so tudi pogoste poškodbe. Ena od značilnosti bolezni v starosti je, da se pojavljajo v neznačilni klinični sliki, z neznačilnimi splošnimi znaki, kot so izguba teka, zmedenost, depresija... Potek bolezni je podaljšan in pogosto preide v kronično obliko. Zdravijo se z različnimi zdravili, kar vodi v polipragmazijo. Podatki iz razvitih držav kažejo, da več kot 90% oseb starejših od 65 let, uporablja vsaj eno zdravilo na teden (5), slovenska raziskava pa je pokazala, da je v letu 2004 kar 99% oseb starih nad 65 let prejelo vsaj en recept (12).

Terapevtske skupine zdravil, ki so v Sloveniji najpogosteje predpisane osebam, starejšim od 70 let (po številu receptov v letu 2008) so (13):

C - Zdravila za srce in ožilje:

- C09 Zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem
- C10 Zdravila za zmanjševanje ravni serumskih lipidov
- C07 Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta
- C03 Diuretiki
- C08 Zaviralci kalcijevih kanalčkov

N- Zdravila z delovanjem na živčevje:

- N02 Analgetiki
- N05 Psihotropiki (največ anksiolitiki)

A- Zdravila za bolezni prebavil in presnove:

- A02 Zdravila za kislinsko pogojene bolezni (predvsem B- Zdravila za zdravljenje peptične razjede in gastroezofagalnega refluksa)

B- Zdravila za bolezni krvi in krvotvornih organov

- B01 Antitrombotiki

M- Zdravila za bolezni mišično-skeletnega sistema:

- M01 Zdravila s protivnetnim in protirevmatičnim učinkom

Med najpogosteje predpisanimi in izdanimi zdravili v lekarni so mnoga neustrezna po Beersovih merilih, ob dejstvu, da kar 20 do 40 % starostnikov sočasno uporablja sedem ali več zdravil (11), pa se pogosto izrazijo neželeni učinki. S starostjo namreč narašča delež ljudi z več bolezenskimi stanji hkrati, kar običajno zahteva zdravljenje z več zdravili, pogosto 4 ali 5 in več (12). Verjetnost za pojav neželenih učinkov se s številom zdravil povečuje in jih ob sočasnem jemanju sedem ali več zdravil zaznamo že pri 80% starostnikov (11). Vzrok za polipragmazijo je tudi ponavljajoče predpisovanje, ko pacient prejme recept brez pregleda in tako pogosto prejema zdravila, ki jih več ne potrebuje. Ocenjujejo, da je kar 7% sprejemov v bolnišnico povezanih z zapleti v zvezi z zdravili, med katerimi bi jih bilo mogoče dve tretjine preprečiti (8). Predpis neustreznih zdravil pri starostnikih, ki živijo v domačem okolju, je resen problem, saj je bilo ugotovljeno, da je v evropskih državah imelo kar 19,8% starostnikov predpisano vsaj eno neustrezno zdravilo. Mnogo bolj zaskrbljujoči pa so rezultati iz domov za starejše občane (DSO), kjer se neustrezen predpis giblje glede na različna merila med 34,4% in 74% oskrbovancev (8).

4.1 Ocena neustreznih terapij pri starostnikih v DSO v Sloveniji

S pomočjo Beersovih meril je v Sloveniji leta 2006 potekala prva raziskava (8) o predpisovanju zdravil starostnikom v DSO. V raziskavi je sodelovalo 12 DSO in skupno 2222 oskrbovancev. Neprimerna zdravila po Beersovih merilih, neodvisnih od prisotnih bolezenskih stanj, je prejelo 245 (12%) starostnikov. Neprimerna zdravila po Beersovih merilih glede na diagnozo pa je prejelo 172 (8,4%) starostnikov. Največkrat neprimerno predpisano zdravilo ne glede na prisotne diagnoze so bili neselektivni nesteroidni antirevmatiki COX-2. Te bolnike se lahko zaščiti z zaviralci protonske črpalke, tveganje zaradi vplivov na srčno popuščanje in krvni tlak pa še vedno ostaja. Predpis dodatnega zdravila zaradi neželenih učinkov prvega zdravila ni odraz dobre prakse in se je potrebno takšnemu načinu predpisovanja zdravil izogibati.

Na drugem mestu po deležu starostnikov, ki so bili deležni neustreznega predpisa, je bil tiklopidin. Pri starostnikih ni priporočljiv, saj je toksičen za kostni mozeg in lahko povzroči nevtropenijo, trombocitopenijo, aplastično anemijo ali trombotično trombotično purpuro. Povečuje se tudi tveganje za drisko in hiperholesterolemijo. Glavni razlog za predpis tiklopidina je verjetno neprenašanje aspirina ob omejitvi predpisovanja drugih antitrombotičnih zdravil (klopidogrela in dipiridamola) s strani Zavoda za zdravstveno zavarovanje, kar omejuje možnost izbire varnejše alternative.

Ob upoštevanju prisotnih bolezni je bilo najpogosteje kršeno Beersovo merilo tisto, ki odsvetuje uporabo NSAR, dipiridamola, tiklopidina in klopidogrela pri bolnikih z motnjami strjevanja krvi ali predpisom antikoagulantnih zdravil. Ta kombinacija lahko zviša možnost krvavitve in s krvavitvami povezane zaplete. Na drugem mestu je bila kombinacija stresne inkontinence in uporaba zdravil, ki inkontinenco poslabšajo, torej antihistaminikov, antiholinergikov, gastrointestinalnih spazmolitikov, mišičnih relaksantov in oksibutina.

4.2 Ocena neustreznih terapij pri starostnikih v Pomurju

Za pregled predpisane farmakoterapije pri starostnikih so se odločili tudi v Pomurju (3). Raziskavo so izvajali v DSO pri 59 oskrbovancih in v Splošni bolnišnici Murska Sobota pri 53 bolnikih, ki so prejeli 8 zdravil ali več. V DSO so preiskovanci prejeli v povprečju 9,2 zdravil, ugotovili pa so 42 interakcij tipa D. Na kirurškem oddelku bolnišnice pa so ugotovili 44 interakcij tipa D in eno X, hkrati pa so se klinično pomembne interakcije izrazile pri 12 bolnikih.

Po uporabljenih merilih podatkovne baze Lexi-Comp Online pomeni glede na klinično pomembnost D tip interakcije, interakcijo, kjer se priporoča zamenjavo oziroma spremembo terapije, in X tip interakcije, interakcijo, kjer se priporoča izogibanje kombinaciji, torej gre za izjemno nevarno interakcijo.

Vsak nasvet farmacevta, ki je bil podan zdravniku v DSO oz. na oddelku bolnišnice je bil dokumentiran v obliki farmakoterapijskega pregleda in shranjen v bolnikovi medicinski dokumentaciji. Farmacevti so s tem prevzeli odgovornost za svetovanje.

Glede na objavljene rezultate je razvidno, da bi imel farmacevt tudi v DSO pomembno vlogo. Farmacevt v DSO se lahko usmeri na različna področja, povezana z zdravili in lahko skrbi za bolnika na več nivojih zdravljenja.

5 Možnosti vključitve lekarniškega farmacevta pri zmanjševanju neustreznih terapij pri starostnikih

Starostnikom se zelo pogosto predpiše 8 ali več zdravil in v takšnih primerih se potencialne interakcije med zdravili pojavijo pri skoraj vseh bolnikih, klinično pomembne interakcije pa pri 20% teh bolnikov. Ti podatki kažejo na nujno vključevanje lekarniškega farmacevta v proces odkrivanja morebitnih neustreznih terapij, pripravo farmakoterapijskih pregledov in nato razgovor z zdravnikom o možnih korekcijah terapije. Še posebej pomembno pa naj bi bilo sodelovanje z DSO, kjer so polipragmazija in izraženi neželeni učinki zelo pogosti. Lekarniški farmacevt bi na osnovi dogovora z domskim zdravnikom izdelal farmakoterapijski pregled za starostnika, pri katerem so se izrazili neželeni učinki oz. se je pojavil dvom o učinkovitosti in varnosti predpisane terapije. Takšno sodelovanje bi lahko pomenilo korak bližje vključevanju farmacevta v zdravstveni tim.

Lekarniški farmacevti v javnih lekarnah pri svojem delu opažamo, da pri starostnikih zelo pogosto prihaja do napačne uporabe zdravil, ki je posledica pomanjkanja razumljivih informacij in natančnih navodil. Zelo pogosto prihaja do:

- predoziranja, ko bolnik samoiniciativno povečuje doze ali pa zdravnik ne upošteva fizioloških značilnosti starostnika,
- samovoljne odločitve bolnika za uporabo zdravila, ko se bolnik sam odloča, katero zdravilo je zanj primerno ali
- prekinitve zdravljenja, ko bolnik opusti zdravljenje zaradi boljšega počutja.

V javni lekarni se moramo pri komunikaciji s starostnikom zavedati, da ima le ta pogosto težave v komuniciranju (vid, sluh, pešanje spomina, demenca...), zato je nujno, da se v primeru nejasnosti glede predpisanih zdravil pogovorimo z zdravnikom. V oporo so nam zapisana Beersova merila iz leta 2003, predvsem pa se moramo pogovoriti z zdravnikom, ko med predpisanimi zdravili opazimo neustrezno zdravilo oziroma njegova uporaba zahteva posebno pozornost pri spremljanju terapije. V pogovoru zdravniku povemo, da smo opazili neskladje z merili predpisovanja zdravil, odločitev o nadaljnji terapiji pa je na njegovi strani. V lekarnah pripravljamo tudi zdravila za domove za ostarele, zato lahko pri posameznem bolniku preverimo ustreznost terapij po Beersovih merilih in v primeru neskladja o tem obvestimo domskega zdravnika.

6 Sklep

Starostniki imajo višjo prevalenco multiple obolevnosti, zato dobijo več zdravil na recept, obiščejo več zdravnikov, ki bi morali koordinirati skrb za bolnika. Komorbidnost zahteva posebej previdno izbiro terapije, ki bo predstavljala varno in učinkovito kombinacijo. V izogib neustreznim terapijam je potrebno dobro poznati fiziološke posebnosti starostnikov ter spremenjeno farmakokinetiko in farmakodinamiko zdravil. Pomembno je dobro sodelovanje med zdravniki in farmacevti.

7 Literatura

1. Fialova D, Topinkova E, Gambassi G et al. Potentially Inappropriate Medication Use Among Elderly Home Care Patients in Europe. JAMA 2005; 293 (11): 1348-1358.
2. Scott G. N., Cupp M. Potentially harmful drugs in the Elderly: Beers List and more, Pharmacists Letter/Prescribers Letter 2007 23; Number 230907
3. Premuš Marušič A. Polipragmazija in predpisovanje zdravil starostnikom. Recept 2010; 1: 87-89.
4. <http://www.merck.com/mmpe/sec23/ch341/ch341e.html>. Dostopano: 02-07-2010.
5. Potočnik B.D., Urbanc M.M. Vloga farmacevta v skrbi za starostnike. Farm vestn 2008; 59: 99-103
6. Fick DM, Cooper JW, Wade WE et al. Updating the Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. Arch Intern Med 2003; 163 (22): 2716-2724.
7. Hamilton HJ, Gallagher PF, O'Mahony D. Inappropriate prescribing and adverse drug events in older people. BMC Geriatr 2009; 29: 5.
8. Petek Š.M., Cedilnik G.E., Klančič D. Polifarmacija in neprimerno predpisovanje zdravil pri starostnikih v domovih starejših občanov. Zdrav Vestn 2009; 78: 231-240
9. <http://www.zdravila.net>. Dostopano: 06-07-2010.
10. Lexi-Comp: Geriatric Dosage Handbook, 12th Ed: 1786-1791.
11. Grobler P. Starostniki in farmakoterapija v svetu. Lekarništvo 2006; 3-4: 46-51.
12. Furst J., Peklar J., Samaluk V. Poraba anksiolitikov ter hipnotikov in sedativov v Sloveniji. Zdrav Var 2006; 45: 150-157.
13. http://ivz.arhiv.over.net/javne_datoteke/datoteke/2105-Ambulantnopredpisovanjeczdravilvcvletuc2008.pdf. Dostopano: 09-07-2010.
14. Veliki zdravstveni priročnik. Zdravila v starosti. Založba Mladinska knjiga. 2000; 43-47.

Medsebojno delovanje zdravil pri starostnikih

Drug drug interactions in the elderly

Jurij Trontelj

Povzetek: V starosti pogosto nastopi več sočasnih bolezni, zato pacienti velikokrat jemljejo tudi več kot 4 zdravila hkrati. Temu pravimo polifarmacija, kjer nastopi veliko tveganje za medsebojno delovanje oz. za interakcije med zdravili. Starostniki počasneje izločajo zdravila, hkrati pa so bolj občutljivi na njihove toksične učinke. Najpogostejše posledice klinično pomembnih interakcij, ki zahtevajo hospitalizacije, so krvavitve iz gastrointestinalnega trakta, akutne bradikardije, hipotenzije in aritmije, ter poškodbe pri padcih zaradi jemanja psihotropnih zdravil. V tem prispevku je pregled pomembnih interakcij 30 najpogostejše predpisanih zdravil za starostnike v Sloveniji z drugimi zdravili. Pri iskanju sta bili uporabljeni bazi podatkov Lexi-Comp ter Drugs.com in nekateri povzetki temeljnih značilnosti zdravil. Za vse predstavljene interakcije je podana ocena kliničnega pomena, razložen je mehanizem in predpostavljeni ukrepi za izogib neželenih učinkov, kar je tudi pomemben napotek za farmacevtsko intervencijo in doprinos k izboljšanju učinkovitosti in varnosti terapije starejših.

Ključne besede: polifarmacija, starostniki, interakcije, medsebojno delovanje zdravil

Abstract: Elderly patients commonly suffer from comorbidities and often take 4 or more drugs simultaneously. Polypharmacy poses a significant risk for drug-drug interactions. Elderly patients tend to eliminate drugs more slowly and they are more sensitive to drugs' adverse effects at the same time. The most important consequences of drug drug interactions that often require hospitalization are gastrointestinal bleeding, acute bradycardia, hypotension, arrhythmias and falls associated with use of psychotropic medications. In this article, 30 most commonly prescribed medications for elderly people in Slovenia are reviewed for clinically relevant drug-drug interactions using Lexi-Comp and Drugs.com databases and some Summaries of Product Characteristics. For every identified drug-drug interaction, there is an assessment of its clinical impact, an explanation of underlying mechanism and a proposition for patient management to avoid adverse effects. This article should provide valuable information for pharmaceutical interventions and bring improvements to safety and efficacy of pharmacotherapy in elderly.

Keywords: polypharmacy, elderly, drug-drug interactions

1 Uvod

Svetovna populacija in še posebej populacija razvitega sveta, kamor sodi tudi Slovenija, se naglo stara. Do leta 2060 se predvideva, da se bo v Evropi število starejših ljudi nad 65 let podvojilo, nad 80 let pa kar potrojilo (1). S starostjo se močno poveča možnost za pojav več sočasnih, ponavadi tudi kroničnih bolezni, ki najpogosteje prizadanejo (3):

- srčno-žilni sistem,
- lokomotorni aparat (skelet in mišice),
- možgane in živčevje,
- prebavo in presnovo.

Ti sistemi so življenjskega pomena, zato je mnogokrat nujno zdravljenje več bolezni hkrati. Za starostnike je torej značilna polipragmazija oz. polifarmacija, ki je definirana kot stanje z jemanjem več kot 4 - 6 zdravil hkrati (4, 5). Tako zdravljenje je lahko sicer zelo učinkovito, vendar ima lahko tudi več negativnih posledic (4, 6):

- visoko statistično verjetnost za pojav pomembnih interakcij med zdravili: pri dveh zdravilih je ta 13 %, pri štirih zdravilih 38 %, pri 7 zdravilih pa že kar 82% (7),
- poslabša komplanco oz. stopnjo sodelovanja bolnika pri zdravljenju,
- poveča možnost za neželene učinke zdravil,
- poveča verjetnost za neustrezno terapijo z zdravili.

Nedavna raziskava v Sloveniji je pokazala, da je polovica starostnikov v domovih starejših občanov izpostavljena polifarmaciji (prejema več kot 6 zdravil hkrati) in da jih kar petina prejema za starostnike neprimerna zdravila ali neprimerne kombinacije zdravil (8).

1.1 Vzroki interakcij med zdravili pri starostnikih

Znano je, da so starostniki zaradi fizioloških in patoloških starostnih sprememb kar dva do trikrat bolj nagnjeni k pojavu neželenih učinkov

zdravil (4); zmanjšata se jim pretok skozi jetra in ledvica, kar zmanjša njun očistek oziroma sposobnost eliminacije, lahko se zmanjša vezava na plazemske proteine, zmanjša se kapaciteta homeostaznih mehanizmov, kar vse vodi k večji verjetnosti pojava neželenih učinkov zdravil (4, 9). Ti običajno niso idiosinkratske narave (nepojasneni), temveč so večinoma predvidljivi in so posledica ojačenega terapevtskega oz. toksičnega učinka zdravil (9). Predvideva se, da je pri starejši populaciji od 7 % do 17 % hospitalizacij posledica neželenih učinkov zdravil, večina kot posledic krvavitev iz gastrointestinalnega trakta, akutnih bradikardij/hipotenzij/aritmij, ter poškodb pri padcih zaradi jemanja psihotropnih zdravil (6, 10, 11). Zaradi interakcij med zdravili so neželeni učinki zdravil še pogostejši in resnejši in lahko predstavljajo hudo breme tako za bolnike kot tudi za zdravstveno blagajno. Hospitalizacija starostnika zaradi neželenega učinka zdravila naj bi v razvitem svetu v povprečju stala \$16 000 (12). Ocenjuje se, da bi se dalo z ustrežnejšim predpisovanjem zdravil ter z nadzorom bolnikov in s sodelovanjem zdravnika s kliničnim farmacevtom kar eno tretjino do eno polovico neželenih učinkov pri starostnikih preprečiti (13, 14, 15).

2 Identifikacija najpomembnejših interakcij med zdravili za starostnike

Najširše sprejeti kriteriji za določitev neustreznih terapij z zdravili pri starostnikih so razvili in jih od leta 1991 do 2003 večkrat dopolnili Beers s sodelavci za področje Združenih držav Amerike (ZDA) (2) in kasneje za področje Evrope še Laroche s sodelavci (16) ter Gallagher s sodelavci (17) zaradi razlik v naboru registriranih učinkovin med ZDA in Evropo (18). Ti prispevki govorijo predvsem o neustreznih terapijah starostnikov in ne toliko o interakcijah med zdravili, vendar smo jih v tem prispevku vseeno upoštevali, ker razlagajo mehanizme neželenih učinkov zdravil pri starostnikih. O interakcijah zdravil pri starostnikih obstaja več preglednih člankov (6, 12), nekaj tudi v slovenščini (8, 19, 20). K ugotovitvam teh avtorjev smo dodali nekaj novejših zdravil in spoznanj iz tega področja npr. interakcije klopidozola z inhibitorji protonske črpalke ali tamoksifena z inhibitorji citokroma (CYP) 2D6.

3 Metode

V podatkovni bazi ZZS smo poiskali 30 najpogosteje izdanih zdravil na recept za paciente stare nad 65 let v letu 2008 v Sloveniji (Preglednica 1). Za te učinkovine smo z dvema podatkovnima bazama: Lexi-comp (22) in www.drugs.com (24), poiskali tiste interakcije, ki so označene kot klinično pomembne in zahtevajo posebno pozornost. Te so bile označene s klasifikacijo »X«, »D« oziroma »Generally avoid« in »Major« ter »Monitor Closely«. Obravnana so bila samo zdravila, ki so registrirana v Sloveniji. Če so bili podatki v obeh bazah različni, nepopolni ali manjkajoči, smo uporabili tudi podatke iz povzetkov temeljnih značilnosti zdravil (SmPC prek portala www.zdravila.net (25)).

K temu naboru so dodane še interakcije zdravil, ki se niso znašle na ravnokar omenjenem seznamu 30 najpogosteje predpisanih, a so zaradi svoje resnosti ali zaradi svoje specifičnosti za starostnike zelo pomembne npr. interakcije z makrolidnimi antibiotiki, z zdravili za boleznijo ščitnice, z antipsihotiki, z antiepileptiki, azolskimi antimikotiki, antiparkinsoniki.

Preglednica 1: 30 najpogosteje izdanih zdravil na recept starostnikom v Republiki Sloveniji v letu 2008. Vir: Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS).

Table 1: A list of 30 most frequently prescribed medications for elderly in Slovenia in 2008. Source: Slovenian public health insurance agency (ZZZS).

Učinkovina	Število receptov
acetilsalicilna kislina	300.644
enalapril	189.111
diklofenak	188.788
paracetamol	168.887
omeprazol	152.414
simvastatin	135.151
furosemid	130.732
ramipril	127.295
atorvastatin	123.623
indapamid	122.382
bisoprolol	121.178
zolpidem	119.770
amlodipin	112.951
perindopril	108.096
tramadol, kombinacije	103.406
karvedilol	95.632
bromazepam	88.870
enalapril in diuretiki	87.349
varfarin	85.324
tramadol	73.405
pantoprazol	67.216
alprazolam	66.773
metformin	65.610
metoprolol	64.228
doksazosin	61.388
amoksicilin in zaviralci laktamaz beta	59.987
natrijev levotiroksinat	59.152
metildigoksin	56.187
gliceriltrinitrat	55.856
tamsulozin	53.490
s k u p a j	6.541.823

4 Najpomembnejše interakcije zdravil za starostnike

Zgoraj opredeljeni nabor zdravil lahko razvrstimo na naslednje skupine:

- **zdravila za kardiovaskularni sistem:** ACE inhibitorji, antagonisti angiotenzina, statini, diuretiki, β - in α -blokatorji, zaviralci kalcijevih kanalov, zdravila za srčno popuščanje;
- **zdravila proti strjevanju krvi:** zaradi obsežnega nabora nevarnih interakcij predvsem pri varfarinu, smo to skupino obravnavali ločeno;
- **zdravila proti bolečinam in revmi:** nesteroidni antirevmatiki (NSAID), močni analgetiki;
- **zdravila za centralni živčni sistem:** anksiolitiki, sedativi, antidepresivi, antipsihotiki;

- zdravila za motnje prebave in presnove: inhibitorji protonske črpalke (PPI), H₂-antagonisti, antacidi, zdravila za boleznj ščitnice, zdravila proti osteoporozi;
- protimikrobna zdravila: ta zdravila bodo obravnavana med interakcijami ostalih skupin.

Pri predstavitvi interakcij smo zaradi manjše porabe prostora uporabili naslednje kratice:

AUC: površina pod plazemsko koncentracijsko krivuljo; D: odmerek; QTc – interval med Q in T valom korigiran s srčno frekvenco; GFR: hitrost glomerulne filtracije; NSAID: nesteroidni antirevmatiki; ASA: acetilsalicilna kislina; ACE-I: inhibitorji angiotenzinske konvertaze; SSRI: selektivni inhibitorji ponovnega privzema serotonina; PTČ: protrombinski čas; P-gp: P-glikoprotein.

4.1 Klinično pomembni induktorji in inhibitorji metabolizma zdravil

Za vse skupine zdravil, posebej za tista zdravila, ki imajo ozko terapevtsko širino npr. varfarin, metildigoksin, teofilin, ciklosporin, levotiroksin, močni analgetiki ipd., velja, da moramo biti še posebej previdni ob sočasnem izdajanju močnih induktorjev in inhibitorjev metaboličnih encimov in ekskretornih prenašalcev, kot je npr. P-gp. Med močne oz. klinično pomembne inhibitorje CYP3A4 štejemo: azolske antimikotike, makrolidne antibiotike (razen azitromicina), proteazne inhibitorje, verapamil, amiodaron, ciklosporin, aprepitant, diltiazem, izoniazid, metronidazol in grenivkin sok. Pomembni CYP2D6 inhibitorji so: fluoksetin, paroksetin, sertralin, bupropion, terbinafin in amiodaron. Močni CYP2C9 in 2C19 inhibitorji so flukonazol, fluoksetin in omeprazol. Med močne CYP1A2 inhibitorje štejemo predvsem fluorokinolone (posebej ciprofloksacin). Močni induktorji CYP450 pa so: barbiturati, fenitoin, karbamazepin, šentjanževka (tudi P-gp) in cigaretni dim (CYP1A2) (22).

4.2 Zdravila za kardiovaskularni sistem

Ta skupina zdravil je med starostniki zelo razširjena in mnogokrat mora posameznik jemati po več tovrstnih zdravil hkrati za doseganje optimalnega terapevtskega učinka. Najpomembnejši akutni neželeni učinki, ki nastanejo zaradi interakcij v tej skupini zdravil, so aritmije, bradikardije in hipotenzije, kronični pa ledvično in srčno popuščanje (6, 10). Akutni zapleti so lahko zelo nevarni in pogosto zahtevajo takojšnjo hospitalizacijo. Največkrat so posledica motenj elektrolitskega ravnotežja, velikokrat povzročenega z diuretiki, ACE-inhibitorji, β -blokatorji in glukokortikoidi; porušeno elektrolitsko ravnotežje je nevarno tudi ob jemanju metildigoksina in / ali antiaritmikov, ker lahko te kombinacije vodijo v aritmije. Iz te skupine zdravil so tako za starostnike najpomembnejše interakcije metildigoksina, verapamila, diuretikov, ACE-inhibitorjev in β -blokatorjev. Nevarnost za srce se močno poveča tudi pri učinkovinah, ki daljšajo QTc interval (antipsihotiki, antidepresivi, makrolidni antibiotiki, antimikotiki...). Nevarne so kombinacije zdravil, kjer pride do sinergističnega učinka na srce npr. z metildigoksinom, β -blokatorji ter verapamilom, vsi ti povzročijo upočasnjeno atrio-ventrikularno prevodnost ali pa kombinacija α - in β -blokatorjev, ki se izrazi kot posebej močna hipotenzija. Veliko pozornost je treba nameniti bolnikom z ledvičnim, jetrnim in srčnim popuščanjem ter sladkornim bolnikom, kar je pri starostnikih dosti verjetna kombinacija. Nekateri diuretiki ter β -blokatorji lahko namreč značilno povečajo konc. glukoze v krvi.

Pomembne so tudi interakcije s statini, ki so večinoma farmakokinetične narave; močni inhibitorji njihove metabolične eliminacije (azolski antimikotiki, makrolidni antibiotiki razen azitromicina, sok grenivke, fibrati, verapamil) lahko bistveno povečajo veganje za pojav miopatij (Preglednica 2).

Preglednica 2: Najpomembnejše medsebojno delovanje zdravil za kardiovaskularni sistem z drugimi zdravili.

Razlaga oznak, ki se nanašajo na to in vse nadaljnje preglednice: v prvem stolpcu pomeni vejica med naštetimi zdravili »ali«, plus pa »in«; v ostalih stolpcih: X: kontraindikacija, ++: klinično pomembna interakcija, kjer se svetuje sprememba terapije ali pa je potrebno skrbno spremljanje pacienta; +: morda klinično pomembna interakcija, kjer se svetuje spremljanje pacienta; ↑ povečanje; ↓ zmanjšanje; kratice so razložene na začetku poglavja 4.

Table 2: The most important interactions of drugs for cardiovascular system.

Symbol explanation (applies to all further tables as well): In the first column, the comma means »or«, plus means »and«; in other columns: X means contraindication; ++: clinically important interactions where a therapy modification or close patient monitoring is advised; +: possibly clinically important interaction where patient monitoring is advised; ↑ increase; ↓ decrease.

NAJPOMEMBNEJŠE INTERAKCIJE ZDRAVIL ZA KARDIOVASKULARNI SISTEM					
Učinkovine z medsebojnim delovanjem	Klinični pomen	Mehanizem	Posledica	Ukrep	Viri
(metil)digoksin* + NSAID	++	NSAID inhibirajo sintezo prostaglandinov → ↓ GFR in pretok skozi ledvice → ↓ očistek digoksina	↑ AUC digoksina za do 60%, lahko nastopijo toksični učinki	spremljati konc. digoksina	21, 22

NAJPOMEMBNEJŠE INTERAKCIJE ZDRAVIL ZA KARDIOVASKULARNI SISTEM					
Učinkovine z medsebojnim delovanjem	Klinični pomen	Mehanizem	Posledica	Ukrep	Viri
(metil)digoksin* + verapamil	++	verapamil ↓ očistek digoksina (inhibira P-gp, CYP450) sinergistično se upočasnjuje A-V prevajanje	40 – 150 % povečanje konc. digoksina, velika variabilnost; aritmije, toksični učinki digoksina	digitoksin naj bi bil varnejši v tej kombinaciji	23, 19
(metil)digoksin* + amiodaron, alprazolam, prazosin	++	inhibicija CYP3A4	↑ konc. in toksičnost digoksina	spremljati toksične učinke več tednov po uvedbi amiodarona; prilagoditi odmerek digoksina	21, 22, 25
(metil)digoksin* + alprazolam, prazosin	++	izpodrivanje digoksina iz plaz. proteinov, lahko tudi inhibicija metabolizma	↑ konc. in toksičnost digoksina	spremljati toksične učinke oz. konc. digoksina	24, 25
(metil)digoksin* + antibiotiki, itrakonazol, ciklosporin	++	morda sprememba črevesne flore; inhibicija P-gp	do 4x ↑ konc. digoksina → toksični učinki digoksina	spremljati učinke oz. koncentracije digoksina	22, 25
(metil)digoksin* + ACE inhibitorji	++ ledvični, srčni bolniki	ACE inhibitorji ↓ renalno izločanje digoksina	↑ konc. digoksina, toksični učinki	spremljati konc. digoksina	21, 24, 25
(metil)digoksin* + diuretiki ali glukokortikoidi	++ srčni bolniki	pri srčnih bolnikih diuretiki in glukokortikoidi lahko povzročijo hipokaliemijo	digoksin lahko izzove aritmije zaradi elektrolitskega neravnotežja	spremljati konc. K ⁺ in Mg ⁺ , izogniti se predvsem kombinaciji digoksin-hidroklorotiazid in kombinacijam različnih diuretikov	24
(metil)digoksin* + β-blokatorji	+ / ++	oboji ↓ atrio-ventr. prevodnost in srčno frekvenco; β-blokatorji lahko inhibirajo črevesni in ledvični P-gp → ↓ izločanje in ↑ absorpcija digoksina	sinergistično ↑ bradikardijo, karvedilol, esmolol hkrati ↑ AUC digoksina	spremljati srčno funkcijo, konc. digoksina	6, 22
(metil)digoksin* + antacidi in sukralfat, holestipol, holestiramin	++	sukralfat in antacidi vežejo digoksin → ↓ absorpcija digoksina	↓ učinek digoksina	vsaj 2 uri premora med jemanjem obeh zdravil	21, 22, 25
ACE inhibitorji + K ⁺ in s K ⁺ varčni diuretiki	++	↓ aldosterona → ↓ izločanje K ⁺ blokada Na/K prenašalca → retencija K ⁺	hiperkaliemija, nevarnost aritmij, posebej za ledvične bolnike in starostnike	spremljati konc. K ⁺ , spremljati znake hiperkaliemije	22, 24, 26
zdravila proti visokemu pritisku (ACE-I, diuretiki, β-blokatorji) + NSAID**	++ posebej srčni in ledvični bolniki!	NSAID ↓ sintezo prostaglandinov, kar ↓ GFR, vsa ta zdravila lahko ↑ konc K ⁺	↓ znižanje tlaka, zastajanje vode, možnost razvoja ledv. in srčnega popuščanja, (redko) nevarnost hiperkaliemije	paziti na hidracijo, krvni tlak, funkcijo ledvic, K ⁺ posebej paziti: indometacin, ibuprofen, naproksen, piroksikam, manj nevarnosti s ketoprofenom in celokoksibom	19, 22, 24

NAJPOMEMBNEJŠE INTERAKCIJE ZDRAVIL ZA KARDIOVASKULARNI SISTEM					
Učinkovine z medsebojnim delovanjem	Klinični pomen	Mehanizem	Posledica	Ukrep	Viri
ACE inhibitor + trimetoprim-sulfametoksazol	++ pri starejših	sinergistično ↑ konc. K ⁺	huda hiperkaliemija pri starejših, ventr. aritmija, odpoved ledvic, metabolična acidoza	uporabiti drug antibiotik	24, 27
diuretiki + inhibitorji sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)	+ ++ pri ledvičnih bolnikih	sinergistično znižanje tlaka; diuretiki ↓ volumen plazme → ↓GFR; inhibitorji RAAS povzročijo dilatacijo eferentnih ledv.arteriol → ↓GFR ↓ GFR = ↓funkcija ledvic	nevarna kombinacija za oslabele ledvice, lahko privede v popuščanje ledvic in kasneje srčno popuščanje, močna hipotenzija	skrbno spremljati ledvično funkcijo in tlak, posebna previdnost ob sočasni uporabi NSAID – glej Pregl 4.	6, 24
statini + močni CYP3A4 inhibitorji (poglavje 4.1), omeprazol, fibrati (razen fenofibrata), niacin	++ / X	↓ eliminacijo statinov (prek inhibicije CYP3A4, lahko tudi prenašalni proteini)	↑ koncentracije statina → miopatije in rabdomioliza	velika previdnost in kontraindikacije (z nekaterimi izjemami npr. fluvastatin), fluva-, prava- in rosuva-statin imajo manj izraženo rabdomiolizo z inhibitorji CYP3A	22, 24, 25
simvastatin + sildenafil	+ / ++	sildenafil lahko ↓ metabolični očistek simvastatina	miopatija, rabdomioliza	fluva-, prava- in rosuva-statin naj ne imeli te interakcije s sildenafilom	22
β-blokatorji npr. metoprolol + verapamil ali diltiazem	++/X	sinergistično močno upočasnjeno A-V prevajanje, posebej nevarno pri i.v. ↑ D	hipotenzija, bradikardija, celo asistolija, poslabšanje angine pectoris	kontraindikacija oz. skrbno spremljanje	22, 24, 25
β-blokatorji + α-blokatorji (prazosin, doksazosin, tamsulozin)	++	β-blokatorji ojačijo ortostatsko hipotenzijo povzročeno z α-blokatorji	ortostatska hipotenzija	počasno uvajanje, ↓ D α-blokatorja, uporabiti tamsulozin, ki je selektivni α ₁ , z manj izraženo ortostatsko hipotenzijo	22, 24
amlodipin (in drugi dihidropiridini) + močni inhibitorji CYP3A4, P-gp	++	inhibicija CYP3A4, P-Gp → ↓ eliminacija dihidropiridinov	azolski antimikotiki ↑ AUC dihidropiridinom 6-24 x! makrolidi podobno, a manj izrazito (2 x) ↑ AUC	spremljati učinke in neželene učinke in prilagoditi D antagonistov Ca kanalov	22, 24
gliceriltrinitrat + fosfodiesterazni inhibitorji (sildenafil..)	X	sinergistično vazodilatatorno delovanje	močno ↓ sistoličnega in diastoličnega tlaka	ločiti jemanje obeh vrst zdravil za 24 (sildenafil, vardenafil) do 48 ur (tadalafil)	22

* Uporabljene podatkovne baze za interakcije (22, 24) ne vsebujejo nobenih zapisov o metildigoksinu, ki je pri nas edini registriran kardi tonični glikozid, temveč navajajo le interakcije za digoksin. Oba imata zelo podobne učinke na srce (30), se pa metildigoksin hitreje in bolje absorbira in v jetrih delno demetilira v digoksin, zato lahko interakcije z digoksinom pripišemo tudi metildigoksinu, kar je razvidno tudi iz SmCP zdravila Lanitop.

** Pri nizkih odmerkih ASA (pod 100mg) ni značilnega povišanja tlaka (31).

4.3 Zdravila proti strjevanju krvi

V tej skupini so najpomembnejše interakcije varfarina, ki ima ozko terapevtsko okno. Antitrombotična terapija ima pri starejših največ hudih neželenih učinkov zdravil (10). Najpogosteje se omenja pri starostnikih interakcije varfarina z NSAID in z drugimi zdravili oz. rastlinskimi pripravki, ki tudi zmanjšajo strjevanje krvi. Pri teh kombinacijah pride do povečane nevarnosti krvavitev, predvsem iz GIT in to celo, če se pri tem PTČ ne spremeni (22). Pomembne so tudi farmakokinetične interakcije z varfarinom, kjer se z inhibitorji CYP2C9,

kakršni so sulfonamidi, tamoksifen (X), flukonazol in fibrati, zelo zmanjša očistek S-varfarina, ki je močnejše delujoči enantiomer. Nasprotno pa močni induktorji CYP450 zmanjšajo koncentracijo in učinek varfarina. Pri povečani absorpciji vitamina K (z vnosom prehranskih dodatkov in zelenjavo) učinek varfarina močno pade, ob manjši absorpciji vitamina K (ob zdravljenju z antibiotiki) pa naraste. Omeniti moramo tudi interakcije klopidogrela, kjer inhibitorji CYP2C19 preprečijo njegovo aktivacijo in s tem njegov učinek. Taki so npr. flukonazol, gemfibrozil, sertralin ter inhibitorji protonske črpalke (Preglednica 3).

Preglednica 3: Najpomembnejše medsebojno delovanje zdravil za preprečevanje strjevanja krvi z drugimi zdravili. Razlaga oznak je pri Preglednici 2.

Table 3: The most important interactions of anticoagulant drugs. The symbol definitions are given in Table 2.

NAJPOMEMBNEJŠE INTERAKCIJE ZDRAVIL PROTI STRJEVANJU KRVI					
Učinkovine z medsebojnim delovanjem	Klinični pomen	Mehanizem	Posledica	Ukrep	Viri
varfarin + ASA in ostali NSAID ali <i>Gingko biloba</i> ali klopidogrel	++ pogosto	- pri ↓ D salicilati ↓ aktivacijo trombocitov in povzročajo erozijo želodčne sluznice, - v ↑ D pa delujejo sinergistično hipotrombotično z varfarinom; ginko in klopidogrel sinergistično upočasnita strjevanje krvi	krvavitve, predvsem v GIT (tudi pri ↓D, ki ne spremenijo PTČ) in krvavitve v možganih ginko ne spremeni farmakokinetike niti ne ↑ PTČ, vendar vseeno ↑ možnost krvavitev	paracetamol je boljša izbira ob varfarinu, skrbno spremljati PTČ in opozoriti na znake krvavitev	22, 24
varfarin + inhibitorji CYP2C9, 2C19, 3A4, 1A2 (poglavje 4.1)	+ / ++	↓ metabolična eliminacija varfarina	↑ konc. varfarina → ↑ PTČ	spremljati PTČ skozi daljši čas po uvedbi teh zdravil in prilagoditi D varfarina	21, 22, 24
varfarin + močni induktorji CYP (poglavje 4.1)	++	indukcija CYP ↑ metabolično eliminacijo varfarina	↓ učinek varfarina → ↓ PTČ	spremljati PTČ in prilagoditi D varfarina	24
varfarin + tamoksifen	X	tamoksifen je inhibitor CYP2C9, ki je pomemben za eliminacijo varfarina	↑ c varfarina → ↓ PTČ, smrtna nevarnost	kontraindicirano, ali pa, da skrbno spremljamo PTČ in prilagodimo D varfarina	22, 24
varfarin + zdravila za ščitnico	+ / ++ pogosto	levotiroksin ↑ razgradnjo faktorjev strjevanja krvi tirostatiki ↓ razgradnjo faktorjev strjevanja krvi	pri uvedbi levotiroksina: ↓ faktorjev → ↓ PTČ, pri uvedbi tirostatika, tiamazola: ↓PTČ	Spremljati učinkovitost antikoagulantne terapije predvsem pri uvajanju ali spremembi zdravil za ščitnico	22, 29
varfarin + sulfonamidi ali kinoloni, včasih tudi penicilini	++ pogosto	Oboji antibiotiki lahko: - ↓ produkcijo Vit. K v GIT - ↓ vezavo varfarina na proteine, - inhibirajo CYP2C9, 1A2, penicilini ↓ funkcijo trombocitov	↑ se PTČ, posledica so krvavitve (npr. v GIT), celo smrtni primeri	Za 10-20% ↓ D varfarina pri sulfonamidih in skrbno spremljati PTČ ter znake krvavitev	22, 24
varfarin + fenitoin	++	- fenitoin verjetno izpodriva varfarin iz plazemskih prot., - kasneje pa inducira metabolizem varfarina, - varfarin inhibira metabolizem fenitoina	- v začetnem obdobju 6 dni po uvedbi fenitoina se ↑ učinek varfarina, - po 1-2 mesecih pa ↓ , zato se učinka izniči. → ↑ c fenitoina → toksični učinki: ataksija, sedacija, oftalmopareza, krči	spremljati prehodno povečanje učinka varfarina, spremljati koncentracije in toksične učinke fenitoina	22

NAJPOMEMBNEJŠE INTERAKCIJE ZDRAVIL PROTI STRJEVANJU KRVI					
Učinkovine z medsebojnim delovanjem	Klinični pomen	Mehanizem	Posledica	Ukrep	Viri
klopidogrel + inhibitorji CYP2C19: flukonazol, gemfibrozil, izoniazid, PPI, tiklopidin, sertralin, fluoksetin	X	te učinkovine ↓ metabolično aktivacijo klopidogrela v aktivni metabolit	↓ učinki klopidogrela, tromboze stentov, kardiovaskularna smrtnost	kontraindikacija klopidogrela le z omeprazolom in esomeprazolom, ostali PPI so varnejši	22, 24, 32
peroralni antikoagulanti, tudi NSAID + rastline, ki vplivajo na strjevanje krvi*	++	mnogi rastlinski pripravki lahko znatno ↓ koagulacijo in agregacijo trombocitov prek različnih mehanizmov	↑ PTČ, nevarnost krvavitev ali pa neučinkovitost zaradi ↑ vsebnosti vit. K	izogibati se takim kombinacijam, spremljati PTČ	22, 24
varfarin in drugi peroralni antikoagulanti + SSRI (predvsem fluoksetin)	+ / ++	SSRI ↓ privzem serotonina v trombocite → ↓ sproščanje serotonina ob aktivaciji trombocitov; inhibicija CYP2C9 in 2C19	↑ PTČ, nevarnost krvavitev	opazovati pacienta znaki krvavitev; izogibati se kombinaciji varfarin+fluoksetin varnejša sta: citalopram in sertralin	24

* Najpomembnejše so: pripravki iz ginka, česna, palmete, večje količine brusničnega soka, šentjanževka lahko zmanjša konc. in učinek varfarina (36).

4.4 Zdravila proti bolečinam in revmi

NSAID lahko povzročijo z varfarinom ali z drugimi antikoagulantnimi zdravili nevarne krvavitve v GIT in v možganih. Kombinacije acetilsalicilne kisline (ASA) z drugimi NSAID tudi povečajo nevarnost krvavitev in povečajo tveganje za razjede v zgornjih delih GIT ter zmanjšajo kardioprotektivni učinek ASA. Pri pacientih s poslabšano ledvično funkcijo (pogosto pri starostnikih) je pomembna tudi interakcija NSAID z diuretiki in ACE-inhibitorji (ali sartani), kjer lahko pride do izničenja hipotenzivnega učinka zaradi blokade ledvične sinteze vazodilatatornih prostaglandinov z NSAID, kar še dodatno prizadane ledvice, ker zmanjša GFR, povzroči zadrževanje vode in poslabša oz. vodi v srčno popuščanje.

Pri močnih analgetikih so nevarne interakcije z drugimi učinkovinami, ki prav tako delujejo zaviralno na CŽS (benzodiazepini, alkohol, Preglednica 5). Z močnimi inhibitorji CYP3A4 lahko močni analgetiki povzročijo hudo depresijo dihanja. Pomembne so tudi kombinacije s SSRI-ji in z MAO inhibitorji, ki lahko vodijo v serotoninski sindrom. Pri tramadolu so nevarne tudi kombinacije z učinkovinami, ki znižujejo prag za proženje epileptičnih napadov: SSRI, stimulansi CŽS: donepezil, takrin, rivastigmin; MAO inh., nevroleptiki, drugi opiat, triciklični antidepressivi, fluorokinoloni, interferoni in teofilin (Preglednica 4) (24).

Preglednica 4: Najpomembnejše medsebojno delovanje zdravil proti bolečinam in revmi z drugimi zdravili. Razlaga oznak je pri preglednici 2.
Table 4: The most important interactions of anti-pain medicines. The symbol definitions are given in Table 2.

NAJPOMEMBNEJŠE INTERAKCIJE ZDRAVIL PROTI BOLEČINAM IN REVMI					
Učinkovine z medsebojnim delovanjem	Klinični pomen	Mehanizem	Posledica	Ukrep	Viri
ASA in ostali NSAID + antikoagulantna / antiagregacijska zdravila, varfarin, kortikosteroidi (glej tudi Pregl. 3)	++	sinergistično se upočasnijo strjevanje krvi prek več mehanizmov, ↓ sinteza gastroprotektivnih prostaglandinov	nevarnost krvavitev in razjed v GIT	izogibati se tej kombinaciji ali prilagoditi D obeh zdravil	22, 24
ASA, nizki odmerki + NSAID (razen paracetamola, celekoksiba)	++	ostali NSAID se za razliko od ASA samo prehodno (reverzibilno) vežejo na trombocitno COX, sinergistično toksično delovanje na GIT sluznice	predvsem ibuprofen, (morda tudi naproksen) izničita antiagregacijsko delovanje aspirina GIT krvavitve, ulkus	ibuprofen vzeti 8 ur pred ali 30 min po aspirinu; jemati s hrano in opazovati za znaki krvavitev	22, 24
NSAID (razen nizkodoznega ASA) + ACE inhibitorji ali diuretiki (glej tudi Pregl. 2: »diuretiki+NSAID«)	+ / ++	ASA in ostali NSAID ↓ ledvično sintezo vazodilat. prostaglandinov → ↓GFR; ACE-I tudi ↓GFR → retencija vode in ↑ tlak; NSAID ↑ eliminacijo ACE inhibitorjev	↓ antihipertenzivni učinek ACE inhibitorjev, lahko tudi ↓AUC ACE inhibitorjev, nastopi hipertenzija	pri daljši uporabi NSAID (več kot 1 teden) je treba spremljati krvni tlak in funkcijo ledvic, posebej paziti na tiste s slabšo ledvično funkcijo	22, 24
tramadol in drugi močni analgetiki + serotoninski modulatorji*	++/X	farmakodinamična interakcija na nivoju serotonergičnega sistema (agonizem), nižanje praga za sproženje epileptičnih napadov	lahko se pojavi serotoninski sindrom (potenje, trzanje mišic, tresenje, vznemirjenost, driska ↑ temperatura), epil. napadi; kontraindikacija: fentanil+serotoninski modulatorji	opozoriti na možnost epileptičnih napadov in ser. sindroma, posebej ob uvedbi ali ↑ odmerka	22, 24
tramadol + močni inhibitorji / induktorji CYP3A4	++	↓ metabolična eliminacija tramadola z inhibitorji CYP3A4 / ↑ razgradnja z induktorji	neželeni učinki (omotica, slabost, potenje depr. dihanja) / pomanjkanje učinka	prilagoditi D tramadola	22

* serotoninski modulatorji: triptani, tri-, tetra-ciklični antidepresivi, SSRI-ji, dekstrometorfan, litij, rasagilin, selegilin, šentjanževka, triptofan, venlafaksin.

4.5 Zdravila za centralni živčni sistem

Za starostnike so v tej skupini posebej pomembne interakcije, kjer pride do kombiniranega depresornega delovanja na centralni živčni sistem. Zelo razširjena je raba antipsihotikov v domovih starejših občanov kot stabilizatorjev razpoloženja (8). Z antipsihotiki lahko pride v kombinaciji z nekaterimi SSRI (fluoksetin, paroksetin) do upočasnjene izločanja antipsihotikov, posledično do ekstrapiramidnih motenj in podaljšanja QTc intervala. Najpogostejše

interakcije zdravil za ČŽS so pri starostnikih posledice različnih kombinacij sedativov, antidepressivov, antipsihotikov ter opioidov, ki imajo za posledico predvsem prekomerno sedacijo, apatijo in padce s telesnimi poškodbami (6).

SSRI-ji imajo zaradi inhibitornega učinka na CYP450 mnoge farmakokinetične interakcije z drugimi zdravili: sertralin inhibira CYP2C19, fluoksetin, bupropion in paroksetin pa CYP2D6 (Preglednica 5).

Preglednica 5: Najpomembnejše medsebojno delovanje za centralni živčni sistem z drugimi zdravili. Razlaga oznak je pri preglednici 2.

Table 5: The most important interactions of central nervous system drugs. The symbol definitions are given in Table 2.

NAJPOMEMBNEJŠE INTERAKCIJE ZDRAVIL ZA CENTRALNI ŽIVČNI SISTEM PRI STAROSTNIKI					
Učinkovine z medsebojnim delovanjem	Klinični pomen	Mehanizem	Posledica	Ukrep	Viri
benzodiazepini (substrati za CYP3A4) + močni inhibitorji CYP3A4 ali sok grenivke, omeprazol	++ / X	močni inhibitorji CYP3A4 (npr. itraconazol) močno ↓ metabolično eliminacijo benzodiazepinov, omeprazol inhibira CYP2C19, ki je tudi pomemben za elim. benzodiazepinov	za 5-16x ↑ AUC benzodiazepinov sok grenivke lahko ↑ AUC za 50%	↓ D benzodiazepina za vsaj 50%, spremljati pacienta, ali zamenjati benzodiazepin za lorazepam, oksazepam ali temazepam	22, 24 21
benzodiazepini + opiat (npr. fentanil, tramadol), alkohol	++	sinergistično zaviralno delovanje na centralni živčni sistem	depresija dihanja, centralnega živčnega sistema, motorične motnje koordinacije	opozoriti na nevarnosti padcev, nerodnost, motnje dihanja	24
SSRI + MAO inhibitorji, sibutramin	X	MAO inhibitorji, sibutramin lahko ↑ serotonergično delovanje SSRI-jev	možnost serotoninškega sindroma	kontraindikacija; med jemanjem enega in drugega 1-5 tednov predaha	22
SSRI + metoklopramid	X	metoklopramid inhibira D2 receptorje, SSRI-ji pa dodatno indirektno zavirajo centralne dopaminergične nevrone	ekstrapiramidni pojavi: tardivna diskinezija; serotoninški sindrom (redko)	kontraindikacija; izgobati se kombinacijam metoklopramida z ostalimi zdravili, ki lahko povzročajo ekstrapiramidne pojave	22, 24
bupropion, paroksetin, fluoksetin, duloksetin, terbinafin + tamoksifen	X	inhibicija CYP2D6, → ↓ metabolična aktivacija tamoksifena	manjši ali celo izničen učinek tamoksifena; možnen razvoj kancerogeneze	uporabiti drug antidepressiv, ki ne inhibira CYP2D6: (es)citalopram, sertralin, venlafaksin	22
šibek klasični ali novejši antipsihotik + fluoksetin, paroksetin	+ / ++	fluoksetin in paroksetin sta močna inhibitorja CYP2D6: ↑ konc. antipsihotika (večinoma so vsi substrati za 2D6); hkrati lahko sinergistično zaviralno delujejo na ČŽS	toksični učinki antipsihotika – ekstrapiramidne motnje ↑, QTc	izogniti se tej kombinaciji oz. spremljati učinke	24, 28
levodopa + MAO inhibitorji	++	MAO inhibitorji ↑ konc. dopamina in noradrenalina	hipertenzija, glavobol, nespečnost, slabost	uporabiti selektivne MAO inh.; uporabiti DOPA dekarboksilazne inh.	22

NAJPOMEMBNEJŠE INTERAKCIJE ZDRAVIL ZA CENTRALNI ŽIVČNI SISTEM PRI STAROSTNIKI					
Učinkovine z medsebojnim delovanjem	Klinični pomen	Mehanizem	Posledica	Ukrep	Viri
levodopa + piridoksin	++	piridoksin (je kofaktor) zato ↑ pretvorbo levodope v dopamin	↓ konc levodope v CŽS, če ni aplicirana skupaj z inhibitorjem dopa dekarboksilaze npr. karbidopa	izogniti se tej kombinaciji, razen če ne uporabimo še inhibitorja dopa dekarboksilaze	22
antipsihotiki, opiodi + pripravki z Fe, blokatorji Ca kanalov	+ / ++	vse kombinacije teh spojin povzročajo centralno/periferno izzvano zaprtje	lahko kronična in huda konstipacija pri starejših	uporaba polietilenglikolskih ali laktuloznih odvajal	6

4.6 Zdravila zdravljenje bolezni prebavil in presnove

V tem sklopu so najpomembnejše interakcije inhibitorjev protonske črpalke, ki so močni inhibitorji CYP2C19. Zaradi tega lahko pride do kopičenja substratov za CYP2C19, zaradi česar se zmanjša aktivacija klopidogrela (poglavje 4.3, Preglednica 3). Pomemben je tudi vpliv

inhibitorjev protonske črpalke na kislost želodčne vsebine, ki je včasih pomembna za raztapljanje oz. sproščanje slabo topnih bazičnih učinkovin iz farmacevtskih oblik. Na nivoju absorpcije pride tudi do interakcije med bisfosfonati in antacidi ter Ca, Mg ali Fe solmi, ki močno zmanjšajo absorpcijo bisfosfonatov ali levotiroksina (Preglednica 6). Ostale pomembne interakcije zdravil za bolezni ščitnice so opisane v članku (29).

Preglednica 6: Najpomembnejše medsebojno delovanje zdravil za bolezni prebavil in presnove. Razlaga oznak je pri preglednici 2.

Table 6: The most important interactions of drugs for gastro-intestinal system and metabolic disorders. The symbol definitions are given in Table 2.

NAJPOMEMBNEJŠE INTERAKCIJE ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE BOLEZNI PREBAVIL IN PRESNOVE					
Učinkovine z medsebojnim delovanjem	Klinični pomen	Mehanizem	Posledica	Ukrep	Viri
omeprazol + fenitoin, varfarin, diazepam, ciklosporin	++	omeprazol inhibira CYP2C19 → ↑ $t_{1/2}$ in ↑ AUC	toksični učinki fenitoina, varfarina, diazepama, ciklosporina	prilagoditi odmerke	22
PPI + itrakonazol	++	↑ pH → ↓ topnost → ↓ itrakonazola;	↓ AUC in ↓ učinek, itrakonazola, lahko nastopi ↑ učinek PPI	izogniti se tej kombinaciji ali vzeti itrakonazol s kisljo pijačo (npr. Coca-Cola™ ima pH 2,5)	22, 24
levotiroksin + antacidi, Ca-soli, Fe-soli, orlistat, holestiramin, raloksifen, sevelamer	++	↓ absorpcija levotiroksina	↓ učinki levotiroksina, hipotiroidizem	levotiroksin vzeti vsaj 4 ure prej; pri raloksifenu 12 ur prej	22
orlistat + ciklosporin ali varfarin	++	↓ absorpcija v maščobah topnih učinkovin (ciklosporin, vit K)	↓ učinkovitost imunosupresiva ↑ učinek varfarina	izogibati se kombinacijam z orlistatom, spremljati konc. ciklosporina in PTČ	25
bisfosfonati + antacidi, Ca, Fe, Mg soli	++	↓ absorpcija bisfosfonatov	↓ učinek terapije z bisfosfonati.	vzeti vsaj 2 uri narazen	22

5 Sklep

Predstavljene so nekatere najpomembnejše interakcije zdravil za starostnike, vendar je treba posebej poudariti, da te interakcije niso edine, na katere moramo biti pozorni. Starostniki so zelo heterogena skupina ljudi, z velikimi interindividualnimi razlikami, pogosto z različnimi kroničnimi boleznimi, ki te razlike in občutljivost na zdravila še povečujejo. Zato je celostna obravnava teh bolnikov, ne samo z vidika ene ali druge medicinske specializacije, ter skrbno spremljanje vseh terapevtskih in neželenih učinkov toliko pomembnejša.

6 Zahvala

Avtor se zahvaljuje asist. Andreji Devetak, mag farm. ter doc. dr. Mitji Kosu, mag. farm. za pomoč pri dostopu in analizi podatkov iz ZZS.

7 Literatura

- Giannakouris K. Ageing characterises the demographic perspectives of the European societies. Eurostat 2008; 72.
- Fick D, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean R, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. Arch Intern Med 2003; 163: 2716-2724.
- Poredoš P. Zdravstveni problemi starostnikov. Zdrav Vest 2004; 73: 753-756.
- Schuler J, Dueckelmann C, Beindl W, Prinz E, Michalski T, Pichler M. Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria. Wiener klinische Wochenschrift 2008; 120: 733-741.
- Bushardt RL, Massey EB, Simpson TW et al. Polypharmacy: misleading but manageable. Clin Intervent Ageing 2008; 3: 383-389.
- Tulner LR, Frankfort SV, Gijzen GJPT, van Capmpen JPCM, Koks CHW, Beijnen JH. Drug-drug interactions in a geriatric outpatient cohort. Drugs Aging 2008; 25 (4): 343-355.
- Beubler E. Arzneimittelinteraktionen im Alter. Wechselwirkungen werden meist ignoriert. Focus neuro geriatric 2009; 3 (3).
- Šter MP, Cedilnik Gorjup E, Klančič D. Polifarmacija in neprimerno predpisovanje zdravil pri starostnikih v domovih starejših občanov. Zdrav Vest 2009; 78: 231-240.
- Bressler R, Bahl JJ. Principles of drug therapy for the elderly patient. Mayo Clin Proc 2003; 78: 1564-1577.
- van der Hoof CS, Dieleman JP, Siemes C, Aarnoudse AJ, Verhamme KM, Stricker BH, Sturkenboom MC. Adverse drug reaction-related hospitalisations: a population-based cohort study. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2008; 17 (4): 365-71.
- Stevenson J, Abernethy AP, Miller C et al. Managing comorbidities in patients at the end of life. BMJ 2004; 329: 909-912.
- Juurink DN, Mamdani M, Kopp A et al. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. JAMA 2003; 289 (13): 1652-1658.
- McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. Ann Pharmacother 2002; 36 (9): 1331-1336.
- Winterstein AG, Hatton RC, Gonzalez-Rothi R et al. Identifying Clinically Significant Preventable Adverse Drug Events Through a Hospital's Database of Adverse Drug Reaction Reports. Am J Health-System Pharm 2002; 59 (18).
- Gurwitz JH, Field TS, Avorn J, McCormick D et al. Incidence and preventability of adverse drug events in nursing homes. Am J Med 2000; 109: 87-94.
- Laroche ML, Charnes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. Eur J Clin Pharmacol 2007; 63: 725-731.
- Gallagher P., Ryan, C., Byrne et al. D. STOPP (Screening tool of older persons' prescriptions) and START (Screening tool to alert doctors to right treatment). Consensus validation. Int J Clin Pharmacol Ther 2008; 46: 72-83.
- Nerat T. Analiza neprimernega predpisovanja zdravil starostnikom v Sloveniji na podlagi Beersovih in Larochevih kriterijev, diplomska naloga; 2008; Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani.
- Tršinar M, Vovk T. Interakcije med zdravili za starostnike - teoretičen in praktičen vidik. Farm Vest 2005; 56: 89-96.
- Potočnik-Benčič D, Urbanc-Mokotar M. Vloga farmacevta v skrbi za starostnike. Farm Vest 2008; 59: 99-103.
- Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. Crit Rev Oncol Hematol 2003; 48: 133-143.
- © 2010 Lexi-Comp, Inc. www.lexi.com; Dostop: junij-julij 2010.
- Anderson JR, Nawarskas JJ. Cardiovascular drug-drug interactions. Cardiol Clin 2001; 19: 215-234.
- Drugsite Trust. www.drugs.com, dostopano junij-julij 2010.
- Javna agencija RS za zdravila in med.pripom. www.zdravila.net, dostop: junij-julij 2010.
- Chiu TF, Bullard MJ, Chen JC, et al. Rapid Life-Threatening Hyperkalemia After Addition of Amiloride HCl/Hydrochlorothiazide to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Therapy. Ann Emerg Med 1997; 30 (5): 612-5.
- Antoniu T, Gomes T, Juurlink DN et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced hyperkalemia in patients receiving inhibitors of the renin-angiotensin system: a population-based study. Arch Intern Med 2010; 170(12): 1045-1049.
- Alexopoulos GS, Streim JE, Carpenter DC. Expert consensus guidelines for using antipsychotic agents in older patients. J Clin Psychiatry 2004; 65 (suppl 2).
- Trontelj J. Interakcije zdravil za boleznj ščitnice, Farm Vest 2007; 3.
- Cambridge D, Morgan CR, Allen G. Digoxin and digoxin derivative induced arrhythmias: in vitro binding and in vivo abolition of arrhythmias by digoxin immune Fab (DIGIBAND). Cardiovasc Res 1992; 26 (9): 906-11.
- Stockley I. (Ed). Drug Interactions. London: Pharmaceutical Press 2005. Electronic version.
- European medicines agency. www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/17494810en.pdf, dostop: julij 2010.

Komunikacija s starostniki v lekarni

Communication with the elderly in the pharmacy

Darja Kobal Grum, Velko S. Rus, Renata Marčič

Povzetek: Starejši od 65 let predstavljajo večino uporabnikov lekarniških storitev, zato prispevek združuje informacije o psiholoških značilnostih starostnikov, ki so pomembne, da uporabnik razume navodila in pravilno uporablja zdravila. Te značilnosti se pogosto razlikujejo od stereotipnih predstav, ki jih imajo ljudje o staranju in pozni odraslosti ter o dejavnikih, ki vplivajo na spremembe v starosti. Avtorji prikazujejo tudi raziskave o informacijskih potrebah lekarniških uporabnikov in načinih najbolj uspešnega komuniciranja s starejšimi osebami. Prispevek predstavlja eno redkih, vendar pomembnih tematik, ki se tičejo tako starostnikov kot zdravstvenih delavcev, pa tudi širšega družbenega okolja.

Ključne besede: starostniki, komunikacija, psihologija, zdravila

Abstract: People older than 65 years represent most of the pharmacy services users, therefore the article brings together information about psychological characteristics of elderly people, which are important for them to understand the instruction and properly use the medicines. These characteristics are often different from the stereotypes about aging and late adulthood, and also about the factors influencing the changes in old age. The authors also show the research on information needs of pharmacy users and the most effective way of communicating with elderly people. The article presents one of rare, but important themes that concern elderly people as well as health workers and also wider social environment.

Key words: elderly, communication, psychology, medication

1 Uvod

Demografske spremembe, kot so naraščajoča življenjska doba in nižja rodnost, so v zadnjih desetletjih povzročile staranje populacije povsod po svetu, predvsem pa v razvitih državah. Tudi Slovenija sodi v skupino držav z izrazito staro strukturo prebivalstva. Konec leta 1996 je bil delež populacije starejše od 65 let 12,9 % celotne slovenske populacije. Po predvidevanjih naj bi bilo leta 2020 starejših od 65 let že 19,4 % celotne populacije (1). Starejši izkusijo več nezmožnosti, odvisnosti in smrtnosti, tveganja za samsko življenje in predstavljajo večino tistih z zdravstvenimi problemi v razvitih državah (2).

Staranje populacije ima številne posledice od povečanja izdatkov za pokojninsko blagajno, zdravstveno in socialno varstvo do zmanjševanja odstotka delovno aktivnega prebivalstva, kar ogroža nadaljnji gospodarski in družben razvoj. Povečevanje skupine zelo starih ljudi pomeni povečanje potrebe po socialni oskrbi in zdravstveni negi (1). Starostniki so skupina, ki najpogosteje potrebuje nasvet farmacevta.

2 Starostniki

Zupančič (3) poimenuje razvojno obdobje od 65. leta do smrti pozna odraslost, svetovna zdravstvena organizacija pa opredeljuje osebe med 65. in 75. letom kot starejše, med 75. in 90. letom kot stare ter od 90. leta naprej kot zelo stare. Ko govorimo o starosti, lahko uporabimo

kronološki kriterij ali funkcionalni kriterij (kaj posameznik počne in kakšne sposobnosti ima).

Splošni in specifični problemi, povezani s pozno odraslostjo, z vidika psihologije kot stroke spadajo na področje psihologije življenjskih obdobj. Sugarman (4) pravi, da gre za obdobje, ki ga lahko obravnavamo samo znotraj določenega socialnega konteksta. Življenje poteka »znotraj« različnih socialnih okolij in Sugarman (4) poudarja vzajemnost socialnega vpliva članov različnih socialnih skupin, vključno z družino, kjer je tovrstni vpliv še posebej intenziven. Tretja značilnost psihologije življenjskih obdobj je njena kompleksnost in zahteva po multidisciplinarnem pristopu. Tako je psihologija življenjskih obdobj ena od redkih psiholoških disciplin, ki potrebo po multidisciplinarnosti tudi jasno izpostavlja. Ne zahteva le usklajenost različnih psiholoških pristopov (socialne, razvojne, osebne psihologije), ampak tudi drugih disciplin, kot npr. biologijo, sociologijo, antropologijo, upoštevanje kulturnih dejavnikov itd. Ukvarja se predvsem z adolescenco in z obdobjem odraslosti, relativno mnogo manj pa z obdobjem pozne odraslosti. Poseben vidik vsakega od življenjskih obdobj je multipla skrb za zdravje oz. zdravstvena skrb. Giddens (5) npr. s sociološkega vidika navaja, da je zdravstvena skrb (vključno s skrbjo za starostnike) nekaj zelo nedavnega, da sta bolezen in zdravje tudi kulturno posredovana in odvisna od socialno-ekonomskega statusa (dolžina življenja, višina, fizična moč, zdravje).

Socialni, ekonomski in psihološki problemi po upokojitvi zahtevajo spremembo dnevne rutine, Young in Schuller (6) pa opozarjata, da stereotipi v zvezi s starostjo starostnike postavljajo v vloge, ki so zanje omejujoče. Field (7) omenja, da lahko del starostnih upokojencev poleg tega tvori celo t.i. statusno dno (poleg dolgoročno brezposelnih in samohranilskih družin); odvisni so od državnih podpor, ker nimajo pokojnine. Veliko jih živi v najslabših stanovanjskih razmerah, dohodki ne omogočajo dodatnega pokrivanja stroškov, ki izhajajo iz ovirane gibalne sheme. Kljub temu naj bi odstotek starejših med zelo revnimi upadal.

Podaljšanje življenjske dobe pomeni tudi nove izzive za psihologijo, psihiatrijo in biomedicino življenjskih obdobj. V R. Sloveniji se je s problemom pozne odraslosti kot skoraj prvi med psihologi ukvarjal pokojni dr. Mišo Jezernik, med raziskovalci »tukaj in sedaj« pa s svojimi projekti na tem področju izstopa Inštitut Antona Trstenjaka in njegov vodja dr. Jože Ramovš. Vendar se tudi omenjeni raziskovalci pri nas niso ukvarjali/ se ne ukvarjajo natančneje s problematiko farmacevtske skrbi za starejše. Gre za skrb oz. dejavnost, ki jo lahko klasificiramo tako glede na ciljne skupine starostnikov, kot glede na različne vrste situacij in dejavnosti, v katerih so udeleženi predstavniki farmacevtske stroke, katerih vloga je del celotne, sistemske zdravstvene in socialne oz. societalne skrbi. S tega vidika je refleksija sistemske vloge farmacevtske skrbi in sistemske so-odvisnosti njenih učinkov hkrati skrb za učinkovitost lastne akcije, ki je lahko usmerjena k posamezniku kot uporabniku v lekarni, starostniku na domu, v domovih za ostarele, v bolnišničnem okolju, ali v smislu populacijske ciljne skupine, ki je segmentirana glede na različne demografske, socio-ekonomske, socio-kulturne in življenjsko stilne značilnosti statusa.

2.1 Stereotipi o starostnikih

Kljub temu, da je starostnikov čedalje več, obstaja o tem obdobju še vedno vrsta stereotipov in predsodkov, ki so tako pozitivni kot tudi negativni. Med pozitivne spada stereotip, da so starejši modri, izkušeni, ljubeči; med negativne pa, da so odvisni od drugih, da imajo slab spomin, da so prepirljivi, trmasti, sitni, konservativni, neproduktivni in sebični. Med drugim je za staranje stereotipna depresivnost, splošno nezadovoljstvo, usmerjenost v preteklost in razmišljanje o smrti (8), vendar pa raziskave kažejo, da starostniki v povprečju niso niti depresivni niti nezadovoljni (9), da so osredotočeni predvsem na sedanjost (10), večina pa jih ne razmišlja o smrti (11). Kljub napačnim predstavam, staranje ni samo izguba in upad, ki neizbežno vodi v žalost/depresijo, saj je veliko starejših zelo aktivnih in ima pogoste stike s svojimi otroci, sorojenci in prijatelji.

Napačne predstave tistih, ki skrbijo za starejše, so nevarne zaradi:

- projiciranja napačnih predstav na tistega, za katerega skrbijo, kar vodi do pristranskega odnosa do starostnika, ki ga le-ta zaznava;
- samo-izpolnjujočih se prerokb, ki spodbujajo odvisnost in omejujejo priložnosti osebe, da sodeluje in je neodvisna;
- posameznikove pravice do odločitve o tem, ali je sposoben, kakšnim tveganjem se izpostavlja v zameno za neodvisnost, itn.;
- posploševanja: če neka oseba ne more storiti ene stvari sama, to še ne pomeni, da ne more narediti druge, mogoče povezane, naloge.

Da bi se izognili takšnim posledicam, bi se morali izobraziti, kaj je normalen rezultat staranja, kaj je dejstvo in kaj predsodek.

Kovačev (1) povzema, da imajo osebe v pozni odraslosti o sebi pogosto drugačno mnenje, kot ga o njih oblikujejo drugi na podlagi stereotipnih predstav o starosti, ki so jih usvojili v procesu socializacije. Navaja ugotovitve raziskav, da imajo zdravi stari ljudje večinoma občutek, da so se tekom svojega življenja bolj malo spremenili, kar dokazuje njihov močan občutek identitete. Le redki naj bi imeli težave pri osmišljanju svojega življenja po upokojitvi.

Nelson (12: 211) navaja, da se lahko celo pri zdravniškem poklicu v določenih primerih opazi »ageizem« v smislu frustracije in jeze zaradi starejših pacientov s starostno omejenimi sposobnostmi v komunikaciji in kogniciji. Giles in Reid (13: 395) pa poudarjata, da sta starost in staranje tudi subjektivna izkušnja in, da je za preseganje »ageističnih« stereotipov nujno prevzemanje vedenjskih vzorcev v smislu »personalizirane« (obravnavati starostnika – komunikatorja kot osebo-individuum), ne pa v smislu »kategorizirane« komunikacije (13: 400).

Prizadevanje zoper ageizma je zato prizadevanje zoper diskriminacijo starostnikov, podobno kot rasizem in seksizem (5), mi bomo dodali še problem t.i. lookizma, ki pomeni vrednotno presojanje komunikatorjev predvsem in izključno glede na njihov zunanji izgled; s tega vidika je lahko lookizem pomembna sestavina ageizma, fenomena, katerega ustrezni slovenski prevod še iščemo. Omenjeni problem »pozna« tudi razlike po spolu; zdi se, da je za ženske problem večji, npr. ovdovelim najti partnerja (5).

2.2 Psihološke značilnosti starostnikov

V starosti se pojavi več sprememb v sposobnostih, predvsem:

- čutnih sposobnostih (vid in sluh, manj tip in bolečina);
- gibalnih sposobnostih (mišična moč, ravnotežje, hitrost reagiranja);
- umskih sposobnosti (manj inteligentnim, manj izobraženim, manj miselno in socialno dejavnim ter bolnim v starosti hitreje upada inteligentnost (14);
- pozornosti (obseg se zmanjša, težje delijo pozornost na več virov hkrati);
- spomina (delovanje kratkoročnega spomina upada, zato si nove stvari težje zapomnijo, upada bližnji dolgoročni spomin (nekaj ur ali dni), ohranjanja pa se daljni, kar se kaže kot neprestano obnavljanje daljnih dogodkov);
- delovnih sposobnostih (niso odvisne le od posameznikovih sposobnosti, temveč tudi od sposobnosti kompenzacije (npr. pri vožnji avtomobila ohranjajo večjo razdaljo, ker se zavedajo svojega daljšega reakcijskega časa) in
- čustvih (večji stres (odhod otrok, upokojitev, smrt zakonca, spremenjen telesni videz, upad funkcij, redkejši socialni stiki), žalost, depresija, osamljenost, občutek nemoči (pogosto krivda okolice), veselje in sreča (vnuki, potovanja, hobiji, 3. življenjska univerza)).

V pozni odraslosti upadeta sposobnost deljene pozornosti in nadzor pozornosti. Deljena pozornost predstavlja količino podatkov, ki jih lahko posameznik hkrati sprejema v miselni sistem, in sposobnost

zadrževanja pozornosti na več stvareh hkrati, nadzor pozornosti pa sposobnosti ignoriranja nepomembnih podatkov (15).

V pozni odraslosti upade sposobnost delovnega in dolgotrajnega spomina za nedavne dogodke, nekoliko tudi prospektivni spomin, t.j. spominjanje dejavnosti, ki jo posameznik načrtuje izvesti v prihodnosti, medtem ko se senzorni spomin zadrži (15). Spominske spremembe v delovnem (kratkoročnem) spominu so največje na področju priključa, mnogo manjše pa so na področju prepoznavanja informacij (16). Sposobnost dolgotrajnega spomina za oddaljene dogodke ostaja na isti ravni pri (a) splošnem faktografskem znanju, (b) proceduralnem znanju, (c) na poklic vezanem znanju in (č) avtobiografskem spominu (17). Prospektivna spominska sposobnost upade, vendar jo starostniki v vsakdanjem življenju kompenzirajo z zunanjo oporo (npr. zapisovanjem).

Tudi Caine (18) omenja kognitivni upad povezan s staranjem, še posebej probleme v zvezi demenco, hkrati pa je zelo težko arbitrarno opredeliti količinsko, kje in kdaj se začne bolezen. Gre za problem zapomnevanja imen, dogodkov, zmenkov ter za težave v zvezi z reševanjem zahtevnejših kognitivnih problemov.

Mnogi avtorji označujejo staranje kot zelo zapleten proces, pri katerem se biološki, psihološki ter socialni dejavniki med seboj tesno prepletajo. S staranjem se lahko pojavijo tudi zdravstveni problemi, ki se pogosto izražajo z več boleznimi hkrati, kroničnim potekom bolezni in neznačilno simptomatiko (1). Glavno vprašanje raziskav je razločevanje med neizogibnimi učinki staranja in tistimi, ki se jih lahko izognemo oz. spremenimo. Npr. čeprav obstajajo spremembe v spominu, lahko mnoge učinke staranja izboljšamo.

2.3 Identiteta v obdobju pozne odraslosti

Erikson (19) in Neugarten (20) poudarjata, da sta za pozno odraslost značilna rekonstrukcija lastne preteklosti in njeno ovrednotenje. Vključuje refleksijo konsistentnosti in kontinuitete pojma sebe in lastne identitete. Oseba prične ponovno kritično pretresati svoje pretekle dosežke, krize, ideale in vrednote. Podobne refleksije so se pojavljale že pred obdobjem pozne odraslosti, vendar so bile največkrat kratkotrajne. Najpogostejše so bile v trenutkih bolezni in osamljenosti. V tem obdobju dobijo večjo težo in trajajo dlje (1).

Kadar je proces refleksije uspešen, doprinese k visoki integriranosti predstav o sebi, če pa je neuspešen, lahko vodi v dvom in depresijo. Poleg analize lastne biografije ima v starosti izreden pomen tudi ukvarjanje z vprašanjem nadzora in njegove izgube nad lastnim neposrednim življenjskim okoljem (21).

Kovačev (1) povzema ugotovitve avtorjev, da temelji ohranjanje pozitivnega samovrednotenja v starosti predvsem na primerjavi samega sebe z vrstniki, ki so približno enako stari, ter, da je mogoče ohraniti visoko samospoštovanje tudi s spremembo lastnega vrednotnega sistema, kar se v starosti tudi pogosto zgodi. Fizične attribute nadomestijo druge vrednote, kot npr. harmonija, duhovnost, pripravljenost pomagati, ipd. V skladu s tem se spremeni tudi samovrednotenje.

S socializacijsko-teoretičnega vidika je za starega človeka pomembna predvsem ohranitev določenega prostora in področij, ki ostajajo pod njegovim nadzorom. Poleg tega mora biti pripravljen na spopadanje z

morebitnimi negativnimi stereotipi o starih ljudeh, njihovih sposobnostih, pristojnostih in odgovornostih (22).

Starejši ljudje bodo čedalje bolj zahtevni, ker so bolj osveščeni in informirani od predhodnih generacij. Čutili se bodo upravičeni. Imeli bodo povišano stopnjo zavedanja o svojem zdravju, o tem, kaj povzroča bolezen in vedeli bodo, kateri posegi in medicinski napredki so na voljo.

2.4 Starost, zdravje, osamljenost

Občutja osamljenosti imajo resne posledice za zdravje. Študije kažejo, da osamljenost napoveduje depresivne simptome (23), mentalno zdravje (24), bivanje v domu za ostarele (25) in smrtnost pri starejših odraslih (26). Osamljenost lahko predstavlja tudi tveganje za samomorilne misli (27) in alkoholizem (28).

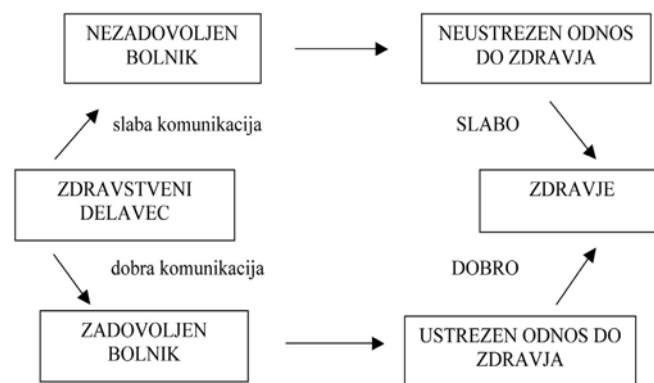
Osamljenost se včasih zamenjuje z depresivnostjo (oz. depresivnimi simptomi) in slabo socialno podporo, vendar pa so ti konstrukti teoretično in empirično različni (23). Osamljenost, za razliko od depresivne simptomatike ali socialne opore, napoveduje povišan krvni pritisk (29), število rizičnih dejavnikov za kardiovaskularne bolezni (30), slab spanec in povišan jutranji kortizol (31).

Pretekle raziskave o osamljenosti predlagajo, da je le-ta povezana s hitrejšim staranjem in fiziološkim upadom (32). Kaže, da je osamljenost edinstven in podcenjevan psihosocialni dejavnik tveganja, ki je zelo očitno pomemben pri zdravstvenih težavah, povezanih s staranjem.

3 Farmacevtska skrb za starejše kot del celostne zdravstvene in socialne skrbi za različne družbene ciljne skupine

3.1 Komunikacija v zdravstvu

Starostnik in zdravstveni delavec morata oba imeti komunikacijske sposobnosti, da eden ustrezno prosi za pomoč, drugi pa jo daje, brez ustvarjanja problemov s katerekoli strani.



Slika 1: Odnos med komunikacijo in zdravjem.

Figure 1: Relation between communication and health.

Tarn, Paterniti, Williams, Cipri in Wenger (33) so ugotovili, da imajo pacienti, farmacevti in zdravniki neskladna prepričanja o tem, kdo naj bi pacientom ponudil osnovne informacije o zdravilih. Različna pričakovanja lahko vodijo do prekrivajočih se, neučinkovitih poskusov, ki povzročijo pomanjkljivo komunikacijo s pacienti o novem zdravilu.

Skoraj 90% starejših odraslih jemlje vsaj eno zdravilo na recept (34), vendar so zdravila pogosto premalo uporabljena, pri čemer 40% starostnikov poroča o tem, da se v preteklem letu niso držali navodil o jemanju zdravil (35). K tem lahko prispevajo neustrezna navodila o pravilni uporabi zdravil (36). Starejši pacienti so lahko izpostavljeni slabi komunikaciji z zdravstvenimi delavci, ker imajo mešane poglede o sodelovanju pri odločitvah o predpisovanju zdravil (37) in pogosto ne postavljajo vprašanj zdravstvenim delavcem (38).

Temeljita komunikacija med zdravnikom in pacientom lahko poveča pacientovo upoštevanje zdravnikovih navodil glede vedenja, vključno z uporabo zdravil.

Študije kažejo, da si pacienti želijo čimveč informacij o svojih zdravilih (39). Tisti, ki prejmejo novo zdravilo, si želijo svetovanja o:

- možnih neželenih učinkih zdravil,
- navodilih za uporabo,
- zakaj je neko zdravilo ustrezno za njih,
- možnih povezanih spremembah življenjskega stila,
- učinkih zdravila,
- variantah zdravljenja,
- trajanju zdravljenja in
- stroških zdravila (40).

Ni pa jasno, čigava odgovornost je izobraževanje pacientov o različnih vidikih na novo predpisanega zdravila in kakšen je najboljši način, da pacienti prejmejo informacije na učinkovit in razumljiv način. Zato so Tarn in sodelavci (33) naredili raziskavo v fokusnih skupinah pacientov, starih od 65 do 80, starih več kot 80, farmacevtov ter zdravnikov. Veliko nestrinjanja med skupinami in znotraj skupin je bilo glede informiranja pacientov o neželenih učinkih (pomembni-običajni, samouresničujoče se prerokbe, problem neskladnosti med zdravnikom in farmacevtom, ...). Zdravniki menijo, da lahko pogovor o neželenih učinkih bolj utrdi odnos s pacientom in poveča njihovo zaupanje, vendar zaradi časovnih omejitev ne navedejo vseh, ki jih omeni farmacevt, kar povzroči nezadovoljstvo pri pacientih. Nekateri farmacevti predlagajo, da bi se mogoče neželene učinke povedalo samo v lekarni. Po drugi strani pa na pacienta deluje pomirjujoče, če farmacevt potrdi informacije, ki jih je dobil od zdravnika.

Nekateri pacienti pomembne informacije o novem zdravilu raje slišijo od farmacevta, ker verjamejo, da ima več znanja o zdravilih kot zdravnik. Drugi so prepričani, da so zdravniki bolj zanesljiv vir, ker imajo boljše razumevanje pacientovega celotnega zdravstvenega stanja. Tretji pa bi radi iste informacije slišali od obeh virov, ker si jih tako lažje zapomnijo in jih dojemajo kot bolj pomembne.

Farmacevti so opozorili, da čeprav morajo po zakonu svetovati vsakemu pacientu, to storijo v manj kot polovici primerov, predvsem zaradi zavrnitve s strani pacienta.

Pri starostnikih se pojavlja problem neskladnosti uporabe zdravil z navodili, kar predstavlja problematiko compliance oz. adherence. Vzroki omenjenega neskladja so lahko kognitivni, emotivni, motivacijski, osebnostno – dispozicijski, situacijski in kombinirani. Wong in sodelavci (41) npr. poleg znanja poudarjajo še zaznane učinke zdravil, ki so lahko posledica različno točne zaznave, v zvezi z zunanjo presojo učinka pa poudarjajo pomen MAI (medication appropriateness index). Seveda gre pri učinkovanju zdravil tudi za t.i. interaktivne učinke. Obstaja šest vrst interakcij med učinkovino na eni strani ter naslednjimi dejavniki na drugi strani (42): drugo učinkovino, starostjo, boleznijo, prehrano, prehranskim dopolnilom in zdravilnimi rastlinami.

MAI indeks naj bi bil odvisen tako od frekvence rednega jemanja, kot od ustreznega učinka vsakega od zdravil (41). Lahko predpostavimo, da je indeks odvisen tudi od okolja in statusa starostnikov, da variira v odvisnosti od tega, ali je starostnik samostojen, ali v bolnišnični oskrbi, relativno samostojen ali docela odvisen od druge (vsakdanje) zdravstvene oz. socialne skrbi, ali se odloča sam ali v (neformalni) skupini itd. Armand Branger (43) npr. poudarja, da naj bi bila farmacevtska skrb v pogojih hospitalizacije usmerjena v varno, ustrezno in učinkovito uporabo zdravstvenih produktov ter loči »effective« in »efficient use«, kar lahko razložimo kot razliko med obsegom oz. intenziteto ustrezne obravnave in njenimi relevantnimi učinki. Razliko med »effective« in »efficient« določa tudi uporabnik in njegova odzivnost na celoten proces tako farmacevtske/medikamentozne, kot zdravstvene obravnave. Lahko predpostavimo, da lahko določajo razliko tudi relativno nekontrolabilni dejavniki, kot so npr. fiziološke (psiho-fiziološke, psiho-nevro-imunološke in psiho-nevro-endokrinološke značilnosti) značilnosti oz. odzivnost udeležencev. Končno lahko na »efficiency« vplivajo tudi različni psihološki dejavniki, zlasti zaupanje v učinek zdravila.

Armand Branger (43) poudarja, da farmacevtska skrb za starostnike v pogojih hospitalizacije pomeni tudi zmožnost delovanja v multidisciplinarnem timu, ki mora usklajevati opcije farmacevtske skrbi tudi s paliativno, dolorološko, oralno-higiensko, nutricionistično in preventivno – anti – infektivno oskrbo.

Tudi complianco oz. adherenco lahko razlagamo kot vedenjski vzorec, ki ga determinira več različnih dejavnikov, začenši s TPB modelom (theory of planned behaviour), ki vedenje napoveduje na osnovi stališč, normativnih percepcij in zaznane vedenjske kontrole, dodamo pa lahko še zaznavo koristnosti in prevladujoči sistem navad v zvezi z določenim vedenjskim vzorcem. Odločitev, če to sploh je, za samodoločanje medikamentozne terapije, je lahko tudi neke vrste skupinsko mišljenje, ko se določena odločitev sprejme v skupini starostnikov (v domu za ostarele, v družini, v krogu prijateljev ipd.).

Z vidika teorij individualnega odločanja lahko jemanje zdravil obravnavamo oz. razlagamo z vidika enega od treh modelov (reaktančnega, frustracijskega ali konfliktnega); ob upoštevanju učinka navad iz vsakega od treh modelov sledi to, da obžalovanje nad izborom ne prevlada nad relativnim zadovoljstvom. V primeru modela reaktance je situacija nekoliko drugačna, saj reaktanca pomeni evalvacijo razpoložljivih alternativ v situacijah omejenega izbora. V primeru t.i. (ne)generikov gre npr. za problem, ki ni omejen samo na starostnike, ampak je značilen za vse ciljne skupine, ki se soočajo s podobnimi omejitvami. V našem strokovnem okolju ni prav nobenih tovrstnih raziskav, ki bi z vidika katerekoli discipline, kaj šele multi-

disciplinarno, skušala prispevati vsaj delček poskusa empirično raziskovalnega odgovora na katerikoli vidik omenjenega problema. Avtorji aktualnega prispevka celo menimo, da gre za raziskovalne vidike, ki so na ta način v našem strokovnem prostoru prvič formulirani ravno v pričujočem prispevku.

3.2 Posebnosti komunikacije s starostnikom

Za t.i. načrt farmacevtske skrbi v določeni socialni skupnosti (pharmaceutical care plan (PCP)) naj bi bili po Wongu in sodelavcih (41) značilni naslednji koraki: vzpostavljanje odnosa med farmacevtom in pacientom; zbiranje, sinteza ter interpretacija relevantnih informacij, povezanih s pacientom, zdravilom in boleznijo; percepcija, definicija in rangiranje problemov, ki so povezani z jemanjem zdravil (medikamentozno terapijo); vzpostavljanje terapevtskih ciljev za vsak problem, ki je povezan z določenim zdravilom; identifikacija ustreznih alternativnih pristopov in postopkov; sledi poskus najboljšega farmacevtskega izbora, vključno z doziranjem, in sicer v posvetu skupaj s pacientom; na osnovi soglasja in dogovora oblikovati načrt, implementacijo, nadzor in sprotno evalvacijo učinka. Zdi se, da je v tem procesu kompleksna zlasti faza definiranja in rangiranja problemov, povezanih z jemanjem zdravil. Pri tem gre lahko za zelo različne problemske situacije, npr., da se zdravilo sploh ne jemlje, neustreznost zdravil glede na indikacijo, problemi doziranja (preveč oz. premalo), neustrezne interakcije z drugimi zdravili, pa tudi kontraindikativni učinki (adverse drug reaction).

Za farmacevta je najprej pomembno ustvarjanje pozitivnega odnosa s starostniki. Starostniki želijo čim dlje ostati neodvisni ter, da niso nikomur v breme. Pri komuniciranju z njimi bi bilo dobro prilagoditi način tako, da:

- so sporočila jasna, kratka, razumljiva in osebna;
- pokažemo empatijo do starostnika, zavzetost za njegove probleme. Tako dobi občutek varnosti in sprejetosti, kar poveča njegovo sproščenost;
- uporabljamo nebesedno komunikacijo. Prek mimike, ki spremlja besedno komunikacijo, sporočamo strinjanje, razumevanje, potrjevanje ali zanikanje;
- dobrodošlico pokažemo z nasmehom, stiskom roke, očmi, da povemo svoje ime.
- naša komunikacija naj bo vljudna, kulturna in prijazna;
- pokažemo, da jih pozorno poslušamo, npr. s strinjanjem, povzemanjem, parafraziranjem in nebesedno komunikacijo;
- je naš pogled na prihodnost optimističen in tako ga bodo odgovori pomirili in vzbudil zaupanje.

4 Sklep

V starosti se pojavijo določene telesne, kognitivne in čustvene spremembe, ki se lahko razlikujejo od predstav, ki jih imajo drugi o staranju in starostnikih. Ker precejšen delež uporabnikov lekarn spada v razvojno obdobje pozne odraslosti, poznavanje možnih sprememb v

starosti koristi farmacevtom pri bolj učinkoviti komunikaciji z uporabniki, le-ta pa je ključna pri upoštevanju navodil o jemanju zdravil.

5 Literatura

1. Kovačev AN. Identiteta starostnikov in njene značilnosti. In: Rugelj D. Posvetovanje: Celostna obravnava starostnikov; Zbornik predavanj. Ljubljana: Univerza v Ljubljani. Visoka šola za zdravstvo, 2006: 107-121.
2. Grundy E, Sloggett A. Health inequalities in the older population: the role of personal capital, social resources and socio-economic circumstances. *Social Science and Medicine* 2003; 56 (5): 935-947.
3. Zupančič M. Predmet in zgodovina razvojne psihologije. In: Marjanovič Umek L, Zupančič M. Razvojna psihologija. Ljubljana: Znanstvenoraziskovalni inštitut Filozofske fakultete, 2004: 6-27.
4. Hayes N. *Foundations of psychology*. London: Routledge, 1994.
5. Giddens A. *Sociology*. Polity Press, 1993/1994.
6. Young M, Schuller T. *Life after work: the arrival of the ageless society*. London: Harper Collins, 1991.
7. Haralambos M, Holborn M. *Sociologija*. Ljubljana: DZS, 1999.
8. Palmore EB. *The facts on aging quiz: A handbook of uses and results*. New York: Springer, 1988.
9. Staudinger UM, Freund AM, Linden M in Maas I. Self, personality, and life regulation: Facets of psychological resilience in old age. In: Baltes PB, Mayer KU. *The Berlin Aging Study. Aging from 70 to 100*. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 1999: 302-238.
10. Freund AM, Smith J. Die Selbstdefinition im hohen Alter [Self-definition in old age]. *Zeitschrift für Sozialpsychologie (Special Issue)*, 1997; 28: 44-59.
11. Barnow S, Linden M. Suicidality and tiredness of life among very old persons: Results from the Berlin Aging Study. *Archives of Suicide Research*, 1997; 3: 171-182.
12. Nelson TD. Ageism: prejudice against our feared future self. *Journal of Social Issues* 2005; 61 (2): 207-222.
13. Giles H, Reid SA. Ageism across the lifespan: towards a self-categorization model of ageing. *Journal of Social Issues* 2005; 61 (2): 389-404.
14. Schaie KW, Willis SL. *Adult development and aging*. New York: Harper Collins Publishers, 1991.
15. Zupančič M. Spoznavni razvoj in vsakdanja kompetentnost v pozni odraslosti. In: Marjanovič Umek L, Zupančič M. *Razvojna psihologija*. Ljubljana: Znanstvenoraziskovalni inštitut Filozofske fakultete, 2004: 774-791.
16. Verhaeghen P, Marcoen A, Gossens L. Facts and fiction about memory aging; A quantitative integration of research findings. *Journal of Gerontology: Psychological Sciences*, 1993; 48: 157-171.
17. Baltes PB, Dittman-Kohli F, Dixon RA. New perspectives on the development of intelligence in adulthood: Toward a dual-process conception and a model of selective optimization with compensation. In: Baltes PB, Brim OG. *Life-span development and behavior*, vol. 6. San Diego, CA: Academic Press, 1984: 33-76.
18. Caine ED. Should aging associated memory decline be included in DSM - IV? In: Widiger TA, Frances AJ, Pincus HA, First MB, Ross R, Davis WW. *DSM sourcebook (vol. 1)*. Washington, DC: APA, 1994: 329 - 337.
19. Erikson EH. *Childhood and society*. New York: Norton, 1950.
20. Neugarten BL. *Adult Personality: A Developmental View*. *Human Development* 1966; 9: 61-73.
21. Schulz R, Brenner G. Relocation of the Aged: A Review and Theoretical Analysis. *J Gerontol* 1977, 32 (3): 323-333.
22. Kovačev AN. *Individualna in kolektivna identiteta*. Ljubljana: Visoka šola za zdravstvo, 1997.
23. Cacioppo JT, Hughes ME, Waite LJ, Hawkey LC, Thisted R. Loneliness as a specific risk factor for depressive symptoms in older adults: Cross-sectional and longitudinal analyses. *Psychology and Aging* 2006; 21: 140-151.
24. Wilson RS, Krueger KR, Arnold SE, Schneider JA, Kelly JF, Barnes LL, et al. Loneliness and risk of Alzheimer's disease. *Archives of General Psychiatry* 2007; 64: 234-240.

26. Russell DW, Cutrona CE, de la Mora A, Wallace RB. Loneliness and nursing home admission among rural older adults. *Psychology & Aging* 1997; 12: 574-589.
 27. Penninx B, van Tilburg T, Kriegsman D, Deeg D, Boake AJ, van Eijk J. Effects of social support and personal coping resources on mortality in older age: The Longitudinal Aging Study Amsterdam. *American Journal of Epidemiology* 1997; 146: 510-519.
 28. Stravynski A, Boyer R. Loneliness in relation to suicide ideation and parasuicide: A population-wide study. *Suicide and Life-Threatening Behavior* 2001; 31: 32-40.
 29. Akerlind I, Hörnquist JO. Loneliness and alcohol abuse: A review of evidences of an interplay. *Social Science & Medicine* 1992; 34: 405-414.
 30. Hawkey LC, Masi CM, Berry JD, Cacioppo JT. Loneliness is a unique predictor of age-related differences in systolic blood pressure. *Psychology and Aging* 2006; 21: 152-164.
 31. Caspi A, Harrington H, Moffitt TE, Milne BJ, Poulton R. Socially isolated children 20 years later. *Archives of Pediatric Adolescent Medicine* 2006; 160: 805-811.
 32. Adam EK, Hawkey LC, Kudielka BM, Cacioppo JT. Day-to-day dynamics of experience-cortisol associations in a population-based sample of older adults. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 2006; 103: 17058-17063.
 33. Hawkey LC, Cacioppo JT. Aging and loneliness: Downhill quickly? *Current Directions in Psychological Science* 2007; 16: 187-191.
 34. Tarn DM, Paterniti DA, Williams BR, Cipri CS, Wnger NS. Which providers should communicate with critical information about a new medication? Patient, Pharmacist, and Physician Perspectives. *Journal of the American Geriatrics Society* 2009, 57 (3), 462-469.
 35. Wilson IB, Schoen C, Neuman P et al. Physician-patient communication about prescription medication nonadherence: A 50-state study of America's seniors. *J Gen Intern Med* 2007; 22: 6-12.
 36. Safran DG, Neuman P, Schoen C et al. Prescription drug coverage and seniors: Findings from a 2003 national survey. *Health Aff (Millwood)* 2005;(Suppl Web Exclusives):W5-152-W5-166.
 37. Taylor SA, Galbraith SM, Mills RP. Causes of non-compliance with drug regimens in glaucoma patients: A qualitative study. *J Ocul Pharmacol Ther* 2002; 18: 401-409.
 38. Belcher VN, Fried TR, Agostini JV et al. Views of older adults on patient participation in medication-related decision making. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 298-303.
 39. Jones D, Seymour R, Woodhouse K. Use of pharmacists by older people in the community. *Arch Gerontol Geriatr* 1997; 24: 9-13.
 40. Bajramovic J, Emmerton L, Tett SE. Perceptions around concordance – focus groups and semi-structured interviews conducted with consumers, pharmacists and general practitioners. *Health Expect* 2004; 7: 221-234.
 41. Nair K, Dolovich L, Cassels A et al. What patients want to know about their medications. Focus group study of patient and clinician perspectives. *Can Fam Physician* 2002;48:104-110.
 42. Wong I, Campion P, Coulton S, Cross B, Edmondson H, Farrin A, Hill G, Hilton A, Phillips Z, Richmond S, Russel I. Pharmaceutical care for elderly patients shared between community pharmacists and general practitioners: a randomised evaluation. RESPECT (Randomised evaluation of Shared Prescribing for Elderly people in the Community over time), 2004.
 43. Potočnik Benčič D, Urbanc Mokotar M. Vloga farmacevta v skrbi za starostnike. *Farm Vest* 2008; 59: 99-103.
- Armand-Branger S. Pharmaceutical care for dependent elderly people in France, 2010. www.ejhp.eu.

Glukozamin Pharma Nord kapsule



Bio-Glucosamine
krema
Kozmetični pripomoček

- Zdravilo za ublažitev simptomov pri blagi ali zmerni osteoartrizi.
- Posamezna kapsula vsebuje 509 mg naravnega, preverjenega glukozaminijevega sulfata (400 mg je strukturnega glukozamina). Jemlje se 3 kapsule dnevno, redno, trajno, neprekinjeno in doživljenjsko, tako da je dnevni odmerek **1527 mg glukozaminijevega sulfata**.
- Glukozamin Pharma Nord praviloma ublaži bolečine že po 4 tednih jemanja, zavre drobljenje sklepnega hrustanca in izboljša gibljivost sklepov.
- Iz kliničnih študij je razvidno, da je pri jemanju glukozaminijevega sulfata stopnja neželenih učinkov enaka kot pri placebu.

Viri:

- Reginster JY in sod.: Current concepts in the therapeutic management of osteoarthritis with glucosamine. *Bull Hosp Jt Dis.* 2005; 63(1-2): 31-6:... tovrstno zdravljenje je povzročilo **50-odstotno zmanjšanje števila operacij** v spodnjih okončinah...
- Reginster JY in sod.: Current role of glucosamine in the treatment of osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2007 May; 46(5): 731-5. (WHO Collaborating Center)
- Vlad SC, LaValley MP, McAlindon TE, Felson DT: Glucosamine for pain in osteoarthritis: why do trial results differ? *Arthritis Rheum.* 2007 Jul; 56(7): 2267-77 (Boston University Medical Center, Boston)

za vse informacije:


tel. **01-729-13-82**
GSM: 041-769-544
www.micmenges.com

Paliativna oskrba bolnika in sodelovanje s svojci v luči interpersonalnih odnosov

Patient palliative care and cooperation with relatives in the light of interpersonal relationships

Andrej Debeljak

Povzetek: Posameznik kot relacijsko bitje se ne more izogniti čutenjskemu transferju v svojih odnosih z ljudmi. Težava nastane, kadar se pri svojem delu srečuje z izredno napornimi čutenji. Gre predvsem za strah, občutja nemoči, deloma tudi krivde in odgovornosti. Z gotovostjo lahko trdimo, da je z omenjenimi čutenji preplavljena paliativna dejavnost. V kritičnih situacijah se zavedno, še pogosteje pa čisto nezavedno, zgodi, da subjekt, ki je soočen s pacientom in njegovimi težkimi čutenji, prevzame slednja za del samega sebe. V ozadju stojita mehanizma kompulzivnega ponavljanja ter projekcijske in introjekcijske identifikacije. Dobro razumevanje utelešenih vzorcev in ustrezna kritična distanca zagotavljata človeku možnost, da ob neizogibnem doživljanju soljudi spoznava in v končni fazi spreminja samega sebe. Na ta način kritična situacija postane idealna priložnost na poti k še bolj zdravi in koherentni lastni osebnosti.

Ključne besede: *paliativa, strah, odnos, psihologija*

Summary: An individual person being also part of a larger social surrounding can not avoid emotional transfer within his interactions with other people. Problem occurs when a person is confronted with extraordinarily straining feelings such as fear, the feeling of helplessness, partially also feelings of guilt and to extensive responsibilities. All these feelings take great parts while working at palliative stage of patient treatment. When a person is confronted with a critical situation – as dealing with people mortality is – than it occurs quite unconsciously that a person adopts these heavy feelings of a patient as being his or her own. This is called a mechanism of compulsive repeating and projective and introjective identification. Therefore critical distance while working with palliative patients is necessary, but more important than this is self awareness of incorporated patterns of his or her own. Than work with heavy feelings becomes a chance for self change that results in healthier and coherent personality.

Key words: *palliative treatment, fear, relationship, psychology*

1 Uvod

Članek je usmerjen k novemu razumevanju človeka, ki je soočen z različnimi situacijami; kot pacient, svojec ali pripadnik strokovnega kadra, ki je v proces vključen. Človeka moremo razumeti kot bitje, ki ima fizično, psihološko in duhovno komponento. Izpostavili bomo predvsem osnovne psihološke značilnosti in modele, ki so zapisani v nevrobiološko strukturo posameznika. Spoznanje, da je posameznik neozdravljivo bolan, moremo razumeti kot travmatični dogodek, tako zanj kot za svojce in strokovno osebje, ki ga obdaja. Travma s seboj nosi blazen strah pred prihodnostjo in občutek popolne nemoči ter sili človeka k poglobljenemu iskanju odgovorov. Želeni rezultat je obogateno zavedanje samega sebe kot človeka, kar posledično pomeni, da posameznik manj čustveno negativno in obremenilno sprejme ekstremne življenjske situacije in da je bolj varen v svojem delovanju in življenju. Gre preprosto za način, da je človek sposoben

razviti visoko stopnjo empatije in se hkrati ne poistoveti s čutenji in občutki, ki jih pogosto nezavedno prejema iz okolice. Osnovni korak k drugačnemu delovanju je vedno povezan s spremembo lastnega razmišljanja in delovanja, ki temelji na novih, drugačnih dognanjih.

2 Človek kot bitje odnosa in teorija navezanosti

Posameznika v relacijskem pogledu razumemo kot bitje, ki ga zaznamuje splet odnosov. V prenatalni dobi odnosi med staršema, kasneje predvsem z mamo in šele nato z očetom ter s socialnim okoljem. Temeljni princip razvoja in počlovečenja posameznika je leta 1969 razvil John Bowlby (1). Kot biolog in psihoanalitik je proučeval najprej vedenje živali. Odkril je, da vsak mladič prepozna svojo mater. Čisto nezavedno jo je sposoben poiskati. Dognanja je kasneje apliciral

na človeka in njegove odnose. Sprva je bil pri svojem opazovanju osredotočen na mamo in kasneje na očeta. Preko mehanizma navezanosti se v otroku oblikuje struktura prepoznavanja varnosti in nevarnosti ter način vzpostavljanja odnosov, ki je temelj za vse odnose v življenju (2).

Tudi kadar nekdo trdi, da nima mame, da nima več stika z njo, to še ne pomeni, da v resnici nima odnosa do nje. Prej gre za to, da otrok, pa tudi odrasel, ne sme več verjeti v mehanizem navezanosti. Ta način situacijo le zamegli. Pomembno je poudariti, da se temeljnih afektov in želje po biti navezan in potrebe po pripadnosti preprosto ne da zanikati. Teorija sega prek zavestnega v nezavedni, biološki del človeka. Pripadnost in navezanost išče otrok skupaj v teku nevrološkega razvoja in razvijanja limbičnega sistema (3).

Po Bowlbyju in sodelavcih je navezovanje prvi model pripisovanja pomenov in obenem prvi motivacijski model pri novorojenem človeku, saj ta ni sposoben poskrbeti za svoje preživetje. Navezanost je biološko pogojena, stabilna v času kot praspomin in tipična za človeško vrsto. Vsi otroci doživijo procese navezovanja, kajti navezovanje je vedno sproženo, pogosto pa ne more biti izpeljano. Ker pa obenem ne more biti ukinjeno ali prekinjeno (otrok se ne more ne navezovati), so motnje v navezovanju vir največjih stisk in bistveno vplivajo na vse nadaljnje odnose. Navezovanje se po ugotovitvah avtorjev sproži nagonsko, zato da se novorojenček po hitrem postopku nauči življenjsko pomembne večšine usklajevanja s svojim varuhom. Vrojenost gona po navezovanju je danes že dokazana (4 - 6). Odnos z mamo je tako temeljno merilo za vse nadaljnje odnose do soljudi. Iz lastnih izkušenj je mogoče trditi, da imamo v sebi poleg mnogo pozitivnih, varnih in prijetnih spominov tudi mnogo stresov, skrbi ter različnih travm. Odrasel posameznik pogosto ni v stiku s svojo osebno čutenjsko zgodovino, vendar to še ni razlog, da se to ne skriva globoko v njegovi notranjepsihični strukturi in, kot bomo razmišljali v nadaljevanju, tudi v telesu.

Odnos, ki ga ima vsak človek z mamo in kasneje z drugimi, je način, preko katerega se izoblikuje njegova notranjepsihična struktura. Iz lastnih izkušenj vemo, da se v tem časovnem obdobju vedno nujno pojavljajo srečanja s čutenjsko težkimi situacijami (travmatičnimi dogodki); zato bomo v naslednjem poglavju razčlenili dinamiko travme.

3 Primarna dinamika travmatičnih dogodkov in posledice

V razumevanju travmatičnega dogodka se zahteva, da je posameznik izkusil, bil priča ali je bil soočen z dogodkom oz. dogodki, ki so vključevali dejansko ali grozečo smrt, resno poškodbo ali pa grožnjo telesni celovitosti njega ali drugih (7). Človek doživlja travmo kot odgovor na tri vrste dogodkov:

- dogodki, ki ogrožajo posameznikovo življenje ali njegovo integriteto, ali pa so tako le zaznani;
- posameznik je priča ogrožajočih dejanj drugim ljudem;
- zgolj poslušanje o grožnjah in nepričakovana ali nasilna smrt bližnjih ljudi.

Travmatični dogodek se neizbrisno zapiše tudi v nevrobiološko strukturo vsakega posameznika. Limbični sistem v možganih se odziva na travmatične dogodke tako, da sproži mehanizem dogajanja na HPA (hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza) osi, ki sproži hormone, da pripravijo telo na ustrezen odgovor. Hipotalamus aktivira simpatetično živčevje, ki se nahaja v avtonomnem živčnem sistemu. Ta v telesu ustvari vznurjeno stanje, ki ga pripravi na boj ali beg. Sprostita se hormona adrenalin in noradrenalin. S tem se pospeši dihanje in bitje srca. Koža na telesu postane bleda, saj kri odteka v skeletne mišice z namenom, da je telo pripravljeno na hiter odziv. Kadar se zgodi, da posameznik nima zunanjih možnosti, da bi ustrezno odreagirala, pride do zamrznitve. (Podobno se zgodi miši, ki jo lovi mačka. Miš v trenutku odreveni, da je povsem nepremična.)

Na podlagi doživetih travm lahko posameznik razvije posttravmatsko stresno motnjo. V telesu se ne izloča dovolj kortizola, ki ustavlja somatski odgovor na grožnjo. Možgani še kar naprej vztrajajo v svojem odgovoru na grožnjo. Limbični sistem neprestano poziva hipotalamus, da aktivira avtonomni živčni sistem. Posameznik, ki trpi zaradi posttravmatske stresne motnje, je ves čas pod močnim pritiskom in je napet. Stanje stalne aktiviranosti avtonomnega živčnega sistema imenujemo tudi hipervzbujenje. Takšen stil življenja vodi v posameznika v težave s fizičnimi boleznimi, v povečano anksioznost, v večjo togost mišic, v problem s koncentracijo in nespečnostjo (8).

Vsaka doživeta, opisana ali zgolj opazovana travma ne vodi nujno v klinična stanja. Travma je namreč psihofizično doživetje, ki ima vedno tudi vpliv na posameznikovo dnevno življenje v smislu srečevanja z običajnimi situacijami in na opravljanje vsakodnevnih dolžnosti in obveznosti.

Travmatični dogodek ni zgolj eden izmed dogodkov v preteklosti, kot so to drugi, ki so zapisani v posameznikovem spominu. Pri ljudeh gre za ponavljajoče se vsiljevanje v vsakdanje situacije, tako vidne kot slišne, ki vključujejo tudi somatsko raven. Znova in znova posameznik doživlja življenjsko ogrožajoče situacije, v katerih je trpel (9).

Vendar zakaj posameznik v svojem bivanju vedno znova in znova srečuje, ustvarja ali poišče ogrožujoče situacije? Izhajamo namreč iz spoznanja, da se vsak človek želi izogniti težavnimi in trpečim spoznanjem. Omenjeno dinamiko bomo lažje razumeli v kontekstu mehanizma kompulzivnega ponavljanja.

4 Kompulzivno ponavljanje z mehanizmom projekcijske in introjekcijske identifikacije

Pri mehanizmu kompulzivnega ponavljanja gre za prisiljeno ponavljanje osnovnih modelov odnosov; ponavljanje in ponovno ustvarjanje konfliktnih situacij, travm in vedenjskih modelov. Njegova dinamika sili posameznika, da sedanje dogodke, ki ga spominjajo na preteklost, gleda v luči preteklosti in je z njimi zaznamovan, kljub temu, da novi dogodki nosijo čisto drugačen pomen. Franz Caspar trdi, da so travmatične izkušnje ali tudi ponotranjeni vzorci bolečih odnosov, ki so kontinuirani, zelo povezani s kompulzivnim ponavljanjem. Posameznik v sedanjosti zaznava situacije v povezavi s preteklimi izkušnjami, odgovori nanje pa so zelo podobni primarnim odgovorom. Kar

preseneča, je dejstvo, da se posameznik trudi ustvarjati situacije, ki so identične tistim, v katerih je doživel travmo.

Določeni avtorji (10, 11) se strinjajo, da mehanizem kompulzivnega ponavljanja ni psihološko-patološka motnja, ampak gre za univerzalen antropološki fenomen. Ta je prisoten z večjo ali manjšo intenzivnostjo pri vseh ljudeh. Torej gre za prisilno ponavljanje, ki ga spremljata trpljenje in bolečina in ga posameznik doživlja kot nekaj, čemur se ne more zoperstaviti in ga preprosto potegne v situacijo, v kateri zopet odigra točno določeno dejanje (12). Posameznik tako ustvarja situacije, nad katerimi nima nobene kontrole in kjer ga lahko razumemo kot igralca ali ujetnika tega mehanizma (13).

Mehanizma kompulzivnega ponavljanja pa ni mogoče razumeti brez projekcijske in introjekcijske identifikacije. Slednji omogoča prenos določenih notranjepsihičnih mentalnih vsebin posameznika na drugo osebo in obratno (14). Gre za najosnovnejši način komunikacije med dvema posameznikoma. Poleg tega, da nezavedno vplivata drug na drugega, hkrati tudi v mnogih stvareh določata notranjepsihične procese in medsebojno interakcijo. Gre za prenos psihobioloških stanj in temeljnih afektov, ki so v povezavi z mentalnimi reprezentacijami drugih, hkrati pa so zapisani v posameznikovo psihično strukturo in jih slednji na osnovi nezavednih medosebnih odnosov projicira v drugega človeka in jih tako nenehno oživlja. Posameznik projicira lastne psihične vsebine v drugega. To naredi zaradi tega, ker se skuša znebiti nesprejemljivih in bolečih mentalnih ter psihosomatskih vsebin. Naslovljenec pa je lahko le nekdo, ki ima v svoji notranjepsihični strukturi natanko enake elemente, ki jih je moč zaznati pri pošiljatelju (15). Tako mehanizem projekcijsko-introjekcijske identifikacije postane gonilna sila za zблиžanje dveh posameznikov ter sprotno pogloblja in razširja njun medosebni odnos.

Ob omenjenem mehanizmu je potrebno izpostaviti še recipročen proces, ki ga imenujemo introjekcijska identifikacija. Deli se na dva dela: konkordantna in komplementarna identifikacija. V prvi, to je konkordantni, posameznik doživlja neki afekt, ki ga v svoji intrapsihični strukturi doživlja druga oseba. Pri komplementarni introjekcijski identifikaciji gre za občutenje afektov, ki so vezani na starše ali druge pomembne osebe iz pošiljateljevega zgodnjega otroštva. Relacijski mehanizem introjekcijske identifikacije prebudi v posamezniku, poslušalca ali terapevta kontratransfer. To so občutja ob afektih, ki so zapisana v naslovnikovi notranjepsihični strukturi. Na temelju mehanizma projekcijsko-introjekcijske identifikacije, ki nosi v sebi temeljni afekt, je strukturiran neproduktiven način, ki onemogoča zdrav razvoj.

Pri projekcijsko-introjekcijski identifikaciji gre vedno za vnaprejšnj odcpitev, zanikanje, potlačitev ali disociacijo določenih bolečih, travmatičnih ali nesprejemljivih psihičnih vsebin, ki jih posameznik, par ali pa celoten sistem zaradi notranje napetosti, ki se prebudi v stiku z drugim ali drugimi, projicira na osnovi valentnosti v čisto določenega posameznika, ki postane naslovnik oziroma nosilec teh nerazrešenih nesprejemljivih psihičnih, večkrat pa tudi organskih vsebin.

Poznavanje mehanizma projekcijsko-introjekcijske identifikacije je zelo pomembno za pravilno razumevanje posameznika, ki v odrasli dobi prevzame načine odnosov, kot jih je spoznal v otroštvu. Če je bil pretepen, ima v odraslosti lahko vlogo rablja na eni ali žrtve na drugi

strani. S trditvijo, da posameznik v odraslosti nezavedno odigra otroške vloge, se strinjajo mnogi sodobni teoretiki (16 - 22).

Ob tem se postavlja osnovno vprašanje: zakaj posameznik še naprej vzdržuje odnose, ki so močno zaznamovani z mehanizmom projekcijsko-introjekcijske identifikacije in polni situacij, v katerih gre za očitno kompulzivno ponavljanje. Tovrstni odnosi ga namreč delajo nesrečnega, neizpolnjenega, depresivnega in obupanega. Gre za to, da je tovrstni posameznik prekomerno senzitiven, globoko v sebi močno ranjen in prizadet. Ker ima v sebi popolnoma porušene razmejivke, je zato vsak vpliv okolja lahko zanj poguben. Zunanji vplivi mu še dodatno uničijo notranji psihični svet; zato je tako zelo dojemljiv za vse zlorabe. Te zlorabe pa se s svojimi afekti posledično tako globoko vpišejo v posameznikovo psiho, da odslej le-ta vedno znova išče podobne afekte, ki mu obljublajo odnos.

V sistemu odnosov se posamezniku dogaja, da tudi nezavedno prejema sporočila iz okolice, ki mu govorijo, da če nisi tak, kot si jaz zamišljam, kakršnega te jaz potrebujem, če ne sprejmeš mojega načina, če ne boš ravnal tako, kot je meni všeč, če ne boš izpolnjeval mojih zamisli, potem zame (za sogovornika in družbo) ne boš več obstajal. To je nezavedna grožnja, ki vsebuje v sebi strah, da posameznik mora ostati odvisen, sicer ne bo preživel. V ozadju stoji stara grožnja s strani staršev, češ da jih bo izgubil, če se ne bo podrejal njihovim zahtevam (23). Zato je mehanizem projekcijsko-introjekcijske identifikacije tako silovit in močan, saj v sebi skriva obljubo za odnos oziroma hkrati tudi grožnjo za prekinitev stika.

5 Regulacija afektov v paliativni oskrbi in priložnost za osebno rast

Urejanje afektov poteka pri človeku na treh ravneh: telesni, kognitivni in emocionalni hkrati. Povezave med omenjenimi ravnema potekajo že iz časa formiranja primarne navezanosti. Otrokov odziv na separacijo je sestavljen iz treh korakov: protesta, obupa, odmika. Schore Allan je pri raziskavah parov; mater in otrok ugotovil, da pri neprostovoljnih ločitvah vedno zasledimo enak način reagiranja. Najprej protest, če ta ne obrodi sadov, bo prišlo do stopnje obupa in nenazadnje do odpovedi navezanosti in s tem ne bo otrok več iskal čustvenega odziva pri svoji mami. Gre za razkroj navezanosti, kar pomeni hudo motnjo v samem delovanju posameznika (24).

Na podlagi primarne izkušnje se v otroku izoblikuje temeljni psihični konstrukt, ki postane delovni model dojemanja odnosov do sebe in do drugih. Teorija navezanosti, o kateri smo govorili v prvem poglavju, je torej v temelju teorija o regulaciji afekta. V kolikor je osnovna navezanost razumljena kot varna, ima otrok zagotovilo, da bo v odrasli zmožgel zdravo odreagirati na zunanje dražljaje (25). Ne-varna navezanost v sebi nosi popačeno razumevanje varnosti. Ali drugače; tisto, kar je nevarno in nesprejemljivo, je nekemu posamezniku zelo poznano, domače in zato varno.

Osnovni psihični konstrukt je torej način obnašanja, ki se je razvil na podlagi mehanizma regulacije temeljnega afekta. Kadarkoli se posamezniku dogaja, da je v odnosu do pacienta ali pacientke oziroma svojcev potr, razočaran, zelo čustveno prizadet, z njim ali njo podoživlja strah in nemoč ali pa je ob tem izjemno žalosten in

pretrujen, potem je to nujno tudi priložnost, da se v svojem razmišljanju začne ukvarjati s samim seboj. Rešitve gre iskati v odgovoru na vprašanje, zakaj imam tako močno negativno čustveno reakcijo. Kaj oziroma kateri mehanizmi in načini čustvovanja v meni ne želijo biti odkriti in pojasnjeni?

Rešitev se skriva v odkritem in realnem pogledu lastne, predvsem čutenjske zgodovine. Modeli odnosov do mame, očeta in kasneje do socialnega okolja vsakega posameznika neizprosno in večinoma nezavedno zaznamujejo za vse odrasle interakcijske modele. Po novem razumevanju samega sebe sledi soočenje in občutenje osnovnih afektov. Omenjena faza je boleča in neprijetna, a hkrati nujno potrebna. Šele nato sledi, da s pomočjo kognitivne moči posameznik ustvarja nove in bolj varne modele čustvovanja in posledično načina življenja. Pri tem si je mogoče pomagati na različne načine: obiski pri strokovnjakih, sodelovanje na različnih predavanjih in nenazadnje poglobljen študij samega sebe na podlagi dostopnih zapisov.

6 Farmacevt v odnosu do pacienta/svojca

Izrednega pomena je, da se farmacevt zaveda, da mu posameznik, ki pride v lekarno po zdravila podarja svoje zaupanje. Predstavlja si ga kot strokovnjaka, ki je natančno poučen o svojem delu. Poleg tega pričakuje, da bo razumljen in da mu bo na jasn način razložen postopek in morebitna tveganja uporabe zdravila. Prav tako si želi, da mu bo namenjeno dovolj časa in seveda prijaznosti.

Na drugi strani pa se pacientu/svojcu pogosto mudi, je nejevoljen zaradi čakanja v vrsti, običajno pa je slabo razpoložen, tudi jezen oziroma besen. V ozadju navadno stoji strah pred nemočjo, morebitnim poslabšanjem situacije ali čisto preprosto obup nad lastnim zdravstvenim stanjem.

Ko se začne odvijati pogovor, se preko mehanizma projekcijsko – introjekcijske identifikacije začne prenos (na zavedni ali nezavedni ravni) vseh trenutno prevladujočih čustvenih vsebin. Ali drugače. Če je pacient/svojec v sebi besen, se to vedno čuti. Največja napaka, ki jo lahko farmacevt naredi je, da na tiho pošiljko besa odreagira z jezo; čeprav prikrito. Na tem mestu je vedno najboljša metoda, da se stranko preprosto vpraša, če jo je strah, ali če jo trenutna situacija jezi. Gre za to, da če se ubesedni občuteno razpoloženje, slednje izgubi na svoji intenziteti.

Pogosto se dogaja (posebej ob dnevih, ki jih zaznamuje izrazito negativen vpliv narave; lunine mene), da je celoten delavnik poln stresa. To pomeni, da se težave kar vrstijo; tako v delovnem procesu, kot tudi v srečanjih z ljudmi, ki so lahko naravnost mučna. Po opravljenem delovnem času se farmacevt počuti izžetega, brez energije in gre mu lahko celo na bruhanje. Ko je takšnih dni vseeno preveč in se posameznik začne srečevati s temeljnim nezadovoljstvom in preobremenjenostjo, potem jo to vedno tudi ugoden čas za temeljit razmislek. Pozornost naj bo v tem primeru obrnjena v farmaceutovo notranjost. Predvsem v naložene čustvene vsebine ali tudi rane, ki ga zaznamujejo iz njegovega otroštva. Pri tem imam v mislih mehanizem prisiljenega ponavljanja, ki posameznika sili, da vedno znova vstopa v identične, stare čustveno težke situacije. Način, kako do spremembe se skriva najprej v iskrenem soočenju s samim seboj in lastno čustveno

zgodovino. Večje zavedanje in razumevanje samega sebe nato vodi v povečano stopnjo empatije do sebe in do strank. Popoln uspeh je dosežen takrat, ko ima farmacevt svoje stranke preprosto rad in jih razume, a jih ne pomiluje. To je zelo uspešen način, s katerim se da kontrolirati pretok čustvenih vsebin.

7 Sklep

Odnosi, ki jih imamo do pacientov in njihovih svojcev v paliativni oskrbi globoko v sebi nosijo paleto različnih afektov. V kolikor se zgodi, da imamo v lastni intrapsihični zgodovini zapis identičnih čutenj, kot jih doživljajo omenjene osebe, je to tudi priložnost za introspekcijski pogled. Osebno čutenjsko zgodovino je sicer mogoče umakniti iz zavestnega spomina, a je še vedno zapisana na telesnem nivoju. Kljub mehanizmom potlačitve, zamrznitve in odmika, se posameznikovo življenje vedno odvija na način, ki izziva človeka, da se sooči s samim seboj. V tem kontekstu se pogosto srečamo z načinom, ko posameznik neizprosno vztraja na svojem, predvsem čutenjskem, stališču. Na nek način ni pripravljen na spremembe samega sebe. Za omenjenim načinom se skriva osnovni strah pred spremembo in novostjo. Staro je namreč dobro poznano in predvsem varno; pa čeprav je slednje zelo relativno. Na drugi strani pa se posameznik vedno znova srečuje s težkimi situacijami in čutenji, katerih intenziteta se nezadržno povečuje. Znani so zelo različni način reševanja omenjenih zapletov. Predlagan in utemeljen je postopek konstantnega spreminjanja samega sebe. Odločitev pa je vedno prepuščena suvereni in svobodni odločitvi.

8 Literatura

1. Bowlby J. Attachment and loss. In: Vol. 1: Attachment. New York: Basic Books 1969: 10.
2. Bowlby J. Attachment and loss: Retrospect and prospect. Am J Orthopsychiatr 1982; 52 (4): 664-678.
3. Kompan-Erzar, K. Ljubezen umije spomin. Ljubljana: Brat Frančišek in Frančiškanski družinski inštitut 2006; Celje: Celjska Mohorjeva družba 2006: 56-58.
4. Ainsworth, MDS. Attachment across the life span. Bull N Y Acad Med 1985; 61: 792-812.
5. Bartholomew K, Horowitz LM. Attachment styles among young adults: A test of a four-category model. J Pers Soc Psychol 1991; 61: 226-244.
6. Brennan KA, Clark CL, Shaver PR. Self-report measurement of adult attachment. New York: Guilford Press 1998.
7. Cvetek, R. Predelava disfunkcionalno shranjenih stresnih izkušenj ter metoda desenzitizacije in ponovne predelave z očesnim gibanjem. Doctoral dissertation. Ljubljana: Oddelek za psihologijo, Univerza v Ljubljani 2004:4-5.
8. Rothschild, B. The body remembers: The psychophysiology of trauma and trauma treatment. New York: W. W. Norton & Company 2000: 5-7.
9. Rothschild, B. The body remembers: The psychophysiology of trauma and trauma treatment. New York: W. W. Norton & Company 2000: 26-36.
10. Caspar F, Rothenfluh T, Segal Z. The appeal of connectionism for clinical psychology. Clin Psychol Rev. 1992; 12 (7): 719-762.
11. Pine, F. Drive, ego, object, and self: A synthesis for clinical work. New York: Basic Books 1990.
12. Gostečnik, C. Sodobna psihoanaliza. Ljubljana: Brat Frančišek in Frančiškanski družinski inštitut 2002.
13. Cvetek, R. Predelava disfunkcionalno shranjenih stresnih izkušenj ter metoda desenzitizacije in ponovne predelave z očesnim gibanjem. Doctoral dissertation. Ljubljana: Oddelek za psihologijo, Univerza v Ljubljani 2004: 98-99.
14. Schore, AN. Affect regulation and the repair of the self. New York: W. W. Norton & Company 2003: 65.
15. Ogden, TH. Subjects of analysis. Northvale, NJ: Jason Aronson 1994: 69.

16. Maroda, K.J. The power of countertransference. Northvale, NJ: Jason Aronso 1994.
17. Shur, R. Countertransference enactment: How institutions and therapists actualize primitive internal worlds. Lanham, MD: Jason Aronson 1994.
18. Solomon MF, Siegel JP. Countertransference in couples therapy. New York: W. W. Norton & Company 1997.
19. Scharff JS, Scharff DE. Tuning the therapeutic instrument: Affective learning of psychotherapy. Northvale, NJ: Jason Aronson 2000.
20. Cooper, SH. Objects of hope: Exploring possibility and limits in psychoanalysis. Hillsdale, NJ: The Analytic Press 2000.
21. Johnson, S. The revolution in couple therapy: A practitioner-scientist perspective. *J Marital Fam Ther.* 2003; 29 (3): 365-384.
22. Donavan, JM. Short-term object relations couples therapy: The five-step model. New York: Brunner-Routledge 2003.
23. Gostečnik, C. Relacijska zakonska terapija. Ljubljana: Brat Frančišek in Frančiškanski družinski inštitut 2007.
24. Schore, AN. Affect regulation and the repair of the self. New York: W. W. Norton & Company 2003a: 58-64.
25. Kompan-Erzar, K. Ljubezen umije spomin. Ljubljana: Brat Frančišek in Frančiškanski družinski inštitut 2006; Celje: Celjska Mohorjeva družba 2006: 26-30.

4. Simpozij Homeopatske sekcije

Sobota, 16. oktober 2010

Fakulteta za farmacijo v Ljubljani

HOMEOPATIJA IN DERMATOLOGIJA

Dott. Daria Stegnaić, Trst

Dr. Enver Beriša, Reka

Dopoldan **Homeopatija v italijanskih lekarnah**
Gemoterapija in fitoterapija
Zanimivi primeri terapije iz lekarniške prakse

Popoldan **Dermatologija in holističen pristop zdravljenja**
Urtikarija, Ekcem, Psoriaza
Glivice, Herpes, Akne

Dodatne informacije in prijava: www.sfd.si

Gengigel
Najpogosteje
priporočeni
stomatologik

Novalac
Najpogosteje
priporočena
hrana za dojenčke

Voltaren Emulgel
Najpogosteje
priporočeni
topikalni analgetik
in antirevmatik

Fenistil gel
Najpogosteje
priporočeni
topikalni antialergik

Calcium-Sandoz forte
Najpogosteje
priporočeni
pripravek s kalcijem

Lamisil
Najpogosteje
priporočeni
antimikotik
/ proti glivicam
na nogah



STRNJENA VRSTA PRVOVRSTNIH

V letošnji neodvisni raziskavi se je znova kar 6 Medisovih izdelkov uvrstilo med tiste, ki jih farmacevti najpogosteje priporočite.*
Zaupanje v naše izdelke lahko gradimo samo prek trdnega partnerstva z vami.
Pohvala vsem farmacevtom, ker znate prepoznati odlične proizvode in jih svetovati tako, da so uporabniki zadovoljni.

Ponudba Medisovih izdelkov zajema prvovrstna, preizkušena, kakovostna, inovativna in zaupanja vredna zdravila, prehranska dopolnila in medicinske pripomočke.

*Neodvisna raziskava o najpogosteje priporočenih izdelkih brez recepta v slovenskih lekarnah je bila izvedena po mednarodni licenci priznanega nemškega založnika Apotheken Spiegel Verlag.
Raziskavo je v Sloveniji opravilo podjetje FarmAsist. Več informacij: www.medis.si.

1 PRVO
VRSTNO

 **MEDIS** zdrave
vrednote

Bele tabletko zagotavljajo diskretnost



VIZARSIN®

sildenafil

filmsko obložene tablete, 25 mg, 50 mg, 100 mg

sildenafil iz KRKE



Spolna moč kot nekoč

Sestava 1 tableta vsebuje 25 mg, 50 mg ali 100 mg sildenafilu v obliki sildenafilijevega citrata. Tablete vsebujejo tudi laktozo. **Indikacija** Zdravljenje moških z erektilno disfunkcijo, tj. nezmožnostjo doseči ali ohraniti erekcijo penisa, ki bi zadoščala za zadovoljivo spolno aktivnost. Da bi bilo zdravlilo učinkovito, je potrebna spolna stimulacija. **Odmerjanje in način uporabe** Za peroralno uporabo. Priporočeni odmerek je 50 mg približno eno uro pred spolno dejavnostjo. Glede na učinkovitost in prenašanje je odmerek mogoče povečati na 100 mg ali zmanjšati na 25 mg. Največji priporočeni odmerek je 100 mg. Priporočeno je, da se zdravlilo vzame največ enkrat na dan. Če se ga vzame s hrano, lahko začne delovati pozneje. Pri bolnikih s hudo ledvično ali jetrno okvaro in pri sočasnem jemanju zaviralcev CYP3A4 je priporočeni začetni odmerek 25 mg. Vizarsin ni indiciran za mlajše od 18 let. Da bo možnost za pojav posturalne hipotenzije čim manjša, morajo biti bolniki pred začetkom zdravljenja s sildenafilom stabilni na terapiji z zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa. Razmisliti je treba o uvedbi sildenafilu v odmerku po 25 mg. **Kontraindikacije** Preobčutljivost za zdravlilo učinkovino ali katerokoli pomožno snov. Sočasno jemanje z donorji dušikovega oksida ali nitrat. Zdravlilo je kontraindicirano pri moških, za katere spolna dejavnost ni priporočljiva (npr. pri bolnikih s hudimi kardiovaskularnimi motnjami, kot sta nestabilna angina pectoris ali hudo srčno popuščanje), pri bolnikih, ki so izgubili vid na enem očesu zaradi nearterijske anteriorne ishemične optične nevropatije (NAION), tudi če ta dogodek ni bil povezan s predhodnim jemanjem zaviralcev PDE5, pri bolnikih s hudo jetrno okvaro, hipotenzijo (krvni tlakom < 90/50 mm Hg), nedavno možgansko kapjo ali miokardnim infarktom in pri bolnikih z znanimi dednimi degenerativnimi boleznimi mrežnice. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** Pred odločitvijo za farmakološko zdravljenje je treba z anamnezo in telesnim pregledom diagnosticirati erektilno disfunkcijo in ugotoviti vzroke zanjo. Pred začetkom zdravljenja mora zdravnik preveriti bolnikovo kardiovaskularno stanje in natančno pretehtati, ali bi lahko vazodilatorjski učinki neželeno vplivali na bolnika, zlasti v kombinaciji s spolno dejavnostjo. Vizarsin okrepi hipotenzivni učinek nitratov. Pri bolnikih s kardiovaskularnimi dejavnimi tveganja je potrebna posebna previdnost. Previdnost je potrebna pri bolnikih z anatomskimi deformacijami penisa (npr. z angulacijo, kavernožno fibrozo ali Peyronijevo boleznijo) in pri bolnikih z nekaterimi boleznimi, ki povzročajo nagnjenost k priapizmu (npr. s srpastocelično anemijo, multiplim mielomom ali levkemijo). Uporaba kombinacij sildenafilu s drugimi zdravili za zdravljenje erektilne disfunkcije ni priporočljiva. Bolnika je treba opozoriti, naj pri nenadni izgubi vida preneha jemati Vizarsin in o tem nemudoma obvesti svojega zdravnika. Sočasno jemanje

sildenafilu in ritonaviru ni priporočljivo. Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce adrenergičnih receptorjev alfa, saj sočasno jemanje lahko povzroči simptomatsko hipotenzijo. Zdravniki morajo bolnikom svetovati, kaj naj storijo, če se pojavijo simptomi posturalne hipotenzije. Za bolnike z motnjami strjevanja krvi ali z aktivno peptično razjedo se sme sildenafilu uporabiti le po skrbnem pretehtanju koristi in tveganj. Vizarsina ne smemo uporabiti pri bolnikih z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/ /galaktoze. **Nosečnost in dojenje** Zdravlilo ni indicirano za uporabo pri ženskah. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Pri sočasnem jemanju zaviralcev CYP3A4 (npr. ketokonazola, eritromicina, cimetidina) je priporočljiv začetni odmerek 25 mg. Sildenafilu ni priporočljivo jemati sočasno s ritonavirjem, največji odmerek sildenafilu pa nikakor ne sme preseči 25 mg v 48 urah. Ob sočasnem jemanju nikarandila je zaradi nitratne sestave možno resno medsebojno učinkovanje. Sočasno jemanje z donorji dušikovega oksida ali nitratu v kakršnikoli obliki je kontraindicirano. Sočasno jemanje sildenafilu in zaviralcev adrenergičnih receptorjev alfa lahko pri maloštevilnih občutljivih posameznikih povzroči simptomatsko hipotenzijo. **Vpliv na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev** Poročali so o omotici in spremembah vida, zato morajo bolniki vedeti, kako se odzivajo na Vizarsin, preden vozijo ali upravljajo stroje. **Neželeni učinki** Zelo pogosti: glavobol. Pogosti: zardevanje, zamašenost nosu, omotica, dispneja, motnje vida, motnje zaznavanja barv. Občasni: zaspanost, utrujenost, vrtoglavica, slabost, bruhanje, suha usta, kožni izpuščaji, tinitus, motnje solzenja, motnje veznice, druge očne motnje, zvišan srčni utrip, bolečine v prsih, palpitacije, tahikardija, migalija, hipestezija. Redki: preobčutljivostne reakcije, hipertenzija, hipotenzija, sinkopa, cerebrovaskularna poškodba, miokardni infarkt, atrialna fibrilacija, ogužlelost, epistaksa. Ni znano: priapizem, dolgotrajna erekcija, ventrikularna aritmija, nestabilna angina pectoris, nenadna srčna smrt, nearterična anteriorna ishemična optična nevropatija (NAION), zapora mrežnične vene in izpad vidnega polja, tranzitorni ishemični napad, konvulzije, ponavljajoče se konvulzije. **Imetnik dovoljenja za promet** KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija. **Način izdajanja** Samo na zdravniški recept. **Oprema** 4 filmsko obložene tablete po 25 mg, 50 mg ali 100 mg. **Datum priprave besedila** September 2010.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. Samo za strokovno javnost. Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. Objavljen je tudi na www.krka.si.

Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, www.krka.si



Svojo inovativnost in znanje posvečamo zdravju. Zato odločnost, vztrajnost in izkušnje usmerjamo k enemu samemu cilju – razvoju učinkovitih in varnih izdelkov vrhunske kakovosti.