

# NEVROLOŠKI BOLNIKI IN TEŽAVE ZARADI DROBLJENJA TABLET

## NEUROLOGICAL PATIENTS AND DIFFICULTIES BECAUSE OF CRUSHING TABLETS

AVTOR / AUTHOR:

Sašo Kovačič, mag. farm.

*Univerzitetni klinični center Maribor,  
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: saso.kovacic.14@gmail.com

## 1 UVOD

Posledic spreminjanja farmacevtske oblike (FO) se je potrebno zavedati. Spremembe FO lahko privedejo do sprememb v biološki uporabnosti ali stabilnosti učinkovine,

### POVZETEK

Težave pri požiranju so pogost problem pri starejših in nevroloških bolnikih, zato se pri slednjih terapija bolj pogosto drobi kot pri drugi populaciji. Spremembe farmacevtske oblike lahko privedejo do sprememb v biološki uporabnosti ali stabilnosti učinkovine, lahko se pojavijo iritacije na mestu kontakta s kožo ali sluznico. Ustrezno ukrepanje farmacevta lahko zmanjša tveganje za pojav neželenih učinkov oziroma izostanek kliničnega učinka.

### KLJUČNE BESEDE:

*nevrološki bolnik, disfagija, drobljenje terapije, neželeni učinki zdravil*

### ABSTRACT

Swallowing difficulties are a common problem in the elderly and neurologic patients. Thus, in this population, medications often need to be crushed to overcome dysphagia. Changes in the pharmaceutical formulation can lead to changes in drug bioavailability or stability. Irritation at the site of contact can also occur. Pharmacists intervention can reduce the risk of side effects or lack of clinical effect in this setting.

### KEY WORDS:

*neurologic patient, dysphagia, crushing therapy, adverse drug reactions*

lahko se pojavijo iritacije na mestu kontakta s kožo ali sluznico, prav tako pa bolnike lahko zmoti neprijeten okus spremenjenega zdravila. Največkrat je razlog za spremembo FO ta, da primerne odmerka ali oblike ni na tržišču. S temi težavami se pogosto srečujejo otroci in bolniki z nezmožnostjo požiranja oziroma bolniki z nazogastrično sondo (NGS), pri katerih je potrebno zdravilo, katerega FO se ne sme spreminjati, nadomestiti z zdravilom v drugi FO ali ga zamenjati s terapevtsko alternativo. Redno prejetje terapije v ustreznih odmerkih in v ustreznih oblikah je še posebej pomembno pri nevroloških bolnikih, kjer vsaka sprememba v absorpciji lahko pomeni izgubo nadzora nad simptomatiko ali predoziranje bolnika.



## 2 POŽIRANJE

Požiranje vključuje hotene in refleksne dejavnosti, ki vključujejo 26 parov mišic in 5 možganskih živcev, zato sodi med zapletene fiziološke procese. Pri procesu je potrebno usklajeno delovanje ust, žrela, grla in požiralnika (1,2). V prvi fazi požiranja se hrana oblikuje v bolus. Prežvečena hrana se prenese iz ustne votline v orofarinks, kjer hrano jezik potisne naprej do žrela. Do te stopnje je požiranje hoteno, saj je premikanje ustnic in jezika pod zavestno kontrolo. Sledi ezofagealna faza, ki je povsem refleksna, pri čemer se zapre dihalna pot in zatesni nosna votlina, hrana potuje s peristaltičnim valom po požiralniku do želodca (3,4).

Pri motnjah v požiranju govorimo o disfagiji. Posamezna faza požiranja je lahko v celoti ali samo delno motena. Vzroki za nastanek teh motenj so lahko:

- nevrolški
- strukturni
- psihološki
- iatrogeni

Kadar imajo bolniki težave v procesu kontrole požiranja, govorimo o nevrolški disfagiji. Motena je mišična kontrola, predvsem hitrost in koordinacija gibov. Omenjene težave so pogoste pri bolnikih po prežvelem cerebrovaskularnem insultu (CVI), pri Parkinsonovi bolezni, multipli sklerozi, demenci itd. Zaradi težav pri žvečenju in pri začetku požiranja pri hranjenju s trdno hrano, lahko v skrajnem primeru to privede do aspiracije. Druge težave, ki jih bolniki z disfagijo še pogosto doživljajo, so (4):

- težave ali boleče žvečenje ali požiranje
- suha usta
- kašljanje ali dušenje ob požiranju
- občutek tujka v žrelu
- ponavljajoče se okužbe pljuč in prsnega koša
- regurgitacija
- slinjenje

## 3 DROBLJENJE ZDRAVIL

Ne samo nevrolški bolniki, tudi drugi bolniki se v sklopu zdravljenja srečajo s situacijo, ko je potrebno deljenje/dro-

bljenje tablet, odpiranje kapsul, peroralna aplikacija zdravila, ki je namenjeno i.v. aplikaciji, ipd. Pri veliko zdravilih to ne predstavlja težave, v nekaterih primerih pa pri nepravilnem rokovanju z zdravili lahko ogrozimo bolnikovo zdravje, kot tudi zdravje osebe, ki skrbi za pripravo in/ali aplikacijo zdravila. Študija iz leta 2006, ki so jo delali v Nemčiji na primarni zdravstveni ravni in je vključevala 59 splošnih zdravnikov, je pokazala, da se 24,1% vseh predpisanih tablet deli, od tega jih je bilo 8,7 % brez razdelilne zareze, 3,8 % pa se jih glede na Povzetek glavnih značilnostih zdravil (SmPC) sploh ne bi smelo deliti (5).

Glavni razlogi zakaj je tablete potrebno deliti so:

- Večja fleksibilnost odmerjanja, ki je koristna pri individualnih razlikah bolnikov. Sem sodi predvsem pediatrična in geriatrična populacija (6).
- Uporaba zdravil za neregistrirane indikacije (angl. *off label use*) (6).
- Deljenje velikih tablet za lažje požiranje (7).
- Cenejša terapija zaradi velike razlike v cenah glede na odmerek (8).

Razlog za drobljenje ali odpiranje kapsul pa je predvsem nezmožnost požiranja pri bolnikih z disfagijo ali vstavljeno NGS.

## 4 FARMACEVTSKE OBLIKE

### 4.1 FARMACEVTSKE OBLIKE S PODALJŠANIM SPROŠČANJEM

Tablete in kapsule so najbolj pogoste farmacevtske oblike na tržišču in posledično so najpogostejše FO, katere se drobijo ali raztapljajo v vsakodnevni praksi. Neobložene FO ali oblike s takojšnjim sproščanjem običajno ne predstavljajo povečanega tveganja za bolnika, izjema je seveda, v kolikor učinkovina ni stabilna na svetlobi ali predstavlja tveganje ali toksični učinek na okolje ali tistega, ki rokuje z zdravilom. FO, pri katerih je potrebna večja pozornost, so FO s podaljšanim ali zakasnjanim sproščanjem. FO s podaljšanim sproščanjem učinkovino sproščajo čez daljše časovno obdobje, običajno 12 ali 24 ur. Za doseganje podaljšane sproščanja se uporabljajo različne tehnologije, s katerimi se doseže enakomerna plazemska koncentracija učinkovine. Za lažje razlikovanje med oblikami s takojšnjim sproščanjem in oblikami s podaljšanim sproščanjem, slednje običajno v lastniškem imenu vsebujejo oznake kot so: XL, XR, CR, SR,

ER, OROS itd. Drobljenje take FO predstavlja glavno tveganje, da bolnik prejme bolus odmerka učinkovine, namesto da bi se slednja sproščala čez daljše časovno obdobje. To lahko vodi v toksičnost ali pojav neželenih učinkov. Ker je celotna učinkovina iz FO sproščena takoj in je takoj podvržena predsistemskemu metabolizmu, je pred novim odmerkom zdravila bolnik lahko predoziran. Predvideva se, da so neželeni stranski učinki ena izmed petih najpogostejših nevarnosti za starejše bolnike (poleg srčnega popuščanja, pnevmonije, hipertenzije in raka dojke). 95 % neželenih stranskih učinkov je v tem primeru predvidljivih in zato v veliki meri tudi preprečljivih (9).

## 4.2 FARMACEVTSKE OBLIKE Z ZAKASNJENIM SPROŠČANJEM

Farmaceutske oblike z zakasnjnim sproščanjem oz. gastrozistentne FO so obstojne pri nizkem pH v želodcu, tako se učinkovina prične sproščati pri bolj bazičnih pogojih v tankem črevesju. Razlogi za uporabo gastrozistentne FO so predvsem:

- Neobstojnost učinkovine pri nizkih pH-jih (npr.: eritromicin, omeprazol)
- preprečitev iritacije ali poškodbe želodčne stene (aceticil-salicilna kislina, diklofenak, glukokortikoidi)
- tarčno mesto učinkovine v spodnjem delu gastrointestinalnega trakta (sulfasalazin pri Chronovi bolezni)

V primeru drobljenja ali deljenja takih tablet ali kapsul, posledično ne pride do učinka ali pride do draženja in poškodb želodčne stene.

## 4.3 OSTALE FARMACEVTSKE OBLIKE

FO, pri katerih se drobljenje prav tako odsvetuje, so sublingvalne in bukalne oblike. Pri omenjenih oblikah je absorpcija hitra in obsežna, učinkovina pa ni podvržena predsistemskemu metabolizmu. Zato drobljenje omenjene FO privede do spremembe v farmakokinetiki in biološki uporabnosti, spremeni se običajni klinični učinek. Potrebno pa je poudariti, da se v praksi drobljenje sublingvalnih ali bukalnih oblik dogaja zelo redko.

# 5 DROBLJENJE FARMACEVTSKIH OBLIK PRI NEVROLOŠKIH BOLNIKI

Nekompliantnost bolnika pri zdravljenju z zdravili je ena izmed glavnih težav pri psihiatričnih in nevroloških bolnikih.

Ocenjuje se, da je nekompliantnost pri omenjenih bolnikih med 20 – 50 %, pri bolnikih s shizofrenijo pa celo 70-80 % (10). Za izboljšanje compliance pri bolnikih z resnimi psihološkimi obolenji medicinsko osebje ali družinski člani posegajo po metodi skrivanja zdravil v hrano ali pijačo ali pa je aplikacijo potrebno izvesti po nazogastrični sondi. Zato je potrebno drobljenje zdravil, odpiranje kapsul oziroma uporaba zdravil v tekoči obliki (11). Študija, ki so jo izvedli v južni Avstraliji in je zajela več domov za starejše občane, je pokazala, da je pri 92 % bolnikov, katerim se terapija drobi, prisotno vsaj eno zdravilo, katerega se ne bi smelo drobiti. Med njimi je največ zdravil, ki vsebujejo levodopo, aceticil-salicilno kislino, karbamazepin, fenitoin ipd. Pogosto so drobili več zdravil skupaj v eni terilnici, v 59 % pa pripomočkov za drobljenje (terilnica, pestilo, ipd.) niso očistili med posamezno uporabo. Manjšemu odstotku bolnikov s težavami pri požiranju so uprašena zdravila vmešali v hrano, običajno v pasirano sadje. Le 16 % bolnikov s težavami pri požiranju je zraven svoje terapije prejelo tudi tekočino, medtem ko so bolniki, ki svoja zdravila prejemajo nezdobljena, zraven v 99% pili tudi tekočino (12). V študiji v Nemčiji, ki je bila izvedena na primarni zdravstveni ravni, je skoraj vsak drugi ambulantni bolnik v terapiji prejemal eno zdravilo, ki se ga deli. Od tega je bilo 1% zdravil takih, ki se ne smejo deliti ali drobiti. Posledično je 3% takih bolnikov, pri katerih lahko pride do zmanjšane učinka terapije, oziroma slednji lahko celo izostane (13). Samo deljenje tablet velja kot manj problematično, vendar tudi tukaj obstajajo tveganja. Pri deljenju na četrtine, se lahko izgubi do 24 % učinkovine, kar predstavlja že nezamisljiv del, ki zmanjša bioekvivalenco pod dovoljenih 20 % (14). Pogosto se nepravilno deljene tablete tudi zavrnejo, v študiji v ZDA se je zavrlo 9% zdravil, ki so se delila na roko (15).

# 6 PREDSTAVITEV IZBRANIH SKUPIN ZDRAVIL

## 6.1 LEVODOPA

Levodopa ima relativno majhno biološko uporabnost, ki je med 15-33%. Do dodatnega poslabšanja absorpcije lahko pride ob jemanju zdravila ob obrokih, ki vsebujejo veliko nevtralnih aminokislin (16). Slednja interakcija je večkrat opisana tudi v literaturi. Poznan je primer 77 letnega moškega, ki je bil hospitaliziran zaradi hemoragične možganske kapi. V intenzivni enoti je preko peroralne gastrične sonde prejemal enteralno prehrano v odmerku 1,4 g/kg

proteinov na dan. Zaradi Parkinsonove bolezni je imel v terapiji tablete s takojšnjim sproščanjem levodopa/karbidopa 100/25 mg, in sicer 1,5 tablete 4 krat na dan, entakapon 200 mg 4 krat na dan in pramipeksol 1,5 mg 3 krat na dan. Terapija se je tekom hospitalizacije nadaljevala, razlika je bila le ta, da se je terapija drobila in aplicirala preko sonde. Bolnik je hitro razvil resno rigidnost. Šele po zmanjšanju odmerka enteralne prehrane na 0,9 g/kg na dan so spremenili tudi aplikacijo enteralne prehrane v bolus, pri čemer je levodopo dobil med bolusi. Po prilagoditvi je pri bolniku hitro prišlo do izboljšanja simptomatike (17).

Drugi primer je opis komorbidnega 63 letnega moškega, ki je bil hospitaliziran v intenzivni enoti zaradi politravme in je razvil nevroleptičnemu malignemu sindromu podobne simptome. Bolnik je v terapiji prejemal levodopo/karbidopo 100/25 mg 1,5 tablete 4 krat na dan, pramipeksol in entakapon. Po vstavitvi NGS se mu je terapija drobila. Postoperativno so pri bolniku uvedli enteralno prehrano preko NGS v odmerku 0,88 g/kg na dan na bazi proteinov, zaradi boljše glikemične kontrole so odmerek proteinov povišali na 1,8 g/kg na dan. To je privedlo do zmanjšanja absorpcije levodope in posledično do izrazitega poslabšanja mentalnega stanja bolnika, ponovne potrebe po intubaciji in do nevroleptičnemu malignemu sindromu podobnih simptomov: razvil je povišano temperaturo (40,5 °C), levkocitozo, povišano serumsko kreatinin kinazo (CK) in akutno ledvično odpoved. Odmerek enteralne prehrane so znižali na 1g/kg na dan in v terapijo dodali bromokriptin 5 mg 3 krat na dan. V naslednjih 24 urah se je mentalno stanje bolnika izboljšalo, temperatura in CK se je znižala (18).

## 6.2 ACETILSALICILNA KISLINA

Veliko nevroloških bolnikov prejema preventivno terapijo z acetilsalicilno kislino v odmerku 100 – 300 mg v gastrorezistentni obliki. Poleg sistemskega delovanja na sintezo prostaglandinov acetilsalicilna kislina sluznico draži tudi lokalno, FO v taki obliki pa ščiti pred iritacijo in manjšimi poškodbami GIT, zato se drobljenje odsvetuje (20). Kljub temu smernice Clinical Guidelines for Acute Myocardial Infarction narekujejo, da se mora po AMI tableta acetilsalicilne kisline zgristi za hitrejšo absorpcijo, tudi aplikacija po NGS se pri bolnikih po koronarni arterijski graft operaciji priporoča (21).

## 6.3 ZAVIRALCI PROTONSKE ČRPALKE (ZPČ)

Ob drobljenju in aplikaciji po NGS se gastrorezistentna obloga ZPČ poškoduje, zaradi česar se njihova biološka

uporabnost zmanjša, glede na študijo s pantoprazolom za 25 % (22). Težavam se izognemo z uporabo ZPČ, ki so na voljo v obliki kapsul z gastrorezistentnimi peletami ali granulami (npr.esomeprazol), ki jih lahko suspendiramo v vodi in apliciramo po NGS v obdobju 30 minut (23). Obstajajo dokazi, da je gastrorezistentne granule ZPČ mogoče suspendirati tudi v jabolčnem soku in se pri tem biološka uporabnost učinkovine obdrži (24). Prav tako so na razpolago galenski pripravki iz ranitidina v obliki peroralne raztopine, ki jo je mogoče aplicirati pri bolnikih z disfagijo ali NGS (23).

## 6.4 DULOKSETIN V OBLIKI GASTROREZISTENZNIH KAPSUL

Duloksetin je nestabilen pri nizkih pH-jih, zato so na tržišču le gastrorezistentne oblike zdravila. Gastrorezistentna oblika onemogoča sproščanje učinkovine pri pH-jih nižjih od 5,5, se pa zato učinkovina v velikem obsegu sprosti in absorbira v tankem črevesju. Biološka uporabnost učinkovine je glede na študije v povprečju med 30-43% (25, 26). Zaradi FO se kapsule ne bi smele odpirati, enako se odsvetuje mešanje s hrano in s tekočino. Kljub temu je raziskava pokazala, da se gastrorezistentne pelete, pod pogojem, da se ne poškodujejo, lahko zmešajo z jabolčnim sokom in se biološka uporabnost zdravila ohrani (27).

# 7 ZAKLJUČEK

Tako iz varnostnih, kakor tudi iz praktičnih razlogov, se je drobljenju terapije priporočljivo izogibati. V kolikor se drobljenju ni mogoče izogniti je nujno, da je pri dajanju ali predpisovanju terapije vključen tudi farmacevt. Zaradi poznavanja farmakodinamike in farmakokinetike zdravilne učinkovine in različnih FO lahko farmacevt pomembno prispeva k zmanjševanju pojava neželenih učinkov, izostanka kliničnega učinka in zmanjša tveganje za kontaminacijo osebja, ki zdravilo aplicira. Zaradi polifarmakoterapije in pogostejših težav s požiranjem so bolj ogroženi predvsem starostniki, sploh pa oskrbovanci domov starejših občanov.

# 8 LITERATURA

1. Matsuo K, Palmer JB. *Anatomy and Physiology of Feeding and Swallowing – Normal and Abnormal*. Pridobljeno 24.1.2014 s spletne strani: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2597750/>
2. Perlman AL, Schulze-Delrieu K. *Deglutition and its disorders*. ZDA: Singular Publishing Group.
3. Hočevar Boltežar, I. *Fiziologija in patologija glasu ter izbrana poglavja iz patologije govora*. Pedagoška fakulteta Anatomy and Physiology of Feeding and Swallowing – Normal and Abnormal, Ljubljana, 2008: 11-37.
4. Palmer JB, Drennan JC, Baba M. *Evaluation and Treatment of Swallowing Impairments*. *Am Fam Physician*. 2000; 61: 2453-2462.
5. Quinzler R, Gasse C, Schneider A, et al. *The frequency of inappropriate tablet splitting in primary care*. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006; 62: 1065–1073.
6. Van Santen E, Barends DM, Frijlink HW (2002) *Breaking of scored tablets: a review*. *Eur J Pharm Biopharm* 53:139–145.
7. Cohen JS (1999) *Ways to minimize adverse drug reactions. Individualized doses and common sense are key*. *Postgrad Med* 106:163–172
8. Stafford RS, Radley DC (2003) *The potential of pill splitting to achieve cost savings*. *Am J Manag Care* 8:706–712
9. Jacox A, Carr DB, Payne R, et al. *Management of Cancer Pain. Clinical Practice Guideline No.9. AHCPR Publication No. 94-0592*.
10. Gray R, Leese M, Bindman J, et al. *Adherence therapy for people with schizophrenia. The British Journal of Psychiatry*. 2006: 189;508-514
11. Griffith R. *Managing medication compliance*. *British Journal of Healthcare Management*. 2010;16: 402-408.
12. Paradiso LP, Roughead EE, Gilbert AL, et al. *Crushing or altering medications: what's happen residential aged - care facilities?* *Australasian Journal on Ageing*. 2002; 3: 123-127.
13. Quinzler R, Gasse C, Schneider A, et al. *The frequency of inappropriate tablet splitting in primary care*. *Eur J Clin Pharmacol*. 200: 62;1065–1073.
14. Biron C, Licznar S, Hansel S, Schved JF. *Oral anticoagulant drugs: do not cut tablets in quarters*. 1999; *Thromb Haemost* 82:1201.
15. Fawell NG, Cookson TL, Scranton SS. *Relationship between tablet splitting and compliance, drug acquisition cost and patient acceptance*. *Am J Health-Syst Pharm*. 1999; 56:2542–2545
16. *Baza podatkov o zdravilih pridobljena 23.12.2014 s spletne strani: www.cbz.si*
17. Cooper MK. *Interaction between levodopa and enteral nutrition*. *Annals of Pharmacotherapy*. 2008; 42: 439-442
18. Bonnici A, Ruiner CE, St-Laurent L, et al. *An Interaction between Levodopa and Enteral Nutrition Resulting in Neuroleptic Malignant-Like Syndrome and Prolonged ICU Stay*. *Ann Pharmacother*. 2010; 44: 1504-1507.
19. Ferron GM, Ku S, Abell M, et al. *Oral bioavailability of pantoprazole suspended in sodium bicarbonate solution*. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 2003;13: 1324-1329.
20. Sai Y, Kusaka A, Imanishi K et al. *A randomized, quadruple crossover single-blind study on immediate action of chewed and unchewed low-dose acetylsalicylic acid tablets in healthy volunteers*. *J Pharm Sci*. 2011;100:3884–3891.
21. Zafar MU, Farkouh ME, Fuster V, Chesebro JH. *Crushed clopidogrel administered via nasogastric tube has faster and greater absorption than oral whole tablets*. *J Interv Cardiol*, 2009;22:385–389.
22. Ferron GM, Ku S, Abell M et al. *Oral bioavailability of pantoprazole suspended in sodium bicarbonate solution*. *Am J Health Syst Pharm*. 2003 Jul 1;60(13):1324-9
23. Zhu LL, Zhou Q. *Therapeutic concerns when oral medications are administered nasogastrically*. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2013; 38: 272–276.
24. Messaouiik D, Sautou-Miranda V, Bagel-Boithias S, et al. *Comparative study and optimisation of the administration mode of three proton pump inhibitors by nasogastric tube*. *Int J Pharm*. 2005 Aug 11;299(1-2):65-72.
25. Bymaster FP, Lee TC, Knadler MP, et al. *The dual transporter inhibitor duloxetine: a review of its preclinical pharmacology, pharmacokinetic profile and clinical results in depression*. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 1475-93.
26. Lobo ED, Bergstrom RF, Reddy S, et al. *In vitro and in vivo evaluations of cytochrome P450 1A2 interactions with duloxetine*. *Clin Pharmacokinet*. 2008; 47: 191-202.
27. Wells KA, Losin WG. *In vitro stability, potency, and dissolution of duloxetine enteric-coated pellets after exposure to applesauce, apple juice, and chocolate pudding*. *Clin Ther*, 2008;30:1300–1308.

