

BREAST CANCER SCREENING IN KOSOVO: WOMEN'S KNOWLEDGE AND BEHAVIOURS

PRESEJANJE ZA RAKA DOJKE NA KOSOVU: ZNANJE IN VEDENJE ŽENSK

Arbëresha Nela Turjaka¹, Merita Koçinaj Berisha¹, Lumturije Gashi Luci¹, Shefqet Lulaj¹

Prispelo: 30. 9. 2009 - Sprejeto: 11. 5. 2010

Original scientific article
UDC 618.19-006-07(497.115)

Abstract

Background: Breast cancer is the most common cancer affecting women all over the world. It is estimated to account for around 25% of all malignancies in women, and its incidence shows a continuously increasing trend in many countries all over the world.

The aim of the study was to assess the knowledge of Kosovar women about methods for early detection of breast cancer and to determine the level of breast cancer screening.

Methods: This cross-sectional study included a sample of 303 women, aged 20-60 years, who were randomly selected in centres of family medicine and invited to complete a semi-structured questionnaire. The one-way ANOVA and the chi-square test were used for analysis.

Results: The results showed that 71.4% of women in urban areas and 52.7% of rural women were familiar with the methods used for breast cancer detection (p value <0.01). They reported knowledge of the following screening methods: clinical breast examination (24.8%), breast self-examination (12.6%), mammography and breast ultrasound (5.0%), and other methods (23.4%); 34.2% of the women surveyed admitted that they knew no breast cancer screening method. The results of the study indicated that a very low percentage of women in the sample made use of the tools for early breast cancer detection.

Conclusion: There were differences in the level of knowledge about the methods of breast cancer screening: women in urban areas, those with higher level of education and employed women had higher levels of knowledge about breast cancer screening compared to rural women, less educated women and unemployed women. In general, however, the levels of breast cancer screening are very low in both, urban and rural settings.

Key words: breast cancer, early detection, screening, mammography

Izvorni znanstveni članek
UDK 618.19-006-07(497.115)

Izvleček

Uvod: Rak dojke je najpogostejši rak, za katerim obolevajo ženske po vsem svetu. Ocenjujemo, da predstavlja približno 25 odstotkov vseh rakavih obolenj pri ženskah. V mnogih državah sveta incidenca raka dojke še narašča. V raziskavi smo ugotavljali, kakšno je znanje žensk na Kosovu o preiskavah za zgodnje odkrivanje raka dojke in kakšen je obseg presejanja za to bolezen.

Metode: V presečno raziskavo je bil vključen vzorec 303 žensk, starih 20 do 60 let, ki smo jih naključno izbrali med obiskovalkami centrov za družinsko medicino ter jih povabili, da izpolnijo delno strukturirane vprašalnike. Za analizo smo uporabili enosmerno ANOVO in hi-kvadratni test.

Rezultati: Ugotovili smo, da metode za ugotavljanje raka dojke pozna 71,4 % odstotka žensk iz mestnih okolij in 52,7 % žensk, ki živijo zunaj mest ($p < 0,01$). Poznale so naslednje presejalne metode: klinično preiskavo dojke (24,8 %), samopregledovanje dojke (12,6 %), mamografijo in ultrazvočno preiskavo (5,0 %) ter druge metode (23,4 %); 34,2 % žensk v raziskavi je izjavilo, da ne poznajo nobene presejalne preiskave. Izsledki te raziskave kažejo, da le majhen delež žensk uporablja metode za zgodnje odkrivanje raka dojke.

¹Medical Faculty, Family Medicine, 10000 Pristina, Kosovo
Correspondence to: e-mail: arberesha2@yahoo.com

Zaključek: Ugotovili smo razlike v poznavanju presejalnih metod za raka dojk: ženske v mestnih okoljih, ženske z višjo stopnjo izobrazbe in zaposlene ženske so imele boljše znanje o preiskavah za zgodnje odkrivanje raka kot ženske z ruralnih področij, manj izobražene in nezaposlene ženske. Na splošno je bil obseg presejanja za raka dojke nizek tako v urbanih kot tudi v ruralnih okoljih.

Ključne besede: rak dojke, zgodnje odkrivanje, presejanje, mamografija

1 INTRODUCTION

Breast cancer is the most common cancer diagnosed in women all over the world and the most common cause of death from cancers. According to the International Agency for Research in Cancer (IARC), the highest global burden of breast cancer was documented in 2002, when there were approximately 1.15 million new cases and 411.000 deaths (1).

Among over a quarter of a million people in the UK diagnosed with cancer every year, there are over 35,000 new cases of female breast cancer. It is the most common malignancy affecting women and is diagnosed in around one to two cases per 2,000 population; approximately 3% - 5% are diagnosed with breast cancer before age 40 years, and around 2% before they reach the age of 35 years (2,3).

The incidence is increasing whereas the mortality rate is decreasing. The five-year standardized survival is 66% (2,3).

Because of the very favorable survival rates in the affluent developed countries and poor survival in some of the least affluent developing countries, much greater differences exist between countries in mortality rates than in the incidence of breast cancer. With its high incidence and relatively good prognosis breast cancer is the most prevalent cancer in the world today; there are an estimated 4.4 million women alive diagnosed with breast cancer within the last five years (compared with only 1.4 million survivors, male and female, with lung cancer). It has been estimated that 1.5% of the US female population are survivors of breast cancer (2,3).

Genetic factors, including the major susceptibility genes (BRCA1, BRCA2), may account for up to 10% of breast cancer cases in developed countries (4), but their prevalence is too low to completely explain the international variation in risk. The majority must therefore be a consequence of different environmental exposures.

Incidence rates of breast cancer have been increasing in most countries, this increase being highest in areas where previous rates were low. Since 1990, there has been an overall increase in incidence rates of about 0.5% annually. At this rate of growth, there would be around 1.4 million new cases in 2010 (5).

A study of cancer incidence in Kosova which focused on breast cancer during the period 1999 – 2004, showed the latter to be the most common cancer in Kosova. The incidence shows an upward trend, increasing at a rate of 4.35%. In 2004, the incidence was 120 newly diagnosed cases per year (6).

Randomized studies dealing with screening mammography showed that mortality rates decrease in women aged 50 years and older. In the UK, the screening programme has been implemented since 1988. Its goal is to reduce breast cancer mortality in the female population screened for breast cancer to 25%. Other screening examinations include breast self-examination (BSE), clinical breast examinations (CBE), breast ultrasound, breast biopsy, tumor markers, magnetic resonance imaging (MRI) and others.

The aim of the study was to assess the level of knowledge women have about the methods for early detection of breast cancer, and to determine the attendance rate for screening in Kosova.

2 METHODS

This cross-sectional study was conducted during the period January 2007- April 2008. The instrument used for data collection was a structured questionnaire developed by the author for the purpose of the study. The questionnaire was previously piloted and modified accordingly. Informed consent was obtained from all patients. A randomly selected sample consisted of women aged 20 to 60 years who attended family medicine centers in Prishtina (urban), capital of Kosova, in Kastriot (urban) and in Ajvali (rural), irrespective of the reason for consultation. Four previously trained research assistants (family doctors) were involved in filling the questionnaires for the selected sample.

Women with a previous history of the disease, and health professionals were not selected to participate in the study.

Parametric data were analysed using the one-way ANOVA, and nonparametric data by the chi-square test. P values of <0.05 and <0.01 were considered significant.

3 RESULTS

Out of the 320 women invited, 312 participated in the survey. A total of 303 questionnaires (97.1%) were eligible for analysis. The average age of interviewed women was 38.3 years. A detailed description of respondents is presented in Table 1.

Key findings showed that 97.6% of urban women and 81.7% of women living in rural settings knew that breast cancer is a serious disease; 71.4% of urban and 52.7% of rural women reported knowing about

the methods for early detection of breast cancer. They reportedly knew or have heard about the following methods: clinical breast examination (24.8%), BSE (12.6%), mammography and breast ultrasound (5.0%) and other methods (23.4%); 34.2% of the respondents admitted they knew no such method.

The question "Have you ever performed breast self-examination?" was answered affirmatively by 48.6% of urban women and by only 26.9% of rural women ($p < 0.01$). Belief that breast cancer can be self-detected was shared by 56.7% of urban and 28.0% of rural women ($p < 0.01$).

Table 1. *Characteristics of the interviewed sample.*
Tabela 1. *Značilnosti vprašanega vzorca*

Modalities Značilnosti		N	%	Average age \pm SD Poprečna starost
Sample size Velikost vzorca		303	100.0	38.3 \pm 10.6
Place of residence Kraj bivanja	urban mesto	210	69.3	38.7 \pm 11.5
	rural dežela	93	30.7	37.5 \pm 10.8
Marital status Zakonski stan	single samska	76	25.1	29.8 \pm 7.7
	married poročena	214	70.6	40.7 \pm 9.7
	widow vdova	13	4.3	48.2 \pm 11.9
	no education brez izobrazbe	20	6.6	39.3 \pm 10.2
Level of education Izobrazba	elementary school osnovna šola	65	21.5	41.9 \pm 11.8
	secondary school srednja šola	113	37.3	37.7 \pm 10.1
	high level of education višja, visoka šola	105	34.7	36.5 \pm 10.1
Employment Zaposlena	yes da	143	47.2	38.2 \pm 10.6
	no ne	160	52.8	38.4 \pm 10.5
	unemployed nezaposlena	118	38.9	39.9 \pm 10.2
Occupation Poklic	administration administracija	19	6.3	39.5 \pm 11.8
	education izobraževanje	62	20.5	34.9 \pm 10.0
	student študentka	24	7.9	40.2 \pm 11.1
	economy/law ekonomija/pravo	26	8.6	35.9 \pm 11.2
	other drugo	54	17.8	38.6 \pm 10.7

The question "Have you ever had clinical breast examination?" was answered affirmatively by 25.2% of women living in urban areas and by 10.8% of women living in rural settings.

The proportion of affirmative responses to the question "Have you ever heard about breast ultrasound?" was 73.8% for urban women and 46.2% for those from rural areas ($p < 0.01$).

The question "Have you ever had this examination?" relating to ultrasound screening was answered affirmatively by 11.9% of women living in urban areas and by only 5.4% of rural women.

Significant differences ($p < 0.01$) were found between urban and rural women, as well as between better educated and less educated and between employed and unemployed women concerning mammography as a breast cancer screening method (Table 2.)

Table 3 indicates the answers to the question "Why do women hesitate to have a breast examination?". Fear was reported as a major barrier to any kind of breast

cancer screening, with 23.8 % of the respondents stating that they would be frightened or hesitant to attend for such an examination. The reasons given included: fear of being diagnosed with breast cancer (72;20.8%); "It is better not to know" (37;12.2%); "There is no need to do the investigative procedures since there is no pain" 36(11.9%).

4 DISCUSSION

This study investigated knowledge and behaviours about early breast cancer detection, with special emphasis on mammography as an important testing tool. The rate of mammography screening was determined in a sample randomly selected in one rural and two urban areas of Kosova. The results obtained were compared with the findings of the following similar studies: "Breast cancer – knowledge, attitudes and practices – early detection and screening in South

Table 2. Answers to the question "Do you think breast cancer could be detected through mammography?" in different population groups according to background variables

Tabela 2. Odgovori na vprašanje "Menite, da mamografija lahko odkrije raka dojke?" v različnih skupinah prebivalstva glede na izhodiščne spremenljivke

Modalities	Yes		No		Don't know		Total	P
	N	%	N	%	N	%		
Sample size	119	39.3	14	4.6	170	56.1	303	
Average age (\pm SD)	38.9 \pm 9.8		41.2 \pm 12.4		37.6 \pm 11.0		38.3 \pm 10.6	$P > 0,05$
Living place	urban	97	46.2	8	3.8	105	50.0	$P < 0.01$
	rural	22	23.7	6	6.5	65	69.9	
Marital status	un married	25	32.9	3	3.9	48	63.2	$P < 0.01$
	married	89	41.6	10	4.7	115	53.7	
	widow	5	38.5	1	7.7	7	53.8	
Level of education	no education	4	20.0	1	5.0	15	75.0	$P < 0.01$
	elementary school	7	10.8	8	12.3	50	76.9	
	secondary school	47	41.6	3	2.7	63	55.8	
	high level of education	61	58.1	2	1.9	42	40.0	
Employment	yes	74	51.7	4	2.8	65	45.5	$P < 0.01$
	no	45	28.1	10	6.3	105	65.6	
	unemployed	48	40.7	7	5.9	63	53.4	
Occupation	administration	3	15.8		0.0	16	84.2	$P < 0.01$
	education	30	48.4	5	8.1	27	43.5	
	student	7	29.2		0.0	17	70.8	
	economy/law	8	30.8	2	7.7	16	61.5	
	others	23	42.6		0.0	31	57.4	

Table 3. *Answers to the question "Why do women hesitate to have a breast examination?"*
 Tabela 3. *Odgovori na vprašanje "Zakaj ženske oklevajo, preden gredo na pregled dojk?"*

	N	%
Overall number of interviewed women	303	100.0
Skupno število vprašanih		
Fear from cancer detection	72	23.8
Strah pred odkritjem raka		
It is better not to know anything	37	12.2
Bolje je nič vedeti.		
Very expensive examinations	9	3
Preiskave so zelo drage.		
Don't know nothing about that	10	1
O tem nič ne vem.		
Nobody told me to do breast testing	9	3
Nihče mi ni rekel, naj grem na pregled dojk.		
These examinations are painful	4	1.3
Pregledi so boleči.		
I don't feel any pain in my breast, it's not worth having them	36	11.9
Dojke me ne bolijo, zato nima smisla iti na pregled.		
Nothing could be done even if cancer is detected	11	3.6
Nič se ne da storiti, tudi če najdejo raka.		

Africa" by Krombein IW et al. (7); "Knowledge of breast cancer and its early detection measures among rural women in Akinyele Local Government Area, Ibadan, Nigeria" by O Abimbola Oluwatosin and Oladimeji Oladepo (8), and "The knowledge and attitudes of breast self-examination and mammography in a group of women in rural area in western Turkey" by Pinar Erbay Dünder et al. (9).

Our results revealed differences between women living in urban areas and those living in rural areas as concerns their use of clinical breast examination ($p < 0.01$), due to the fact that urban women have better access to health services and greater awareness of the importance of early screening for breast cancer compared to women living in rural areas. The percentage of employed women who underwent clinical breast examination was 31.5% versus 11.3% for women living in rural areas, the difference between the two groups being statistically significant ($p < 0.01$). No significant difference between interviewed women was found in terms of their occupation. Compared with the similar study in western Turkey (9), where a total of 59.1% of the participants indicated they had never performed BSE and 25.0% of the study group stated they had had clinical breast examination. Only 10.2%

of the participants reported practicing BSE on a regular monthly basis and 29.5% stated that they examined themselves irregularly.

This study showed a very low rate of affirmative responses to the question asking about mammographic examinations: only 5.9% had ever had mammography, and only 9.2% were referred for the examination by their family doctor or a gynecologist, or were examined on their own initiative. In their study, Krombein IW et al. (7) reported that only 32% of the women interviewed had heard about mammography; 11% of them had had mammography once, and only 3% underwent mammography in the previous year. As regards clinical breast examination, 62% of the women reported they had had this exam, and 29% said they had undergone the examination in the previous year; 38% respondents admitted they had never had clinical breast examination because they felt ashamed to get undressed in the doctor's surgery. In the study conducted in western Turkey (9), no statistically significant association was found between the respondents' age and the rate of BSE. According to the women's responses, 27% of them had no knowledge about mammography, and only 5.1% of them had had annual mammography over a

period of two years. In the Nigerian study (8), none of the respondents acknowledged mammography as an early breast cancer detection tool; such results were expected since mammography is not readily available to that population. The study also showed that clinical examination recommended once a year is not popular among women. The respondents were better informed about breast cancer than about BSE.

The results of our study indicate that women, especially those living in rural areas, lack proper information about the importance of screening for early detection of breast cancer. Overall, 23.8% of women in our sample responded that "they are afraid they will be diagnosed with cancer", as an excuse for not attending regular examinations; 12.2% said "it is better no to know anything", and 11.9% declared "they don't feel any pain in the breast therefore it's not worth doing the testing". In the study of women in the western Turkey (9), the motivation was found to be a significant factor in the decision to undergo mammography. Confidence was another significant factor affecting both BSE and mammography practice. In the Nigerian study (8), none of the respondents identified mammography as an early breast cancer detection tool.

The results of our study stress the need for raising awareness of early breast cancer detection methods among the Kosovar female population. Women should be alerted to risk factors and encouraged to attend for breast cancer screening. An important impetus to breast cancer screening would be provided by assuring women that they will get health care whenever they need it, by offering them additional information about specific issues and an easy access to appropriate diagnostic services. Primary health care teams play an important role in encouraging women to attend for screening and help by offering information, advice and other forms of support at all stages of screening procedures.

The specific beliefs and behaviors regarding breast cancer described in the study may be useful in developing specific intervention strategies aimed at improving cancer screening behaviors among Kosovar women. The information about breast cancer, based on the study findings, will be easily acceptable to women, if it takes into consideration their knowledge, beliefs and practices. It should improve their awareness of the importance of regular examinations and other screening tests for early breast detection.

The purpose of the intervention based on the findings of this study is to increase survival rates and reduce mortality in breast cancer patients.

5 CONCLUSIONS

It has been shown that women in urban settings, women with higher level of education and employed women have higher levels of knowledge about breast cancer compared to women living in rural areas, less educated women and unemployed women. In general, Kosovar women are well-informed about the methods for early breast cancer detection, yet the use of breast screening procedures among women is very low, both in urban and rural areas.

In countries, such as Kosova, where the programme of breast cancer screening cannot be implemented in the entire women population, testing should be started in high-risk or target groups. An ideal approach would be to design a pilot programme in an attempt to improve the accessibility of screening for these women. For the programme to be successful, it needs to attract participation of all health professionals caring for age groups at increased risk for developing breast cancer, i.e. mostly family doctors who represent the first contact in the health care system, but also other primary health care professionals.

Awareness of the importance of early diagnosis testing should be promoted among all women. Depending on the availability of financial means and human resources, effective training programmes relating to clinical breast testing of symptomatic and asymptomatic women should be conducted for healthcare givers, whereas women should be offered education in BSE and basic clinical examinations. Family doctors should be encouraged to assume a more proactive role in health promotion and health education programmes aimed at disease prevention, and thereby increase women's awareness of the importance of their participation in screening programmes.

It is hoped that these interventions will help reduce morbidity and mortality associated with breast cancer.

REFERENCES

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74 -108
2. Hewitt M, Breen N, Devesa S. Cancer prevalence and survivorship issues: analyses of the 1992 National Health Interview Survey. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1480 -1486.
3. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. Breast cancer—epidemiology, risk factors and genetics. *Brit Med J* 2000; 321:624-628.
4. IARC Handbook on Cancer Prevention No.7. Breast Cancer Screening. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2002.
5. Cancer prevention in primary care: screening and self examination for breast cancer - Cancer research campaign Primary Care Education Research group, Department of Public

- Health and Primary Care, University of Oxford, Austoker, J (1994)
6. Krasniqi A, Gashi-Luci L, Mustafa A, Qehaja N, Sopa R, Nushi-Latifi B, Shaqiri R, Kamberaj Xh, Manxhuka-Kërliu S, Brovina A, Fazliu I. "Cancer Incidence in Kosova 1999-2004". Prishtinë; 2007.
 7. Krombein IW, De Villiers PJT - Breast cancer – early detection and screening in South African women from the Bonteheuwel township in the Western Cape: Knowledge, attitudes and practices. *SA Fam Pract* 2006;48: 14-14f
 8. O Abimbola Oluwatosin*1 and Oladimeji Oladepo2 - Knowledge of breast cancer and its early detection measures among rural women in Akinyele Local Government Area, Ibadan, Nigeria
 9. Pınar Erbay Dündar, Dilek Özmen, Beyhan Öztürk, Gökçe Haspolat, Filiz Akyıldız, Sümeyra Çoban, and Gamze Çakıroğlu - The knowledge and attitudes of breast self-examination and mammography in a group of women in a rural area in western Turkey.
 10. Okobia MN, Bunker CH, Okonofua FE, Osimi U. Knowledge, attitude and practice of Nigerian women towards breast cancer: A cross-sectional study. *World Journal of Surgical Oncology*. 2006; 4:1–9.
 11. Anderson BO, Braun S, Carlson RW et al. Overview of breast health care guidelines for country with limited resources. *Breast Journal* 2003; 9; 42-50.
 12. Althuis MD, Dozier JM, Anderson WF, Devesa SS, Brinton LA. Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973-1997. *International Journal of Epidemiology* 2005; 34; 405
 13. Jebbin NJ, Adotey JM. Attitudes to, knowledge and practice of breast self-examination (BSE) in Port Harcourt. *Nigerian Journal of Medicine*. 2004; Apr-Jun; 13(2): pp166-70
 14. Rao RSP, Nair S, Nair NS, Kamath VG. Acceptability and effectiveness of a breast health awareness programme for rural women. *Indian Journal of Medical Sciences*. Vol. 59, No. 9, 2005; 398-402.
 15. Odusanya OO. Breast cancer: Knowledge, attitudes and practices of female school teachers in Lagos, Nigeria. *Breast Journal*. 2001; 7:171–175.
 16. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2002) Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet*; 360; 9328; 187-95.
 17. Knowledge, attitude and practice of Nigerian women towards breast cancer: A cross-sectional study Michael N Okobia*1,2, Clareann H Bunker1, Friday E Okonofua3 and Usifo Osime2
 18. Korean American Women's Beliefs About Breast and Cervical Cancer and Associated Symbolic Meanings. Eunice E. Lee, Toni Tripp-Reimer, Arlene M. Miller, Georgia R. Sadler, and Shin-Young Lee. *Oncol Nurs Forum*. *Oncol Nurs Forum*. 2007 May; 34(3): 713–720.

PROBLEMATIKA VISOKIH ODMERKOV METOTREKSATA PRI ONKOLOŠKIH BOLNIKIH

PROBLEMS OF HIGH-DOSE METHOTREXATE IN ONCOLOGICAL PATIENTS

Petra Tavčar¹, Monika Sonc¹, Vojko Kmetec²

Prispelo: 6. 10. 2009 - Sprejeto: 20. 2. 2010

Izvirni znanstveni članek
UDK 615.277.015.3

Izvleček

Izhodišča: Metotreksat v visokih odmerkih je edini citostatik v onkologiji, ki mu rutinsko določamo serumske koncentracije, saj je v visokih odmerkih potencialno smrten. Uporablja se za zdravljenje osteosarkomov in ne-Hodgkinovih limfomov. Ker so bile serumske koncentracije metotreksata pri bolnikih na Onkološkem inštitutu pogosto povišane, nas je zanimalo, kateri parametri jih zvišujejo.

Bolniki in metode: V analizo smo vključili vse bolnike, ki so v enem letu prejeli metotreksat v visokih odmerkih, ne glede na to, ali so bile serumske koncentracije metotreksata povišane ali normalne. Gre za 20 bolnikov, ki so skupaj prejeli 55 visokodoznih terapij metotreksata. Pregledali smo, ali na serumske koncentracije metotreksata vplivajo parametri, kot so proizvajalec metotreksata, pripravljalec infuzije, indeks telesne mase, starost pacienta, očistek kreatinina, ocenjeni očistek kreatinina, pH urina, sočasna kemoterapija s prokarbazinom, sočasna terapija z omeprazolom, acetilsalicilno kislino in nesteroidnimi antirevmatiki. Medsebojne vplive smo statistično ovrednotili s χ^2 -testom.

Rezultati: Med 55 visokoodmernimi terapijami smo pri 28 terapijah ugotovili vsaj eno povišano koncentracijo metotreksata. Ugotovili smo, da so bile koncentracije metotreksata v serumu bolnikov z limfomi značilno povišane pri starejših bolnikih, pri bolnikih z višjim indeksom telesne mase, z očistkom kreatinina pod 100ml/min, in v primeru, da so bolniki sočasno z metotreksatom jemali prokarbazin ali omeprazol.

Zaključki: Da bi se izognili neželenim učinkom visokoodmerne kemoterapije, bi bilo treba skrbno prilagoditi visoki odmerek metotreksata glede na pomembnejše dejavnike, ki lahko zvišajo njegovo koncentracijo, in preprečiti interakcije z drugimi zdravili.

Ključne besede: metotreksat, visokoodmerna terapija, serumske koncentracije, farmakokinetika, interakcije

Original scientific article
UDK 615.277.015.3

Abstract

Background: High-dose methotrexate is the only agent used in cancer therapy that requires routine measurements of serum concentrations to avoid potentially fatal high doses of methotrexate. The drug is used to treat osteosarcomas and non-Hodgkin's lymphomas. As serum levels of methotrexate in patients treated at the Institute of Oncology were often elevated, we undertook this study to identify the parameters that increase serum methotrexate levels.

Patients and Methods: All patients receiving a one-year course of high-dose methotrexate ($n=20$) were included in the study, regardless of whether they had elevated or normal serum concentrations of methotrexate. Altogether, they received 55 high-dose methotrexate therapies. The following parameters likely to affect serum concentrations of methotrexate were investigated: drug manufacturer, the person preparing the infusion, body mass index, patient's age, creatinine clearance, estimated creatinine clearance, urine pH, concomitant chemotherapy with procarbazine, concomitant therapy with omeprazole, aspirin and nonsteroidal antirheumatic drugs. Interactions were statistically evaluated using the χ^2 -test.

Results: In 28 of the 55 therapies there was at least one case of elevated methotrexate concentrations. Serum methotrexate concentrations in patients with lymphomas were significantly increased in elderly patients, in patients

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

²Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

Kontaktni naslov: e-pošta: ptavcar@onko-i.si

with high body mass index, those with creatinine clearance of < 100ml/min, and in patients on procarbazine or omeprazole therapy.

Conclusions: In order to avoid adverse side-effects of high-dose chemotherapy, the dosage of methotrexate should be carefully adjusted in accord to important factors that may increase its concentration, and possible interactions with other drugs should be prevented.

Key words: methotrexate, high-dose therapy, serum concentrations, pharmacokinetics, interactions

1 Uvod

1.1 Metotreksat

Leta 1948 je Farber prvi poročal o aminopterinu, analogu folne kisline, ki zavira razmnoževanje levkemičnih celic pri akutnih limfatičnih levkemijah pri otrocih. Njegovo odkritje je začelo novo obdobje kemoterapije z antimetaboliti antagonistami folne kisline. Leto dni kasneje so v terapijo uvedli metotreksat (ametopterin, MTX) zaradi njegove manjše toksičnosti. Metotreksat se uporablja pri različnih hematoloških in nehematoloških rakih, pa tudi v revmatologiji in imunologiji. Kemoterapija z metotreksatom je doživela prelomnico leta 1967, ko je Djerassi dokazal, da na sicer rezistentne tumorske celice lahko vplivamo z visokim odmerkom metotreksata in ga lahko apliciramo v potencialno smrtnih odmerkih, če normalne celice ščitimo s kalcijevim folinatom. Ta princip zdravljenja se danes uporablja pri akutnih limfatičnih levkemijah, limfomih in osteosarkomih. Metotreksat je edina zdravilna učinkovina v onkologiji, za katero se rutinsko določajo serumske koncentracije po visokoodmerni kemoterapiji (1).

1.1.1 Mehanizem delovanja

Metotreksat je antimetabolit – kompetitivni zaviralec dihidrofolat reduktaze (DHFR). DHFR je encim, ki reducira folno kislino v tetrahidrofolno kislino, ki je kofaktor pri prenosu 1-C fragmentov pri sintezi purinov in pirimidinov za DNA. Metotreksat je specifičen za S-fazo celičnega cikla (fazo izgradnje DNA) (2). V intracelularni prostor prehaja s pasivno difuzijo in prek dveh transportnih sistemov (RFC – reduced folate carrier in mFBP – membrane-associated folate binding protein). Znotraj celice pripne encim folna kislina-poliglutamat sintetaza (FPGS) metotreksatu do šest glutaminskih kislin. Proces je odvisen od koncentracije metotreksata in časa izpostavljenosti ter vrste celic (poliglutamacija je obsežnejša v tumorskih celicah v primerjavi z normalnimi celicami). Tako nastali metotreksat-poliglutamat (MTX-PG) ima negativni

naboj in ne more zapustiti celice po transporterjih RFC in mFBP niti ne more pasivno difundirati, zato dlje ostaja v celici. MTX-PG ima prav tako kot metotreksat visoko afiniteto za DHFR (3), poleg tega pa zavira še encim timidilat sintetazo (TS, ki katalizira reakcijo sinteze timidilata iz deoksiuridilata) in encima, ki sodelujeta pri sintezi purinov (glicinamid ribonukleotid transformilaza – GAR in aminoimidazol karboksamid ribonukleotid transformilaza – AICAR) (4).

1.1.2 Farmakokinetika

Metotreksat se iz gastrointestinalnega trakta dobro absorbira v odmerkih do 25mg/m², višji odmerki pa se ne absorbirajo popolno, zato se jih rutinsko aplicira intravensko. Po intravenski aplikaciji se metotreksat iz plazme izloča trifazno. Hitri fazi porazdelitve po celotni telesni tekočini sledi druga faza, ki izkazuje izločanje preko ledvic ($t_{1/2} = 2 - 3h$), tej pa sledi tretja faza ($t_{1/2} = 8 - 10h$). Če je tretja faza podaljšana zaradi ledvične odpovedi, je lahko to vzrok za večino toksičnih učinkov na kostni mozeg in gastrointestinalni trakt. Metotreksat se porazdeli po celotni telesni tekočini vključno s patološkimi ascitesi in plevralnimi izlivmi, vendar je ta porazdelitev v telesne votline počasna, lahko pa deluje kot rezervoar za metotreksat, kar vodi v dolgotrajno zvišane plazemske koncentracije metotreksata in podaljšanje razpolovne dobe (5).

Približno 50 % metotreksata je vezanega na plazemske beljakovine. Z albuminov ga lahko izpodrinejo številne zdravilne učinkovine, vključno s sulfonamidi, salicilati, tetraciklini, kloramfenikolom in fenitoinom.

Metabolizira se le manjša količina metotreksata, ki prispe v krvni obtok. Glavni metabolit je neaktivni 7-OH-metotreksat, ki je slabše vodotopen in zato nefrotoksičen. Nefrotoksičnost omilimo, če skrbimo za zadostno hidracijo organizma in alkalnost urina.

Pod vplivom bakterij v prebavnem traktu nastaja neaktivni metabolit 2,4-diamino-N¹⁰ – metilpteroinna kislina (DAMPA).

90 % metotreksata se izloči skozi ledvice v nespremenjeni obliki v 48 urah, največ v prvih 8–12 urah. Izločanje poteka z glomerulno filtracijo in aktivno tubulno sekrecijo. Po intravenski aplikaciji visokih

odmerkov metotreksata so visoke tudi koncentracije metotreksata, izločenega v urinu, in lahko presežejo 20mmol/l, s čimer je presežena tudi topnost pri pH 7,0. V ledvicah se tako odlagajo kristalčki metotreksata, kar vodi v odpoved ledvic. Temu se izognemo z dobro hidracijo in alkalizacijo urina.

1.1.3 Interakcije z zdravili

Sočasno aplicirane zdravilne učinkovine lahko povečajo toksičnost metotreksata, če ga izpodrivajo s plazemskih beljakovin ali zavirajo njegovo izločanje preko ledvic.

Metotreksat lahko s plazemskih beljakovin izpodrinejo:

- salicilati,
- sulfonamidi,
- tetraciklini,
- fenitoin,
- benzodiazepini.

Še pomembnejše so interakcije metotreksata z zdravilnimi učinkovinami, ki zmanjšajo njegovo izločanje preko ledvic:

- aminoglikozidi,
- nesteroidni antirevmatiki in salicilati (zavirajo sintezo prostaglandinov v ledvicah in zmanjšajo perfuzijo ledvic; njihovo uporabo naj bi prekinili 10 dni pred visokoodmerno kemoterapijo, saj v literaturi poročajo o več smrtih zaradi hematološke in gastrointestinalne toksičnosti),
- penicilini (tekmujejo za tubulno sekrecijo),
- cisplatin (v kumulativnem odmerku 300mg/m²) (6),
- probenecid,
- sulfonamidi,
- trimetoprim (aditivna inhibicija DHFR, sinergistični antifolatni učinki),
- omeprazol (zavira H⁺,K⁺-ATPazo v ledvicah in s tem aktivno sekrecijo metotreksata),
- pantoprazol (zavira izločanje 7-OH-metotreksata),
- ciprofloksacin (zavira ledvični tubulni transport).

Od ostalih interakcij bi omenili interakcijo s prokarbazinom, katere mehanizem ni poznan, priporoča pa se 72-urni razmak med aplikacijami prokarbazina in visokoodmernega metotreksata.

Za veliko večino zdravilnih učinkovin interakcije z metotreksatom niso raziskane. V praksi velja pravilo, da se v kritičnem intervalu 48 ur po začetku kemoterapije z metotreksatom izognemo sočasni aplikaciji zdravil, ki lahko potencialno zmanjšajo izločanje preko ledvic (5, 7, 8, 9).

1.2 Visokoodmerna terapija z metotreksatom

Poznavanje znotrajcelične farmakologije metotreksata nam pomaga razložiti učinkovitost metotreksata v visokih odmerkih. Prva prednost se pokaže pri transportu metotreksata čez celične membrane. Energijsko odvisni nasitljivi transportni sistemi normalno pospešujejo prenos endogenih folatov. Ko se ti sistemi zasitijo, začne metotreksat pasivno difundirati v celico. Proces pasivne difuzije je odvisen od ekstracelularne koncentracije učinkovine in je ključnega pomena pri tumorskih celicah, ki so izgubile mehanizme za aktivni transport. Druga prednost je metabolizem metotreksata v metotreksat-poliglutamam (MTX-PG), ki je odvisen tako od ekstracelularne koncentracije učinkovine kot tudi od časa izpostavljenosti. Nastanek poliglutamata (posebno z daljšo verigo – 4 do 6 glutaminskih kislin) zmanjša izgubljanje učinkovine iz celice, poleg tega pa nastali metabolit močno zavira encime DHFR, TS, GAR in AICAR (3).

Cilj visokoodmerne kemoterapije z metotreksatom je pri osteosarkomih doseči maksimalno serumsko koncentracijo 10⁻³ mol/l, saj so ti tumorji ponavadi slabo prekrvavljeni, visoka serumsko koncentracija pa zagotavlja zadostno znotrajcelično koncentracijo citostatika tudi v celicah, ki so izgubile transportne mehanizme za folate. Tako koncentracijo dosežemo, če apliciramo metotreksat v visokem odmerku (8–12g/m²) s štiriurno infuzijo. Pri ne-Hodgkinovih limfomih pa je učinkovitejše vzdrževanje terapevtske koncentracije 10⁻³–10⁻⁴ mol/l, da zajame čim več malignih celic v fazi sinteze DNA (faza S) (5, 10), zato v 30 minutah najprej apliciramo 10 % celotnega odmerka, 90 % odmerka pa dajemo v kontinuirani infuziji 23,5 ur, da vzdržujemo želeno koncentracijo. Celotni odmerek znaša pri limfomih 1,5–5 g/m².

Visoki odmerki metotreksata so potencialno smrtni. Preden so začeli skrbno spremljati laboratorijske parametre bolnikov in določati serumske koncentracije metotreksata ter aplicirati rešilne odmerke folinata, so v literaturi poročali o znatni toksičnosti terapije. Pred letom 1977 so tako v povezavi z visokoodmernim metotreksatom zabeležili kar 6 % smrti, od tega jih je bilo štiri petine zaradi hude mielosupresije, ki se je kazala kot sepsa ali hemoragija, preostala petina pa jih je bilo povezanih z ledvično odpovedjo. Sodobni protokoli zato zahtevajo skrbno predpripravo bolnika ter natančno izvajanje predpisanih postopkov med kemoterapijo in po njej.

Bolniki visokoodmerno kemoterapijo z metotreksatom relativno dobro prenašajo, če

- je ohranjena ledvična funkcija (serumski kreatinin v mejah normale, hitrost glomerulne filtracije pa vsaj 60 ml/min),
- skrbimo za zadostno hidracijo,
- zagotavljamo alkalnost urina,
- preprečimo interakcije z drugimi zdravili,
- merimo serumske koncentracije metotreksata in jim prilagodimo rešilne odmerke kalcijevega folinata. Visoka doza metotreksata je lahko smrtna, če ji ne sledi aplikacija reduciranih folatov za preprečitev metabolne blokade. Dokazali so, da se preživetje podaljša samo, če se folinat aplicira z določenim časovnim zamikom po visokoodmerni terapiji (če se aplicira sočasno, terapija nima učinka), vendar najkasneje 42 do 48 ur po začetku terapije (3).

Prisotnost plevralnega izliva ali ascitesa je absolutna kontraindikacija za začetek aplikacije visokoodmernega metotreksata.

2 Namen raziskave

Ker so bile serumske koncentracije metotreksata pogosto nad predvidenimi, je bil namen našega dela ugotoviti, kateri parametri zvišujejo serumske koncentracije metotreksata in povečujejo verjetnost nastanka toksičnih učinkov terapije. Pri tem nas je zanimalo, ali na serumske koncentracije v določenih časovnih točkah vplivajo parametri, kot so proizvajalec metotreksata (če bi bila presežena koncentracija zdravilne učinkovine v viali), pripravljalec infuzije (če bi pomotoma dajali prevelike odmerke v infuzijo), indeks telesne mase, starost pacientov, očistek kreatinina, ocenjeni očistek kreatinina, pH urina, sočasna terapija s prokarbazinom, omeprazolom, acetilsalicilno kislino in nesteroidnimi antirevmatiki. Raziskava je bila opravljena v skladu z načeli Helsinško-tokijske deklaracije.

3 Bolniki in metode

3.1 Bolniki

V analizo smo vključili vse bolnike, ki so na Onkološkem inštitutu med 1. 1. 2005 in 17. 1. 2006 prejeli metotreksat v visokih odmerkih, ne glede na to, ali so bile serumske koncentracije metotreksata povišane ali normalne. Zbrane imamo podatke za 20 bolnikov, ki so skupaj prejeli 55 visokoodmernih terapij metotreksata, med njimi je bilo 16 bolnikov z limfomi (47 terapij) in štirje bolniki z osteosarkomi (8 terapij).

Bolniki z limfomi so prejeli metotreksat v odmerku 2,9–5,0 g/m², in sicer 10 % odmerka s 30-minutno, 90

% odmerka pa z dolgotrajno infuzijo (23,5 ure).

Bolniki s sarkomi so dobili 6,1–8,9 g/m² metotreksata s štiriurno infuzijo.

3.2 Vrednotene količine

Pri limfomih sta nas zanimali frekvenca povišanih vrednosti metotreksata v serumu po 24, 36, 42 in 48 urah od začetka terapije ter skupna frekvenca povišanih vrednosti po 54. uri. Normalne serumske koncentracije metotreksata morajo po protokolu NHL BFM 90 znašati pod 100 μmol/l po 24 urah od začetka terapije, pod 3,0 μmol/l po 36 urah, pod 1,0 μmol/l po 42 urah in pod 0,4 μmol/l po 48 urah. Te koncentracije so določene empirično; višje koncentracije so potencialno nevarne zaradi večje verjetnosti nastanka stranskih učinkov po visokoodmerni kemoterapiji.

Pri sarkomih nas je zanimala frekvenca povišanih vrednosti po 24, 48 in 72 urah ter skupna frekvenca po 93. uri. Serumske koncentracije morajo biti po protokolu SSG XIV nižje kot 20 μmol/l po 24 urah, 2 μmol/l po 48 urah in 0,2 μmol/l po 72 urah od začetka terapije.

Serumske koncentracije metotreksata določajo v laboratoriju Pediatrične klinike na TDxFLx aparatu Abbott s pomočjo fluorescenčno polarizacijsko imunokemične analize (FPIA, točnost 97,6 +/- 2,8 %, natančnost KV 10 %).

3.3 Statistična analiza

S χ^2 -testom smo ugotavljali, ali na povišane vrednosti metotreksata vplivajo proizvajalec, pripravljalec infuzije, indeks telesne mase, starost, očistek kreatinina, ocenjeni očistek kreatinina, pH urina, sočasna terapija s prokarbazinom, omeprazolom, acetilsalicilno kislino in nesteroidnimi antirevmatiki. Za vsak parameter posebej smo pri določeni časovni točki za limfome naredili kontingenčno tabelo 2 x 2 z opazovanimi frekvencami in jih primerjali s pričakovanimi.

Postavili smo ničelno hipotezo, da med spremenljivkama (koncentracija metotreksata, izbran parameter) ni povezave, in njej alternativno hipotezo, da med spremenljivkama obstaja povezava.

χ^2_{exp} smo izračunali po formuli z Yatesovo korekturo.

χ^2_{tab} smo odčitani iz tabel pri stopnjah prostosti $m = 1$ in stopnji tveganja $\alpha = 0,05$.

$\chi^2_{\text{tab}} (m=1, \alpha=0,05) = 3,84$ (enostransko tveganje)

Pri $\chi^2_{\text{exp}} > \chi^2_{\text{tab}}$ lahko ničelno hipotezo zavržemo in sprejmemo alternativno hipotezo, da sta spremenljivki povezani.

4 Rezultati

4.1 Bolniki

V raziskavo je bilo vključenih 20 bolnikov, od tega štirje z osteosarkomi in 16 z limfomi. Povprečna starost bolnikov z limfomi je bila 47,3 let (od 21 do 71 let), s sarkomi pa 27,7 let (od 19 do 36 let) (slika 1).

4.2 Vrednotene količine

Na sliki 2 je prikazana pogostost pojavljanja (frekvenca) povišanih in normalnih serumskih vrednosti metotreksata pri bolnikih z limfomi in sarkomi v določenih časovnih točkah.

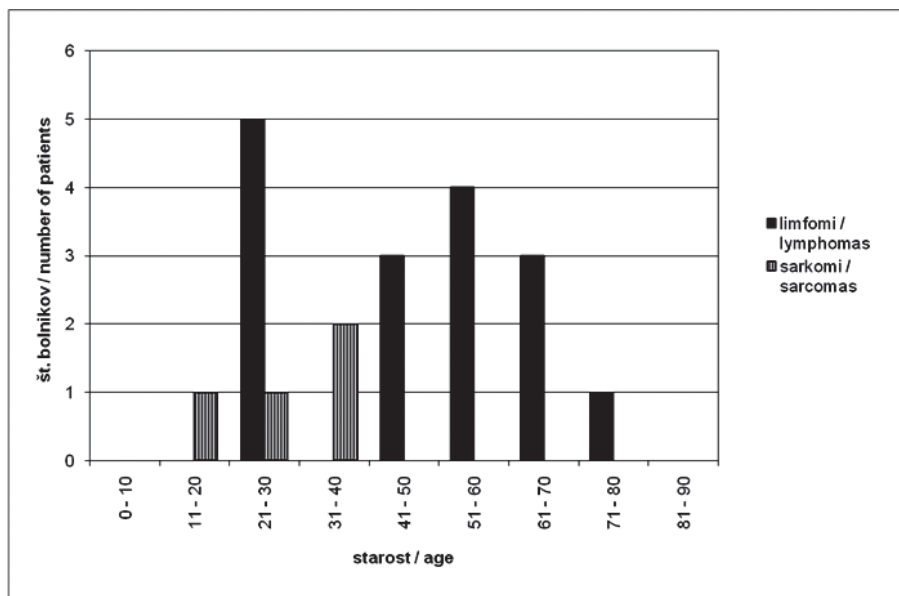
4.3 Statistična analiza

V statistično analizo smo vključili le bolnike z limfomi, saj je število bolnikov s sarkomi, ki so se zdravili z visokimi odmerki metotreksata, premajhno za statistično obravnavo. Za vsako kombinacijo parametra in koncentracije metotreksata pri limfomih smo testirali hipotezo o njuni povezanosti, kar nam pokaže izračunana vrednost χ^2_{exp} . Po primerjavi

χ^2_{exp} s χ^2_{tab} lahko ugotovimo, ali je razlika v povišanju koncentracij metotreksata zaradi določenega parametra signifikantna (S) ali nesignifikantna (NS). Opazovani parametri so:

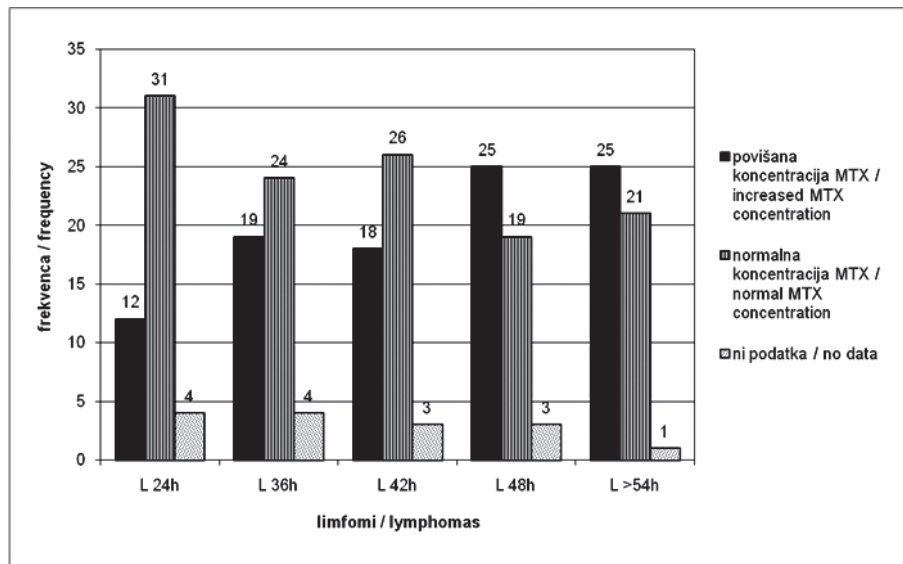
- proizvajalec metotreksata: Lederle, Pliva
- pripravljalec infuzije metotreksata: lekarna, oddelek
- starost bolnikov: <50 let, ≥ 50 let
- indeks telesne mase (BMI): <25 kg/m², ≥ 25 kg/m²
- očistek kreatinina (Cl_{CR}): <100 ml/min, ≥ 100 ml/min
- ocenjeni očistek kreatinina, izračunan po Cockcroft-Gaultovi enačbi (eCl_{CR}): <100 ml/min, ≥ 100 ml/min
- najnižji pH urina: pH pod 7, pH 7 ali več
- sočasna kemoterapija s prokarbazinom: s prokarbazinom, brez prokarbazina
- sočasna terapija z omeprazolom: z omeprazolom, brez omeprazola
- sočasna terapija z nesteroidnimi antirevmatikami oziroma acetilsalicilno kislino: z NSAR/ASA, brez NSAR/ASA

V tabeli 1 so zbrani podatki o vplivu določenega parametra na povišanje serumskih koncentracij metotreksata.

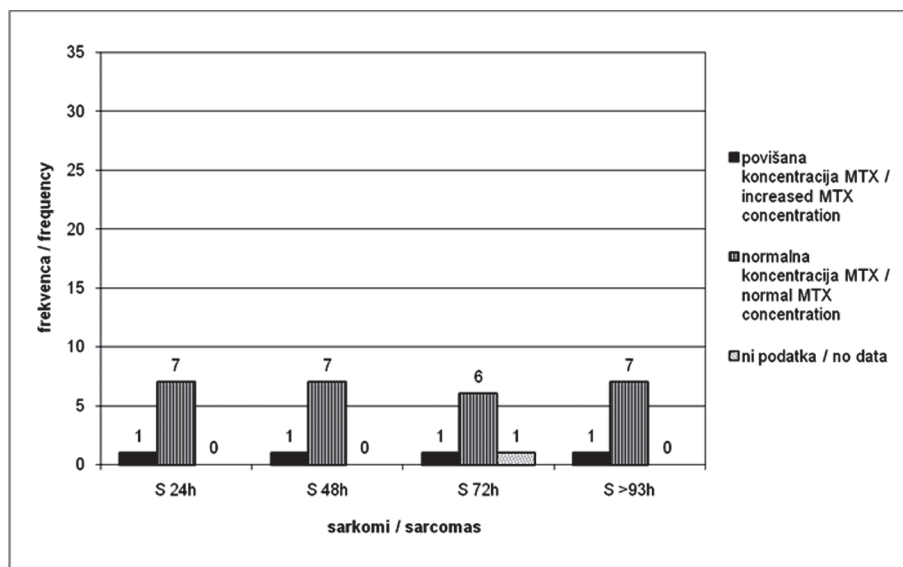


Slika 1. Starostna struktura bolnikov z limfomi in sarkomi, ki so prejeli visokoodmerno kemoterapijo z metotreksatom

Figure 1. The age structure of patients with lymphomas and sarcomas treated with high-dose methotrexate chemotherapy.



A. Limfomi / lymphomas:



B. Sarkomi / sarcomas:

Slika 2. Pogostost pojavljanja normalnih in povišanih serumskih koncentracij metotreksata
A: pri bolnikih z limfomi (po 24, 36, 42, 48 in več kot 54 urah od začetka terapije) in
B: pri bolnikih s sarkomi (po 24, 48, 72 in več kot 93 urah).

Figure 2. Incidence of normal and increased serum concentrations of methotrexate
A: in patients with lymphomas (at 24, 36, 42, 48 and at more than 54 hours after the initiation of therapy) and
B: in patients with sarcomas (at 24, 48, 72 and at more than 93 hours after the initiation of therapy).

Tabela 1. Vpliv parametrov na povišane vrednosti metotreksata v serumu v določenih časovnih točkah za limfome. Številke prikazujejo izračunano vrednost χ^2_{exp} , pri $\chi^2_{exp} > 3,84$ govorimo o signifikantnem (S), pri $\chi^2_{exp} < 3,84$ pa o nesignifikantnem (NS) vplivu parametra na povišane koncentracije metotreksata.

Table 1. The influence of parameters on elevated serum methotrexate levels at certain time points –patients with lymphomas. This influence is considered significant (S) when the calculated value χ^2_{exp} is higher than 3.84; it is not significant (NS) when χ^2_{exp} is lower than 3.84

χ^2_{exp} S / NS	Vpliv parametra na povišane koncentracije metotreksata / The influence of parameter on increased methotrexate concentrations				
Parameter / parameter	L 24h	L 36h	L 42h	L 48h	L>54h
Proizvajalec / Manufacturer	1,13 NS	0,11 NS	0,14 NS	0,14 NS	0,06 NS
Pripr. inf. / Person preparing infusion	0,01 NS	0,46 NS	0,19 NS	0,11 NS	0,04 NS
Starost / Age	0,46 NS	12,52 S	11,80 S	10,40 S	14,52 S
Indeks telesne mase / Body mass index (BMI)	2,58 NS	8,62 S	4,61 S	4,37 S	5,61 S
Očistek kreatinina / Creatinine clearance (Cl _{CR})	0,45 NS	4,42 S	2,79 NS	3,05 NS	4,78 S
Ocenjeni očistek kreatinina / Estimated creatinine clearance (eCl _{CR})	0,01 NS	8,05 S	7,74 S	5,10 S	8,63 S
pH urina / Urine pH	1,74 NS	0,61 NS	0,002 NS	0,02 NS	0,001 NS
Prokarbazin / Procarbazine	2,67 NS	13,67 S	9,99 S	10,24 S	11,26 S
Omeprazol / Omeprazole	4,79 S	5,09 S	4,18 S	17,60 S	5,90 S
Nesteroidni antirevmatiki / acetilsalicilna kislina / Nonsteroidal antirheumatic drugs / acetylsalicylic acid (NSAR/ASA)	0,20 NS	0,08 NS	0,02 NS	0,11 NS	0,04 NS

5 Razprava

Uporaba visokih odmerkov metotreksata je indicirana v primerih slabo prekrvavljenih tumorjev (osteosarkomi) in tumorjev, ki zahtevajo visoke koncentracije učinkovine v centralnem živčnem sistemu (tumorji v centralnem živčnem sistemu, profilaksa pri akutni limfatični levkemiji in ne-Hodgkinovem limfomu). Metotreksat je v visokih odmerkih zelo toksičen in zahteva skrbno predpripravo bolnika ter natančno izvajanje predpisanih postopkov med kemoterapijo in po njej. V najhujših primerih je terapija z njim lahko celo smrtna zaradi hude zavore kostnega mozga ali ledvične odpovedi. Ker je uporaba visokoodmernega

metotreksata indicirana za tumorje, ki so potencialno ozdravljivi in se pogosto pojavljajo v zgodnejši življenjski dobi oziroma pri mlajših odraslih, je nedopustno, da bi terapija pustila na bolnikih trajne posledice. V našem primeru smo imeli štiri bolnike s sarkomi in 16 bolnikov z limfomi. Bolniki s sarkomi so bili stari od 19 do 36 let, bolniki z limfomi pa od 21 do 71 let.

Od 55 visokoodmernih terapij smo kar pri 28 ugotovili povišano vsaj eno koncentracijo metotreksata, od tega je bilo 27 terapij pri limfomih in ena pri sarkomih. Statistična analiza je pokazala, da so bile koncentracije povišane ne glede na to, ali smo za pripravo infuzije uporabili metotreksat proizvajalca Lederle ali Pliva, kar smo tudi pričakovali, saj sta nam

oba proizvajalca z analiznimi certifikati zagotovila ustreznost izdelka.

Prav tako ni pomembno, ali smo infuzijo pripravljali v lekarni ali pa so jo pripravljale sestre na oddelku. S tem smo izključili možnost sistematične napake, da bi pomotoma v infuzijo pripravljali prevelike odmerke metotreksata.

Dokazali smo, da so se povišane koncentracije metotreksata značilno pojavljale pri bolnikih z limfomi, ki so bili starejši od 50 let. Tudi v literaturi poročajo o hujših neželenih učinkih pri starejših bolnikih, ki se izrazijo kot huda mielosupresija ali ledvična toksičnost, v primerjavi z mlajšimi bolniki, pri katerih se neželeni učinki izrazijo v milejši obliki (slabost, mukozitis, diareja) (3). Možna razlaga je starostno pogojena okvara mehanizmov izločanja metotreksata (zaradi propadanja nefronov se hitrost glomerulne filtracije po 40. letu zmanjšuje za približno 1 ml/min na leto), manjši volumen distribucije (s starostjo narašča delež maščob v telesu, delež celotne telesne tekočine pa se zmanjšuje) in znižana vrednost serumskih albuminov ter s tem zvišan delež proste učinkovine v plazmi (11, 12). Pri naših bolnikih sta se zaradi povišanih koncentracij metotreksata najpogosteje pojavljala stomatitis in mielosupresija, pri enem pa je prišlo celo do progresivne ledvične odpovedi.

Tudi indeks telesne mase nad 25 kg/m^2 je pokazal značilen vpliv na višje koncentracije metotreksata. Čeprav v literaturi poročajo o zvišanem očistku metotreksata pri zvišanem volumnu distribucije in nespremenjeni konstanti hitrosti eliminacije (13, 14), smo v našem primeru dobili pri čezmerno težkih in debelih ljudeh zvišane koncentracije metotreksata. Odmerek večine citostatikov se namreč preračunava glede na telesno površino pacienta, saj z njo korelira večina fizioloških funkcij (15). Čezmerno težki in debeli ljudje imajo večji delež maščob glede na celotno telesno težo in jih zato lahko predoziramo, če odmerek preračunavamo iz dejanske telesne teže namesto iz idealne.

Očistek kreatinina pod 100 ml/min je le delno vplival na povišanje serumskih koncentracij metotreksata, bolj konzistentne rezultate smo dobili z ocenjenim očistkom kreatinina, saj smo dokazali signifikanten vpliv na koncentracije pri bolnikih z limfomi. Serumski kreatinin je sicer indikator hitrosti glomerulne filtracije, vendar je še mnogo drugih parametrov, ki opisujejo delovanje ledvic in bi jih lahko upoštevali pri odmerjanju metotreksata. α_1 -mikroglobulin je beljakovina, ki se prosto filtrira v glomerulih in normalno resorbira v tubulih. Povišane vrednosti α_1 -mikroglobulina v urinu govorijo o disfunkciji ledvičnih tubulov. Albumin in

imunoglobulin G sta indikatorja poškodbe glomerulov. Serumski cistatin C je boljši napovedni dejavnik za hitrost glomerulne filtracije kot serumski kreatinin, ker je neodvisen od starosti (16). V prihodnje bi bilo smiselno testirati tudi te parametre in jih upoštevati pri odmerjanju visokoodmernega metotreksata. Vendar hitrost glomerulne filtracije ni edino merilo izločanja metotreksata prek ledvic, saj se ta izloča tudi z aktivno tubulno sekrecijo.

pH urina pod 7,0 nam ni pokazal značilnega vpliva na zvišanje serumskih koncentracij metotreksata, verjetno zato, ker smo v analizi upoštevali samo najnižjo vrednost, do katere je padel pH, ne pa povprečnega pH urina. V praksi se namreč pH meri po vsakem uriniranju in če pade v območje kislega, dobi pacient takoj natrijev hidrogenkarbonat za alkalinizacijo urina, torej skušamo čim prej preprečiti kristalizacijo metotreksata in 7-OH-metotreksata v ledvičnih tubulih.

Značilno povišanje serumskih koncentracij metotreksata se je pokazalo pri bolnikih z limfomi, ki so sočasno z visokoodmernim metoteksatom prejeli citostatik prokarbazin. Interakcija je sicer opisana v literaturi, vendar ji pripisujejo manjši pomen. Mehanizem interakcije ni poznan, pripelje pa do slabšega delovanja ledvic, če se citostatika aplicirata sočasno. Bolnikom, ki so prejeli prokarbazin več dni zapored in je bilo njihovo delovanje ledvic normalno, so aplicirali visokoodmerni metoteksat. Delovanje ledvic se je poslabšalo po 24 do 48 urah od začetka terapije z metoteksatom. Zato priporočajo vsaj 72-urni razmik med aplikacijami prokarbazina in metoteksata (5).

Dokazali smo tudi, da je omeprazol značilno vplival na serumske koncentracije metoteksata. Interakcija je klinično pomembna, saj poveča verjetnost nastanka toksičnih učinkov metoteksata. Omeprazol zavira H^+, K^+ -ATPazo v ledvicah in s tem aktivno tubulno sekrecijo metoteksata. Metoteksat se namreč poleg glomerulne filtracije izloča z aktivno tubulno sekrecijo v distalnih ledvičnih tubulih s pomočjo mehanizma, ki zahteva prisotnost protona H^+ . H^+, K^+ -ATPazna črpalka izloča H^+ v ledvične tubule in reabsorbira K^+ ione. Aktivna tubulna sekrecija metoteksata zahteva delovanje te črpalke, saj se metoteksat izloča skupaj s H^+ (17). V literaturi poročajo o zvišanih serumskih vrednostih metoteksata, ki so takoj po ukinitvi terapije z omeprazolom padle na normalno vrednost. Med visokoodmerno terapijo z metoteksatom priporočajo začasno ukinitvev terapije z omeprazolom, če pa to ni mogoče, naj pacient dobi ustrezno alternativo, npr. pantoprazol ali ranitidin. Čeprav je tudi pantoprazol tako kot omeprazol zaviralec protonske črpalke, pa ne poročajo o neželenih učinkih, saj naj bi zmanjševal

le izločanje 7-OH-metotreksata, ne pa tudi samega metotreksata (5). Vsi zaviralci protonske črpalke so namreč predzdravila, ki se aktivirajo v kislem okolju. Pri pH 5,0 v ledvičnih tubulih se omeprazol aktivira do aktivne učinkovine hitreje kot pantoprazol in se veže na sulfhidrilne skupine cisteina na H^+, K^+ -ATPazi v ledvicah ter tako prepreči izločanje H^+ v ledvične tubule (18).

V enem primeru visokoodmerne kemoterapije se je sočasno dajala acetilsalicilna kislina, v štirih primerih pa nesteroidni antirevmatiki. Med bolniki s sarkomi ni nihče prejemal nesteroidnih antirevmatikov oziroma acetilsalicilne kisline. S statistično analizo nam ni upelo dokazati, da bi ta zdravila vplivala na koncentracije metotreksata, čeprav literatura navaja bistveno podaljšan razpolovni čas metotreksata in celo primere smrti zaradi gastrointestinalne in hematološke toksičnosti. Podaljšan razpolovni čas metotreksata je posledica zavrite sinteze prostaglandinov v ledvicah in zmanjšane perfuzije ledvic. Če je le mogoče, terapijo z nesteroidnimi antirevmatiki oziroma acetilsalicilno kislino prekinemo že 10 dni pred načrtovanim visokoodmernim metoteksatom (5).

Pri tem bi izpostavili primer 25-letnega bolnika z Burkittovim limfomom, ki je prejel tri cikle visokoodmerne kemoterapije z metoteksatom. Pred terapijo so bili vsi laboratorijski parametri normalni. V prvem ciklusu je prejemal 100 mg acetilsalicilne kisline na dan, v drugih dveh pa 5000 IE nizkomolarnega heparina deltaparina. V prvem ciklusu so bile vse koncentracije po 36. uri nad normalno in so ostale povišane kar osem dni. V drugem in tretjem ciklusu, ko bolnik ni prejemal acetilsalicilne kisline, pa so bile vse ravni metotreksata pod kritičnimi vrednostmi.

Vse statistično signifikantne vplive parametrov na povišane koncentracije metotreksata smo dokazali le pri bolnikih z limfomi, saj bolnikov s sarkomi zaradi premajhnega vzorca nismo vključili v statistično analizo. Od osmih visokodoznih kemoterapij so bile koncentracije metotreksata povišane le v enem primeru. 24-letni bolnik z osteosarkomom tibije je le enkrat prejel visoki odmerek metotreksata, saj so bile koncentracije povišane kar 14 dni in se je kljub rešilnim odmerkom s kalcijevim folinatom razvila progresivna ledvična insuficienca. Od parametrov, ki smo jih opazovali, so bili vsi v mejah normale. Edini možni vzrok bi lahko bila predhodna kemoterapija s cisplatinom v odmerku 100 mg/m^2 , ki ga je bolnik prejel šest tednov pred visokodoznim metoteksatom, vendar v literaturi poročajo, da se očistek metotreksata signifikantno zniža šele po predhodni kemoterapiji s cisplatinom v kumulativnem odmerku nad 300 mg/m^2 (6).

Poleg očistka kreatinina bi torej v terapiji z visokoodmernim metoteksatom morali v smislu zniževanja odmerka upoštevati tudi indeks telesne mase in starost bolnika ter se izogibati sočasni terapiji s prokarbazinom, omeprazolom, nesteroidnimi antirevmatiki oziroma acetilsalicilno kislino, da bi bile ravni metotreksata pod kritičnimi vrednostmi in bi bili bolniki deležni čim manj neželenih učinkov, po drugi strani pa bi bile koncentracije metotreksata dovolj visoke, da bi uničile rakave celice. Multivariatna analiza je namreč pokazala, da je serumska koncentracija metotreksata edini signifikantni prognostični dejavnik za zmanjšano verjetnost ponovitve bolezni (19). Inhibicija de novo sinteze purinov je odvisna od intracelularne koncentracije metoteksat-poliglutamata. Prav tako pa se je pokazalo tudi premo sorazmerje med sistemsko toksičnostjo in serumsko koncentracijo metotreksata (19). Visoke koncentracije metotreksata se lahko relativno dobro prenašajo krajši čas, daljša izpostavljenost nizkim koncentracijam pa lahko vodi v življenjsko ogroženost. Da bi se izognili resnim neželenim učinkom visokoodmerne kemoterapije, v literaturi priporočajo predhodno določitev farmakokinetičnih parametrov pri vsakem bolniku posebej s testnim odmerkom 50 mg/m^2 , na podlagi česar se nato prilagodi visoki odmerek metotreksata (1).

$$Cl_{MTX} = \frac{D_{testMTX}}{AUC_{testMTX}}$$

$$k_{0,HDMTX} = c_{p,HDMTX} \cdot Cl_{MTX}$$

$$D_{HDMTX} = k_{0,HDMTX} \cdot T_{HDMTX}$$

Cl_{MTX} – očistek metotreksata

$D_{testMTX}$ – testni odmerek metotreksata (50 mg/m^2)

$AUC_{testMTX}$ – površina pod krivuljo plazemskih koncentracij metotreksata po testnem odmerku

$k_{0,HDMTX}$ – hitrost infuzije visokoodmernega metotreksata

$c_{p,HDMTX}$ – zelena *steady-state* plazemska koncentracija visokoodmernega metotreksata

D_{HDMTX} – odmerek visokoodmernega metotreksata

T_{HDMTX} – čas trajanja infuzije visokoodmernega metotreksata

Če pri visokoodmerni kemoterapiji koncentracije v 42 do 48 urah narastejo nad $10 \text{ } \mu\text{mol/l}$, kot

alternativo kalcijevemu folinatu priporočajo aplikacijo karboksipeptidaze G2 (CPDG2), ki hidrolizira metotreksat v neaktivno 2,4-diamino-N¹⁰-metilpteroinsko kislino (DAMPA) in glutaminsko kislino ter tako že v nekaj minutah zniža koncentracijo metotreksata za faktor 1 do 2 na logaritemski skali. Toksičnost CPDG2 je minimalna, vendar se lahko tako kot pri vseh tujih proteinih pojavijo anafilaktične reakcije (20, 21).

6 Zaključek

Visoki odmerki metotreksata se uporabljajo za zdravljenje osteosarkomov in ne-Hodgkinovih limfomov, torej tumorjev, ki so potencialno ozdravljivi in se pogosto pojavljajo v zgodnejši življenjski dobi. Visoki odmerki metotreksata so lahko smrtno nevarni, vendar bolniki terapijo relativno dobro prenašajo, če skrbimo za zadostno hidracijo, alkalnost urina, če preprečimo interakcije z drugimi zdravili in če merimo serumske koncentracije metotreksata ter jim prilagodimo rešilne odmerke kalcijevega folinata.

Na osnovi pridobljenih podatkov in statistične analize smo ugotovili:

- Koncentracije metotreksata v serumu bolnikov z limfomi so bile značilno povišane pri starejših bolnikih, pri bolnikih z višjim indeksom telesne mase, z očistkom kreatinina pod 100 ml/min in v primeru, da so bolniki sočasno z metotreksatom jemali prokarbazin ali omeprazol.
- Proizvajalec metotreksata, pripravljalec infuzije, pH urina in sočasna terapija z nesteroidnimi antirevmatiki oziroma acetilsalicilno kislino niso pokazali značilnih vplivov na ravni serumskega metotreksata bolnikov z limfomi, čeprav v zadnjih dveh primerih literatura navaja tudi smrtne primere.

Da bi se izognili neželenim učinkom visokoodmerne kemoterapije, bi bilo treba skrbno prilagoditi visoki odmerek metotreksata. Idealno bi bilo, če bi vsakemu bolniku najprej s testnim nizkim odmerkom metotreksata določili farmakokinetične parametre, na podlagi tega pa bi izračunali visoki odmerek. Klinični farmacevt, ki naj bi bil prisoten na oddelku, bi nadzoroval terapijo in preprečil potencialne interakcije z drugimi zdravili.

Literatura

1. Monahan BP, Allegra CJ. Antifolates. In: Chabner BA, Longo DL, editors. *Cancer chemotherapy & biotherapy: principles & practices*, 4th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 92-124.
2. Chabner BA, Ryan DP, Paz-Ares L, Garcia-Carbonero R, Calabresi P. Antineoplastic agents. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, 10th ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2001: 1399-1404.
3. Treon SP, Chabner BA. Concepts in use of high-dose methotrexate therapy. *Clin Chem* 1996; 42; 8(B): 1322-1329.
4. DeVita VT, Jr, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: principles & practice of oncology*, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
5. Micromedex® Healthcare Series: Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, 2006.
6. Crom WR, Pratt CB, Green AA, Champion JE, Crom DB, Stewart CF et al. The effect of prior cisplatin therapy on the pharmacokinetics of high-dose methotrexate. *J Clin Oncol* 1984; 2: 655-661.
7. Josting A, Diehl V, Engert A. Methotrexat: Pharmakologie, Toxizität und Rescue-massnahmen bei hochdosierter Behandlung. *Onkologie* 1998; 4: 974-985.
8. Solimando DA. *Drug information handbook for oncology*, 5th ed. Drug Information Series, Lexi-Comp. Inc, 2005.
9. British National Formulary 55, BMJ Group and RPS Publishing, 2008.
10. Bleyr WA. The clinical pharmacology of methotrexate: new applications of an old drug. *Cancer* 1978; 41: 36-51.
11. Cova D, Lorusso V, Silvestris N. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs in elderly cachectic (cancer) patients. In: Mantovani G. *Cachexia and Wasting: A Modern Approach*. Springer Milan, 2006: 377-382.
12. Undevia SD, Gomez-Abuin G, Ratain MJ. Pharmacokinetic variability of anticancer agents. *Nat Rev Cancer* 2005; 5:447-458.
13. Fleming RF, Eldridge RM, Johnson CE, Stewart CF. Disposition of high-dose methotrexate in an obese cancer patient. *Cancer* 1991; 68: 1247-1250.
14. Abdah-Bortnyak R, Tsalic M, Haim N. Actual body weight for determining doses of chemotherapy in obese cancer patients. *Med Oncol* 2003; 20: 363-367.
15. Jaehde U, Kloft C. Dosis-Individualisierung in der Krebs-Chemotherapie. *Pharm Unserer Zeit* 2006; 2: 150-156.
16. Skaerby T, Joensson P, Hjorth L, Behrentz M, Bjoerk O, Forestier E et al. High-dose methotrexate: on the relationship of methotrexate elimination time vs renal function and serum methotrexate levels in 1164 courses in 264 Swedish children with acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Cancer Chemother and Pharmacol* 2003; 51: 311-320.
17. Bauters TGM, Verlooy J, Robays H, Laureys G. Interaction between methotrexate and omeprazole in an adolescent with leukemia: a case report. *Pharm World Sc* 2008; 30(3).
18. Beorlegui B, Aldaz A, Ortega A, Aquerreta I, Sierrasesumega L, Giraldez J. Potential interaction between methotrexate and omeprazole. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 1024-1027.
19. Hon ZZ, Evans WE. Making TDM work to optimize cancer chemotherapy: a multidisciplinary team approach. *Clin Chem* 1998; 44: 388-400.
20. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist* 2006; 11: 694-703.
21. Esteve MA, Devictor-Pierre B, Galy G, Andre N, Coze C, Lacarelle B et al. Severe acute toxicity associated with high-dose methotrexate (MTX) therapy: use of therapeutic drug monitoring and test-dose to guide carboxypeptidase G2 rescue and MTX continuation. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 39-42.

NAVADE SLOVENSКИH STARŠEV GLEDE UPORABE ANTIBIOTIKOV PRI OTROCIH THE WAY PARENTS IN SLOVENIA ADMINISTER ANTIBIOTICS TO THEIR CHILDREN

Nina Pisk¹

Prispelo: 16. 10. 2009 - Sprejeto: 2. 2. 2010

Izvirni znanstveni članek
UDK 615.33:616-053.4(497.4)

Izveček

Namen: Lekarniški farmacevti smo želeli z raziskavo pridobiti podatke o navadah staršev glede uporabe antibiotikov pri njihovih otrocih in s tem ugotoviti, kako bi lahko s svetovanjem ob lekarniški izdaji antibiotika za otroke izboljšali sodelovanje z njimi.

Metode: Anonimno raziskavo smo izvedli s pomočjo pisnega anketnega vprašalnika z osmimi vprašanji zaprtega tipa med 1540 starši otrok v izbranih vrtcih in nižjih razredih osnovnih šol v vseh regijah Slovenije. Rezultate smo obdelali z metodami opisne statistike.

Rezultati: Slovenski starši ob uporabi antibiotikov pri njihovih otrocih v veliki meri upoštevajo navodila glede odmerka in časovnih razmikov med posameznima odmerkoma, slabše pa upoštevajo navodilo glede trajanja zdravljenja otroka z antibiotikom in odlaganja neporabljenega antibiotika med posebne komunalne odpadke. Na nekatere navade opazno vplivata starost otroka in regija bivanja.

Zaključek: Na navade staršev glede pravilne in varne uporabe antibiotika pri otroku vpliva sodelovanje med zdravniki, lekarniški farmacevti in starši, pri čemer je treba večjo pozornost nameniti natančnejšemu navodilu glede trajanja zdravljenja otroka z antibiotikom.

Ključne besede: antibiotik, starši, otroci, lekarniški farmacevt

Original scientific article
UDC 615.33:616-053.4(497.4)

Abstract

Aim: Community pharmacists undertook this study to investigate ways in which parents administer antibiotics to their children, and to determine how to improve their cooperation with parents by counselling them on the use of antibiotics dispensed in the pharmacy.

Methods: An anonymous written survey comprising eight closed format questions was conducted in 1,540 parents of children from selected kindergartens and first grades of primary schools from all regions of Slovenia. The results were analysed using descriptive statistics.

Results: When parents administering antibiotics to their children, parents in Slovenia to a large extent follow the instructions on dosage and intervals between doses. They fare worse, however, when asked about their adherence to instructions regarding the duration of antibiotic treatment and appropriate discarding of unused antibiotic. Some of the habits reported reflect the influence of the child's age and region.

Conclusion: The extent to which parents follow the guidelines for proper and safe administration of antibiotics to their children depends on the level of cooperation between doctors, community pharmacists and parents. Further emphasis should be put on more accurate instructions relating to the duration of antibiotic therapy in children.

Key words: antibiotic, parents, children, community pharmacist

¹Sekcija farmacevtov javnih lekarn pri Slovenskem farmacevtskem društvu, Javni zavod Gorenjske lekarne, Bleiweisova 8, 4000 Kranj
Kontaktni naslov: e-pošta: pisknina@gmail.com

1 Uvod

Dobro sodelovanje in zaupanje med zdravniki, farmacevti in starši je pri pravilni in varni uporabi zdravil za otroke velikega pomena. Otrokova rast in razvoj prinašata številne spremembe v telesni sestavi in razvitosti ter delovanju organov, kar je treba upoštevati tudi pri pravilni in varni uporabi zdravil. Glavne informacije za slednjo staršem podata zdravnik ob predpisovanju in farmacevt ob izdaji zdravila v lekarni. Pomembno je zavedanje staršev, da le uporaba, skladna z navodili zdravnika in farmacevta ter z informacijami v priloženem navodilu za uporabo, omogoči varno in učinkovito zdravljenje otroka z zdravilom (1–4).

Med pri otrocih najpogosteje uporabljena zdravila spadajo prav zdravila za sistemsko zdravljenje okužb. To bi lahko obrazložili s primerjalno pogosto pojavnostjo infekcijskih bolezni pri otrocih. Predvsem pri najmlajših otrocih so pogosta infekcijska obolenja, ki kasneje izzvenijo. Poznana je povezava med starostjo otroka in pogostostjo uporabe antibiotikov v otroški populaciji ter pretirana poraba antibiotikov pri otrocih v nekateri regijah Slovenije (5). Podatki tudi kažejo, da je delež ambulantno predpisanih in v slovenskih lekarnah izdanih zdravil za otroke do 9. leta starosti iz anatomske-terapevtsko-klasifikacijske skupine J (zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij) razmeroma velik glede na celotno število izdanih receptov. V letu 2007 je bilo žal ponovno opazno povečanje porabe zdravil za infekcijske bolezni pri otrocih, kljub dobri napovedi ob zmanjšanju v letu 2006 glede na leto 2005 (6–8).

Pravilna in varna uporaba antibiotikov oziroma navade pri uporabi antibiotikov prispevajo tako k boljšemu izidu zdravljenja kot k zmanjševanju odpornosti povzročiteljev proti antibiotikom (9). Zdravnik ob predpisovanju ter farmacevt v lekarni ob izdajanju antibiotika podata staršu glavne informacije za pravilno in varno uporabo zdravila pri otroku. Le uporaba antibiotika, skladna z navodili zdravnika in farmacevta ter z informacijami v priloženem navodilu za uporabo, omogoči varno in učinkovito zdravljenje ter hkrati prispeva k manj pogosti uporabi in zmanjševanju odpornosti proti antibiotikom. Naloga staršev je izvajanje ali nadzor otrokovega zdravljenja z antibiotikom, upoštevajoč predpisan odmerek in časovno shemo.

Pomembno je ozaveščanje o pravilni in varni uporabi zdravil. Lekarniški farmacevti želimo tudi z dejavnostmi v okviru izbrane teme dneva slovenskih lekarn spodbujati odgovorno zdravljenje z zdravili, kar je eno od temeljnih poslanstev farmacevtskega poklica. V letu 2008 smo izbrali temo Zdravila in otroci.

Z raziskavo smo želeli pridobiti podatke o navadah staršev ob uporabi antibiotikov pri njihovih otrocih in s tem ugotoviti, kako bi lahko s svetovanjem ob izdaji antibiotika v lekarni izboljšali sodelovanje z njimi.

2 Materiali in metode

2.1 Anketa

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 staršev. Vključeval je osem vprašanj zaprtega tipa, s katerimi smo želeli ugotoviti:

- ali starši vedo, da je zdravilo, ki ga bo njihov otrok uporabljal, antibiotik,
- kako pogosto njihov otrok uporablja antibiotik,
- kako dolgo običajno otroku dajejo antibiotik,
- kako upoštevajo predpisan odmerek antibiotika,
- kako upoštevajo navodilo o časovnem razmiku med dvema odmerkoma,
- kaj storijo, če otroku pozabijo dati odmerek antibiotika,
- kaj storijo z neuporabljenim antibiotikom,
- kako pogosto preberejo priloženo navodilo za uporabo.

Starši so označili tudi starost otroka, in sicer glede na tri možna starostna obdobja: do 2 leti, od 2 do 6 let, nad 6 let.

2.2 Potek raziskave

Raziskavo je konec aprila 2008 ob 4. dnevu slovenskih lekarn izvedla Sekcija farmacevtov javnih lekarn s pomočjo članov Slovenskega farmacevtskega društva oziroma lekarniških in drugih farmacevtov. Pisni anketni vprašalnik je omogočil anonimno sodelovanje ter vključitev staršev otrok različnih starosti iz vseh slovenskih regij. Da bi izključili vpliv lekarniških farmacevtov ter informacij, pridobljenih pri zdravniku in pri farmacevtu v lekarni tik pred tem, ko starši začnejo otroku dajati antibiotik, smo se odločili, da raziskavo izvedemo zunaj lekarn. 1540 anketnih vprašalnikov smo po seznanitvi ravnateljev z namenom in potekom raziskave razdelili med starše otrok v izbranih slovenskih vrtcih in nižjih razredih osnovnih šol. Anketne vprašalnice smo glede na velikost regije enakomerno porazdelili v celjski, dolenski, gorenjski, goriški, koroški, kraški, obalni, osrednjeslovenski, prekmurski, primorski, štajerski, zasavski in posavski regiji. Po preverjanju razumljivosti anketnega vprašalnika smo se odločili le za vprašanja

zaprtega tipa. Pri večini vprašanj vpliva svetovanja zdravnika ob predpisovanju in vpliva svetovanja lekarniškega farmacevta ob izdaji antibiotika na navade staršev nismo ugotavljali ločeno, kar se je izkazalo za pomanjkljivost raziskave.

2.3 Metode analize podatkov

Dobljene podatke smo obdelali z metodo opisne statistike, in sicer s pomočjo statističnega programa SPSS, verzija 11. Frekvenčne distribucije posameznih odgovorov, ki smo jih pridobili z anketnim vprašalnikom, so predstavljene grafično pri vsakem vprašanju. Ugotavljali smo vpliv starosti otroka in regije.

3 Rezultati

Izpolnjene anketne vprašalnike je vrnilo 728 staršev, kar predstavlja 47,3-odstotni odziv.

Med njimi je bilo glede na starost otrok:

- 48 staršev z otrokom, starim manj kot 2 leti (6,6 %),
- 403 staršev z otrokom, starim od 2 do 6 let (55,4 %),
- 261 staršev z otrokom, starim nad 6 let (35,9 %),
- 16 staršev z več otroki različnih starosti (2,19 %).

Vzrok za majhen delež staršev z otroki v starosti do 2 let je najverjetneje dejstvo, da najmlajši otroci pogosto še ne obiskujejo vrtca.

Število vrnjenih anket iz različnih regij je bilo zelo različno:

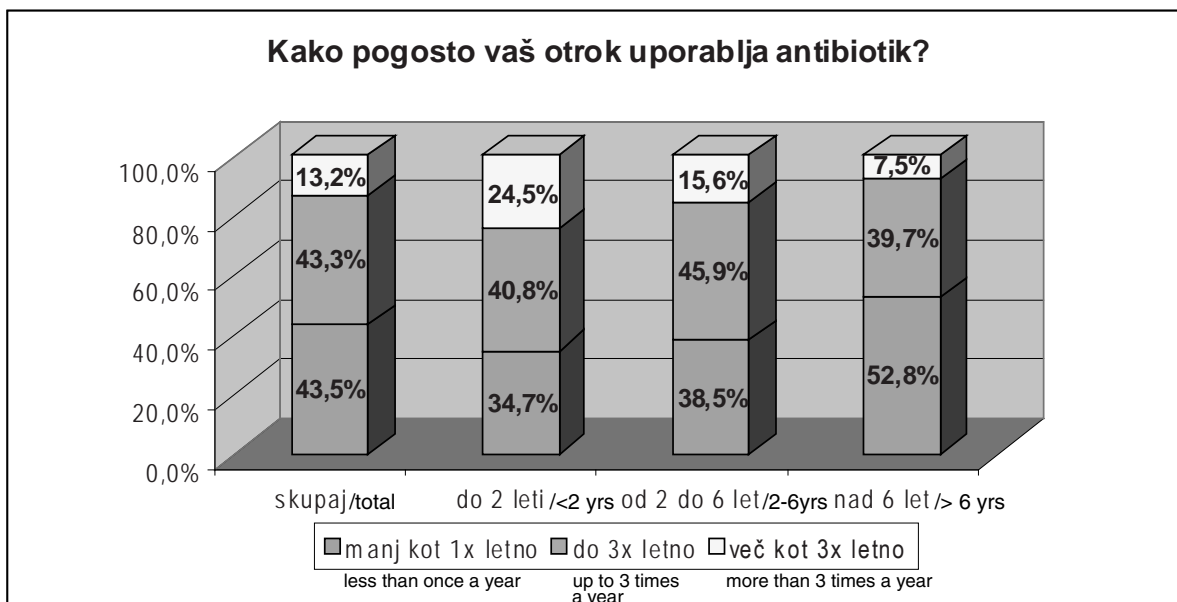
- 85 iz celjske regije (11,7 %),
- 18 iz dolenske regije (2,5 %),
- 149 iz gorenjske regije (20,5 %),
- 5 iz goriške regije (0,7 %),
- 24 iz koroške regije (3,3 %),
- 10 iz kraške regije (1,4 %),
- 62 iz osrednjeslovenske regije (8,5 %),
- 246 iz štajerske regije (33,8 %),
- 56 iz obalno-primorske regije (7,6 %),
- 73 iz prekmurske regije (10,0 %).

Statistična primerjava pridobljenih podatkov z vidika razlik med regijami ni bila možna, le pri posameznem vprašanju smo izpostavili z vidika regije zelo izstopajoča dejstva.

Rezultati v nadaljevanju članka prikazujejo odgovore staršev na zastavljena anketna vprašanja.

3.1 Pogostost uporabe antibiotikov pri otrocih

Slika 1 prikazuje podatke staršev o tem, kako pogosto njihov otrok uporablja antibiotik, ter razlike v pogostosti glede na različna starostna obdobja.



Slika 1. *Kako pogosto vaš otrok uporablja antibiotik?*
Figure 1. *How often does your child use antibiotic?*

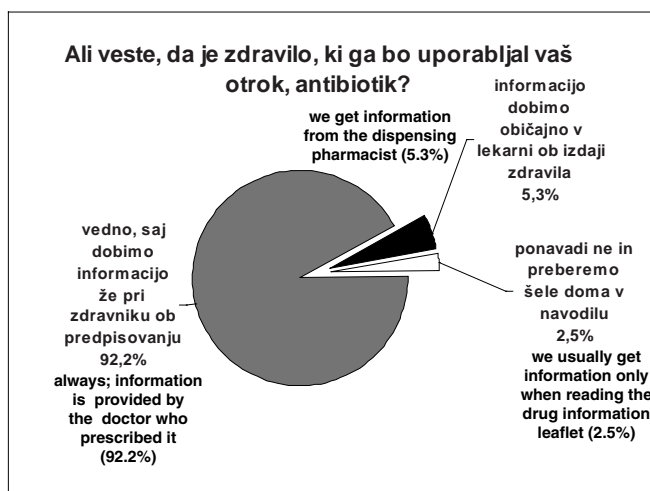
3.2 Seznanjenost staršev s tem, da bo njihov otrok uporabljal antibiotik

Iz slike 2 je razvidna ugotovitev, da večina staršev vedno dobi informacijo, da bo njihov otrok jemal antibiotik, že pri predpisovanju zdravila pri zdravniku, v manjši meri pa običajno dobijo to informacijo ob izdaji zdravila v lekarni. Tako so odgovorili vsi starši otrok, mlajših od dveh let, pri drugih dveh starostnih skupinah pa je delež še vedno zelo visok (nad 90 %), a s povečevanjem starosti otrok pada. Zelo majhen delež staršev se z dejstvom, da bo njihov otrok uporabljal antibiotik, sreča šele doma, ko preberejo priloženo

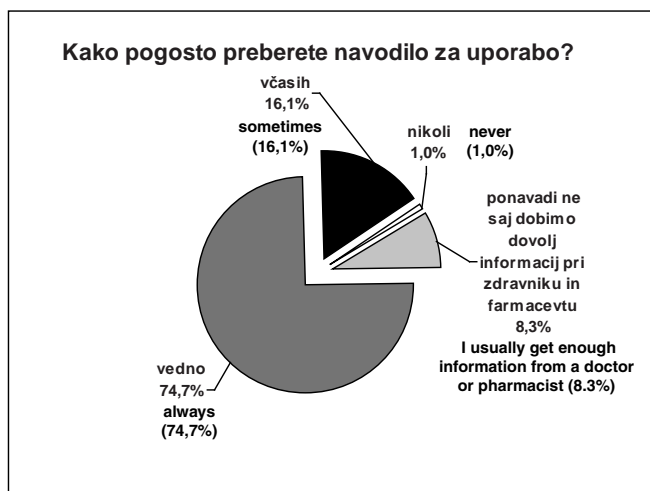
navodilo za uporabo. Tak odgovor je navedlo 3,7 % staršev otrok, starejših od 6 let.

3.3 Navade staršev glede branja priloženih navodil za uporabo

Starši pogosto preberejo priloženo navodilo za uporabo, kar je prikazano na sliki 3. Delež staršev, ki so odgovorili, da vedno preberejo priloženo navodilo, je največji pri otrocih, mlajših od dveh let (85,7 %) in s starostjo otroka nekoliko pada (npr. na 71,6 % pri otrocih, starejših od 6 let).



Slika 2. Ali veste, da je zdravilo, ki ga bo uporabljal vaš otrok, antibiotik?
 Figure 2. Do you know that the drug prescribed to your child is an antibiotic?

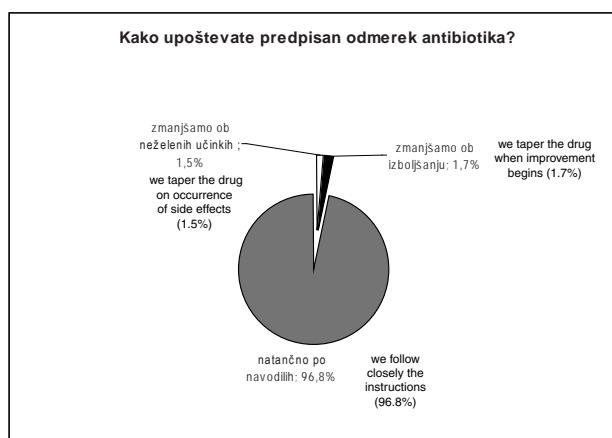


Slika 3. Kako pogosto preberete priloženo navodilo za uporabo?
 Figure 3. How often do you read patient information leaflet?

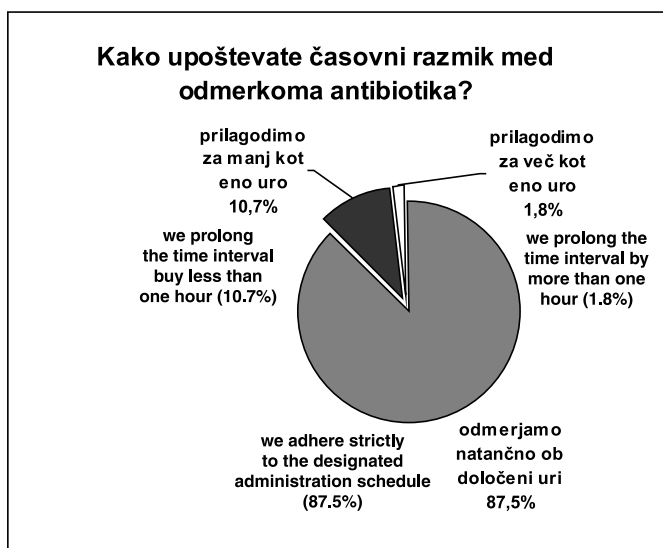
3.4 Upoštevanje navodil za uporabo antibiotika pri otroku

Slike 4, 5, 6 in 7 prikazujejo navade staršev glede upoštevanja navodil zdravnika ob predpisovanju in farmacevta ob izdajanju antibiotika glede odmerjanja, časovnih razmikov med odmerkoma in trajanja zdravljenja otroka z antibiotikom.

Samovoljno zmanjšanje odmerka antibiotika ob neželenih učinkih ni pogosto, je pa delež največji pri najmlajši starostni skupini (6,1 %), v primerjavi z uporabo pri otrocih, starejših od dveh let (1,2 % oz 1,1 %). Rezultati kažejo, da se med starši, ki zmanjšajo odmerjanje ob izboljšanju kliničnega stanja ob uporabi antibiotika, za ta ukrep najpogosteje, in to v precej večjem deležu kot drugi starši, odločijo v obalni regiji (10,8 %).



Slika 4. *Kako upoštevate predpisan odmerek antibiotika?*
Figure 4. *Do you adhere to the prescribed dosage of antibiotic?*

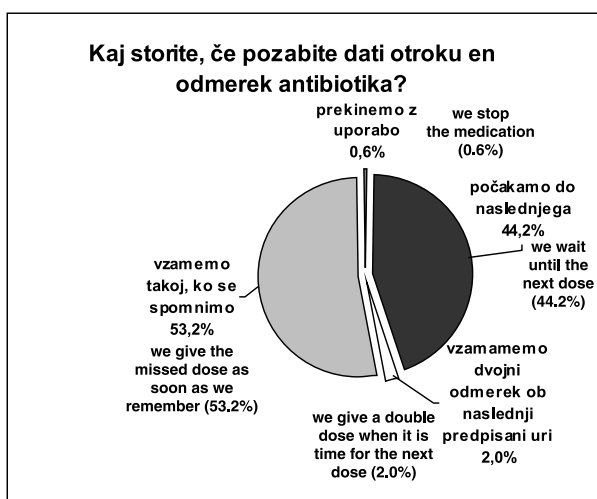


Slika 5. *Kako upoštevate časovni razmik med odmerkoma antibiotika?*
Figure 5. *Do you adhere to the designated time intervals between doses?*

Razlik glede starosti otrok analiza rezultatov ni pokazala.

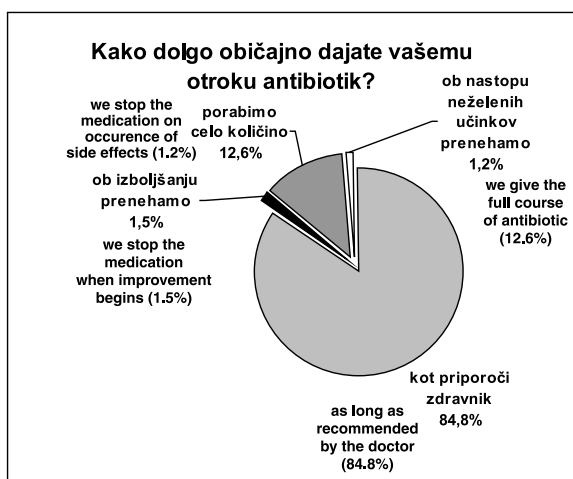
Razlik glede starosti otrok analiza rezultatov ni pokazala. Za prekinitev uporabe antibiotika so se glede na regije odločili starši koroških (4,2 %), prekmurskih (2,8 %) in štajerskih (0,4 %) otrok, drugi pa takega ravnanja niso navedli.

Delež staršev, ki porabijo ves predpisan antibiotik, je največji ravno pri starših otrok, mlajših od dveh let (18,4 %). Za prekinitev uporabe antibiotika so se glede na regije odločili starši koroških (4,2 %), prekmurskih (2,8 %) in štajerskih (0,4 %) otrok, drugi pa takega ravnanja niso navedli. Med starši, ki ob izboljšanju prenehajo uporabljati antibiotik, se za ta ukrep najpogosteje, in to v precej večjem deležu kot drugi starši, odločijo v obalni regiji (11,1 %).



Slika 6. Kaj storite, če pozabite dati otroku odmerek antibiotika?

Figure 6. What do you do if you miss a dose of antibiotic?



Slika 7. Kako dolgo običajno dajete svojemu otroku antibiotik?

Figure 7. How long do you usually give the antibiotic to your child?

3.5 Navade staršev pri rokovanju z neuporabljenim antibiotikom

Slika 8 prikazuje, da večina staršev neuporabljen antibiotik zavrže, bodisi med navadne komunalne odpadke ali med nevarne odpadke. Vsi starši otrok, mlajših od dveh let, so navedli, da antibiotike zavržejo. Drugi jih večinoma uporabijo ob naslednjih podobnih znakih bolezni pri istem otroku, kar smo razbrali iz 1,7 % vrnjenih anket. Za uporabo zdravila ob naslednjih podobnih znakih bolezni pri istem otroku se starši najpogosteje odločijo na Koroškem (4,2 %), v Prekmurju (4,2 %) in v osrednjeslovenski – ljubljanski (3,6 %) regiji. V drugih regijah so deleži manjši od 1,5 %.

4 Razprava

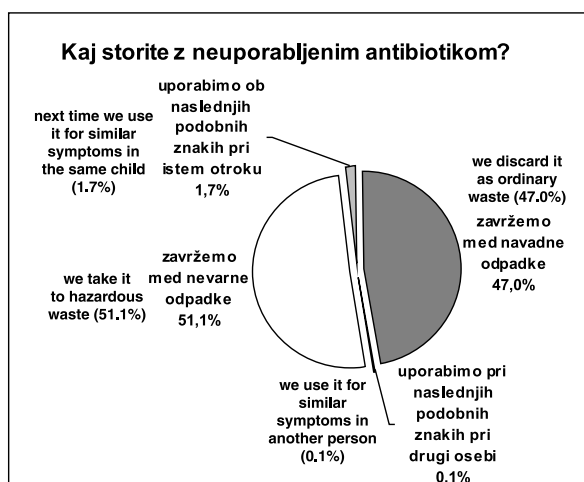
Raziskava kaže, da se slovenski starši zavedajo pomena pravilne in varne uporabe antibiotika pri njihovih otrocih.

Z raziskavo smo potrdili, da se antibiotiki otrokom pogosto predpisujejo in da starejši otroci redkeje uporabljajo antibiotik kot mlajši.

Pomembno je, da starši vedo, da bo njihov otrok jemal antibiotik. Raziskava je pokazala, da večina staršev to vedno izve že pri predpisovanju zdravila pri zdravniku, v manjši meri pa običajno to informacijo dobijo ob izdaji zdravila v lekarni (Slika 2). Na informiranost staršev ne bi smela vplivati starost otroka, kar je sicer v manjšem deležu razvidno iz raziskave.

Precejšen delež staršev se odloči, da vedno prebere priloženo navodilo za uporabo (Slika 3). Manjši delež staršev je odgovoril, da priloženih navodil ponavadi ne prebere, saj dobi dovolj informacij pri zdravniku ali farmacevtu. Le redki starši nimajo navade prebrati priloženega navodila. Zanimivo je, da delež staršev, ki imajo navado brati priloženo navodilo za uporabo, z zviševanjem starosti otroka nekoliko pada.

Večina staršev otroku odmerja antibiotik natančno po navodilih, le majhen delež jih ob izboljšanju ali ob nastopu neželenih učinkov odmerek zmanjša (Slika 4). Zanimivo je, da je delež staršev, ki samovoljno zmanjšajo odmerek antibiotika ob neželenih učinkih, majhen, a največji ravno pri najmlajši starostni skupini. Velik delež staršev odmerja antibiotik pravilno, saj upoštevajo časovni razmik med odmerkoma in dajejo otroku antibiotik točno ob določeni uri ali zamaknejo naslednji odmerek za manj kot eno uro (Slika 5). Tudi kadar starši otroku pozabijo dati odmerek antibiotika, se večinoma odločijo pravilno (Slika 6). Bodisi dajo otroku antibiotik takoj, ko se spomnijo, ali počakajo do naslednjega odmerka. Le manjši delež staršev postopa neustrezno in da otroku ob naslednji predpisani uri dvojni odmerek ali pa prekine uporabo antibiotika. Z raziskavo nismo ugotovili, kdaj dajo starši otroku naslednji odmerek antibiotika, če odmerijo pozabljeni antibiotik takoj, ko se spomnijo, in ne ob predvidenem času. Zanimivo je, da imajo starši različno starih otrok podobne navade glede odmerjanja antibiotika.



Slika 8. Kaj storite z neuporabljenim antibiotikom?
Figure 8. What do you do with an unused antibiotic?

Pri trajanju zdravljenja otroka z antibiotikom velik delež staršev, ne glede na starost otroka, upošteva priporočilo zdravnika (Slika 7). Zanimivo je, da je delež staršev, ki porabijo antibiotik »do konca«, največji ravno pri starših najmlajših otrok. Le nekaj staršev se odloči za samovoljno prenehanje uporabe antibiotika, bodisi ob izboljšanju ali ob nastopu neželenih učinkov. Za prekinitev uporabe antibiotika se pogosteje odločajo v nekaterih regijah.

Večina staršev neuporabljen antibiotik zavrže bodisi med navadne komunalne odpadke ali med nevarne odpadke. Žal jih zdravilo le dobra polovica odvrže med nevarne odpadke. Razveseljivo je, da so vsi starši otrok, mlajših od dveh let, navedli, da neuporabljene antibiotike zavržejo. Delež staršev, ki uporabijo antibiotik ob naslednjih podobnih znakih bolezni pri istem otroku, je majhen in bolj značilen za posamezne regije. Čeprav je vpliv samozdravljenja na razvoj odpornosti težko raziskovati, bi bilo treba opozarjati, da samozdravljenje z antibiotiki ni ustrezno. Kot kaže raziskava Samozdravljenje z antibiotiki v Sloveniji iz leta 2003, so samozdravljenje, potencialno samozdravljenje in domača zaloga antibiotikov v Sloveniji pogosti (9).

Rezultati raziskave so pokazali, da bi bilo smiselno nadaljevati raziskovanje o navadah slovenskih staršev glede uporabe antibiotikov pri otrocih, še posebej glede tistih parametrov, pri katerih se je pokazal vpliv starosti otroka ali regije. Poseben poudarek bi bil potreben tudi v tistih slovenskih regijah, v katerih je ugotovljena večja poraba antibiotikov. Zanimivo bi bilo narediti primerjavo z navadami staršev v drugih državah, posebej s tistimi, v katerih je poraba antibiotikov manjša.

Z raziskavo bi bilo treba ločeno ugotoviti vpliv svetovanja zdravnika ob predpisovanju in vpliv svetovanja lekarniškega farmacevta ob izdaji antibiotika ter s tem prepoznati potrebne ukrepe v posameznih fazah svetovanja za izboljšanje navad staršev glede pravilne in varne uporabe antibiotikov pri otrocih. V okviru raziskave pri večini vprašanj vpliva svetovanja zdravnika ob predpisovanju in vpliva svetovanja lekarniškega farmacevta ob izdaji antibiotika na navade staršev nismo ugotavljali ločeno, kar se je izkazalo za pomanjkljivost raziskave pri ugotavljanju, kako bi lahko s svetovanjem v lekarni izboljšali navade slovenskih staršev glede uporabe antibiotikov pri otrocih.

V raziskavi se je še posebej izkazal pomen enotnega in natančnega svetovanja zdravnika in farmacevta

o trajanju zdravljenja z antibiotikom. Trajanje zdravljenja z istim antibiotikom je lahko zelo različno, saj je odvisno od mesta okužbe, vrste povzročitelja in tudi od tega, ali gre za blažjo ali hujšo obliko okužbe. Večina staršev dobi ustrezno navodilo že pri zdravniku in ga tudi upošteva (Slika 7). Pogosto mnenje, da se mora antibiotik porabiti »do konca«, ni najbolj pravilno, saj se količina antibiotika morda ne ujema z velikostjo odmerka in/ali pogostostjo odmerjanja. Pri mlajših otrocih je pri antibiotični terapiji najpogosteje uporabljena farmacevtska oblika sirup. Odmerek antibiotika je običajno manjši in tako je manjši tudi celokupni volumen porabljenega zdravila – poraba »do konca« bi v tem primeru pomenila daljše zdravljenje z antibiotikom, kot je priporočeno, kar pa bi lahko prispevalo k razvoju proti antibiotiku odpornih sevov povzročitelja. Ugotovili smo, da je delež staršev, ki porabijo antibiotik »do konca«, največji ravno pri starših otrok, starih do dveh let.

Iz raziskave je razvidno, da okrog 15 % staršev ne upošteva navodil glede trajanja jemanja antibiotika, s čimer se zastavlja vprašanje, ali dobijo dovolj natančna navodila za to. Ustreznejše bi bilo natančnejše navodilo zdravnika ob predpisovanju zdravila. Smiselno bi bilo čas zdravljenja navesti tudi na recept, saj bi s tem farmacevt, po navodilu zdravniku, ob svetovanju pri izdaji antibiotika v lekarni staršem še enkrat podal natančno navodilo o trajanju zdravljenja otroka z antibiotikom in ga tudi označil na lekarniško signaturo. Starši nemalokrat pozabijo številna navodila, ki jih dobijo pri zdravniku.

Tudi pri nas bi bilo smiselno uvesti t. i. mandatno predpisovanje receptov za antibiotik (v ZDA opisanega kot »wait and see prescription«), ko da zdravnik staršem pooblastilo, da otroka določeno časovno obdobje opazuje in se sam odloči, ali bo otroku dal antibiotike ali ne (11, 12), pri čemer je lahko lekarniški farmacevt staršem v podporo pri odločanju, s pomočjo računalniške podpore pa zdravniku sporoči informacijo o izdanem antibiotiku.

Zmanjšanje uporabe antibiotikov pri otrocih in manjši obisk pri zdravniku bi lahko dosegli z izobraževanjem zdravnikov in farmacevtov o ustreznem zdravljenju bakterijskih in virusnih okužb z namenom pravilnega prepoznavanja in zdravljenja ter pripravo enotnih smernic za obravnavo okužb pri otroku, ki vključujejo navodilo lekarniškega farmacevta, v katerih primerih naj starše z otrokom napoti k zdravniku, saj se nemalokrat izkaže, da gre za virusno okužbo, pri kateri zadošča simptomatsko zdravljenje.

Pomembno je nadaljevati aktivnosti v laični javnosti, ki tudi na osnovi podatkov, pridobljenih z raziskavo, in z vključevanjem lekarniških farmacevtov izobražuje starše o pravilni in varni uporabi antibiotikov:

- o preprečevanju okužb, pri katerih se predpisuje antibiotike (izboljšanje higiene rok, nosu, izogibanje virom okužb, bolni otroci naj ne bi obiskovali vrtca ali šole, prezračevanje prostorov, v katerih se otroci zadržujejo, skrb za ustrezno prehrano, gibanje otroka na svežem zraku ...);
- o vlogi antibiotika pri zdravljenju bakterijskih okužb, ki so najpogosteje vzrok za vnetje ušes, obnosnih votlin, sečil ipd., ne pa pri virusnih okužbah, ki so glavni povzročitelji nahoda in gripe, kašlja, vnetega grla ipd., in naj zato ne zahtevajo ali pričakujejo antibiotika za otroka pri vsakem obisku zdravnika;
- o pravilnem odmerjanju antibiotika pri otroku: uporaba predpisanega odmerka s pomočjo priložene žličke oz. kapalke, v določenih razmikih, trajanje zdravljenja ...;
- o tem, da se v primeru težav oz. kakršnih koli vprašanj o uporabi antibiotika posvetujejo z zdravnikom ali s farmacevtom in se ne odločajo po svoji vesti;
- da lahko s pravilno uporabo antibiotika in pravilnim uničevanjem neporabljenega antibiotika bistveno prispevajo k zmanjševanju bakterijske odpornosti, kar pomeni, da bo otrok lahko uporabljal antibiotik ožjega spektra in antibiotik, pri katerem se manjkrat pojavljajo (navadno blagi) neželeni učinki.

5 Zaključki

Slovenski starši se zavedajo pomena pravilne in varne uporabe antibiotika in v veliki meri upoštevajo priporočila zdravnika ob predpisovanju in farmacevta ob izdajanju antibiotika za otroke glede odmerjanja, časovnih razmikov in trajanja zdravljenja. Največja pomanjkljivost staršev je, da jih precej ne upošteva navodil o trajanju zdravljenja z antibiotiki, zato je potrebno natančnejše svetovanje zdravnika in lekarniškega farmacevta o tem. Večina staršev neuporabljen antibiotik sicer zavrže med odpadke, vendar še vedno velik delež med navadne komunalne odpadke.

Smiselno bi bilo nadaljevati raziskovanje o navadah slovenskih staršev glede uporabe antibiotikov pri

otrocih, še posebej glede tistih parametrov, pri katerih se je pokazal vpliv starosti otroka ali regije, ter v tistih slovenskih regijah, v katerih je ugotovljena večja poraba antibiotikov.

Izboljšanje navad staršev glede pravilne in varne uporabe antibiotika pri otroku bi lahko dosegli z izboljšanjem sodelovanja med zdravniki, lekarniški farmacevti in starši ter tako prispevali k še manjši porabi antibiotikov pri otrocih in s tem tudi manjši odpornosti proti antibiotikom. Treba bo ločeno ugotoviti vpliv svetovanja zdravnika ob predpisovanju in vpliv svetovanja lekarniškega farmacevta ob izdaji antibiotika ter s tem prepoznati ukrepe v posameznih fazah svetovanja za izboljšanje navad staršev glede pravilne in varne uporabe antibiotikov pri otrocih.

Zahvala

Za prispevek pri raziskavi gre zahvala članom Slovenskega farmacevtskega društva oziroma lekarniškim in drugim farmacevtom, ki so v okviru aktivnosti ob 4. dnevu slovenskih lekarn izvedli raziskavo med starši po vseh slovenskih regijah. Posebna zahvala tudi mag. Katji Gombač Aver, mag. farm.; Edith Jošar, mag. farm.; Mihaeli Tršinar, mag. farm. spec.; Andreji Turk, mag. farm., Jelki Dolinar, mag. farm., ki so sodelovale pri pripravi raziskave in anketnega vprašalnika. Raziskavo je delno financiral Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije.

Literatura

1. Promotion safety of medicines for children. Pridobljeno februarja 2008 s spletne strani: www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/promotion_safe_med_children.pdf.
2. http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pediatrics/docs/draft_guideline_pip_2007-02.pdf, pridobljeno s spletne strani februarja 2008.
3. Takemoto CK, et al. Pediatric dosage handbook. 11th ed. Lexi-Comp, 2004: 4-26.
4. Medicines for children. Pridobljeno aprila 2008 s spletne strani: www.emea.europa.eu.
5. Čižman M, et al. Protimikrobno zdravljenje okužb pri otrocih: izbrana poglavja iz pediatrije. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 2007: 30-38.
6. Pečar – Čad S., Hribovšek T. Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2005. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, 2006.
7. Pečar – Čad S., Hribovšek T. Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2006. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, 2007.
8. Pečar – Čad S., Hribovšek T. Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2007. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, 2008.

9. World Health Organization. Report on infectious diseases 2000. Overcoming antimicrobial resistance. Pridobljeno septembra 2008 s spletne strani : www.who.int/infectiousdisease-report/2000/index.html.
10. Čižman M, Haaijer-Ruskamp FM, Grigoryan L. Samozdravljenje z antibiotiki v Sloveniji. Zdrav vestn 2005; 74: 293-297.
11. Spiro DM. et. al. Mandatno predpisovanje receptov pri zdravljenju akutnih vnetij srednjega ušesa. JAMA-SI 2006; 14: 261–267.
19. Trček C. Zdravljenje akutnega vnetja srednjega ušesa. JAMA-SI 2006; 14: 284–285.

RAZŠIRJENOST TOBAKA, ALKOHOLA IN DRUGIH DROG MED DOLENJSKIMI MLADOSTNIKI NA PODLAGI RAZISKAVE ESPAD

ESPAD SURVEY ON THE USE OF TOBACCO, ALCOHOL AND OTHER DRUGS AMONG ADOLESCENTS IN THE DOLENJSKA REGION

Doroteja Kuhar¹, Marjetka Hovnik-Keršmanč²

Prispelo: 30. 11. 2009 - Sprejeto: 30. 3. 2010

Izvirni znanstveni članek
UDK613.81/.84:61-053.2(497.434)

Izvleček

Namen: Z raziskavo smo želeli oceniti stanje na področju uživanja drog pri dolenskih mladostnikih in trend na tem področju v zadnjih štirih letih.

Metode: Ciljna populacija so bili dijaki 1. letnikov dolenskih srednjih šol, rojeni leta 1991, ki so anonimno odgovarjali na vprašalnik ESPAD. Vzorec je bil reprezentativen za vse tipe šol in za oba spola. Rezultate smo primerjali z rezultati istoimenske raziskave iz leta 2003, prav tako izvedene na Dolenjskem.

Rezultati: Najpogosteje uporabljeni drogi sta bili alkohol in tobak. 61 % dijakov je vsaj enkrat v življenju že kadilo tobak, v zadnjem mesecu je 11 in več cigaret dnevno pokadilo 7 % dijakov. 95 % dijakov je že pilo alkohol, več kot polovica jih je že bila opitih, 24,5 % v zadnjih 30 dneh. 17 % dijakov je vsaj enkrat poskusilo marihuano ali hašiš, hlape je že vdihavalo 12 % dijakov, pomirjevala, ki jih ni predpisal zdravnik, pa so vzeli 3 % vprašanih. Druge nedovoljene droge je že poskusilo 0,5–4 % dijakov.

Zaključek: V zadnjih štirih letih se je med dolenskim mladostniki povečala raba alkohola in nekaterih nedovoljenih drog, medtem ko se je delež rednih kadičev med njimi znižal.

Ključne besede: mladostniki, Dolenjska, droge, alkohol, tobak, marihuana, hlapi, pomirjevala, ekstazi, opitost

Original scientific article
UDC 613.81/.84:61-053.2(497.434)

Abstract

Aim: The purpose of the study was to assess the prevalence of drug use in 15-16-year old students in the region of Dolenjska, and to identify the trends of drug use over the past four years.

Methods: The target population included students born in 1991 who answered the anonymous ESPAD questionnaire. The sample was representative of students of both sexes and of all types of secondary schools. The findings were compared with the results obtained by the ESPAD survey conducted in the Dolenjska region in 2003.

Results: Alcohol and tobacco were the most frequently used drugs. Sixty-one percent of 15-16-year-old students reported the use of tobacco; 7% smoked 11 or more cigarettes per day in the previous month. Ninety-five percent of respondents reported drinking alcohol beverages in their lifetime; more than a half of them experienced drunkenness; 24.5 % in the last 30 days. The prevalence of lifetime marijuana use was 17 %; the prevalence for the use of inhalants was 12 %, and for tranquillizers or sedatives obtained without a doctor's prescription, 3 %. The prevalence for the use of other illegal drugs ranged between 0.5% and 4 %.

Conclusion: The use of alcohol and some illegal drugs increased over the past four years, but the proportion of students who regularly smoked tobacco decreased.

Key words: adolescents, the region of Dolenjska, drugs, alcohol, tobacco, marijuana, inhalants, tranquillisers, ecstasy, drunkenness

¹Zavod za zdravstveno varstvo Novo mesto, Mej vrti 5, Novo mesto

²Zavod za zdravstveno varstvo Kranj

Kontaktni naslov: e-pošta: doroteja_kuhar@msn.com

1 Uvod

Natančno odgovoriti na vprašanje, kaj so droge, ni preprosto. Prisotne so v vseh kulturah, posamezne so značilne za določene narode. Pomenijo nevarnost za posameznika in družbo, saj vplivajo na mišljenje, čustvovanje in vedenje. A kljub številnim znanim učinkom in škodi, ki jo hitro povzročijo, človek še vedno posega po njih. Zato, ker so tukaj, in zato, ker na hitro prinašajo ugodje, za katerega se je sicer treba potruditi. Kljub številnim razlikam imajo vsi ljudje potrebo po preživetju, sprejetosti in ljubezni, svobodi, moči in zabavi (1, 2).

Uporaba drog je ena od oblik tvegane vedenja, s katero mladostnik išče razumevanje in odobravanje predvsem v družbi lastne generacije. Uporablja jo zlasti pod vplivom pritiskov z dveh strani: sveta odraslih in sveta vrstnikov, v katerem pogosto veljajo drugačna pravila, vrednote, oblike vedenja in komuniciranja, kot jih zapovedujejo odrasli (3). Zato je poseganje po drogah problem, ki mu veliko držav posveča posebno pozornost. S tem namenom je bila narejena že vrsta raziskav, ki naj bi ponudile čim več informacij o vzorcih uživanja drog (4–7). Ena od njih je tudi evropska raziskava o razširjenosti alkohola in preostalih drog med srednješolsko mladino, imenovana ESPAD, ki ima izvor na Švedskem. Pobudo zanjo je dal Švedski svet za informacije o alkoholu in drugih drogah (CAN), ki že petindvajset let vsako leto izvaja raziskavo o razširjenosti uživanja različnih drog med učenci 9. razredov osnovnih šol (8). Raziskava, ki ima enotno metodologijo (vprašalnik, čas ankete, velikost vzorca, starost anketirancev itd.), je leta 1995 prvič stekla v šestindvajsetih evropskih državah, med katerimi je bila tudi Slovenija. Čez štiri leta (leta 1999) je v njej sodelovalo že 31 evropskih držav, v Sloveniji pa so poleg nacionalne raziskave potekale še tri regijske (Maribor, Nova Gorica in Kranj) ter raziskava za mesto Ljubljana. V letu 2003 so raziskavo izvedli v 35 evropskih državah, v Sloveniji pa so se nacionalni raziskavi pridružile vse zdravstvene regije razen Murske Sobotice. Tudi v letu 2007 je sodelovalo 35 evropskih držav ter v Sloveniji ponovno vse zdravstvene regije razen Murske Sobotice.

Dolenjska je prvič sodelovala v raziskavi ESPAD leta 2003. Takrat so rezultati pokazali, da sta najpogostejši drogi, po kateri so posegali dolenjski dijaki, rojeni leta 1987, alkohol in tobak. 66 % dijakov, starih od 15 do 16 let, je že kadilo tobak, 93 % jih je že poskusilo alkohol, 70 % dijakov je že bilo opitih, 37 % v zadnjih 30 dneh. Med nedovoljenimi drogami je bila najbolj priljubljena marihuana, o njeni rabi je poročalo 25 % vprašanih.

Delež dijakov, ki so marihuano uživali v zadnjih 30 dneh, je bil 10-odstoten. Hlape je vdihavalo 14 % dijakov, pomirjevala, ki jih ni predpisal zdravnik, pa je že vzelo 6 % vprašanih. V primerjavi z vrstniki iz drugih predelov Slovenije je bila leta 2003 raba dovoljenih drog, kot sta tobak in alkohol, med dijaki dolenjskih srednjih šol, rojenih leta 1987, bolj razširjena, raba nekaterih nedovoljenih drog, kot so amfetamini, ekstazi ter kombinacija alkohola s tabletami, pa manj razširjena od slovenskega povprečja (9).

Z namenom, da bi prispevali k večjemu poznavanju razsežnosti uporabe drog med dolenjskimi mladostniki, smo si za cilje raziskave, ki smo jo opravili leta 2007, zastavili: oceniti stanje na področju uživanja dovoljenih drog (alkohol in tobak) in nekaterih nedovoljenih drog med dolenjskimi dijaki, ugotoviti, ali glede tega obstajajo razlike med dolenjskimi dijaki in dijakinjami, ter ugotoviti trend v uživanju drog pri dolenjskih dijakih v zadnjih štirih letih.

2 Metode

V šolskem letu 2006/2007 je bilo v prvi letnik srednjih šol (gimnazije, srednje tehniške in strokovne šole, srednje in nižje poklicne šole) na Dolenjskem vpisanih 1779 dijakov, vsi so bili vključeni v raziskavo. Od teh je bilo 333 dijakov izbranih v nacionalni vzorec; anketiral jih je Klinični inštitut za medicino dela, prometa in športa, ki je po koncu raziskave podatke posredoval regiji, da smo jih lahko vključili v analizo. Sodelavci Zavoda za zdravstveno varstvo Novo mesto pa smo sami anketirali 1446 dijakov (tabela 1 prikazuje njihovo razdelitev po posameznih srednjih šolah na Dolenjskem). Zaradi primerljivosti rezultatov z mednarodno oziroma nacionalno raziskavo ter z regijskimi raziskavami so bili obdelani le podatki dijakov, rojenih leta 1991.

Anonimno anketiranje je potekalo od 29. marca do 2. aprila 2007 (30 dni po koncu vseh počitnic in praznikov), izvedli pa smo ga zaposleni na Zavodu za zdravstveno varstvo Novo mesto. Za anketiranje smo uporabili slovensko inačico vprašalnika ESPAD, ki ga je na osnovi angleške (razvila jo je mednarodna skupina v koordinaciji dr. B. Hibella in B. Andersona, CAN Stockholm) pripravila mag. Eva Stergar (vodja vseh dosedanjih raziskav ESPAD v Sloveniji). Vprašalnik je obsegal 56 vprašanj in so ga dijaki v povprečju izpolnjevali 40 minut. Zanesljivost zbranih podatkov smo ocenili s konsistenco odgovorov na različna vprašanja o isti temi. Zbrani podatki so pokazali zadostno stopnjo zanesljivosti, razen za

Tabela 1. Šole in dijaki, vključeni v raziskavo, Dolenjska, 2007.

Table 1. Schools and students included in the survey, the Dolenjska region, 2007.

Tip šole /Type of school	Število sodelujočih razredov /Number of participating classes	Število sodelujočih dijakov /Number of participating students (N=1446)			% sodelujočih v raziskavi (N) /Response rate in % (N)		
		Fantje /Boys	Dekleta / Girls	Skupaj	Fantje /Boys	Dekleta /Girls	Skupaj
Nižja poklicna /2.5-year vocational school	2	18	8	26	55 (10)	100 (8)	68 (18)
srednja poklicna /3-year vocational school	17	311	44	355	87 (271)	67 (29)	84.5 (300)
Srednja tehniška in strokovna /4-year technical school	23	301	269	570	95 (286)	93 (250)	94 (536)
Gimnazija / grammar school	17	183	312	495	81 (148)	89 (278)	86 (426)
SKUPAJ/TOTAL	55	813	643	1446	88 (715)	88 (565)	88 (1280)

opitost (15 %) in vdihavanje hlapov (8 %), pri katerih je delež nekonsistentnih odgovorov presegal 5 %. Delež nekonsistentnih odgovorov se je med dekletih in fantih značilno razlikoval. Dekleta so bolj konsistentno odgovarjala na vprašanja o pogostosti pijanosti in uporabi marihuane, fantje pa so bolj konsistentno odgovarjali na vprašanja o uporabi pomirjeval ali sedativov brez zdravnikovega recepta ter o uživanju kombinacije alkohola s tabletami.

Veljavnost zbranih podatkov smo ocenili na osnovi manjkajočih odgovorov. Ta je bil pri vseh vprašanih nižji od 5 %. Še najvišji je bil pri vprašanih o uživanju vina (0,7 %), alkohola (0,5 %) ter pogostosti opitosti (0,5 %).

Odkritosrčnost dijakov smo preverjali neposredno (dijake smo vprašali, ali bi priznali, da uživajo marihuano). Le 4 % dijakov prav gotovo ne bi priznali uživanja marihuane.

Statistično analizo smo naredili s programom SPSS za operacijski sistem Windows (verzija 15.0). Uporabili smo podprogram Cross-tabs, s pomočjo katerega smo izračunali tabele dvo- in večrazsežne frekvenčne porazdelitve ter statistike, ki omogočajo sklepanje o povezanosti spremenljivk. Za sklepanje o povezanosti

smo uporabili hi-kvadrat test, o tesnosti zveze smo sklepali na podlagi kontingenčnega koeficienta (C), za raven značilnosti pa smo vzeli stopnjo značilnosti oziroma $p < 0,05$ (10).

3 Rezultati

3.1 Uživanje drog v življenju

4,5 % dolenjskih dijakov ni še nikoli v življenju poskusilo nobene droge. Po alkoholni pijači je že poseglo 95 % dijakov (40 % 40-krat ali pogosteje, kar jih uvršča v kategorijo pogostih pivcev), po cigareti pa 61 % (22 % 40-krat in pogosteje, kar kaže, da je kajenje pri njih že razširjena navada) (tabela 2). Že vsaj enkrat se je opilo 54 % dijakov (4 % 40-krat ali pogosteje). Po kateri koli nedovoljeni drogi je že poseglo 19,5 % dijakov, po marihuani 17 %, po hlapih 12 %, po ekstaziju 3 % in po pomirjevalih, ki jih ni predpisal zdravnik, 3 % dijakov. Nekateri dijaki so droge tudi kombinirali: skupaj je alkohol in pomirjevala zaužilo 5 % dijakov (pogosteje dekleta – 7% – kot fantje – 4%; $\chi^2 = 18,542$; $p = 0,029$; $C = 0,115$).

Med dekleti in fanti ne obstaja statistično značilna razlika v deležu dijakov, ki so posegli po posamezni drogi. Statistično značilno razliko smo našli le pri alkoholu, saj je več deklet (95 %) kot fantov (94 %) v življenju že poskusilo alkohol ($\chi^2 = 64,903$; $p < 0,0001$; $C = 0,213$) ter v kategoriji »opiti«; že opitih je bilo več fantov (63 %) kot deklet (55 %) ($\chi^2 = 42,548$; $p < 0,0001$; $C = 0,173$).

3.2 Uživanje drog v zadnjem letu

Alkoholne pijače je v zadnjem letu vsaj enkrat pilo 89 % dijakov, vsaj enkrat pa je bilo opitih 45 %

dijakov (tabela 3). Marihuano je v zadnjem letu kadilo 13,5 % dijakov, po ekstaziju sta posegla 2 %, hlape pa je v tem času vdihavalo 7 % dijakov. Za zadnje leto med dekleti in fanti ni bilo statistično značilne razlike v deležu tistih, ki so posegli po posamezni drogi. Statistično značilno razliko smo našli le pri alkoholu, saj je več deklet (89,3 %) kot fantov (89,2 %) v zadnjem letu poskusilo alkohol ($\chi^2 = 76,708$; $p < 0,0001$; $C = 0,231$), ter v kategoriji »opiti«; opitih je bilo več fantov (49 %) kot deklet (41 %; $\chi^2 = 37,640$; $p < 0,0001$; $C = 0,165$).

Tabela 2. Pogostost rabe droge v vsem življenju (v %), Dolenjska, 2007.

Table 2. Frequency of drug use in whole life (%), the region Dolenjska, 2007.

Droga / Drug	Pogostost rabe droge / Number of occasions in whole life						
	0	1–2	3–5	6–9	10–19	20–39	40+
Tobak / Cigarettes	38,9	18,5	5,7	4,6	5,3	5,0	22,1
Alkohol / Alcohol							
Katera koli alkoholna pijača / Any alcoholic beverage	5,4	8,1	8,4	12,5	12,8	12,5	40,3
Bil/a pijan/a / Drunkenness	45,8	22,0	14,2	5,5	5,3	3,2	4,0
Druge droge / Other drugs							
Marihuana / Marijuana	82,6	7,1	2,3	2,3	1,7	1,4	2,6
Ekstazi / Ecstasy	97,1	1,5	0,3	0,4	0,3	0,2	0,2
Vdihavanje hlapov / Inhalants	87,9	6,5	2,4	0,9	0,7	0,5	1,1

Tabela 3. Pogostost rabe drog v zadnjih 12 mesecih (v %), Dolenjska, 2007.

Table 3. Frequency of drug use in the past 12 month (%), the region Dolenjska, 2007.

Droga / Drug	Pogostost rabe droge / Number of occasions in the past 12 month						
	0	1–2	3–5	6–9	10–19	20–39	40+
Alkohol/Alcohol							
Katerakoli alkoholna pijača / Any alcoholic beverage	10,9	14,5	13,8	12,6	16,1	10,6	21,4
Bil/a pijan/a / Drunkenness	54,8	25,2	9,3	4,6	2,9	1,5	1,7
Druge droge/Other drugs							
Marihuana / Marijuana	86,5	5,2	2,6	1,9	1,4	1,0	1,4
Ekstazi / Ecstasy	97,7	0,9	0,5	0,2	0,4	0,2	0,1
Vdihavanje hlapov / Inhalants	92,3	3,8	1,3	1,2	0,7	0,2	0,5

3.3 Uživanje drog v zadnjem mesecu

V zadnjem mesecu pred anketo je po alkoholnih pijačah vsaj enkrat poseglo 74 % dijakov (tabela 4). Dijaki so najpogosteje posegali predvsem po vinu (56 %), pivo jih je pilo 49 %, t. i. alkopop pijače (to so sladke pijače s 4–6 % alkohola) 47 % ter žgane pijače 31 %. V tem obdobju sta bila vsaj desetkrat opita 2 % dijakov, 6 % pa jih je priznalo tako pogosto pitje »rund«. Po marihuani je poseglo 8 %, po ekstaziju 1 %, hlape pa so vdihavali 4 % dijakov. Cigarete je redno (več kot eno na teden) kadilo 22 % dijakov, med njimi jih je 80 % pokadilo najmanj eno cigareto na dan.

Fantje so statistično značilno pogosteje posegali po alkoholnih pijačah kot dekleta ($\chi^2 = 69,620$; $p < 0,0001$, $C = 0,221$). Tako opijanje ($\chi^2 = 33,683$; $p < 0,0001$, $C = 0,156$) kot pitje »rund« ($\chi^2 = 46,448$; $p < 0,0001$, $C = 0,181$) pa je bilo statistično značilno bolj razširjeno med fanti kot dekleti.

Na desetstopenjski lestvici opitosti (od 1 – »le malo dobre volje« – do 10 – »tako zelo, da nisem mogel stati«) je svojo zadnjo opitost več kot tretjina (37 %) tistih, ki so že bili opiti, označila s 5 ali več, med njimi je bilo statistično značilno več fantov (41 %) kot deklet

(32 %; $\chi^2 = 22,225$; $p = 0,023$, $C = 0,127$).

Glede možnih učinkov alkohola je največ dijakov kot »pozitivno« videlo to, da se pod njegovim vplivom zelo zabavajo (68 %), sledili so občutek prijateljstva in družabnosti (61 %), »pozabil na težave« (59,0 %), sproščenost (55 %) in »biti srečen« (31 %). Največ »negativnih posledic« pitja alkohola pa so dijaki pripisali škodi, ki jo povzroča alkohol zdravju (61 %), sledili so »maček« (55 %), »bilo bi mi slabo« (51 %), »storil bi nekaj takega, kar bi kasneje obžaloval« (40 %), »zabredel bi v težave s policijo« (23 %) in »ne bi mogel nehati piti« (20 %).

Dijaki so že izkusili probleme zaradi pitja alkohola, in sicer: probleme s starši (16 %), nezgodo ali poškodbo (13 %), prepir ali prerekanje (10 %), prerivanje ali pretep (10 %), drugo redkeje.

3.4 Starost ob prvem stiku z drogo

Z večino dovoljenih drog (izjema so žgane pijače) se je največ dijakov prvič srečalo do 11. leta starosti, v naslednjih starostnih skupinah pa se je delež prvega stika zmanjševal (slika 1). Največ dijakov je začelo redno kaditi pri 15. letih. Prvi stik z žganimi pijačami

Tabela 4. Pogostost rabe droge v zadnjih 30 dneh (v %), Dolenjska, 2007.

Table 4. Frequency of drug use in past 30 days (%), the region Dolenjska 2007.

	Pogostost rabe droge v zadnjih 30 dneh / Number of occasions in the past 30 days						
	0	1–2	3–5	6–9	10–19	20–39	40+
Alkohol/Alcohol							
Katera koli alkoholna pijača / Any alcoholic beverage	26,3	23,9	18,8	12,2	8,6	5,3	4,9
Pivo / Beer	42,4	26,4	14,9	7,4	4,8	2,0	2,1
Alkopop pijače /	44,9	27,5	14,1	6,3	3,8	2,2	1,2
Vino / Wine	38,1	25,2	15,0	8,1	6,0	3,7	3,9
Druge droge/Other drugs							
Marihuana / Marijuana	91,6	3,9	1,6	1,1	0,7	0,7	0,4
Ekstazi / Ecstasy	98,7	0,5	0,2	0,2	0,1	0,1	0,2
Vdihavanje hlapov / Inhalants	96,2	1,7	0,8	0,5	0,3	0,2	0,3

	Število pokajenih cigaret na dan v zadnjih 30-ih dneh / Number of cigarettes per day in the past 30 days						
	0	<1/ teden/ per week	<1/dan/per day	1–5 /dan/ per day	6–10 /dan/ per day	11–20 /dan/ per day	21+/dan/ per day
Cigarette / Cigarettes	67,9	10,4	4,5	10,3	4,8	3,8	2,8

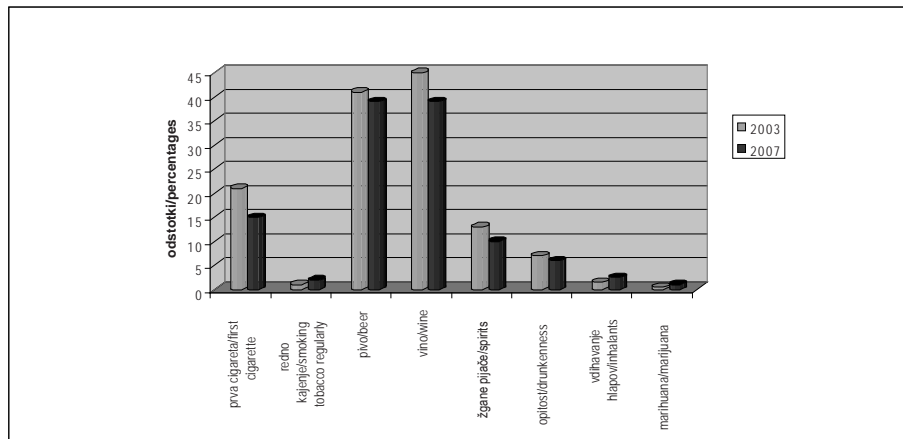
se je v največ primerih zgodil pri 14., prva opitost pa pri 15. letih. Z amfetamini in vdihavanjem hlapov so se dijaki v glavnem srečali do 11. leta starosti, z drugimi drogami pa nekoliko kasneje, z marihuano v glavnem pri 15.

Fantje so po pivu ($\chi^2 = 27,465$; $p < 0,001$, $C = 0,140$), »alkopop« pijačah ($\chi^2 = 35,469$; $p < 0,0001$, $C = 0,160$), vinu ($\chi^2 = 30,562$; $p = 0,001$, $C = 0,149$), žganih pijačah ($\chi^2 = 43,738$; $p < 0,0001$, $C = 0,177$) ter marihuani

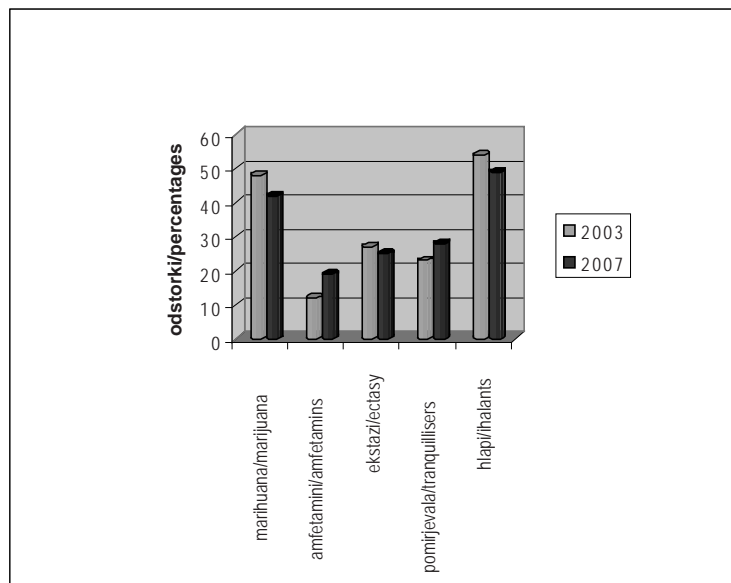
($\chi^2 = 23,848$; $p = 0,002$, $C = 0,130$) prvič posegli mlajši kot dekleta. Mlajši so bili tudi, ko so bili prvič opiti ($\chi^2 = 38,174$; $p < 0,0001$; $C = 0,165$).

3.5 Dostopnost drog

Dijaki so v raziskavi iz leta 2007 ocenjevali droge kot precej oziroma zelo lahko dostopne v naslednjih deležih (Slika 2):



Slika 1: Prvi stik z drogo pred dopolnjenim 12. letom starosti, Dolenjska, 2003 in 2007.
Figure 1: First drug use before the age of twelve, the region of Dolenjska 2003 and 2007.



Slika 2: Zaznana dostopnost drog (odgovori »precej lahko« in »zelo lahko«), Dolenjska, 2003 in 2007.
Figure 2: Perceived availability of drugs (answers »fairly easy« and »very easy«), the region of Dolenjska 2003 and 2007.

3.6 Uživanje drog med prijatelji in sorojenci

Raziskava je pokazala, da je raba drog razširjena tudi med prijatelji in starejšimi sorojenci. 36 % dijakov je navajalo, da imajo prijatelje, med katerimi večina kadi cigarete, in 30 %, da imajo starejše sorojence (brate ali sestre), ki kadijo cigarete. 56 % dijakov je poročalo, da imajo prijatelje, med katerimi večina pije alkoholne pijače, 17 % dijakov pa, da imajo prijatelje, med katerimi se večina opija. 52 % dijakov je poročalo, da imajo starejše sorojence, ki pijejo alkoholne pijače, 9,5 % pa jih je že videlo opite. Za druge droge je 12 % dijakov navajalo, da imajo vsaj nekaj prijateljev, ki kadijo marihuano, 2,5 %, da imajo prijatelje, ki uživajo ekstazi, in 3 %, da imajo prijatelje, ki vdihavajo hlapce. 5 % dijakov pa je poročalo, da imajo starejše sorojence, ki kadijo marihuano.

4 Razprava

Z raziskavo o alkoholu in drugih drogah med srednješolsko mladino smo se na Dolenjskem leta 2007 že drugič priključili Evropski raziskavi o alkoholu in ostalih drogah med šolsko mladino. To nam omogoča, da Dolenjsko glede rabe drog umestimo v slovenski in tudi v evropski prostor, hkrati pa spremljamo štiriletni trend v rabi posameznih drog pri dijakih dolenjskih srednjih šol. Zbrani podatki so pokazali zadostno stopnjo zanesljivosti, razen pri opitosti in vdihavanju hlapov, pri katerih je delež nekonsistentnih odgovorov presegal 5 %. To je treba upoštevati pri interpretaciji rezultatov, vezanih na opitost in vdihavanje hlapov.

Mnogi avtorji opozarjajo na pojav drugačne obolevnosti in problematike pri šolskih otrocih in mladini v zadnjih desetletjih. Poleg klasične patologije se z vse večjo intenzivnostjo pojavlja tudi tako imenovana nova obolevnost, ki se kaže v različnih oblikah tveganega vedenja. Eno od takih vedenj opredeljuje tudi uporaba drog. Mladostniki so zaradi izjemne intenzitete in raznolikosti dejavnikov, ki so jim izpostavljeni med odraščanjem, še posebej ranljiva skupina (11).

V Sloveniji je bilo narejenih že več raziskav o razširjenosti drog med mladostniki, raziskava ESPAD je samo ena od njih (12–17). Rezultati ESPAD Dolenjska 2007 so pokazali, da sta med dolenjskimi mladostniki najbolj razširjeni dovoljeni drogi alkohol in tobak, med nedovoljenimi drogami pa marihuana. Tako sliko kažejo tudi rezultati v preostalih zdravstvenih regijah, ki so sodelovale v raziskavi. Primerjava razširjenosti rabe posameznih drog med Dolenjsko in drugimi slovenskimi zdravstvenimi regijami je Dolenjsko po kajenju cigaret v zadnjem mesecu uvrstila na prvo

mesto, po uživanju alkohola vsaj enkrat življenju pa na tretje mesto za zdravstvenima regijama Maribor in Ravne na Koroškem. Po uporabi marihuane in hlapov vsaj enkrat življenju je Dolenjska na dnu lestvice (18–24).

Primerjava rezultatov Dolenjske, slovenskega povprečja in povprečja vseh držav, ki so sodelovale v raziskavi ESPAD 2007, je takšna (8):

- po uživanju alkohola vsaj enkrat v življenju, v zadnjem letu in v zadnjem mesecu spada Dolenjska med najbolj obremenjena območja in prekaša tako slovensko povprečje kot tudi povprečje držav ESPAD 2007 ter se tako približuje državam z visoko prevalenco uživanja alkohola v zadnjem mesecu, kot sta Avstrija in Danska;
- tudi po kajenju cigaret vsaj enkrat v življenju spada Dolenjska med najbolj obremenjena območja, med katerimi zavzemajo vodilno mesto Avstrija, Bolgarija in Češka;
- po uporabi marihuane vsaj enkrat v življenju pa se je Dolenjska uvrstila med najmanj obremenjena območja.

Raziskava ESPAD Dolenjska 2007 je pokazala tudi razlike glede uživanja nekaterih drog po spolu. Te nekateri avtorji utemeljujejo predvsem z biološkimi dejavniki, kot so genetski, hormonski in fizični. Drugi poudarjajo tudi pomen okolja, v katerem starši naučijo oziroma na neki način prenesejo na otroka pravila in pričakovanja družbe. Socialno-psihološka teorija pravi, da nastanejo razlike med spoloma kot stranski produkt socialnih interakcij, kot npr. različna dominacija moških in žensk v posameznih socialnih vlogah (25).

V zadnjih štirih letih se je razširjenost nekaterih drog med dolenjskimi dijaki povečala, drugih pa zmanjšala. Z naštetimi drogami so se dijaki v življenju srečali pogosteje kot pred štirimi leti: z alkoholom za 2 %, s kokainom za 3 %, s krekom in s heroinom pa za 1 %. Zmanjšal se je delež dijakov, ki so v življenju že poskusili tobak (za 6 %), marihuano (za 9 %), vdihavali hlapce (za 2 %) ter poskusili kombinacijo alkohola s tabletami (za 1,5 %). Tudi podatki, ki se nanašajo na uživanje drog v zadnjih 12 mesecih, to je v letu, ko so mladostniki končevali osnovno in začeli obiskovati srednjo šolo, so pokazali porast uživanja alkohola za 4 %, medtem ko se je uporaba marihuane zmanjšala za 7 %.

Podatki glede uživanja drog zadnjih 30 dni pred anketo pa so naslednji: uporaba alkohola se je povečala za 10 %, pitje t. i. »rund« za 7 % in vdihavanje hlapov za 0,4 %, medtem ko se delež rednega kajenja znižal za 1 % ter uporaba marihuane za 3 %. V štirih letih se je spremenil tudi odnos mladostnikov do alkohola, saj je v zadnji raziskavi alkoholu pripisoval pozitivne

učinke višji odstotek dijakov. Dijaki so podobno kot pred štirimi leti poudarjali, da se pod vplivom alkohola lahko predvsem dobro zabavajo.

Na podlagi naših rezultatov še ne moremo govoriti o pomembnih premikih glede uživanja drog pri dolenskih mladostnikih. Kot pozitiven premik pa ocenjujemo zniževanje odstotka vsakodnevnih kadilcev med dijaki in tudi med osnovnošolci (26–28). Za mladostnika je kajenje še posebej škodljivo zaradi hitre zasvojenosti z nikotinom, ki lahko nastane že po prvih dneh ali tednih občasnega kajenja. Dokazano je, da je 80–90 % odraslih kadilcev postalo rednih kadilcev pred koncem najstniškega obdobja (29). Raziskave o razširjenosti kajenja v Sloveniji kažejo upad deleža kadilcev med odraslimi, ki se je umiril po letu 2001. Nazadnje je delež kadilcev padel predvsem v letih pred sprejetjem Zakona o omejevanju uporabe tobačnih izdelkov (leta 1996) in po njem. Zakon je določil ukrepe za omejevanje uporabe tobačnih izdelkov in ukrepe za preprečevanje njihovih škodljivih vplivov za zdravje (30–32). Po prenovi zakona leta 2007 se je delež kadilcev med odraslimi prebivalci Slovenije v primerjavi z letom 2006 zmanjšal za 17 % (33, 34).

Pogostost uživanja alkohola ter pogostost opijanja pa kažeta na stanje v družbi, družini in stanje individualnih vrednot (35). Znano je, da spada Slovenija po potrošnji alkohola v sam svetovni vrh. Registrirana poraba je v letu 2007 znašala približno 9,5 litrov čistega alkohola na prebivalca, neregistrirana pa vsaj še dodatnih pet litrov čistega alkohola (36). V dolenski regiji je pridelava alkoholnih pijač zelo razširjena, zato so ljudem, tako odraslim kot mladim, lahko dostopne. Že raziskava Z zdravjem povezan vedenjski slog iz leta 2001, ki je vključevala odrasle prebivalce Slovenije, stare 25–64 let, je pokazala, da je na Dolenjskem najvišji delež oseb, ki vsak dan uživajo alkoholne pijače (37).

Mladostniki med nedovoljenimi drogami najprej posežejo po marihuani, predvsem zaradi razmeroma lahke dostopnosti kot tudi razmeroma lahkotnega družbenega pojmovanja (ne)škodljivosti njenega uživanja (38, 39). Tudi podatki Poročila s področja prepovedanih drog v Sloveniji iz leta 2009 kažejo, da je marihuana ena najbolj priljubljenih nedovoljenih drog, takoj za heroinom; uživalo jo je 2,6 % oseb, starih od 15 do 64 let, torej 4,8 % moških in 1,3 % žensk (40). V državah Evropske unije (EU) je bilo po oceni v letu 2007 74 milijonov (22,1 %) uživalcev marihuane (starih od 15 do 64 let), od tega 19 milijonov (30,5 %) mladih v starosti od 15 do 24 let. Marihuana je bila kot primarna droga navedena pri približno 20 % vseh primerov zdravljenja, kar jo je uvrstilo na drugo mesto za heroinom (41).

5 Zaključek

Zloraba drog in zasvojenost spadata v širše področje duševnega zdravja oziroma (ne)zdravja. (42). S pomočjo raziskav o razširjenosti rabe drog in dejavnikov, ki nanjo vplivajo, poskušamo vzpostaviti boljše razumevanje nekaterih vedenjskih navad mladostnikov. To so tudi izhodišča za pridobitev kakovostnih usmeritev za pripravo programov krepitev zdravja in vzgoje za zdravje v šolah in drugih okoljih, s katerimi lahko vplivamo na izboljšanje zdravja otrok in mladostnikov (43). Za uspešno izvajanje ukrepov za zmanjševanje problematike na tem področju je potrebna učinkovita koordinacija na nacionalni, regijski in lokalni ravni. K zaježitvi naraščajoče rabe drog med dolenskimi mladostniki lahko pomembno prispeva dobra informiranost vseh, ki so mladim blizu ali se z njimi poklicno ukvarjajo: staršev, pedagoških in svetovalnih delavcev, vzgojiteljev, zdravstvenih delavcev, nosilcev lokalnega odločanja, predstavnikov socialnih služb, policije, nevladnih organizacij, verskih in lokalnih skupnosti, lokalnih medijev in še mnogo drugih. Dobra informiranost omogoča prepoznavanje problematike uživanja drog ter ustrezno in zgodnje ukrepanje.

Literatura

1. Reasoner WR. Razvijanje pozitivnega samovrednotenja mladostnikov. Ljubljana: Inštitut za razvijanje osebne kakovosti, 1999.
2. Čebašek Travnik Z. Družina in bolezni odvisnosti. In: Čebašek-Travnik Z, Rus-Makovec M, editors. Slovensko društvo za družinsko terapijo: Psihiatrična klinika, 1996: 31-38.
3. Konec N, Podkrajšek D. Izbrani dejavniki tveganja za zdravje otrok in mladostnikov. In: Štern B, editor. Zgodnje odkrivanje in celostna obravnava otrok in mladostnikov, ki jih ogrožajo kronične nenalezljive bolezni, v osnovni zdravstveni dejavnosti. Zbornik projekta. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije in CINDI Slovenija, 2007: 13–19.
4. İlhan IO, Yildirim F, Demirbas H, Dogan YB. Prevalence and sociodemographic correlations of substance use in a university-student sample in Turkey. *Int J Public Health* 2009; 54: 40–4.
5. Vigna-Taglianti F, Vadrucchi S, Faggiano F, Burkhart G, Siliquini R, Galanti MR. Is universal prevention against youths' substance misuse really universal? Gender specific effects in the EU-Dap school-based prevention trial. *J Epidemiol Community Health* 2009; 63: 772–8.
6. Wu LT, Ringwalt CL, Weiss RD, Blazer DG. Hallucinogen-related disorders in a national sample of adolescents: the influence of ecstasy/MDMA use. *Drug Alcohol Depend* 2009; 104: 156–66.
7. Vivancos R, Abubakar I, Hunter PR. Sexual behaviour, drugs and alcohol use of international students at a British university: a cross-sectional survey. *Int J STD AIDS* 2009; 20: 619–22.
8. Hibell B, Guttormsson U, Ahlstrom S, Balakireva O, Bjarnason T, Kokkevi A, Kraus L. The 2007 ESPAD Report – Substance use among students in 35 European countries. The Swedish Council for Information on Alcohol and Other Drugs. Stockholm, 2009. Pridobljeno 5. 2. 2010 s spletne strani: <http://www.espad.org/espad-reports>.

9. Radešček D. ESPAD Dolenjska 2003: Regijsko poročilo. Novo mesto: Zavod za zdravstveno varstvo Novo mesto, 2004.
10. Altman DG. Practical statistics for medical research. Boca Raton: Chapman&Hall/ CRC, 1999.
11. Premik M. Socialno medicinski vidiki šolske medicine. Zdrav Var 1998; 37 Suppl: 25–38.
12. Tomori M. Nekatere značilnosti populacije toksikomanov v Sloveniji: raba in zloraba drog pri slovenskih mladostnikih. Doktorska disertacija. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, 1979.
13. Nolimal D, Rode N, Lahajnar J, Dekleva B. Razširjenost drog med srednješolci v Ljubljani v letu 1992. Zdrav Var 1995; 34: 567–574.
14. Tomori M, Stergar E, Pinter B, Rus Makovec M, Stikovič S. Dejavniki tveganja pri slovenskih srednješolcih. Ljubljana: Psihiatrična klinika, 1998.
15. Dekleva B. Droge med srednješolsko mladino v Ljubljani. Ljubljana: Mestna občina, Mestna uprava, Oddelek za predšolsko vzgojo, izobraževanje in šport, Urad za preprečevanje zasvojenosti: Inštitut za kriminologijo pri Pravni fakulteti, 1998.
16. Sande M. Uporaba drog v družbi tveganj: vpliv varovalnih dejavnikov in dejavnikov tveganja. Ljubljana: Pedagoška fakulteta, 2004.
17. Podkrajšek D, Lekić K, Konec Juričič N, Šafran P. E-adolescent and health. Eur J Public Health 2007; 17 Suppl 2: 146.
18. Stanojevič Jerkovič O. Raziskava o razširjenosti alkohola in preostalih drog med srednješolsko mladino v regiji Maribor. Maribor: Zavod za zdravstveno varstvo Maribor, 2008.
19. Konec Juričič N. ESPAD 2007. Raziskava o alkoholu in preostalih drogah med šolsko mladino v regiji Celje. Celje: Zavod za zdravstveno varstvo Celje, 2008.
20. Sučić Vukovič M, Majcan Kopilovič I, Stergar E. ESPAD Evropska raziskava o alkoholu in preostalih drogah med šolsko mladino, zdravstvena regija Koper 2007. Koper: Zavod za zdravstveno varstvo Koper in Klinični inštitut za medicino dela, prometa in športa, Univerzitetni klinični center, 2008.
21. **Raziskava o alkoholu in preostalih drogah med šolsko mladino v regiji Ravne na Koroškem. Ravne na Koroškem: Zavod za zdravstveno varstvo Ravne, neobjavljeni rezultati.**
22. **Raziskava o alkoholu in preostalih drogah med šolsko mladino v regiji Nova Gorica. Nova Gorica: Zavod za zdravstveno varstvo Nova Gorica, neobjavljeni rezultati.**
23. **Raziskava o alkoholu in preostalih drogah med šolsko mladino v regiji Kranj. Kranj: Zavod za zdravstveno varstvo Kranj, neobjavljeni rezultati.**
24. **Raziskava o alkoholu in preostalih drogah med šolsko mladino, Mestna občina Ljubljana. Ljubljana: Zavod za zdravstveno varstvo Ljubljana, neobjavljeni rezultati.**
25. Avsec A. Stereotipi o moških in ženskih osebnostnih lastnosti. Psihološka obzorja 2002; 2: 23–25.
26. Jeriček H, Scagnetti N, Pucelj V. Z zdravjem povezano vedenje v šolskem obdobju: HBSC Slovenija 2006: poročilo o raziskavi. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, 2007.
27. Jeriček H, Scagnetti N, Pucelj V. HBSC Slovenija 2002. Z zdravjem povezano vedenje v šolskem okolju. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, 2002.
28. Jeriček H, Pucelj V. Z zdravjem povezano vedenje v šolskem obdobju – primerjava med letoma 2002 in 2006. Zdrav Var 2008; 47: 126–136.
29. DiFranza JR, Savageau JA, Rigotti NA, Fletcher K, Ockene JK, McNeill AD, Coleman M, Wood C. Development of symptoms of tobacco dependence in youths: 30 month follow up data from DANDY study. Tobacco Control 2002; 11: 228–35.
30. Toš N, Malnar B. Družbeni vidiki zdravja: Sociološka raziskovanja odnosa do zdravja in zdravstva. Ljubljana, Fakulteta za družbene vede Univerze v Ljubljani; Inštitut za družbene vede, 2002.
31. Toš N (urednik). Vrednote v prehodu III. Slovensko javno mnenje 1999-2004. Ljubljana: CJM – Center za raziskovanje javnega mnenja, 2004. Pridobljeno 5. 2. 2010 s spletne strani: <http://www.cjm.si/SJM>.
32. Zakon omejevanju uporabe tobачnih izdelkov, uradno prečiščeno besedilo (ZOUTI-UPB3). Uradni list Republike Slovenije. 1996;57:4770-3. Pridobljeno 5. 2. 2010 s spletne strani <http://www.uradni-list.si/1/objava.jsp?urlid=199657&stevilka=3318>.
33. Zakon omejevanju uporabe tobачnih izdelkov, uradno prečiščeno besedilo (ZOUTI-UPB3). Uradni list Republike Slovenije. 2007; 93: 12483-88. Pridobljeno 5. 2. 2010 s spletne strani <http://www.uradni-list.si/1/objava.jsp?urlid=200793&stevilka=4603>.
34. Koprivnikar H. Izpostavljenost tobачnemu dimu in kadilске navade polnoletne populacije RS v letih 2006 in 2007. V: Koprivnikar H in sod. Svetovni dan brez tobaka. Zbornik prispevkov. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja RS, 2008: 5–6.
35. Bajt M. Tvegana vedenja: Uporaba tobaka, alkohola, marihuane. V: Jeriček H. in sod. Z zdravjem povezano vedenje v šolskem obdobju. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, 2006: 121–150.
36. Kovše K. Poraba alkohola in kazalci škodljive rabe alkohola v Sloveniji v letu 2007. Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, 2009. Pridobljeno 5. 2. 2010 s spletne strani http://www.ivz.si/javne_datoteke/datoteke/775-PorabacalkoholacincakazalcicskodljivecrabecalkoholacvcvSlovenijicvctetuc2007.pdf
37. Radešček D. Z zdravjem povezan vedenjski slog. Pridobljeno 5. 2. 2010 s spletne strani http://www.zzv-nm.si/media/Vedenjski_slog.pdf
38. Lovrečič M, Lovrečič B. Kanabis med dejavnikom tveganja za zdravje in lajšanjem zdravstvenih težav? Zdrav Var 2006; 45: 158–164.
39. Pance M. Marihuana: dejstva, ki jih bi morali poznati starši. Ljubljana: Urad za droge, 2005.
40. Poročilo s področja prepovedanih drog v Republiki Sloveniji. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, 2009. Pridobljeno 5. 2. 2010 s spletne strani: http://www.ivz.si/javne_datoteke/datoteke/1423Porocilo_s_podrocja_prepovedanih_drog.pdf.
41. Stanje na področju problematike drog v Evropi. Letno poročilo 2009. Evropski center za spremljanje drog in zasvojenosti z drogami. Pridobljeno 5. 2. 2010 s spletne strani: http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_93236_SL_EMCDDA_AR2009_SL.pdf.
42. Hočevar A. O drogah drugače. Priročnik za starše in druge odrasle osebe, ki so v stiku z mladimi. Univerza v Ljubljani, Pedagoška fakulteta, 2006.
43. Tomori M. Duševno zdravje v šoli. Zdrav Var 2001; 40: 21–23.

INTERAKCIJE MED ZDRAVILI PRI BOLNIKIH NA KIRURŠKEM ODDELKU SPLOŠNE BOLNIŠNICE MURSKA SOBOTA DRUG INTERACTIONS IN PATIENTS AT THE SURGERY DEPARTMENT OF THE MURSKA SOBOTA GENERAL HOSPITAL

Alenka Premuš Marušič¹, Aleš Mrhar²

Prispelo: 15. 12. 2009 - Sprejeto: 19. 4. 2010

Izvirni znanstveni članek
UDK615.015.2:614.21(497.411)

Izvleček

Izhodišče: Interakcije med zdravili lahko predstavljajo težave. V literaturi zasledimo, da se klinično pomembne interakcije med zdravili pojavijo pri 7 % bolnikov, če jemljejo od 6 do 10 zdravil. Če se število sočasno predpisanih zdravil povečuje, se povečata tudi število in verjetnost klinično pomembnih interakcij med zdravili, ki lahko vplivajo tako na neučinkovitost zdravljenja kot na neželene ali toksične učinke zdravil. Interakcije med zdravili razvrščamo glede na klinično pomembnost v pet skupin: tip A, tip B, tip C, tip D in tip X.

Namen: Osnovni namen raziskave je bil analizirati delež interakcij tipa C, D in X pri bolnikih, ki med zdravljenjem v bolnišnici prejema osem ali več zdravil hkrati, in ugotoviti, pri katerih bolnikih in kombinacijah zdravil so se izrazile klinično pomembne interakcije.

Metode: V raziskavo smo vključili 53 bolnikov, ki so bili hospitalizirani na Kirurškem oddelku Splošne bolnišnice Murska Sobota v letih 2006–2009 in so prejeli osem ali več zdravil hkrati. Za vsakega bolnika smo izvedli farmakoterapijski pregled in s pomočjo programa Lexi-Comp Online™ pregledali terapijo z zdravili glede na interakcije med njimi. Analizirali smo delež predpisanih zdravil glede na ATC-klasifikacijo, delež interakcij tipa C, D in X ter ugotavljali, katere interakcije in kako so se pri bolnikih klinično izrazile.

Rezultati: Pri pregledu terapij smo med zdravili ugotovili 426 interakcij tipa C, 44 interakcij tipa D in eno interakcijo tipa X. Bolnikom je bilo predpisano 157 različnih učinkovin iz 11 različnih skupin po ATC-klasifikaciji. Iz anamneze ob sprejemu bolnika in pregleda farmakoterapije smo sklepali, da so se klinično pomembne interakcije izrazile pri 12 bolnikih (22,6 % vseh bolnikov).

Zaključek: Farmakoterapijski pregled je primerna metoda tako za identifikacijo posameznih interakcij med zdravili kot tudi za svetovanje pri prilagajanju oziroma zamenjavi farmakoterapije. Pri bolnikih, ki prejema osem ali več zdravil hkrati, bi se moral farmakoterapijski pregled, ki ga opravi klinični farmacevt, za zagotavljanje varne in učinkovite uporabe zdravil nujno uveljaviti na vseh bolnišničnih oddelkih.

Ključne besede: polipragmazija, interakcije med zdravili, farmakoterapijski pregled, klinični pomen

Original scientific article
UDC615.015.2:614.21(497.411)

Abstract

Background: Drug-drug interactions represent an important segment of drug related problems. It is well-known that clinically significant drug-drug interactions occur in 7% of patients taking simultaneously six to ten medicines. The higher the number of co-prescribed drugs the greater the rate of clinically significant drug-drug interactions and the higher is the probability of ineffective treatment and toxic effects of drugs. Drug-drug interactions are classified into five groups according to their clinical importance as type A, type B, type C, type D and type X interactions.

¹Splošna bolnišnica Murska Sobota, Ulica dr. Vrbnjaka 6, 9000 Murska Sobota

²Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana

Kontaktne naslov: e-pošta: alenka.premus@sb-ms.si

Objective: The primary purpose of the study was to analyse drug interactions of type C, D and X in patients receiving simultaneously eight or more drugs, and to identify patients and combinations of drugs with expressed clinically significant interactions.

Methods: The study included 53 patients hospitalized at the Surgical Department of the Murska Sobota General Hospital during the period 2006 - 2009, who were taking eight or more drugs concurrently. A pharmacotherapeutic review was performed for each patient, and the drug therapy was checked for possible drug-drug interactions using Lexi-Comp Online TM. The ATC classification was used to identify type C, type D and type X interactions.

Results: The review of therapies identified 426 drug-drug interactions of type C, 44 interactions of type D and one interaction of type X. The patients were prescribed 157 different drugs from 11 different ATC groups. On the basis of history and pharmacotherapeutic review clinically significant drug-drug interactions were identified in 12 patients (22.6%).

Conclusions: A pharmacotherapeutic review is a convenient method for identifying individual drug interactions and a useful tool for adapting or changing pharmacotherapy. In patients receiving eight or more drugs concurrently, a pharmacotherapeutic review performed by a clinical pharmacist is the ultimate method that should be introduced in all hospital departments to ensure safe and effective use of medicines.

Key words: polypragmasia, drug-drug interactions, pharmacotherapeutic review, clinical significance

1 Uvod

Interakcija med zdravili pomeni, da sočasno uživanje dveh ali več zdravil privede do kombinacije njihovih učinkov v telesu bolnika. Največkrat je posledica interakcij spremenjen učinek zdravil (eno zdravilo spremeni učinek drugemu zdravilu).

Zdravila imajo lahko na organizem podobne učinke (sinergizem, aditivnost učinkov, potenciranje učinka) ali nasprotno učinke (antagonizem) (1).

Poznamo različne vrste interakcij med zdravili:

1. Fizikalne in kemične interakcije med zdravili
2. Farmakodinamične interakcije med zdravili
3. Farmakokinetične interakcije med zdravili.

1.1 Fizikalne in kemične interakcije med zdravili

Do farmacevtske in kemične inkompatibilnosti pride, če se npr. v eni brizgi za injiciranje zmeša več zdravil, ki so kemično inkompatibilna (npr. tvorijo se lahko oborine ali soli, ki so lahko nevarne ali neučinkovite). Tem interakcijam se lahko izognemo, ker so najbolj predvidljive od vseh. Najpogostejši razlog za fizikalno inkompatibilnost učinkovin je spremenjena topnost. Iz zmesi večjega števila ioniziranih spojin vedno izpada spojina z najmanjšim topnostnim produktom. Značilna nezdržljivost zaradi delovanja skupnega iona je zmanjšanje topnosti natrijeve soli cefazolina, če liofilizirano učinkovino (1000 mg) v liosteklenički rekonstituiramo z 2,5 ml 0,9 %-raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Iz raztopine pri sobni temperaturi kmalu kristalizira natrijev cefazolinat. Kristali se ne pojavijo, če za raztapljanje uporabimo sterilno vodo za injiciranje (2).

Inkompatibilnosti učinkovin pri intravenski aplikaciji, zlasti pri dodajanju učinkovin v infuzijske raztopine, so dandanes pomembno področje farmakoterapije, za kar je potrebno farmacevtsko-kemijsko znanje.

1.2 Farmakodinamične interakcije med zdravili

Sprememba v farmakodinamiki nastane, če se dve učinkovini vežeta na isto tarčo v bolnikovem telesu. Vsak učinek zdravila v organizmu je posledica kaskadnih reakcij v telesu. Tarče za delovanje zdravila so receptorji, encimi, ionski kanali ali prenašalci. Farmakološki receptorji so makromolekule, ki so po kemijski strukturi beljakovine, lahko pa tudi nukleinske kisline. Za učinek zdravila na mestu delovanja mora imeti zdravilo dve lastnosti: do receptorja mora imeti afiniteto in se nanj vezati, mora pa sprožiti tudi kaskado sprememb, ki se na koncu kažejo kot merljiv klinični učinek. Učinkovina, ki povzroči učinek na receptorjih, se imenuje agonist, učinkovina, ki receptor blokira, pa je antagonist. Če zdravila v celoti ali delno delujejo na enake receptorje, se lahko med seboj izpodrivajo in tako zmanjšajo učinek drugega zdravila ter povečujejo neželene učinke.

Farmakodinamična interakcija med zdravili se zgodi pri zdravilih, ki imajo enak ali antagonistični farmakološki učinek ali neželene učinke, ki nastanejo zaradi kompeticije za ista receptorska mesta ali zaradi delovanja na isti fiziološki sistem. Če poznamo farmakodinamiko delovanja zdravila, lahko te interakcije v veliki meri predvidimo že vnaprej. Pri ljudeh, ki prejemajo take kombinacije zdravil, se lahko interakcije izražajo različno, pri nekaterih hitro in v velikem obsegu, pri drugih spet ne (3).

1.3 Farmakokinetične interakcije med zdravili

Spremembe v farmakokinetiki zdravila so posledice sočasnega dajanja drugega zdravila, in sicer se ob sočasnem jemanju drugega zdravila lahko spremeni hitrost absorpcije, porazdelitve, metabolizma ali eliminacije zdravila. Interakcije iz te skupine so najpogostejše. Poleg tega so tovrstne interakcije najmanj predvidljive, veliko se jih pojavi samo pri določenem številu bolnikov, ki prejemajo določeno kombinacijo zdravil.

V prebavilih si lahko sočasno uporabljeni zdravili medsebojno spremenita hitrost in/ali obseg prehoda skozi sluznico. Sprememba hitrosti absorpcije je klinično pomembna pri zdravilih za enkratno uporabo, kot so npr. nekateri analgetiki in antihistaminiki. Hitrost absorpcije navadno vpliva le na maksimalno krvno koncentracijo učinkovine po enkratnem odmerku, medtem ko na koncentracijo učinkovine v krvi v stacionarnem stanju ne vpliva. Seveda pa je za učinkovine, ki se dajejo daljši čas, toliko bolj pomembna sprememba obsega absorpcije učinkovin. Če je posledica medsebojnega delovanja zdravil ob sočasni uporabi zmanjšan obseg absorpcije ene ali več sočasno uporabljenih zdravil, bo srednja krvna koncentracija učinkovine v stacionarnem stanju zmanjšana, lahko pod minimalno terapevtsko koncentracijo, in zdravilo ne bo učinkovito. Primer je sočasna uporaba tetraciklina z natrijevim hidrojenkarbonatom (4).

Učinkovine se v telesu porazdelijo po krvi in tkivih, odvisno od fizikalno-kemičnih lastnosti učinkovine, prekrvavitve tkiv in sposobnosti vezanja učinkovine na plazemske in tkivne beljakovine. Porazdelitev podajamo v farmakokinetiki z navideznim volumnom porazdelitve, ki temelji na koncentraciji učinkovine v krvi in odmerku učinkovine, vnešene v krvni obtok. Medsebojno delovanje sočasno apliciranih zdravil lahko vpliva na vse tri omenjene vzroke spremembe navideznega volumna porazdelitve zdravil, vendar je najpogostejša sprememba navideznega volumna porazdelitve neke učinkovine medsebojno reverzibilno izpodrivanje učinkovin iz vezavnih mest v krvi oziroma tkivih. V krvi se učinkovine, zlasti kisline, vežejo na plazemski albumin. Ob enkratni sočasni uporabi učinkovine z večjo afiniteto vezanja na plazemski albumin lahko ta na albuminu zamenja vezano učinkovino. Prosta učinkovina preide v tkiva, kar povzroči manjšo celokupno koncentracijo v krvi in posledično večji volumen porazdelitve.

Redkejšje so klinično dokazane spremembe vezanja učinkovin na tkivne beljakovine ob sočasni uporabi več zdravil. Primer tovrstnega medsebojnega delovanja zdravil je izpodrivanje digoksina z vezivnih mest v

tkivih in zvečanje njegove koncentracije v krvi ob samo enkratni uporabi kinidinovega sulfata (4).

Metabolizem učinkovin v organizmu je ena najpomembnejših poti odstranjevanja učinkovin iz krvi in organov. Poteka predvsem s pomočjo encimskih sistemov. Mnoge učinkovine namreč povečujejo ali zmanjšujejo njihov katalitični učinek, s tem pa tudi hitrost in obseg metabolizma v telesu navzočih učinkovin.

Številne učinkovine povečajo količino in učinkovitost encimov endoplazemskega retikuluma jetrnih celic, s tem pa hitrost in obseg metabolizma učinkovin. V tem primeru govorimo o indukciji encimov v jetrih. Najpogostejša biotransformacija učinkovin je hidroksilacija pod vplivom jetrnih mikrosomalnih hidroksilaz. Pri tem ima pomembno vlogo predvsem encimski sistem citokrom P-450, ki mu mnoge učinkovine povečujejo katalitični učinek ali pospešujejo njegovo sintezo. Primer takih učinkovin so barbiturati, fenitoin, karbamazepin, etanol in rifampicin. Nasprotje indukciji jetrnih encimov je njihova inhibicija. Zmanjšanje hitrosti in obsega metabolizma učinkovin je klinično najpomembnejša posledica medsebojnega delovanja zdravil. Koncentracija nespremenjene učinkovine v krvi in na mestu delovanja se v takšnih primerih lahko hitro zviša do toksičnih vrednosti, kar povzroči zastrupitve in smrt. Največkrat so vzrok za to zdravila, ki zavirajo katalitični učinek jetrnega mikrosomskega encimskega sistema z neposrednim tekmovanjem za vezavno mesto na določenem encimu, s spremembo prostorske zgradbe encima, z oviranjem prodiranja učinkovin skozi mikrosomske membrane ali pa s spreminjanjem razmerja posameznih encimov v sistemu citokrom P-450. Inhibicija metabolizma učinkovin zmanjša jetrni očistek učinkovin in posledično podaljša njihovo biološko razpolovno dobo.

Pogoste so tudi spremembe izločanja učinkovine s sečem. Učinkovine se v ledvicah izločajo z glomerulno filtracijo, aktivno tubulno sekrecijo in tubulno reabsorpcijo. Glomerulna filtracija učinkovin je proces, ki je odvisen samo od molekulske mase učinkovin. Aktivna tubulna sekrecija je aktiven transportni proces, medtem ko je tubulna reabsorpcija lahko aktiven ali pasiven proces, ki je odvisen od pH urina. Tako lahko z naalkaljenjem urina povečamo izločanje kislih učinkovin, ki se izločajo s tubulno reabsorpcijo.

Pri medsebojnem delovanju zdravil je pomembno zmanjšanje hitrosti izločanja učinkovin z glomerulno filtracijo. Med njimi je zlasti znan vpliv nekaterih nesteroidnih protivnetnih učinkovin, ki zavirajo prostaglandinsko sintezo v ledvicah, s tem pa spremenijo ledvično hemodinamiko in delovanje

tubulov. Tako je klinično pomemben vpliv indometacina na ledvični očistek litija pri psihiatričnih bolnikih. Zmanjšana hitrost izločanja litija v urinu je verjetno posledica zvečane koncentracije natrija v krvi (4).

1.4 Pogostost interakcij med zdravili

Pri bolnikih, ki jim preveč in neracionalno predpisujejo zdravila (polipragmazija), je verjetnost za interakcije med zdravili večja (5).

Dokazano je bilo, da:

- se pri 10–20 % hospitaliziranih bolnikov pojavijo neželeni učinki zdravil,
- je 3–6 % bolnikov hospitaliziranih zaradi neželenih učinkov zdravil,
- je 30–80 % neželenih učinkov zdravil predvidljivih,
- se pri 65 % bolnikov z izraženimi neželenimi učinki zdravil hospitalizacija podaljša (v povprečju za šest dni),
- se klinično pomembne interakcije med zdravili pojavijo pri 7 % bolnikov, če jemljejo od 6 do 10 zdravil. Če bolniki jemljejo od 16 do 20 zdravil, se klinično pomembne interakcije pojavijo pri 40 % bolnikov (6).

Pomembno je ločiti tudi med pogostostjo potencialnih interakcij med zdravili in pogostostjo interakcij med zdravili, ki so klinično pomembne. Pri bolnikih, ki jemljejo pet zdravil hkrati, se potencialne interakcije med zdravili pojavijo pri 50 % bolnikov. Pri bolnikih, ki jemljejo osem zdravil hkrati, se potencialne interakcije med zdravili pojavijo že pri 100 % bolnikov. Klinično pomembne interakcije se pojavijo pri 20 % teh bolnikov (7).

Dejstvo je, da pri nekaterih bolnikih določena kombinacija zdravil povzroči hude neželene učinke, spet drugi bolniki pa z enako kombinacijo zdravil nimajo težav. Veliko interakcij med zdravili je odvisnih od odmerka. To pomeni, da se v primeru znižanja odmerka zdravila, ki vpliva na učinek drugega zdravila, tudi jakost interakcije zmanjša (5).

Interakcije označujemo glede na klinično pomembnost:

- o A – ni znane interakcije;
- o B – ni potrebno ukrepanje;
- o C – potrebna je kontrola terapije;
- o D – priporoča se zamenjava oziroma sprememba terapije;
- o X – izogibanje kombinaciji, izjemno nevarna interakcija.

Na splošno interakcije tipa B nimajo kliničnega pomena, medtem ko je pri interakcijah tipa C, D in X potrebna obravnava (8).

2 Metode

V raziskavo smo vključili 53 bolnikov, ki so prejeli osem ali več zdravil hkrati in so bili hospitalizirani na Kirurškem oddelku Splošne bolnišnice Murska Sobota (travmatologija, abdominalna kirurgija, urologija in žilna kirurgija) med letoma 2006 in 2009. Pregledali smo farmakoterapijo bolnikov, napisali farmakoterapijski pregled in postopali v skladu z navodili Lexi-Comp Online™ in s smernicami za zdravljenje ter ustrezno spremenili terapijo. Bolniki so prejeli svojo kronično terapijo (zdravila, ki so jih prejeli že doma) in dodatno akutno terapijo (zdravila, ki so se jim dodatno predpisala v bolnišnici ob sprejemu na kirurški oddelek). Izvedba farmakoterapijskega pregleda je potekala po točno določenem postopku. Pri pisanju farmakoterapijskega nasveta (ki je del farmakoterapijskega pregleda) farmacevt uporablja znanja farmakodinamike, farmakokinetike, interakcij, neželenih učinkov, farmakoekonomike in na podlagi teh znanj priporoča zdravljenje z zdravili, ki je za bolnika najustreznejše (varno in učinkovito). Farmakoterapijski pregled opredeljuje standardni operacijski postopek (SOP) in obsega naslednja poglavja: opis in anamneza, diagnoza, pregled laboratorijskih podatkov, pregled dosedanje terapije z zdravili, interakcije, farmakoterapijski nasvet, predlog sprememb terapije, spremenjena terapija. Interakcije med zdravili smo analizirali s programom Lexi-Comp Online™.

Iz anamneze ob sprejemu bolnika smo ugotovili, pri katerih bolnikih so se potencialne interakcije med zdravili tudi klinično izrazile.

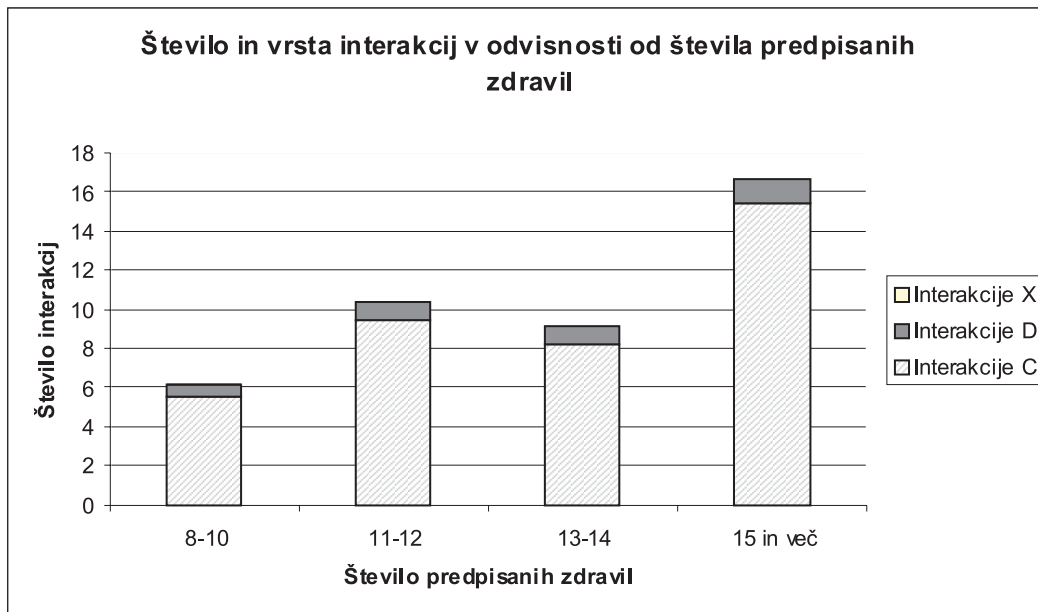
Statistično obdelavo podatkov smo opravili z uporabo programskih paketov SPSS in Excel.

3 Rezultati

Mediana starosti obravnavanih bolnikov je bila 76 let, od tega je bilo 16 bolnikov moškega spola (30 %) in 37 ženskega (70 %). V povprečju so bolniki prejeli 11,28 zdravil. Povprečno je bilo pri bolniku ugotovljenih 8,04 potencialnih interakcij tipa C in 0,83 potencialnih interakcij tipa D (Slika 1).

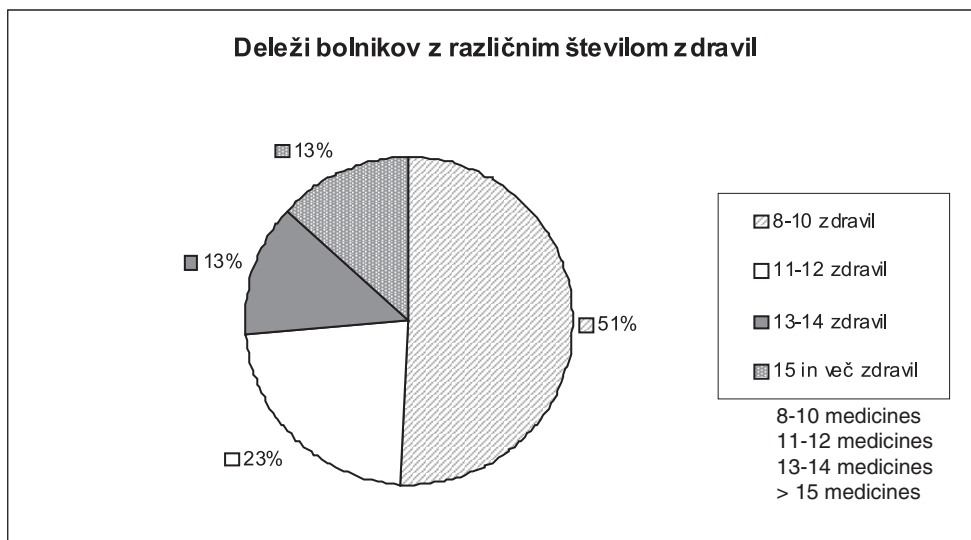
Od 8 do 10 zdravil je prejelo 27 bolnikov, 11 do 12 zdravil je prejelo 12 bolnikov, 13 do 14 zdravil je prejelo 7 bolnikov, 15 oziroma več zdravil hkrati pa je prav tako prejelo 7 bolnikov (Slika 2).

Pri pregledu terapij smo med zdravili pri bolnikih ugotovili 426 interakcij tipa C, 44 interakcij tipa D in eno interakcijo tipa X (Slika 3).

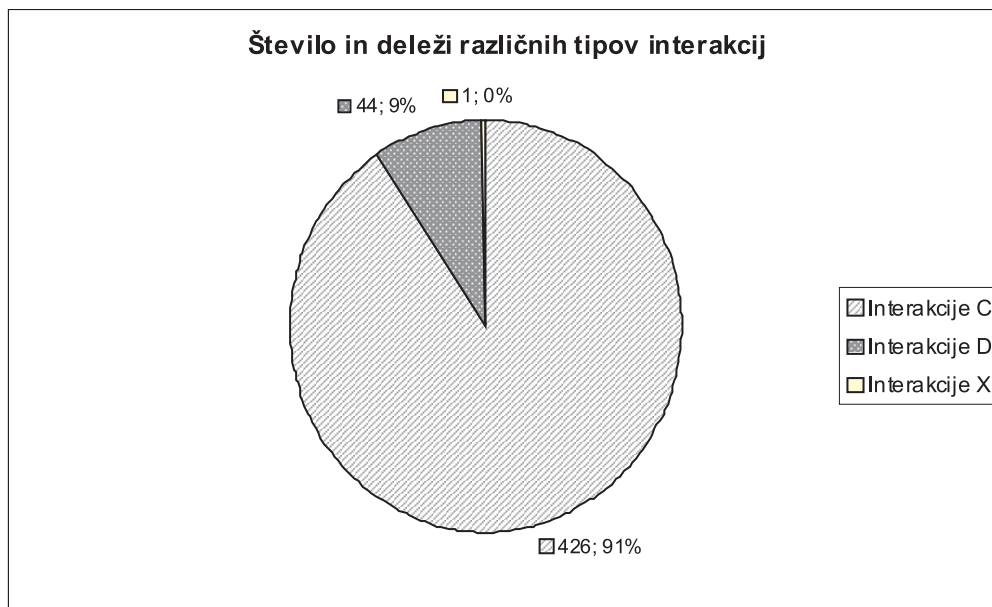


8-10 11-12 13-14 >15
 Rate and type of drug-drug interactions with respect to the number of drugs prescribed
 No. of interactions No. of drugs prescribed

Slika 1. Število in vrsta interakcij med zdravili v odvisnosti od števila predpisanih zdravil.
 Figure 1. Rate and type of drug-drug interactions with respect to the number of drugs prescribed.



Slika 2. Deleži bolnikov z različnim številom zdravil.
 Figure 2. Proportion of patients by the number of drugs received.



Slika 3. Število in deleži različnih tipov interakcij med zdravili.
Figure 3. The rate and proportion of different types of drug-drug interactions.

Bolnikom je bilo predpisanih 157 različnih učinkovin. Nekatere se pojavljajo samo v kombinacijah (npr. karbidopa + levodopa), tako so prikazane tudi v preglednicah.

Učinkovinam v tabelah 1 in 2 je dodana tudi njihova ATC-klasifikacija.

Tabela 1. Predpisane zdravilne učinkovine in število interakcij, v katere vstopajo.
Table 1. The prescribed drugs and the rate of related interactions.

Zap. št. No.	Zdravilna učinkovina Drug	ATC-klasifikacija ATC classification	Predpisana (št. bolnikov) Prescribed (no. patients)	Interakcije C Type C interactions	Interakcije D Type D interactions	Interakcije X Type X interactions
1	ASK/dipiridamol	B01AC30	2	7	1	
2	akarboza/acarbose	A10BF01	1			
3	alopurinol	M04AA01	8	10	8	
4	alprazolam	N05BA12	1	2		
5	amiodaron	C01BD01	4	7	1	
6	amitriptilin	N06AA09	4	10	1	
7	AMK	J01CR02	9	1		
8	amlodipin	C08CA01	5	6		
9	Aripiprazol/aripiprazole	N05AX12	1	6		
10	ASK	B01AC06	5	7		
11	atenolol	C07AB03	1	6		
12	atorvastatin	C10AA05	7	13	1	

13	baklofen/ <i>baclofen</i>	M03BX01	2	3		
14	betahistin	N07CA01	2			
15	biperiden	N04AA02	2	4		
16	bisoprolol	C07AB07	10	32	1	
17	bromazepam	N05BA08	6	10		
18	bromheksin/ <i>bromhexin</i>	R05CB02	1			
19	butilskopolamin/ <i>butylscopolamine</i>	A03BB01	1	2		
20	ceftazidim	J01DD02	1			
21	cefuroksim/ <i>cefuroxim</i>	J01DC02	6	1		
22	ciprofloksacin/ <i>ciprofloxacin</i>	J01MA02	3	7		
23	ciproteron	G03HA01	1			
24	citalopram	N06AB04	2	2	3	
25	dekstriferon/ <i>dextriferon</i>	B03AB05	1			
26	deksametazon gtt./ <i>dexamethasone drops</i>	S01CA01	1	5		
27	diazepam	N05BA01	6	12	1	
28	dihidroergotamin	N02CA01	1	1		
29	diklofenak/ <i>diclofenac</i>	M01AB05	16	41	4	
30	diosmin	C05CA53	1			
31	doksazosin/ <i>doxazosin</i>	CO2CA04	2	2	1	1
32	donepezil	N06DA02	2			
33	enalapril	C09BA02	16	32	3	
34	enalapril/HDK	C09BA02	7	9		
35	enoksaparin/ <i>enoxaparin</i>	B01AB05	37	23		
36	entakapon	N04BA03	1	4		
37	epoetin	B03XA01	3			
38	ergoloidijev mesilat/ <i>ergolidium mesylate</i>	C04AE01	1	1	1	
39	escitalopram	N06AB10	1	5	3	
40	esomeprazol	A02BC05	2	2		
41	fenoksimetilpenicilin/ <i>fenoximethylpenicillin</i>	J01CE02	1			
42	fenoterol/ipratropij / <i>ipratropium</i>	R03AK03	3		1	
43	fentanil/ <i>fentanyl</i>	N02AB03	2	6		
44	fitomenandion	B02BA01	3			
45	flufenazin	N05AB02	2	8		
46	flukonazol/ <i>fluconazole</i>	J02AC01	2	8	4	
47	flurazepam	N05CD01	3	9	1	
48	fluvastatin	C10AA04	2	2		
49	folna kislina/ <i>folic acid</i>	B03BB01	2			
50	fozinopril	C09AA09	1	1	1	
51	furosemid	C03CA01	26	65		
52	gentamicin	J01GB03	2	1		
53	glibenklamid/ <i>glibenclamide</i>	A10BB01	1			
54	gliceriltrinitrat/ <i>glyceriltrinitrate</i>	C01DA02	3	4		
55	gliklazid/ <i>gliclazid</i>	A10BB09	4			
56	glikvidon	A10BB08	2			

57	glimepirid	A10BB12	6	9		
58	granisetron	A04AA02	1			
59	haloperidol	N05AD01	6	20	6	
60	holekalciferol/ <i>cholecalciferol</i>	A11CC05	1			
61	humani inzulin/ <i>human insuline</i>	A10AD01	12	7		
62	ipenem/cilastatin	J01DH51	1			
63	idapamid/ <i>indapamide</i>	C03BA11	3	9		
64	ipratropij/ <i>ipratropium</i>	R03AK03	1	1		
65	irbesartan	C09CA04	1			
66	ISMN	C01DA14	10	24		
67	kalcijev karbonat/ <i>calcium carbonate</i>	A12AA04	3	3	1	
68	kalcitriol/ <i>calcitrol</i>	A11CC04	2	1		
69	kalijeve soli/ <i>potassium salts</i>	A12BA30	8	6	1	
70	karbamazepin/ <i>carbamazepin</i>	N03AF01	6	26	2	
71	karvedilol/ <i>carvedilol</i>	C07AG02	8	27	3	
72	klemastin / <i>clemastin</i>	R06AA04	1	1		
73	klindamicin/ <i>clindamycin</i>	J01FF01	3			
74	klometiazol/ <i>chlomethiazole</i>	N05CM02	3			
75	klopamid/pindolol/ <i>clopamid/pindolol</i>	C07CA03	1	1		
76	klorokin/ <i>chlorokin</i>	P01BA01	1	2		
77	klozapin/ <i>clozapin</i>	N05AH02	3	11	5	
78	kvetiapin/ <i>quetiapin</i>	N05AH04	1	2		
79	laktitol/ <i>lactitol</i>	A06AD12	2			
80	laktuloza/ <i>lactilose</i>	A06AD11	1			
81	levodopa/karbidopa/ <i>levodopa/carbidopa</i>	N04BA02	5		2	
82	levomepromazin	N05AA02	1	3	1	
83	levotiroksin	H03AA01	4			
84	loperamid	A07DA03	1	1		
85	loratadin	R06AX13	2	4		
86	lorazepam	N05BA06	2	4		
87	losartan	C09CA01	3	11		
88	losartan/HDK	C09DA01	1	5		
89	maprotilin	N06AA21	1			
90	meloksikam/ <i>meloxicam</i>	M01AC06	3	8	2	
91	metamizol/ <i>metamizole</i>	N02BBO2	30			
92	metformin	A10BA02	6			
93	metformin/glibenklamid/ <i>glibencalmide</i>	A10BD02	2	1		
94	metildigoksin/ <i>methyl digoxin</i>	C01AA08	9	7		
95	metilprednizolon/ <i>methylprednisolone</i>	H02AB04	2	3		
96	metoprolol	C07AB02	4	7		
97	metronidazol/ <i>metronidazole</i>	J01XD01	4	2	1	
98	midazolam	N05CD08	1	3		
99	moklobemid/ <i>moclobemid</i>	N06AG02	1	2		

100	mmorfin/ <i>morphine</i>	N02AA01	1	3		
101	neostigmin/ <i>neostigmine</i>	N07AA01	1	1		
102	nifedipin	C08CA05	7	12		
103	nimesulid	M01AX17	1			
104	oksazepam/ <i>oxazepam</i>	N05BA04	1	4	1	
105	oksikodon/ <i>oxycodone</i>	N02AA05	1	2		
106	omeprazol	A02BC01	16	23	2	
107	pantoprazol/ <i>pantoprazole</i>	A02BC02	4	2		
108	paracetamol	N02BE01	3			
109	paracetamol	N02AX52	7			
110	paroksetin/ <i>paroxetin</i>	N06AB05	1	3	1	
111	pentoksifilin/ <i>pentoxifylline</i>	C04AD03	1			
112	perindopril	C09AA04	3	7		
113	perindopril/indapamid/ <i>indapamide</i>	C09BA04	1	2		
114	piritramid	N02AA	2			
115	pregabalin	N03AX16	2	3		
116	propafenon/ <i>propaphenon</i>	C01BC03	4	4	2	
117	propranolol	C07AA05	1	7		
118	ramipril	C09AA05	5	9	1	
119	ranitidin/ <i>ranitidine</i>	A02BA02	3	3		
120	repaglinid/ <i>repaglinide</i>	A10BX02	1	2		
121	risperidon	N05AX08	5	13	2	
122	rivastigmin/ <i>rivastigmine</i>	N06DA03	1			
123	rosuvastatin	C10AA07	3	1		
124	slbutamol	R03AC02	7	2	1	
125	senini glikozidi/ <i>senna glycosides</i>	A06AB06	1			
126	srtralin/ <i>sertraline</i>	N06AB06	5	13	6	
127	simvastatin	C10AA01	4	3		
128	SMXT	J01EE01	2	3	1	
129	sironolakton/ <i>spirolactone</i>	C03DA01	5	15	1	
130	sukrafat/ <i>sucrafate</i>	A02BX02	1			
131	tamsulozin/ <i>tamsulozine</i>	G04CA02	3	1	1	1
132	telmisartan	C09CA07	2	4		
133	teofilin/ <i>teophylline</i>	R03DA04	1	2	1	
134	tiamazol	H03BB02	2			
135	tianeptin/ <i>tianeptine</i>	N06AX14	2			
136	tolterodin/ <i>tolterodine</i>	G04BD07	1	1		
137	torasemid/ <i>torasemide</i>	C03CA04	4	16		
138	tramadol	N02AX02	8	28	3	
139	trandolapril	C09AA10	1	3		
140	trandolapril/verapamil	C09BB10	1	2		
141	trospij/ <i>trospium</i>	G04BD09	2			
142	valsartan	C09CA03	2	6		
143	valsartan/HDK	C09DA03	2	5		
144	varfarin	B01AA03	3	3	4	
145	verapamil	C08DA01	2	10		
146	zolpidem	N05CF02	13	27	1	

Zap. št.=zaporedna številka zdravilne učinkovine; predpisana (št. bolnikov) = število bolnikov, ki jim je bila določena učinkovina predpisana, interakcije C (D, X) = število vstopov določene učinkovine v interakcijo tipa C, D ali X z drugo učinkovino;

ASK = acetilsalicilna kislina, HDK = hidroklortiazid, SMXT = sulfometoksazol + trimetoprin, ISMN = izosorbidmononitrat, AMK = amoksisicilin + klavulanska kislina

Učinkovin, ki niso vstopile v interakcijo z drugimi učinkovinami oziroma v bazi Lexi-Comp Online™ niso evidentirane, je bilo 39. Vse druge so vstopale v interakcijo tipa C ali D z vsaj eno učinkovino. Interakcija tipa X se je pojavila samo enkrat, in sicer med učinkovinama tamsulozin - doksazosin. V interakcije tipa D je vstopalo 42 učinkovin.

Bolnikom, ki smo jim pregledali terapijo z zdravili, so bila največkrat predpisana zdravila (31,2 % vseh predpisanih zdravil) iz skupine C po ATC-klasifikaciji, to so pripravki za zdravljenje bolezni srca in ožilja. Druga najpogosteje predpisana skupina zdravil (26,7 % vseh predpisanih zdravil) so bila zdravila iz skupine N po ATC-klasifikaciji, gre za pripravke, ki delujejo na živčevje. Sledijo zdravila iz skupine A po ATC-klasifikaciji (14,7 % vseh predpisanih zdravil), to so pripravki za zdravljenje bolezni prebavil in presnove, ter zdravila iz skupine B po ATC-klasifikaciji (10,0 % vseh predpisanih zdravil), pripravki za zdravljenje bolezni krvi in krvotvornih organov.

Največkrat predpisana učinkovina je bil enoksaparin iz skupine nizkomolekularnih heparinov, ki ga je prejelo 37 bolnikov (69,8 % vseh bolnikov). Sledile so učinkovine metamizol iz skupine nesteroidnih antirevmatikov (30 bolnikov oziroma 56,6 % vseh bolnikov), furosemid iz skupine diuretikov (26 bolnikov oziroma 49,1 % vseh bolnikov), enalapril iz skupine antihipertenzivov in omeprazol iz skupine zaviralcev protonске črpalke pa je prejelo 16 bolnikov oziroma 30,2 % vseh bolnikov. To so tudi učinkovine, ki so z drugimi učinkovinami vstopale tako v interakcije tipa C kot tipa D.

Iz anamneze ob sprejemu bolnika in pregleda farmakoterapije smo skleпали, da so se klinično pomembne interakcije izrazile pri 12 bolnikih (22,6 % vseh bolnikov). V nadaljevanju so navedene kombinacije zdravil, ki so privedle do klinično pomembne interakcije; mehanizem interakcije (če je znan) je povzet iz Lexi-Comp Online™, iz popisa bolnikov pa je povzeto, kako se je interakcija med zdravili izrazila klinično:

1. *Sertralin - amitriptilin - lorazepam*: Selektivni zaviralci privzema serotonina znižajo metabolizem tricikličnih antidepresivov, lahko se pojavijo toksični učinki amitriptilina. Pri tej kombinaciji je nevarnost pojava serotoninskega sindroma (agitacija, povečano znojenje, vročina, hiperrefleksija, diareja, slaba koordinacija, mioklonus, tresenje, tremor). Pri bolnici so bili vidni znaki serotoninskega sindroma

Tabela 2. Pogostost in delež predpisanih zdravilnih učinkovin po ATC-klasifikaciji.

Table 2. The rate and the proportion of prescribed drugs according to the ATC classification.

ATC-klasifikacija ATC classification	Predpisana (n-krat) Prescribed (x-times)	Delež (%) Percentage (%)
A	82	14,7
B	56	10,0
C	174	31,2
G	7	1,3
H	8	1,4
J	34	6,1
M	30	5,4
N	149	26,7
P	1	0,2
R	16	2,9
S	1	0,2
Skupaj Total	558	100,0

- bila je nemirna, prisoten je bil tremor, bila je slabo koordinirana.
2. *Sertralin - izosorbidmononitrat - losartan*: sertralin je Cyp3A4 inhibitor, izosorbidmononitrat je Cyp3A4 substrat. Sertralin lahko zniža metabolizem izosorbidmononitrata, kar lahko vodi v nihanje krvnega pritiska in vrtoglavico. Bolnica je čutila vrtoglavico, padla je in si poškodovala desni kolk.
 3. *Flurazepam - flufenazin - haloperidol*: vse učinkovine so depresorji centralnega živčnega sistema, kombinacija lahko povzroči zmedenost, vrtoglavico, slabotnost ipd. Pri bolnici so bili ti neželeni učinki izraženi. Padla je in si zlomila levo stegenico.
 4. *Klozapin - citalopram - omeprazol*: citalopram lahko zniža metabolizem klozapina, serumska koncentracija klozapina lahko naraste za 30–75 % od predvidene. Omeprazol je močan inhibitor Cyp2C19, citalopram pa je substrat na Cyp2C19. Lahko se zviša serumska koncentracija citaloprama. Pri bolnici so bili izraženi neželeni učinki previsokih odmerkov klozapina in citaloprama, prišlo je do zastoja urina (neželeni učinek klozapina), bolnica je bila zaspana, omotična, zmedena.
 5. *Varfarin - amiodaron - meloksikam*: amiodaron zviša antikoagulantni učinek varfarina za 30–50 %. Nesteroidni antirevmatiki v kombinaciji z varfarinom lahko povzročijo krvavitve (delujejo antiagregacijsko). Bolnica je bila sprejeta na kirurški oddelk zaradi spontane krvavitve, ki se je pojavila v predelu leve stegenice.
 6. *Tramadol - zolpidem*: obe učinkovini sta depresorja centralnega živčnega sistema, kombinacija lahko povzroči zmedenost, vrtoglavico, slabotnost ipd. Bolnik je bil upočasnen, zmeden.
 7. *Klozapin - tramadol - diazepam - risperidon*: diazepam lahko zviša neželene učinke klozapina. Klozapin lahko zniža metabolizem risperidona. Tramadol, diazepam in risperidon so depresorji centralnega živčnega sistema, kombinacija lahko povzroči zmedenost, vrtoglavico, slabotnost ipd. Pri bolniku so bili ti neželeni učinki izraženi, padel je in si poškodoval desni kolk.
 8. *Kvetiapin - bromazepam*: obe učinkovini sta depresorja centralnega živčnega sistema, kombinacija lahko povzroči zmedenost, vrtoglavico, slabotnost ipd. Bolnica je bila ob sprejemu zmedena, inkontaktilna.
 9. *Tramadol - amitriptilin*: pri kombinaciji je nevarnost pojava serotoninškega sindroma (agitacija, povečano znojenje, vročina, hiperrefleksija, diareja, slaba koordinacija, mioklonus, tresenje, tremor). Pri

bolniku so bili vidni znaki serotoninškega sindroma, bil je nemiren, zmeden, prisoten je bil tremor.

10. *Diazepam - flurazepam - tramadol - omeprazol*: omeprazol lahko zviša serumsko koncentracijo benzodiazepinov. Diazepam, flurazepam in tramadol so depresorji centralnega živčnega sistema; kombinacija lahko povzroči zmedenost, vrtoglavico, slabotnost. Pri bolnici so bili ti neželeni učinki izraženi, posledica je bil padec in zlom desne stegenice.
11. *Amitriptilin - zolpidem - fentanil*: vse tri učinkovine so depresorji centralnega živčnega sistema, kombinacija lahko povzroči zmedenost, vrtoglavico, slabotnost. Pri bolniku so bili izraženi neželeni učinki, bil je slaboten, zaspan in nekoordiniran.
12. *Flurazepam - flufenazin - sertralin - tramadol*: flurazepam lahko zniža metabolizem sertralina; tramadol in sertralin sta serotoninška modulatorja, kombinacija lahko povzroči serotoninški sindrom. Pri bolnici so bili vidni znaki serotoninškega sindroma, bila je zelo nemirna, nesodelujoča, prisoten je bil močan tremor.

4 Razprava

Mediana starosti bolnikov, ki smo jim pregledali terapijo z zdravili, je bila 76 let. To je verjetno tudi razlog, da je bilo med njimi 70 % žensk, saj je življenjska doba žensk daljša od življenjske dobe moških.

Pri polipragmatičnih bolnikih, ki prejemale osem ali več zdravil hkrati, je verjetnost za nastanek potencialnih interakcij med zdravili velika. Število interakcij med zdravili v odvisnosti od števila predpisanih zdravil narašča, predvsem velja to za interakcije tipa D, ki so tudi bolj klinično pomembne. Ker je verjetnost, da se vsaj ena ali več od teh interakcij klinično izrazi, sta pri takem številu učinkovin potrebna pregled terapije z zdravili in njena prilagoditev.

Interakcije se pojavljajo pri zdravilih iz vseh skupin po ATC-klasifikaciji. Najpogostejše so pri najpogosteje predpisanih zdravilih, to so pripravki za zdravljenje bolezni srca in ožilja, pripravki z delovanjem na živčevje, sledijo pripravki za zdravljenje bolezni prebavil in presnove ter pripravki za zdravljenje bolezni krvi in krvotvornih organov.

V največ interakcij tipa C z različnimi učinkovinami so vstopali bisoprolol, diklofenak, enalapril, furosemid, karbamazepin, karvedilol, torasemid, tramadol in zolpidem.

Spodaj so našteje najpogostejše interakcije tipa C in alternativna terapija, s katero se tem interakcijam lahko izognemo.

4.1 Interakcije tipa C

Najpogostejše interakcije tipa C med učinkovinami, ki so se pojavile štirikrat ali pogosteje, so naslednje:

Alopurinol - furosemid: diuretiki Henleyeve zanke lahko povečajo neželene toksične učinke alopurinola. Zviša se serumska koncentracija alopurinola ter njegovega aktivnega metabolita oksipurinola. Bolnike spremljamo; če se pojavijo neželeni učinki, kot so vročina, srbeči izpuščaji ali eozinofilija, terapijo spremenimo.

Alternativna terapija: tiazidni diuretik oziroma diuretik Henleyeve zanke zamenjamo z diuretikom iz druge skupine.

Atorvastatin - omeprazol: inhibitorji protonske črpalke zvišajo serumsko koncentracijo inhibitorjev HMG-CoA reduktaze (statinov). Potrebno je spremljanje neželenih učinkov statinov (bolečine v mišicah, rabdomioliza).

Alternativna terapija: manjša verjetnost za nastanek interakcije je ob uporabi rosuvastatina, fluvastatina ali pravastatina. Če se interakcija klinično izrazi, je treba razmisliti o smiselnosti terapije z inhibitorjem protonske črpalke. Če je ta nujen, znižamo odmerek.

Bisoprolol - furosemid: antihipertenzivni učinek je večji, prihaja do sinergizma. Pri bolniku spremljamo predvsem krvni tlak (da ni prevelikega nihanja), pulz in elektrolitsko ravnotežje.

Alternativna terapija: večinoma ni potrebna, ker želimo sinergističen terapevtski učinek zgoraj omenjenih učinkovin. Če prihaja do velikih nihanj v krvnem tlaku ali bradikardije, prilagodimo odmerek.

Diklofenak - enoksaparin: diklofenak je nesteroidni antirevmatik in posredno deluje tudi na zmanjšanje agregacije trombocitov, s tem se poveča verjetnost za krvavitve. Bolnika spremljamo; če se pojavijo znaki krvavitve, ukinemo ali spremenimo terapijo.

Alternativna terapija: izberemo analgetik tramadolskega tipa, ki nima interakcij z nizkomolekularnimi heparini.

Diklofenak - furosemid: nesteroidni antirevmatiki zmanjšajo diuretični učinek diuretikov Henleyeve zanke. Interakcija je klinično pomembna predvsem pri spremembah terapije (ukinjanje ali uvajanje diklofenaka ali furosemida). Bolnika je treba spremljati, predvsem nihanje krvnega tlaka. Jetrni bolniki so za to interakcijo bolj občutljivi.

Alternativna terapija: izberemo analgetik tramadolskega tipa. Če to ni mogoče, se odločimo za nesteroidni antirevmatik, ki ima manjši potencial za interakcijo s furosemidom, npr. ketoprofen.

Enalapril - furosemid: diuretiki Henleyeve zanke (tudi druge skupine) zvišajo hipotenzivni učinek ACE-inhibitorjev. Diuretiki Henleyeve zanke lahko

povečajo nefrotoksičnost ACE-inhibitorjev. Bolnike spremljamo; če se pojavi huda posturalna hipotenzija ali hiponatriemija, prilagodimo odmerek. Če opazimo porast serumskega kreatinina, znižamo odmerke diuretika ali ACE-inhibitorja.

Alternativna terapija: večinoma ni potrebna, ker želimo sinergističen terapevtski učinek zgoraj omenjenih učinkovin. Če serumski kreatinin narašča, preidemo na ACE-inhibitorje, ki se le delno izločajo skozi ledvice (fozinopril ali trandolapril), ali pa se odločimo za sartane.

Furosemid - izosorbidmononitrat: antihipertenzivni učinek je večji, prihaja do sinergizma. Pri bolniku spremljamo predvsem krvni tlak (da ni prevelikega nihanja) in elektrolitsko ravnotežje.

Alternativna terapija: večinoma ni potrebna, ker želimo sinergističen terapevtski učinek zgoraj omenjenih učinkovin. Če krvni tlak zelo niha, prilagodimo odmerek oziroma se odločimo za izosorbidmononitrat s podaljšanim sproščanjem učinkovine.

Kalijeve soli - enalapril: kalijeve soli lahko povečajo hiperkalemični učinek ACE-inhibitorjev. Bolnike je treba spremljati; ob pojavu simptomov hiperkaliemije ukinemo kalijeve soli.

Alternativna terapija: ukinitev terapije s kalijevimi solmi.

Zolpidem - tramadol: depresorji centralnega živčnega sistema lahko povečajo verjetnost neželenih učinkov drugih depresorjev centralnega živčnega sistema. Če se pojavijo neželeni učinki, kot so ataksija, zmedenost, vrtoglavica ali respiratorna depresija, terapijo prilagodimo ali spremenimo.

Alternativna terapija: namesto tramadola uporabimo analgetik iz skupine nesteroidnih antirevmatikov, npr. diklofenak.

4.2 Interakcije tipa D

V največ interakcij tipa D z različnimi učinkovinami so vstopali alopurinol, haloperidol in klozapin.

Najpogostejše interakcije tipa D med učinkovinami, ki so se pojavile dvakrat ali pogosteje, so bile naslednje:

Alopurinol - enalapril: ACE-inhibitorji povečajo verjetnost hipersenzitivnih oziroma alergičnih reakcij alopurinola. Simptomi hipersenzitivnih reakcij se pojavijo večinoma v prvih 10 do 35 dneh po začetku terapije z alopurinolom v kombinaciji z ACE-inhibitorji, lahko pa tudi že po prvem odmerku alopurinola. Simptomi so vročina, mialgija, Stevens-Johnsonov sindrom. Bolnika je treba ob kombinaciji teh učinkovin prvih pet tednov skrbno nadzorovati.

Alternativna terapija: ob obveznih visokih odmerkih alopurinola bolniku namesto ACE-inhibitorja predpišemo antihipertenziv iz skupine sartanov, ki ne vstopajo v interakcije z alopurinolom.

Alopurinol - varfarin: alopurinol zviša antikoagulantni učinek antagonistov vitamina K. Ob vsakem uvajanju ali ukinjanju alopurinola je potrebno merjenje INR, večinoma je potrebna prilagoditev oziroma znižanje odmerka varfarina. Interakcija se redko pojavi, če pa se, je lahko zelo močna (obsežne krvavitve).

Alternativna terapija: če se interakcija pojavi in je terapija z alopurinolom nujna, varfarin zamenjamo z nizkomolekularnim heparinom ali peroralnim rivaroksabanom.

Diklofenak - sertralin: selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina lahko zvišajo antiagregacijski učinek nesteroidnih antirevmatikov. Povečana je verjetnost krvavitev, priporoča se sprememba terapije.

Alternativna terapija: namesto nesteroidnih antirevmatikov, kot je diklofenak, kot analgetik predpišemo paracetamol v ustreznem odmerku. Tramadol ni ustrezen, ker ravno tako vstopa v interakcijo tipa D s sertralinom.

Flukonazol - haloperidol: obe učinkovini vplivata na podaljšanje QTC-intervalov. Učinek je lahko sinergističen, kar lahko privede do življenja ogrožajočih ventrikularnih aritmij. Priporoča se zamenjava terapije.

Alternativna terapija: za čas, ko bolnik prejema flukonazol (ki ni kronična terapija), preidemo na drug antipsihotik, ki nima takega vpliva na podaljšanje QTC-intervalov, npr. risperidon.

4.3 Interakcije tipa X

Doksazosin - tamsulozin: alfa-1 blokatorji močno zvišajo antihipertenzivni učinek tamsulozina. Velika je nevarnost ortostatske hipotenzije oziroma sinkope. Pri bolnikih, ki prejemajo tamsulozin, se alfa-1 blokatorji (doksazosin, terazosin, prazosin) odsvetujejo.

Alternativna terapija: preidemo na antihipertenziv iz druge terapevtske skupine.

Pri vseh bolnikih je bil farmakoterapijski pregled dodan v medicinsko dokumentacijo bolnika. Farmakoterapijski nasvet je bil upoštevan pri vseh bolnikih, terapija z zdravili je bila ustrezno spremenjena.

5 Zaključek

Farmakoterapijski pregled je ustrezna metoda za identifikacijo posameznih interakcij med zdravilnimi učinkovinami in hkrati za svetovanje pri prilagajanju oziroma zamenjavi farmakoterapije. Pri bolnikih, ki prejemajo osem ali več zdravil hkrati, je farmakoterapijski pregled s strani kliničnega farmacevta nujen in bi se za varno in učinkovito predpisovanje zdravil moral uveljaviti na vseh bolnišničnih oddelkih.

Pri bolnikih, ki prejemajo osem ali več zdravil hkrati, se v skladu z navodili programa Lexi-Comp Online™ in z upoštevanjem smernic za zdravljenje ter Povzetkov glavnih značilnosti zdravil terapija pri bolnikih lahko ustrezno spremeni, da se izognemo interakcijam tipa D in večini interakcij tipa C med zdravili.

Literatura

1. Erjavec F, Budihna M. Medsebojno delovanje zdravil. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1981.
2. Krbavčič A. Fizikalna in kemična medsebojna delovanja zdravil. In: Simpozij Medsebojno delovanje zdravil. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo, 1986: 1-20.
3. Vrhovac B. et al. Farmakoterapijski priručnik. 5. izd. Zagreb: Medicinska naklada, 2007.
4. Kozjek F, Mrhar A. Farmakokinetika medsebojnega delovanja zdravil. In: Simpozij Medsebojno delovanje zdravil. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo, 1986: 21-34.
5. Stockley I. Drug interactions. 5th ed. London: Pharmaceutical Press, 1999.
6. Smith J, Seidl L, Cluff L. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. Ann Intern Med 1969; 65: 629.
7. Delafuente J. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. Oncology/Hematology 2003; 48: 133-143.
8. Podatkovna baza Lexi-Comp Online, pridobljena iz spletne strani maja 2009: <http://www.uptodate.com/online/content/drugInteraction.do>
9. Register zdravil Republike Slovenije. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, 2009.
10. Baxter K. Stockley's drug interactions. London: Pharmaceutical Press, 2007.
11. Wright J, Howard Gray A, Goodey V. Clinical pharmacy. London: Pharmaceutical Press, 2006.
12. Greenstein B, Greenstein A. Concise clinical pharmacology. London: Pharmaceutical Press, 2007.

COMPREHENSIVE MEDICATION HISTORY: THE NEED FOR THE IMPLEMENTATION OF MEDICATION RECONCILIATION PROCESSES

POPOLNOST INFORMACIJ O ZDRAVLJENJU Z ZDRAVILI PRED SPREJEMOM V BOLNIŠNICO IN POTREBA PO IMPLEMENTACIJI PRINCIPOV USKLAJEVANJA ZDRAVLJENJA Z ZDRAVILI

Renata Režonja^{1,2}, Lea Knez², Stanislav Šuškovič², Mitja Košnik², Aleš Mrhar¹

Prispelo: 5. 1. 2010 - Sprejeto: 11. 5. 2010

Original scientific article
UDC 001.102:615.11:614.21

Abstract

Introduction: Providing comprehensive medication history (CMH) upon hospital admission is of outmost importance for proper patient evaluation and prescription of drug treatment. The aim of this study was to evaluate the implementation of medication reconciliation in clinical practice.

Methods: Patients admitted to a teaching hospital in Slovenia were randomly selected and included in the study. For each patient a CMH was obtained by a research pharmacist using various sources of information. Next, the medication history in the hospital medical record was reviewed. The prescribed drugs were assessed for completeness of information, and possible discrepancies between both medication histories were recorded and classified.

Results: Overall, 108 patients with a median age of 73 years were included in the study. The research pharmacist recorded the use of 651 medicaments, with all relevant details being available for 94.9% of these drugs. Of the 464 medicines listed in the hospital medical record, only 42.0% were considered complete. A comparison of the medication history and the medical record with the CMH revealed at least one discrepancy in 72.4% of the drugs listed. The majority of the identified discrepancies were often present both in the medication order on the drug chart (76.2%) and in the discharge letter (69.9%). Most medication discrepancies were due to drug omissions (20.9%) and commissions (6.5%).

Conclusion: The high rate of discrepancies between the recorded drug history and CMH reported in our study stresses the need for the implementation of medication reconciliation. The participation of pharmacists in the reconciliation process, described in this study, resulted in more complete and accurate drug histories acquired.

Key words: pharmaceutical care, pharmacotherapy, clinical pharmacy, hospital, medicine, medicines, medication reconciliation, seamless care

Izvirni znanstveni članek
UDK 001.102:615.11:614.21

Izvleček

Uvod: Popolnost informacij o zdravljenju z zdravili pred sprejemom v bolnišnico je pomembna pri nadaljnji obravnavi bolnika. Opisana raziskava preučuje smiselnost implementacije principov usklajevanja v proces zdravljenja z zdravili.

Metode: V raziskavo so bili naključno vključeni bolniki sprejeti v Bolnišnico Golnik KOPA. Informacije o zdravljenju z zdravili je poleg tistih pridobljenih ob sprejemu, z uporabo različnih virov informacij samostojno pridobil tudi farmacevt. Ocenili smo popolnost informacij, zapisanih v anamnezi in pridobljenih s strani farmacevta, ter ugotovljene razlike kategorizirali.

Rezultati: Raziskava je zajela 108 bolnikov z mediano starosti 73 let. Farmacevt je ugotovil uporabo 651 zdravil, za 94,9% katerih je dobil vse potrebne informacije o imenu, odmerku, režimu odmerjanja in načinu administracije.

¹Faculty of Pharmacy, University of Ljubljana, Slovenia

²University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases Golnik, Slovenia

Correspondence to: e-mail: lea.knez@klinika-golnik.si

Pri istih bolnikih je bila v anamnezi zapisana uporaba 464 zdravil, 42,0% zapis katerih je bil popoln. Pri primerjavi informacije zapisane v anamnezi in pridobljene s strani farmacevta je bila vsaj ena razlika ugotovljena pri 72,4% zdravil, ista razlika je bila pogosto prisotna tudi na terapevtski listi (76,2%) in v odpustnici (69,9%). Izpust zdravila (20,9%) in predpis zdravila, ki ga bolnik doma ni prejemal (6,5%), sta bila najpogostejša razloga za ugotovljene razlike.

Zaključek: Veliko število razlik v zabeleženih in pridobljenih informacijah o zdravilih, ki jih je bolnik jemal pred sprejemom v bolnišnico, kaže na potrebo po implementaciji principov usklajevanja zdravljenja z zdravili v sedanjo klinično prakso. Vključitev farmacevta v ta proces, kot je opisano v tem prispevku, je izboljšalo popolnost in pravilnost informacij o zdravilih.

Ključne besede: farmacevtska skrb, farmakoterapija, klinična farmacija, bolnišnica, medicina, zdravila, usklajevanje zdravljenja z zdravili, brezšivna oskrba

1 Introduction

Treatment with medicines is an integral part of daily clinical practice. For the safe prescribing of medicines, complete information on the drugs a patient is using is of outmost importance (1). Acquiring medication history for patients admitted to hospital is important not only because it serves as a basis for assessing the effectiveness and safety of current drug treatment and for further treatment decisions, but also because medicines *per se* can be the cause of hospitalization, either directly or as a result of an interaction (2, 3). Inaccuracies in medication history may be responsible for duplication or discontinuation of drug therapy, as well as for failure to detect drug interactions or other drug related problems (1).

Up to 27% of prescribing errors detected in hospitals can be attributed to incomplete drug histories taken at the time of admission. The growing interest in the identification and rectification of medication errors at the time of admission, transfer and discharge has led to the implementation of "medication reconciliation" (4). Medication reconciliation is the process of identifying the most accurate list of all medicines a patient is taking, including the data on the name, dosage, frequency and route of administration of each medicine. The obtained information can thereafter be used to provide patient care regardless of the patient care setting (5, 6).

The aim of the study was to evaluate the advantages of a comprehensive medication history (CMH) over a medication history taken at the time of admission. The number of discrepancies between both medication histories was reported as the primary outcome. The number of drugs recorded with all details necessary for drug identification and administration was reported as the secondary outcome.

2 Materials & Methods

2.1 Settings and patients

This prospective study of randomly selected hospitalized patients was conducted between August 2008 and October 2008 at the University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases, Golnik, Slovenia.

Patients were eligible for inclusion if they were admitted to a medical ward, if they reported the use of at least one medicine and if they were able to provide their medication history. Patients admitted for allergy testing, those who died during the hospital stay and those discharged within three days of admission, were excluded.

2.2 Data collection

The patient CMH was obtained by a research pharmacist through a detailed patient interview and by using various sources of information, such as the examination of the patient's medication vials and his/her own list of medicines, a review of the pharmacy record of prescription drugs dispensed for the patient, and consultation with the patient's caregivers (3, 6, 7, 8). Regardless of the source of information used, patients were asked to confirm every detail regarding medication use. The CMH obtained by a research pharmacist served the purposes of the study only, and was not part of the routine clinical practice in the study hospital. In a routine clinical setting, medication history was taken by the admitting physician on admission and was recorded in the hospital medical record. The latter may be reviewed by the clinician during hospitalization. Next, the information on the patient's medication history in the hospital medical record was reviewed, and details about the drug name, dose, regimen and route of administration were recorded.

The drug chart and the discharge letter were reviewed, and details on the prescription of medicines from the CMH were recorded.

2.3 Evaluation of collected data

Each medicine record was assessed for all the data needed by healthcare professionals for unambiguous identification and administration of the drug.

Next, the medication history recorded by the admitting physician was assessed against the CMH for possible discrepancies. Errors were categorised as medicine omissions or commissions, and as discrepancies in the drug name, dose, frequency or route of administration. If several discrepancies were detected per medicine, only the error considered by the researcher to have the biggest impact on patient care was documented for each drug.

There followed the evaluation of the prescription of medicines from the patient's CMH on the drug chart and in the discharge letter. The presence of discrepancies identified in the medication history taken upon admission was recorded.

2.4 Data handling and statistical analysis

Patient confidentiality was protected in handling the collected data and no names were recorded. Data were entered into SPSS 14.0 (SPSS Inc., ZDA) database. Patients' data are presented as absolute values and proportions; in calculating the proportions, the number of medicines recorded in the CMH is referred to as 100%. Median values and ranges are indicated where possible. Differences and associations were analysed using the paired sample t-test, independent sample t-test, Pearson's correlation and ANOVA, as appropriate. P values lower than 0.05 were considered significant.

3 Results

The study included 108 patients with a median age of 73 years (range 15 - 89 years), 61 were males (56.5%). The research pharmacist recorded the use of 651 medicines, the median being six medicines per patient (range: 1 - 19). Many medicines in the CMH belonged to the Anatomical Therapeutic chemical Classification (ATC) group Cardiovascular system (34.7%; 226/651), to the group Alimentary tract and metabolism (16.7%; 109/651) and to the group Nervous system (16.6%; 108/651) (Table I).

Different sources of information were used to acquire the CMH. Complete data on drug name, dose, frequency and route of administration were obtained for 94.9 % (618/651) of medicines. Most details on medicine use were provided directly by the patient; this was true for 59.0% (384/651), 49.0% (319/651), 85.7% (558/651) and 68.8% (448/651) of data on drug name, dose, frequency and route of administration, respectively (Table II). When patients were not familiar with all medicine details, they provided the missing information with the aid of their own list of medicines or medication vials. A large majority of data (over 80%) were thus collected through patient interviews, and by examination of patients' list of medicines and their medicine's vials. In 17.2% (112/651) of cases drug dosage could not be identified using the above information sources, yet the missing information was successfully retrieved by contacting a patient's caregivers or reviewing the pharmacy record (12.4%; 81/651).

Of the 651 medicines in the CMH, 532 (81,7%) were listed in the pharmacy record; the pharmacy record can prove useful in retrieving medication history information.

Next, the hospital medical records were reviewed. They were not available for 5.6% (6/108) of the patients; for 11.1% (12/108) of patients no record on medication history was found in the hospital medical record. The remaining 83.3% (90/108) of patients had 464 medicines recorded in their hospital medical records. Less medicines per patient, a median of five, were identified in the hospital medical record than in the CMH (paired sample t-test, $p < 0.001$).

The evaluation of the medication history in the hospital medical record showed that the minority of medicine records (42.0%; 195/464) were complete, providing information on the drug name, dose, frequency and route of administration (Table III). The record often lacked information on the dose (31.3%; 145/464), frequency of administration (17.9%, 83/464) and name of the drug (6.9%, 32/464). In a small percentage (1.9%; 9/464), there was no clear information on the route of administration. Frequently, we found more than one missing piece of information per medicine record; however, this was not further analysed.

Next, the medication history in the hospital medical record was assessed against the CMH (Table I & IV). All patients were included in the analysis, regardless of the presence of the medication history in their hospital medical record.

Table 1. *Frequency of Anatomical Therapeutic chemical Classification (ATC) groups in the comprehensive medication history (CMH) with the relative frequencies of discrepancies in the hospital medical record. /*

Tabela 1. *Zdravila, ki jih je bolnik prejemal pred sprejemom v bolnišnico. Pogostnost po skupinah ATC (anatomsko-terapevtsko-kemične klasifikacija zdravil) in razlike med temi zdravili in terapijo zapisani v anamnezi*

Tabela 1.

ATC group ATC skupina	CMH		Discrepancies in hospital medical record Razlike v terapiji zapisani v anamnezi		Frequency of discrepancies within group Pogostnost razlik v posamezni skupini
	%	n	%	n	%
C: Cardiovascular system C: Srce in ožilje	34,7	226/651	29,9	141/471	62,4
A: Alimentary tract and metabolism A: Prebavila in metabolizem	16,7	109/651	18,0	85/471	78,0
N: Nervous system N: Živčevje	16,6	108/651	20,0	94/471	87,0
R: Respiratory system R: Dihala	10,1	66/651	10,2	48/471	72,7
B: Blood and blood forming organs B: Kri in krvotvorni organi	8,6	56/651	8,3	39/471	69,6
M: Musculo-skeletal system M: Mišičje in okostje	3,7	24/651	4,0	19/471	79,2
G: Genito-urinary system and sex hormones G: Genitourinarni trakt in spolni hormoni	3,1	20/651	2,5	12/471	60,0
H: Systemic hormonal preparations H: Sistemske hormonske pripravke	2,5	16/651	2,5	12/471	75,0
Other Drugo	2,5	16/651	3,0	14/471	87,5
Not applicable Ne ustreza	1,5	10/651	1,5	7/471	70,0

Table 2. Sources of information used in taking a comprehensive medication history.

Tabela 2. Viri informacij za oblikovanje seznama zdravil, ki jih je bolnik prejel pred sprejemom v bolnišnico

	Name Ime		Dose Odmerek		Frequency Režim odmerjanja		Route Način uporabe	
	%	n	%	n	%	n	%	n
Information retrieved Pridobljene informacije	99,5	648/651	95,4	621/651	99,7	649/651	100,0	651/651
Patient interview Pogovor z bolnikom	59,0	384/651	49,0	319/651	85,7	558/651	68,8	448/651
Medication vials or list of medicines Pregled zdravil ali bolnikovega seznama zdravil	37,8	246/651	33,8	220/651	12,0	78/651	28,3	184/651
Caregivers Bolnikovi skrbniki	1,8	12/651	3,5	23/651	2,0	13/651	1,8	12/651
Pharmacy record Izpis zdravil iz kartice zdravstvenega zavarovanja	0,9	6/651	8,9	58/651	0	0/651	0	0/651
Other Drugo	0	0/651	0,2	1/651	0	0/651	1,1	7/651
Information not retrieved Informacije niso bile pridobljene	0,5	3/651	4,6	30/651	0,3	2/651	0,0	0/651

Table 3. Completeness of information in medicine record in the comprehensive medication history (CMH) and hospital medical record.

Tabela 3. Popolnost podatkov o zdravilih, ki jih je bolnik prejel pred sprejemom v bolnišnico, pridobljenih s strani farmacevta (CMH) in zapisanih v anamnezi

Assessed patients Obravnani bolniki	CMH		Hospital medical record Anamneza	
	%	n	%	n
Incomplete Nepopolni podatki	5,1	33/651	58,0	269/464
Name Ime	0,3	2/651	6,9	32/464
Dose Odmerek	4,6	30/651	31,3	145/464
Route Način jemanja	0	0/651	1,9	9/464
Frequency Režim odmerjanja	0,2	1/651	17,9	83/464
Complete Popolni podatki	94,9	618/651	42,0	195/464

Footnote: * The completeness of information provided by the hospital medical record could not be assessed in 18 patients, who had no medicine recorded in their hospital medical record.

Of the 651 medicines recorded in the CMH, only 365 (56.1%) were listed in the hospital medical record. At least one discrepancy was detected in 72.4% of drugs. Hospital medical records with a missing medication history or incomplete medicine records did not allow the determination of the nature of discrepancy in 40.1% (261/651) of cases; however, the lack of data in the hospital medical record was *per se* classified as a discrepancy. Many discrepancies identified in the remaining 210 medicines were due to drug omission (20.9%; 136/651). Medicine commission was the second most frequent cause of discrepancy; during the CMH interview, the patients denied the use of 6.5% (42/651) medicines recorded in the hospital medical record. Omeprazole, morphine, furosemide, ramipril and acetylsalicylic acid were among the most frequently commissioned medicines. Fewer discrepancies resulted from a difference in the dose

(5.4%; 35/651) or in the frequency of administration (4.8%; 31/651). No discrepancy between the hospital medical record and the CMH was found for 27.6% (180/651) of medicines.

More discrepancies were recorded in male than in female patients (independent sample t-test, $p=0.030$), and in patients with polypharmacy in the CMH (Pearson's correlation, $r=0.543$, $p<0.001$). Patient age (Pearson's correlation, $r=0.069$, $p=0.476$) or the time of admission to hospital (ANOVA, $p=0.320$) were not correlated with the number of the identified discrepancies. A higher number of discrepancies (χ^2 -test, $p<0.001$) was found for the drugs of the following ATC groups: Nervous system (87.0%; 94/108), Musculo-skeletal system (79.2%; 19/24), Alimentary tract and metabolism (78.0%; 85/109) and Systemic hormonal preparations (75.0%; 12/16).

Table 4. *Discrepancies between medication history in hospital medical record and CMH.*

Tabela 4. *Razlike v informaciji o zdravilih, ki jih je bolnik prejemal pred sprejemom v bolnišnico, pridobljeni s strani farmacevta in zapisani v anamnezi.*

	%	n
Discrepancy present* Ugotovljena razlika	78,7	513/651
<i>The cause cannot be determined because of the missing medication history or incomplete medicine record.</i> <i>Vzroka ni moč ugotoviti zaradi manjkajoče anamneze zdravljenja z zdravili ali nepopolnega zapisa o zdravilih.</i>	40,1	261/651
<i>Reason can be determined</i> <i>Ugotovljen vzrok</i>	51,3	252/651
Medicine commission Dodatno predpisan zdravilo	6,5	42/651
Medicine omission Izpuščeno zdravilo	20,9	136/651
Discrepancy in the dose Razlika v odmerjanju	5,4	35/651
Discrepancy in the frequency of administration Razlika v režimu odmerjanja	4,8	31/651
Discrepancy in the name of medicine Razlika v imenu zdravila	0,8	5/651
Discrepancy in the route of administration Razlika v načinu aplikacije	0,5	3/651
No discrepancy present Ni bilo razlik	27,6	180/651

Footnote: *Because of medicines commissioned on hospital admission, the number of evaluated drugs (693) exceeds the number of drugs recorded in the CMH.

4 Discussion

Our study showed the advantages of a pharmacist-led medication history over the medication history recorded in the hospital medical record by the admitting physician. Moreover, the high level of discrepancies present in the medication history taken at the time of admission urges a change in the current medicine management with the implementation of the principles of medication reconciliation.

4.1 Strengths and limitations

As most studies of discrepancies in medication history are retrospective and limited to reporting omission or commission discrepancies only, and as they rarely determine their professional intent, this study was conducted prospectively to assess a broad spectrum of unintentional discrepancies (4). Moreover, the discrepancies due to inaccurate medication history taken on hospital admission were evaluated throughout the hospital stay i.e. from admission to discharge. However, the study presents some limitations.

The study was limited to one hospital in Slovenia. Even if the results could not be generalized to other settings, this is the first study in Slovenia to address this issue. Multiple sources of information based on structured patient interviews were employed to obtain information on pre-admission drug use; the accuracy of the information in the CMH was not further validated and was considered as the gold standard in further analyses. This limitation was accepted since the method used to acquire CMH is recommended in the literature. It is further supported by the results of a standardized patient study, which showed pharmacists to be 100% accurate in providing histories of prescription and non-prescription drug use (4, 9, 10).

4.2 Findings

Our series included elderly patients, most of them receiving six or more drugs, among which many acted upon the cardiovascular system and CNS. Utmost care should be exercised in the drug management of this population of patients as they belong to a subgroup at highest risk for adverse drug events (11, 12).

The method employed to obtain the CMH has proved very effective and provided us with all needed details on nearly all medicines listed in the CMH (94.9%). The patients themselves provided all data for nearly half of the medicines in the CMH. They showed better recall of information on the frequency (85.7%) and route of

administration (68.8%) than on the name (59.0%) and dose (49.0%) of the drug. The patients in this study recalled more drug details than did the patients in the study by Pickrell *et al.*, who before a pharmacist's intervention recalled only 37.4% of names, 24.2% of doses and 43.4% of administration frequencies (13). In the reported study, inspection of medication vials and review of patients' own list of medicines were successfully used to retrieve data that patients could not remember. Patients should be encouraged to bring their own medicines to hospital to aid in the acquisition of accurate medication histories (9).

The pharmacy record was seldom used to obtain the missing information on drug name (0.9%) or dose (8.9%). However, it may be a valuable help in patients with poor compliance or when verbal contact is not possible: 81.7% of medicines in the CMH were documented in the pharmacy record. Many pharmacy records were not updated within 90 days before the admission to hospital and as drug therapy may be changed during such a long time period, the validity of the information in the pharmacy record should be confirmed by the patient. At the time of writing, the management of the pharmacy record is undergoing a change: prescription drugs dispensed in a pharmacy will be available through a real time on-line electronic database, with promising implications for the acquisition of medication history for patients transferred across the healthcare interface (14). Results from other studies have supported the use of pharmacy records to reduce patient recall bias in daily clinical practice (1, 14).

A review of hospital medical records showed that the lack of a medication history record and the inaccuracy in recording medicine details resulted in only half of the medicines in the CMH being recorded and over half of the recorded medicines being incomplete. The latter did not provide data relevant for the identification of their use by the patient, with one third of the recorded medicines lacking information on dosage. Although the medication history in the hospital medical record does not serve as a medication order, the recorded information is often used when prescribing medicines on a drug chart. Moreover, the issue of missing information has to be resolved by the prescribing physician as it may lead to delays or omission of medicine doses.

The inaccuracy in obtaining and recording the medication history at the time of admission accounted for at least one discrepancy in 72.4% of the medicines in the CMH. Over one fifth of the drugs listed in the CMH were omitted by the physician, which resulted in a lower mean number of medicines per patient

compared to that in the CMH. Surprisingly, commission of a medicine was the second most common cause of discrepancy: patient denied the use of 42 drugs listed in the hospital medical record. Not only does this result show poor patient compliance, but also highlights the importance of basing the medication history on a patient's interview and double checking any piece of information retrieved from medical or pharmacy records with the patient. Errors in recording doses or frequency of drug administration accounted for a lower percentage, i.e. approximately 5% of the discrepancies detected. In interpreting these results, it should be considered that details on dose and frequency were often missing in the hospital medical record and that a higher rate of dose and frequency discrepancies may be expected if these details are recorded.

Other studies comparing pharmacist-acquired medication histories with those obtained by physicians reported similar results, with an unintentional discrepancy being reported for around 60% of medicines (13, 16). The percentage of medicines presented with a discrepancy was lower (approx. 30%) in studies evaluating only omission and commission errors (1). In the reviewed literature, omission errors are the most common cause of discrepancies, followed by differences in drug dose (1, 4, 5, 13); the share of omission and dose discrepancies reported in this study may be found within the varying prevalence of these two categories of discrepancies. Our study identified a similar rate of commissioned drugs (6.5%) as studies by Lau *et al.* and Nassaralia *et al.*, reporting a drug commission in 2.7% and 8.6% of medicines in CMH, respectively (1, 5).

A higher rate of discrepancies was noted in male patients with several medicines listed in the CMH. A higher rate of discrepancies was noted also for the ATC-system drugs targeting the nervous system, musculo-skeletal system, alimentary tract and metabolism, and for systemic hormonal preparations. However, the high rate (over 60%) of discrepancies present in individual ATC groups does not allow for the distinction between ATC groups at higher risk for discrepancies; more attention should be paid to every single medicine, regardless of the ATC group.

A medication history recorded in the hospital medical record has no value as a medication order, and discrepancies between the medication history and the CMH are often discarded as lacking any real implication for patient care. However, the results of our study clearly show that inaccuracy in obtaining a medication history at the time of admission all too often leads to a prescription error. In fact, 76.2%

and 69.9% of discrepancies in the hospital medical record persisted in the medication order on the drug chart and in the discharge letter, respectively. The clinical significance of these discrepancies was not evaluated in this study and no direct implication for patient care can be drawn. However, similar studies showed that discrepancies in medication history may have important clinical consequences. In the study by Cornish *et al.*, 140 unintended medication discrepancies were identified at the time of admission, 38.6% of which were considered by an expert panel to cause moderate to severe discomfort, or even clinical deterioration (14). In the study by Vira *et al.*, who more strictly defined a clinically significant discrepancy as an error causing death, permanent or temporary disability, prolonged hospital stay, readmission, or the need for additional treatment or monitoring, the number of clinically important discrepancies was only 15% (1, 14). The aforementioned findings suggest that a large number of discrepancies in medication histories detected in hospital medical records and their persistency throughout the hospital stay may have detrimental implications for patient care.

Our study identified a high rate of discrepancies in the medication history taken upon hospital admission. Not only may these errors be responsible for reduced quality of patient care, they may also prevent the identification of important medical problems with detrimental consequences for patient health. A systematic approach is needed to improve the quality of medication history acquisition at the time of admission. Physicians may benefit from additional training in obtaining medication histories, the use of pharmacy records upon admission should be promoted, and patients should be encouraged to bring to the hospital their own medicine list or their medications to ease acquisition of accurate and complete medication histories (4, 5, 14).

Often, time restrictions on admission and the patient's illness do not allow for a detailed interview about the patient's drug history (4, 17). Thus, the principles of medication reconciliation should be embraced in order to improve the continuity of patient care on hospital admission and at discharge. The results of our study urge the implementation of a new service with the aim of obtaining a CMH soon after a patient's admission. Different healthcare professionals, including physicians, nurses and pharmacists, may participate in the acquisition of this second medication history. However, pharmacist-acquired drug histories were shown to be more accurate and complete than those acquired by other healthcare professionals (7, 9, 10, 13,

17). In our study, very accurate CMHs were obtained through pharmacists' participation in the medication reconciliation process. The aforementioned service may be incorporated into routine clinical practice with the aim of improving continuity of patient care.

When establishing a new service, its benefits have to be considered against the cost of additional pharmacy staffing. As no relevant data are available for Slovenia, the data published for North America may serve as a guide. Vira *et al* estimated the time needed to conduct medication reconciliation upon admission to be 15 minutes per patient (7). The costs of the pharmacist-performed admission reconciliation were estimated to be \$64 per clinically important unintended admission medication variance. This was described as an economically attractive option given that direct costs of an adverse drug event were estimated to be over \$2000. Similar conclusions were drawn by Cornish *et al*, who limited admission reconciliation to patients at high risk for drug-related complications (17). These data support the development of clinical pharmacy activities and the investment into pharmacist-led medication reconciliation in order to reduce the costs of adverse drug events.

5 Conclusions

A high rate of discrepancies in the medication history taken at the time of admission, and a high level of incomplete information on drug use in the medical record were reported, emphasizing the need for implementing medication reconciliation practices. The intervention used in our study provided comprehensive drug histories, recording the use of more medicines and more information on the medicines used than did the drug history recorded in the medical record. Pharmacists' participation in medication reconciliation, as described in this study, is an example of how to improve the continuity of patient care when transferred across the healthcare interface.

References

1. Lau HS, Florax C, Porsius AJ, de Boer A. The completeness of medication histories in hospital medical records of patients admitted to general internal medicine wards. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 597-603.
2. FitzGerald RJ. Medication errors: the importance of an accurate drug history. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 67: 671-5.
3. Gates C. Drug history taking – avoiding the common pitfalls. *Hospital Pharmacist* 2006; 13: 98-100.
4. Tam VC, Knowles SR, Cornish PL, Fine N, Marchesano R, Etchells EE. Frequency, type and clinical importance of medication history errors at admission to hospital: a systematic review. *CMAJ* 2005; 173: 510-5.
5. Nassaralla CL, Naessens JM, Chaudhry R, Hansen MA, Scheitel SM. Implementation of a medication reconciliation process in an ambulatory internal medicine clinic. *Qual Saf Health Care* 2007; 16: 90-4.
6. Varkey P, Cunningham J, O'Meara J, Bonacci R, Desai N, Sheeler R. Multidisciplinary approach to inpatient medication reconciliation in an academic setting. *Am J Health-Syst Pharm* 2007; 64: 850-4.
7. Vira T, Colquhoun M, Etchells E. Reconcilable differences: correcting medication errors at hospital admission and discharge. *Qual. Saf. Health Care* 2006; 15: 122-6.
8. Tizard J. Taking drug histories – an audit of technician accuracy. *Hospital Pharmacist* 2007; 14: 351-2.
9. Nickless G, Noble H. How to take an accurate medication history when a patient is admitted. *Clinical Pharmacist* 2009; 1: 31-2.
10. Dawson P, Gray S. Clinical significance of pharmacist-obtained drug histories. *Pharm J* 1981; 227: 420.
11. Lewis PJ, Dornan T, Taylor D, Tully MP, Wass V, Ashcroft DM. Prevalence, incidence and nature of prescribing errors in hospital inpatients. *Drug Saf* 2009; 32: 379-89.
12. Tully MP, Ashcroft DM, Dornan T, Lewis PJ, Taylor D, Wass V. The causes of and factors associated with prescribing errors in hospital inpatients. *Drug Saf* 2009; 32: 819-36.
13. Pickrell L, Duggan C, Dhillon S. From hospital admission to discharge: an exploratory study to evaluate seamless care. *Pharm J* 2001, 267: 650-3.
14. Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. Prenova sistema kartice zdravstvenega zavarovanja z uvajanjem neposrednega (on-line) dostopa do podatkov zdravstvenega zavarovanja. Retrieved 30 November 2009 from: <http://www.zzzs.si/>.
15. Glinborg B, Poulsen H, Dalhoff K. The use of nationwide on-line prescription records improves the drug history in hospitalized patients. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 65: 265-9.
16. Duggan C, Feldman R, Hough J, Bates I. Reducing adverse prescribing discrepancies following discharge. *Int J Pharm Pract* 1998; 6: 77-82.
17. Cornish PL, Knowles SR, Marchesano R, Tam V, Shadowitz S, Juurlink DN, et al. Unintended medication discrepancies at the time of hospital admission. *Arch Intern Med* 2005; 165: 424-9.

FARMAKOKINETIKA PENICILINSKIH ANTIBIOTIKOV: PREKLOP IZ INTRAVENSKNE NA PERORALNO TERAPIJO

PHARMACOKINETICS OF PENICILLIN ANTIBIOTICS: INTRAVENOUS-TO-ORAL SWITCH THERAPY

Alenka Premuš Marušič¹, Igor Locatelli², Aleš Mrhar²

Prispelo: 6. 1. 2010 - Sprejeto: 11. 5. 2010

Pregledni znanstveni članek
UDK 577.182.22:577.31, 615.33

Izveleček

Penicilinski antibiotiki delujejo baktericidno in spadajo med časovno odvisne antibiotike. Za večino penicilinov je značilna kratka razpolovna doba eliminacije. Benzilpenicilini se po peroralni aplikaciji ne absorbirajo, ampicilin in kloksacilin se sicer absorbirata, vendar slabo, medtem ko se amoksicilin skoraj v celoti absorbira. Pri slednjem je smotrno z intravenske terapije preklopiti na peroralno, če lahko s peroralno aplikacijo dosežemo plazemske koncentracije penicilina, primerljive s tistimi po intravenski aplikaciji, t. j. enako povprečno plazemsko koncentracijo penicilina v stacionarnem stanju. Posledično lahko pričakujemo enako učinkovitost obeh aplikacij. Smiselnost preklopne terapije je treba proučiti predvsem s stališča bolnika, saj ni primerna za bolnike, ki so v kritičnem stanju in imajo močno zvišano telesno temperaturo ali malabsorpcijski sindrom. Prednost preklopne terapije pa je v tem, da zmanjša pojavnost flebitisa in sepsis. V članku sta obravnavana dva primera preklopne terapije. Na osnovi farmakokinetičnih simulacij in indeksov učinkovitosti protibakterijskega zdravljenja je pokazana primerljivost intravenske terapije z ampicilinom in peroralne terapije z amoksicilinom, medtem ko preklopna terapija pri zdravljenju osteomielitisa s kloksacilinom ostaja nedorečena. Na podlagi predstavljenih primerov članek ilustrativno prikazuje, da ustrezna razlaga farmakokinetičnih parametrov bistveno pripomore k pravočasnemu preklopu z intravenske na peroralno terapijo s penicilinom. Takšna terapija je bolniku bolj prijazna, poleg tega pa prispeva k zniževanju stroškov za zdravljenje z zdravili v bolnišnicah ob še vedno varni in učinkoviti farmakoterapiji bakterijskih okužb.

Ključne besede: penicilinski antibiotiki, farmakokinetika penicilinov, preklopna terapija.

Review article
UDC 577.182.22:577.31, 615.33

Abstract

Penicillin antibiotics are time-dependent bactericidal agents. Most of them have very short elimination half-life. As regards their bioavailability, benzylpenicillins are not absorbed following oral administration, while oral ampicillin and cloxacillin are poorly absorbed, and amoxicillin is almost completely absorbed. These drugs are suited for intravenous to oral switch provided that plasma concentrations after oral administration are comparable to those following intravenous application. The assessment is made by calculating the average steady-state plasma concentration. Consequently, the same bactericidal activity can be expected. Oral therapy has many advantages over intravenous administration, including lower treatment costs, shorter hospital stay, lower incidence of phlebitis and sepsis, and greater patient convenience. However, switch therapy is not possible in critically-ill patients, and in patients with fever, increased inflammatory parameters, or malabsorption syndrome. This paper presents two cases of intravenous to oral antibiotic switch therapy. On the basis of pharmacokinetic simulations and evaluation of the efficacy of antibacterial treatment, oral amoxicillin therapy was found to be comparable to intravenous ampicillin treatment; the suitability of switching intravenous to oral cloxacillin for the treatment of osteomyelitis

¹Splošna bolnišnica Murska Sobota, Ulica dr. Vrtnjaka 6, 9000 Murska Sobota
²Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana
Kontaktne naslov: e-pošta: alenka.premus@sb-ms.si

remains unascertained. Based on appropriate interpretation of pharmacokinetic parameters, intravenous to oral antibiotic switch therapy has proved to be an effective and safe pharmacotherapy for bacterial infections.

Key words: penicillin antibiotics, pharmacokinetics of penicillins, switch therapy

1 Uvod

Zdravila za sistemske zdravljenje okužb (skupina J po ATC-klasifikaciji) se uvrščajo med v bolnišnicah najpogosteje uporabljena zdravila. Na kirurškem oddelku Splošne bolnišnice Murska Sobota so stroški za zdravila za sistemske zdravljenje okužb v zadnjih treh letih znašali kar 53 % vseh stroškov za zdravila na tem oddelku. Poraba zdravil za sistemske zdravljenje okužb v bolnišnicah se spremlja na državni in mednarodni ravni (1). Druge bolnišnice v Sloveniji izkazujejo primerljive ali pa še višje stroške za zdravila za sistemske zdravljenje okužb. V Sloveniji so najpogosteje predpisana zdravila za sistemske zdravljenje okužb penicilini (2). Za uporabo zdravila za sistemske zdravljenje okužb je potrebna ustrezna indikacija, izbrani morajo biti ustrezen odmerek, odmerni interval in trajanje zdravljenja. Če se z zdravili za sistemske zdravljenje okužb zdravi neustrezno, se lahko povečata tveganje za pojav neželenih učinkov ter verjetnost za razvoj mikroorganizmov, odpornih proti antibiotikom (3).

Zdravila za sistemske zdravljenje bakterijskih okužb (J01) se po Registru zdravil Republike Slovenije delijo na naslednje podskupine (4): tetraciklini (J01A), betalaktamski antibiotiki, penicilini (J01C), drugi betalaktamski antibiotiki (J01D), sulfonamidi in trimetoprim (J01E), makrolidi, linkozamidi in streptogramini (J01F), aminoglikozidni antibiotiki (J01G), kinolonske protimikrobne učinkovine (J01M) ter druge protimikrobne učinkovine (J01X) (4). Penicilinske antibiotike torej prištevamo k antibiotikom, ki imajo v molekuli betalaktamski obroč. Poznamo več polsintetičnih in tudi povsem sintetične derivate. Delujejo baktericidno, njihov protimikrobni spekter pa je različen. Penicilinski antibiotiki kompetitivno in ireverzibilno inhibirajo encim alanintranspeptidazo, ki katalizira sintezo mureina; ta je sestavni del bakterijske celične stene. Delovanje penicilinov je zelo selektivno, saj človeške in živalske celice ne vsebujejo mureina; tega v večji meri najdemo v celični steni grampozitivnih bakterij (G+), veliko manj pa ga je v celični steni gramnegativnih bakterij (G-).

Glede na način delovanja ločimo dve vrsti protimikrobnih zdravilnih učinkovin (3):

- zdravilne učinkovine, pri katerih je stopnja baktericidnosti odvisna od koncentracije učinkovine,

saj se z večanjem slednje večja tudi hitrost uničevanja mikroorganizmov; takšna zdravila so npr. aminoglikozidi in kinoloni,

- zdravilne učinkovine, pri katerih je hitrost uničevanja mikroorganizmov odvisna od časa, ko je plazemska koncentracija nad določeno vrednostjo, t. j. minimalno inhibitorno koncentracijo (MIK); značilni predstavniki so betalaktamski antibiotiki.

2 Učinkovitost in delovanje betalaktamskih antibiotikov

MIK je opredeljena kot najmanjša koncentracija protimikrobne zdravilne učinkovine, ki po 18 ali 24 urah izpostavljenosti prepreči rast mikroorganizmov pri temperaturi od 35°C do 37°C. Glede na stopnjo zaviranja rasti mikroorganizmov določimo MIK_{50} , MIK_{75} , MIK_{90} ali MIK_{100} , kjer dosežemo 50-, 75-, 90- ali 100-odstotno inhibiranje rasti mikroorganizmov (3). Najpogosteje se uporablja MIK_{90} . Poskusi na živalih so pokazali, da je čas, ko koncentracija presega MIK, najpomembnejši dejavnik, s katerim lahko napovemo uspeh zdravljenja z betalaktamskimi oziroma penicilinskimi antibiotiki. Za te antibiotike velja, da imajo kratkotrajne poantibiotične učineke. Njihov indeks učinkovitosti je tako opredeljen kot čas, ko je plazemska koncentracija penicilina nad MIK ($t_{>MIK}$), in ga podajamo kot delež časa odmernega intervala. Čas nad MIK je odvisen od povzročiteljev okužb. Za streptokoke velja $t_{>MIK} = 24 \pm 9\%$, pri stafilokokih pa $t_{>MIK} = 41 \pm 12\%$ (5).

Raziskave, za potrebe katerih so živali z okužbami dihal zdravili z različnimi betalaktamskimi antibiotiki, so pokazale, da je za optimalno zdravljenje potrebna takšna shema odmerjanja karbapenemskih antibiotikov, pri kateri je od 20 % do 40 % časa odmernega intervala plazemska koncentracija nad MIK. Pri penicilinih je priporočljivo, da je $t_{>MIK}$ od 30 % do 50 %, pri cefalosporinih pa od 40 % do 70 % (3, 5). V zadnjih letih je bilo izvedenih nekaj raziskav, s katerimi se preizkuša učinkovitost betalaktamskih antibiotikov, apliciranih s kontinuirano infuzijo, v primerjavi z intermitentno infuzijo. Rezultati teh raziskav kažejo na večjo klinično učinkovitost zdravljenja s cefalosporini, če je njihova plazemska koncentracija ves čas odmernega intervala nad MIK ali celo nad štirikratno vrednostjo MIK (6). Podobno so dokazali tudi pri terapiji s piperacilin/

tazobaktamom za zdravljenje okužb s *Pseudomonas aeruginosa* (7).

Učinkovitost betalaktamskega antibiotika je odvisna tudi od odpornosti povzročiteljev bakterijskih okužb. Obstaja več mehanizmov odpornosti proti penicilinu: izločanje betalaktamaz, redukcija prepustnosti zunanje membrane in prisotnost modificiranih penicilin-vezavnih mest. Betalaktamaze so encimi, ki jih izločajo različni stafilokoki, *Neisseria gonorrhoeae* in *Haemophilus spp.*, medtem ko jih streptokoki ne izločajo. Delujejo tako, da cepijo betalaktamski obroč in s tem inaktivirajo betalaktamski antibiotik (8). To lahko preprečimo s hkratno uporabo inhibitorjev betalaktamaz, kot je na primer klavulanska kislina. Druga betalaktamazna inhibitorja sta sulbaktam in tazobaktam. Na nekatere penicilinske antibiotike pa običajne betalaktamaze ne delujejo. Ker so ti antibiotiki običajno učinkoviti pri zdravljenju okužb s stafilokoki, jih imenujemo tudi antistafilokokni antibiotiki (skupina J01CF po ATC-klasifikaciji). Primera takega penicilinskega antibiotika sta kloksacilin in flukloksacilin. Ti antibiotiki so prva izbira za zdravljenje okužb s stafilokoki.

3 Farmakokinetika penicilinskih antibiotikov

Penicilinski antibiotiki se izločajo skozi ledvice, večinoma z glomerulno filtracijo in tubulno sekrecijo. Odmerka pri blagi ledvični okvari, ko je kreatininski očistek (CLcr) med 50 in 80 mL/min, ni treba prilagajati. Če je kreatininski očistek manjši (CLcr = 10-50 mL/min), podaljšamo odmerni interval za 50 % (npr. z vsakih 8 ur na vsakih 12 ur). Če je CLcr < 10 mL/min, odmerni interval podaljšamo za 50–200 % (npr. z 8 ur na 12–24 ur) (9). V tabeli 1 so povzeti farmakokinetični parametri penicilinskih antibiotikov, ki jih uporabljamo v Sloveniji (9, 10). Iz tabele 1 je razvidno, da ima večina penicilinskih antibiotikov zelo kratko biološko razpolovno dobo (od 30 do 90 minut), kar je posledica hitre eliminacije penicilinov iz telesa. Zaradi kratke biološke razpolovne dobe se odmerjajo večkrat na dan. Obseg absorpcije amoksicilina je 90 %, fenoksimetilpenicilina 60–73 %, medtem ko je pri kloksacilinu obseg absorpcije manjši, bolj variabilen, in znaša od 37–60% (9, 10).

Upoštevajoč farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti se je pri amoksicilinu, večinoma v kombinaciji s klavulansko kislino, uveljavilo odmerjanje dvakrat dnevno. V klinični raziskavi so pri bolnikih z okužbami spodnjih dihal potrdili enako klinično učinkovitost pri odmerjanju trikrat dnevno po 500/125 mg amoksicilina/

klavulanske kisline v primerjavi z odmerjanjem dvakrat dnevno 875/125 mg amoksicilina/klavulanske kisline (11). Prav tako so v dveh kliničnih raziskavah, v katerih so otroke z okužbami spodnjih dihal in okužbami srednjega ušesa zdravili z amoksicilinom in klavulansko kislino v obliki sirupa, dokazali enak uspeh zdravljenja pri odmerjanju dvakrat ali trikrat dnevno (12, 13). Po drugi strani pa je večjo učinkovitost kombinacije amoksicilina/klavulanske kisline mogoče doseči s peroralno obliko, ki zagotavlja podaljšano sproščanje amoksicilina/klavulanske kisline (SR). Pri tej obliki je $t_{>MIK}$ daljši kot pri enakem odmerku amoksicilina/klavulanske kisline v obliki, ki omogoča takojšnje sproščanje (9). Poleg tega je zaradi manjše vsebnosti klavulanske kisline največji dnevni odmerek amoksicilina v SR-obliki (4000 mg) večji od največjega dnevnega odmerka amoksicilina s hitrim sproščanjem (1750 mg). Zato lahko s SR-obliko zdravimo tudi okužbe, povzročene s sevi *S. pneumoniae*, ki so manj občutljivi za amoksicilin, t. j. v primerih, ko je MIK amoksicilina večja od 2 mg/L, vendar manjša od 4 mg/L (intermediarna občutljivost) (9, 14).

Primerljivost plazemskih koncentracij po intravenski in peroralni aplikaciji izbranega penicilina lahko ovrednotimo s primerjanjem povprečnih plazemskih koncentracij tega antibiotika v stacionarnem stanju ($C_{SS,av}$). Ta parameter lahko izračunamo z uporabo naslednje enačbe:

$$C_{SS,av} = \frac{F \cdot D}{CL \cdot \tau} = \frac{F \cdot D}{k_{el} \cdot V_D \cdot \tau} = \frac{F \cdot D \cdot t_{1/2el}}{\ln(2) \cdot V_D \cdot \tau}$$

Enačba 1.

Pri tem je F obseg absorpcije (pri intravenski aplikaciji postavimo $F = 1$), D odmerek, CL očistek penicilina, V_D volumen porazdelitve, τ odmerni interval in $t_{1/2el}$ razpolovna doba eliminacije.

4 Preklop z intravenske na peroralno terapijo

Preklop z intravenske na peroralno terapijo z antibiotiki v farmakoterapiji bakterijskih okužb označuje postopek, pri katerem z intravenske terapije z antibiotikom preidemo na enak antibiotik (enaka učinkovina oziroma druga učinkovina z enakim spektrom delovanja), ki ga apliciramo peroralno (15,16). Največkrat omenjeni razlog, da ne prihaja do preklopne terapije, je domneva, da ima intravensko aplicirani antibiotik večji klinični učinek. Ta domneva v večini primerov ni podkrepljena z ustreznimi kliničnimi raziskavami. Z

Tabela 1. Farmakokinetični parametri penicilinskih antibiotikov in njihovo odmerjanje: podatki so iz posameznih povzetkov glavnih značilnosti zdravil (SmPC) (9, 10).

Table 1. The dosing regimens and pharmacokinetic parameters of penicillins. Source: Summary of Product Characteristics (SmPC) of each drug (9,10).

Zdravilna učinkovina Drug	Lastniško ime zdravila Brand name	Način aplikacije Administration route	Odmerjanje ^c Dosage	$t_{1/2\lambda_z}$ ŠminČ	F Š%Č	f_b Š%Č	t_{max} ŠminČ
Natrijev ampicilin Sodium ampicillinate	Penbritin amp.	i.v. / i.m.	500 mg na 6 ur 500mg/6 hrs	60-90	--	20	60 i.m.
Amoksicilin trihidrat Amoxicillin trihydrate	Hiconcil caps. Ospamox tbl.	p.o.	500 mg na 8 ur ali 1000mg na 12 ur 500mg/8hrs or 1000mg/12 hrs	60-90	90	15-25	60-120
Kalijev benzilpenicilin Benzylpenicillin potassium	Crystacillin amp.	i.v. / i.m.	1.000.000 IE na 6 ur 1.000.000 IU/6hrs	30	--	60	15-30 i.m.
Natrijev benzilpenicilin Benzylpenicillin sodium	Penicilin G- Natrium	i.v./i.m.	10.000.000 IE na 6 ur 1.000.000 IU/6hrs	30	--	55	15-30 i.m.
Benzatinijev benzilpenicilin Benzathine benzylpenicillin	Retarpen amp.	i.m.	1.200.000 IE na 1-4 tedne 1.200.000 IU/1-4 weeks	3-4 dni ^d	--	55	12-24
Benzatinijev fenoksimetilpenicilin Benzathine hexoxymethylpenicillin	Ospen tbl.	p.o.	1.000.000 IE na 8 ur 1.000.000 IE/8hr	30-40	60-73	80	30-60
Natrijev kloksacilin monohidrat Cloxacillin sodium monohydrate	Orbenin caps. Anaclosil caps.	p.o.	4x500 mg na 6 ur 4x500mg/6hr	30-45	37- 60 ^e	94	60-120
Natrijev kloksacilin monohidrat Cloxacillin sodium monohydrate	Orbenin amp.	i.v. / i.m.	1000 mg na 6 ur 1000mg/6hrs	30-45	--	94	30 i.m.
1. Amoksicilin trihidrat, Amoxicillin trihydrate 2. Kalijev klavulanat ^a Clavulanate potassium	Amoksiklav tbl. Betaklav tbl. Amoksiklav sirup	p.o.	1000 mg (875 + 125 ^a) na 12 ur 1000mg/12hs	1. 78 2. 60-70	1. 90 2. 60- 75	1. 17- 20 2. 22- 30	60-150
1. Amoksicilin trihidrat in natrijev amoksicilin, Amoxicillin trihydrate and amoxicillin sodium 2. Kalijev klavulanat ^a Clavulanate potassium	Augmentin SR tbl.	p.o. ^b	2 tableti po 1062,5 mg (1000 + 62,5 ^a) na 12 ur 2 tbs. (1062.5mg) /12hs	1. 76 2. 62	č100	1. 18 2. 25	1. 90 2. 62
1. Amoksicilin trihidrat, Amoxicillin trihydrate 2. Kalijev klavulanat ^a Clavulanate potassium	Amoksiklav amp., Betaklav S	i.v.	1200 mg (1000 + 200 ^a) na 8 ur 1200mg/8hs	1. 78 2. 60-70	--	1. 17- 20 2. 22- 30	--
1. Natrijev piperacilin, Piperacillin sodium 2. Natrijev tazobaktamat ^a Tazobactam sodium	Tazocin amp.	i.v.	4500 mg (4000 + 500 ^a) na 8ur 4500 mg/8hrs	1. 42-72 2. 42-72	--	1. 21 2. 23	--

i. v.: intravensko; i. m.: intramuskularno; p. o.: peroralno; IE:, internacionalne enote; $t_{1/2\lambda_z}$: biološka razpolovna doba; f_b : delež učinkovine v plazmi, ki je vezan na plazemske beljakovine; t_{max} : čas do maksimalne plazemske koncentracije (podan le za peroralno in intramuskularno aplikacijo); F: delež absorbirane učinkovine po peroralni aplikaciji (obseg absorpcije); SR: tablete s podaljšanim sproščanjem

^a Inhibitor betalaktamaz

^b Farmacevtska oblika s podaljšanim sproščanjem

^c Običajno (najpogostejše) odmerjanje za odraslo osebo

^d Zaradi počasne absorpcije po intramuskularni aplikaciji

^e Hrana zmanjša obseg absorpcije.

upoštevanjem farmakokinetičnih lastnosti antibiotikov lahko izvedemo preklop z intravenske na peroralno terapijo, ki ima enak klinični izid.

Preklopna terapija ni primerna za bolnike, ki so v kritičnem stanju, in pri bolnikih z močno zvišano telesno temperaturo (16). Pri teh je največkrat treba hitro ukrepati in v zelo kratkem času doseči visoke plazemske koncentracije antibiotika, kar lahko naredimo le z intravensko obliko terapije. Preklopna terapija tudi ni primerna za bolnike, ki imajo malabsorpcijski sindrom oziroma kakršne koli bolezni prebavnega trakta, zaradi katerih bi se lahko zmanjšala absorpcija učinkovine iz prebavil (16). Preklopna terapija prav tako ni primerna v situacijah, ko bolnik ne more zaužiti zdravila (nezavest, šok, paralitični ileus) ali če bruha. V vseh drugih primerih pa je preklopna terapija primerna. Ob tem je treba dodati, da peroralna aplikacija nekaterih antibiotikov lahko povzroči drisko (17). Še posebej so pri tem izpostavljeni otroci, zaradi nevarnosti pojava dehidracije. Zaradi spremembe v flori prebavnega trakta se lahko pojavi tudi okužba z bakterijo *Clostridium difficile*. Pojavnost neželenih učinkov antibiotikov na prebavni trakt lahko zmanjšamo s sočasno uporabo probiotikov, ki uravnavajo črevesno floro. Najpogosteje proučevan in dokazano učinkovit probiotik je sev mlečnokislinskih bakterij *Lactobacillus GG*, ki je običajno prisoten v človeškem prebavnem traktu (18). Protimikrobne učinkovine, ki imajo visoko biološko uporabnost in malo lokalnih neželenih učinkov na prebavni trakt, so še posebej primerne za preklopno terapijo. Takšne protimikrobne učinkovine so npr. kloramfenikol, klindamicin, metronidazol, trimetoprim/sulfometoksazol, doksiciklin, levofloksacin, moksifloksacin, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol in linezolid (15, 16). Po drugi strani pa se v preklopni terapiji uporabljajo tudi nekateri betalaktamski in makrolidni antibiotiki z nizko biološko uporabnostjo oziroma majhnim obsegom absorpcije (F), za katere je bila dokazana enaka učinkovitost po peroralni in intravenski aplikaciji. Seveda je treba v tem primeru odmerek po peroralni aplikaciji ustrezno povečati, in sicer na vrednost, ki je enaka količniku D^{IV}/F , pri čemer je D^{IV} odmerek po intravenski aplikaciji.

Prednost preklopne terapije je poleg bolniku prijaznejšega zdravljenja tudi ugodnejši farmakoekonomski izid. Zdravljenje z antibiotiki, ki se aplicirajo peroralno, je veliko cenejše kot tisto, pri katerem se aplicirajo intravensko ali intramuskularno (pri nekaterih je dnevna terapija kar desetkrat cenejša). Prav tako se lahko skrajša čas hospitalizacije in s tem znižajo stroški, če vpeljemo preklopno terapijo takoj, ko je bolnik klinično stabilen. Zdravljenje z intravensko apliciranim antibiotikom je dražje zaradi večjih neposrednih medicinskih stroškov. Ti so:

- stroški same aplikacije: igla, brizga, raztopina za redčenje antibiotika,
- stroški intravenske linije: infuzijski sistem, i. v. kanila,
- stroški ustreznega shranjevanja že razredčenega antibiotika in ustreznega označevanja,
- stroški dela medicinskega osebja.

Poleg skrajšanega časa hospitalizacije so pri uporabi peroralne aplikacije penicilinov zaznali tudi manjšo pojavnost flebitisa in seps. V raziskavi, opravljeni v ZDA, so ocenili, da pojav flebitisa zaradi uporabe intravenske aplikacije penicilina povzroči dodaten strošek v višini 5000 USD (16).

5 Ampicilin intravensko/amoksicilin peroralno

Ampicilin in amoksicilin se po ATC-klasifikaciji uvrščata med širokospektralne peniciline. Oba imata primerljiv spekter delovanja na mikroorganizme (9). Tudi glede farmakokinetičnih lastnosti sta primerljiva. Oba imata približno enak volumen porazdelitve ($V_D = 0,3$ L/kg oziroma 21 L pri človeku s telesno maso 70 kg) ter enako razpolovno dobo eliminacije ($t_{1/2el} = 1,25$ h), razlikujeta pa se po biološki uporabnosti (9, 10). Obseg absorpcije ampicilina je zgolj 30–50%, medtem ko se amoksicilin skoraj popolnoma absorbira. Na sliki 1 sta prikazana tipična plazemska koncentracijska profila ampicilina (500 mg na 6 ur, intravensko) in amoksicilina (1000 mg na 12 ur, peroralno). Pri obeh profilih so plazemske koncentracije približno 50 % časa odmernega intervala nad MIK (postavljen na 4 mg/L), kar nakazuje na podobno protimikrobno učinkovitost (3). Tudi povprečni plazemski koncentraciji v stacionarnem stanju sta približno enaki. Namreč, z uporabo enačbe 1 lahko izračunamo, da je $C_{ss,av} = 6,6$ mg/L, če peroralno apliciramo 1000 mg amoksicilina na 12 ur, medtem ko je $C_{ss,av} = 7,1$ mg/L, če uporabimo intravensko aplikacijo 500 mg ampicilina na 6 ur.

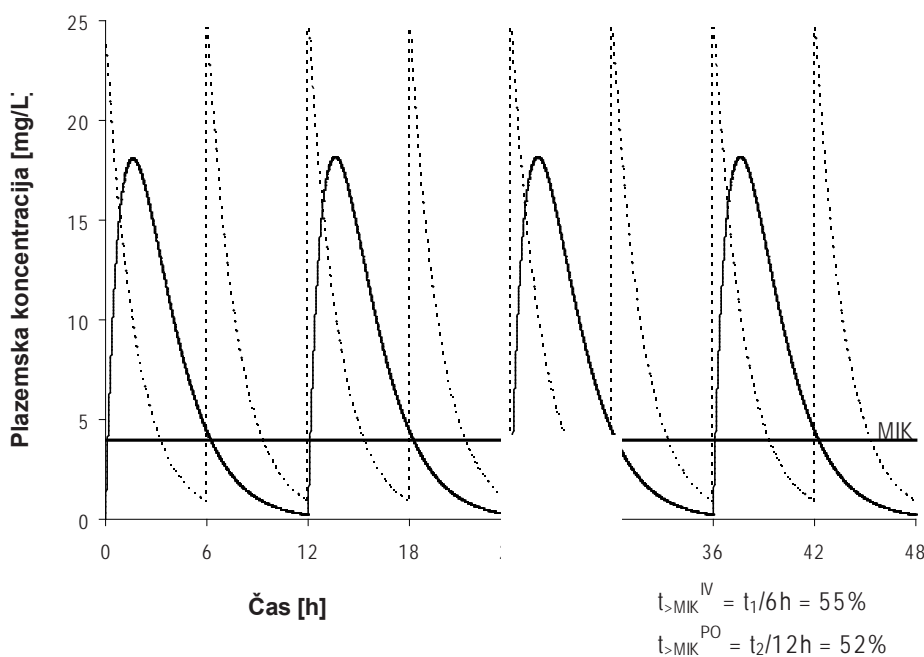
V smernicah Svetovne zdravstvene organizacije je bilo za zdravljenje pljučnice pri otrocih do nedavnega priporočeno zdravljenje z visokimi odmerki penicilinov, apliciranih parenteralno (npr. ampicilin). Zadnje raziskave so pokazale, da je zdravljenje s peroralno apliciranim amoksicilinom enako učinkovito. V klinični raziskavi NO-SHOTS so primerjali zdravljenje s parenteralnim ampicilinom in peroralnim amoksicilinom (19). Vanjo je bilo vključenih 2037 otrok s pljučnico, starih med 3 in 59 mesecev. Otroci iz prve skupine so najprej dva dni vsakih 6 ur parenteralno prejeli ampicilin v dnevni odmerku 100 mg/kg in nato

naslednje tri dni vsakih 12 ur peroralno amoksicilin v dnevnem odmerku 80–90 mg/kg. Druga skupina je ves čas peroralno prejela amoksicilin. Primerjali so klinične učinke 1., 3., 6. in 14. dan. Dokazali so, da je bilo zdravljenje v obeh skupinah enako učinkovito. V skupini, ki je prejela antibiotik le peroralno, ni bilo nobenih zapletov, otroci so se lahko zdravili ambulantno in stroški zdravljenja so bili veliko nižji (19).

6 Kloksacilin intravensko/peroralno

Kloksacilin spada med antistafilokokne antibiotike in deluje na večino sevov *Staphylococcus aureus*. Indiciran je pri zdravljenju različnih okužb, ki jih povzročajo za meticilin občutljivi sevi *S. aureus* (MSSA). Zdravljenje

osteomielitisa, ki ga povzroča MSSA, je dolgotrajno in zahteva visoke odmerke kloksacilina (20). Pri odraslem človeku je tako priporočeno šesttedensko zdravljenje s kloksacilinom, in sicer v odmerku 2 g na vsakih 6 ur, apliciranim intravensko, kar prikazuje slika 2. Pogosto odmerjanje je potrebno zaradi zelo kratke razpolovne dobe eliminacije kloksacilina ($t_{1/2el} = 40$ min). Po drugi strani pa smernice za zdravljenje osteomielitisa omenjajo preklon na peroralno terapijo, vendar šele po dveh tednih intravenske terapije in v zmanjšanem odmerku, t. j. 1 g kloksacilina na 6 ur (20). Zaradi zmanjšane odmerka kloksacilina plazemske koncentracije po peroralni aplikaciji niso primerljive s koncentracijami po intravenski aplikaciji, kar je razvidno iz slike 2. Z uporabo enačbe 1 in podatka, da je povprečen volumen porazdelitve kloksacilina

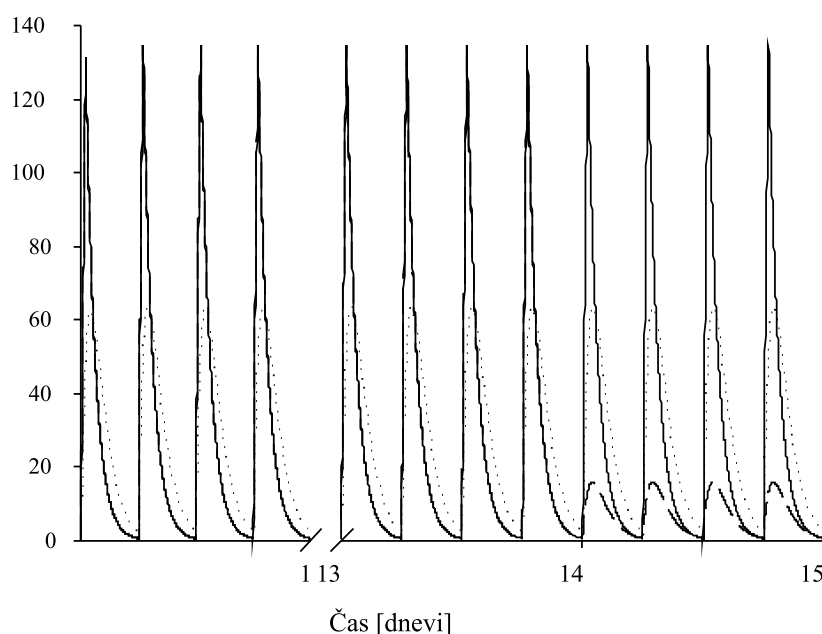


Slika 1. Simulacija plazemskih koncentracij ampicilina, apliciranega intravensko, v odmerku 500 mg na 6 ur (prekinjena krivulja), ter amoksicilina, apliciranega peroralno, v odmerku 1000 mg na 12 ur (polna krivulja). Upoštevani farmakokinetični parametri (9): volumen porazdelitve ($V_D = 21$ L oz. 0,3 L/kg), razpolovna doba eliminacije ($t_{1/2el} = 1,25$ h), obseg absorpcije ($F = 0,92$), konstanta hitrosti absorpcije ($k_a = 0,7$ h⁻¹). Minimalna inhibitorna koncentracija (MIK) je postavljena na 4 mg/L. Za obe aplikaciji sta podana izračuna za čas nad MIK ($T_{>MIK}$).

Figure 1. Simulation of plasma concentration profiles of ampicillin after bolus intravenous administration of 500 mg every 6 h (dashed curve) and amoxicillin after oral administration of 1000 mg every 12 h (solid curve). Pharmacokinetic parameters used (9): volume of distribution ($V_D = 21$ L or 0.3 L/kg), elimination rate half-life ($t_{1/2el} = 1,25$ h), extent of absorption ($F = 0.92$), absorption rate constant ($k_a = 0.7$ h⁻¹). Minimal inhibitory concentration (MIK) is set at 4 mg/L. The time above MIK ($T_{>MIK}$) is also calculated.

12 L, povprečen obseg absorpcije pa 50 % (21,22), lahko izračunamo, da je pri intravenski terapiji (2 g na 6 ur) $C_{ss,av}$ kloksacilina enaka 28 mg/L, pri peroralni terapiji (1g na 6 ur) pa štirikat nižja; $C_{ss,av} = 7.0$ mg/L. Če bi hoteli s peroralno aplikacijo doseči primerljive plazemske koncentracije kloksacilina, ki jih dobimo po intravenski aplikaciji, bi morali zaradi nizke biološke uporabnosti odmerek kloksacilina pri peroralni aplikaciji podvojiti. Potek plazemskih koncentracij v hipotetični peroralni aplikaciji 4 g kloksacilina (8 kapsul Anaclosila po 500 mg) na vsakih 6 ur je tudi prikazan na sliki 2. Preklopna terapija, ki bi dajala primerljive plazemske koncentracije kloksacilina, se v praksi ne izvaja, saj se lahko pri tako visokih

odmerkih kloksacilina poveča pojavnost neželenih učinkov na prebavila, problematičen pa je lahko tudi vnos relativno velike količine pomožnih snovi, ki so v farmacevtski obliki, npr. magnezijevega stearata. Kljub temu smernice dopuščajo preklop na peroralno terapijo s kloksacilinom, vendar šele po dveh tednih in s štirikat nižjim vnosom kloksacilina v centralni krvni obtok, kar verjetno zadošča pri bolnikih z izboljšano klinično sliko osteomielitisa (20). Na tem mestu velja omeniti, da se za zdravljenje osteomielitisa pri otrocih priporoča le štiridnevna intravenska terapija, nato prehod na peroralno terapijo z drugim antibiotikom, in sicer s klindamicinom 40mg/kg/dan, razdeljeno na 3 do 4 odmerke dnevno, skupno le tri tedne (23).



Slika 2. Simulacija plazemskih koncentracij kloksacilina pri zdravljenju osteomielitisa. Intravenska aplikacija 2 g kloksacilina v obliki 30-minutne infuzije vsakih 6 ur (polna krivulja), hipotetična peroralna aplikacija v odmerku 4 g na 6 ur (točke). Kombinirani odmerni režim z 2 g kloksacilina intravensko na 6 ur, 2 tedna, nato nadaljevanje s peroralno aplikacijo v odmerku 1g kloksacilina na 6 ur, je prikazan s prekinjeno krivuljo. Upoštevani farmakokinetični parametri (16, 17): volumen porazdelitve ($V_D = 12L$), razpolovna doba eliminacije ($t_{1/2el} = 40$ min), obseg absorpcije ($F = 0,5$), konstanta hitrosti absorpcije ($k_a = 1,0$ h⁻¹).

Figure2. Simulation of cloxacillin plasma concentration profiles during the treatment of osteomyelitis. Intravenous administration (solid curve) of 2g cloxacillin every 6 h as a 30-minute infusion, hypothetical oral administration (dotted curve) of 4g cloxacillin every 6 h, and combined dosage regimen (dashed curve); 2g cloxacillin every 6 h intravenously for 2 weeks followed by 1g cloxacillin every 6 h orally. Pharmacokinetic parameters used (16.17): volume of distribution ($V_D = 12L$), elimination rate half-life ($t_{1/2el} = 40$ min), extent of absorption ($F = 0.5$), absorption rate constant ($k_a = 1.0$ h⁻¹).

7 Zaključek

Penicilinski antibiotiki so pri nekaterih indikacijah še vedno zelo učinkoviti. Njihova uporaba v ustreznih odmerkih je smiselna in prehod na druge skupine antibiotikov večinoma ni potreben. Penicilinski antibiotiki so med najcenejšimi antibiotiki, še posebej če jih uporabljamo v peroralni obliki. Pri preklopu z intravenske na peroralno terapijo je treba upoštevati tudi farmakokinetične lastnosti izbranega antibiotika in se odločiti za najustreznejši režim odmerjanja zdravila. Pri tem lahko zelo uspešno sodelujeta zdravnik in klinični farmacevt, vsak s specifičnimi znanji s svojega področja. Terapija je tako optimizirana s kliničnega kot tudi stroškovnega vidika.

Literatura

- Čižman M, Bajec T, Pečar Čad S, Jenko S, Kopač Z, Bogovič M, et al. Poraba antibiotikov v slovenskih bolnišnicah v obdobju 2004-2008 od nacionalne ravni do ravni oddelkov. *Zdrav Vestn* 2009; 78: 717-25.
- Čižman M. in sod. Poraba antibiotikov v slovenskih bolnišnicah v letu 2006 in 2007. V: *Infektološki simpozij 2009. Novosti. Okužbe, povezane z zdravstvom. Marec 2009: 27-34.*
- Pavličič M, Mrhar A. Kako zagotoviti najprimernejše odmerjanje protimikrobnih zdravil. *Zdravniški vestnik* 2001; 70: 547-52.
- Register zdravil Republike Slovenije. Inštitut za varovanje zdravja RS. Pridobljeno 11.12.2009 s spletne strani: http://www.ivz.si/knjiznica/arhiv/reg_zdravil/PDA/INDEX.HTM.
- DeRyke CA, Lee SY, Kuti JL, Nicolau DP. Optimising dosing strategies of antibacterials utilising pharmacodynamic principles: impact on the development of resistance. *Drugs* 2006; 66: 1-14.
- Mouton JW, Vinks AA. Continuous infusion of beta-lactams. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13: 598-606.
- Kim MK, Capitano B, Mattoes HM, Xuan D, Quintiliani R, Nightingale CH, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of Two Dosing Regimens for Piperacillin-Tazobactam. *Pharmacotherapy* 2007; 22: 569-77.
- Božidar V. *Farmakoterapijski priručnik* (5. izdaja). Medicinska naklada Zagreb, 2007.
- Posamezni povzetki glavnih značilnosti zdravil (SmPC). V: Baza podatkov o zdravilih. Upravljalec: Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke. Pridobljeno 11.12.2009 s spletne strani: <http://www.zdravila.net/>.
- McEvoy GK, editor. *American Hospital Formulary Service (AHFS) drug information*. American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda, MD, 2002.
- Balgos AA, Rodrigues-Gomez G, Nasnas R. et al. Efficacy of twice-daily amoxicillin/clavulanate in lower respiratory tract infections. *Int J Clin Pract* 1999; 53: 325-30.
- Cook RC, Zachariah J, Cree F, Harrison HE. Efficacy of twice-daily amoxicillin/clavulanate (Augmentin-Duo 400/57) in mild to moderate lower respiratory tract infection in children. *Br J Clin Pract* 1996; 50: 125-8.
- Damrikarnlert L, Jauregui AC, Kzadri M. Efficacy and safety of amoxicillin/clavulanate (Augmentin) twice daily versus three times daily in the treatment of acute otitis media in children. *J Chemoter* 2000; 12: 79-87.
- Ribič H., Štrumbelj I. Interpretacija antibiograma za zdravnike. *Zavod za zdravstveno varstvo Murska Sobota*, 2002.
- Scheinfeld NS, Allan J, Kutler C. Intravenous-to-Oral Switch Therapy. *Medscape*; Oktober 2007. Pridobljeno 11.12.2009 s spletne strani: <http://emedicine.medscape.com/article/237521-overview>.
- Cunha BA. Antibiotic intravenous to oral switch therapy. *Postgrad Med* 1997; 100: 111-28.
- Surawicz C. Antibiotic-Associated Diarrhea in Children: How Many Dirty Diapers? *J Ped Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 22-26.
- Saavedra JM. Probiotics plus antibiotics: Regulating our bacterial environment. *J Pediatr* 1999; 135: 535-7.
- Hazir T, Fox LM, Nisar YB, Fox MP, Ashraf YP, MacLeod WB, et al. Ambulatory short-course high-dose oral amoxicillin for treatment of severe pneumonia in children: a randomised equivalency trial. *Lancet* 2008; 371: 49-56.
- Porter RS, Kaplan JL. The Merck Manual Online Medical Library: For healthcare professionals. Pridobljeno 11.12.2009 s spletne strani: <http://www.merck.com/mmpe/lexicomp/cloxacillin.html>.
- Spino M, Chai RP, Isles AF, Thiessen JJ, Tesoro A, Gold R, et al. Cloxacillin absorption and disposition in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1984; 105: 829-35.
- Levy M, Egersegi P, Strong A, Tesoro A, Spino M, Bannatyne R, et al. Pharmacokinetic analysis of cloxacillin loss in children undergoing major surgery with massive bleeding. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 1150-53.
- Peltola H, Unkila-Kallio L, Kallio M, et al. Simplified Treatment of Acute Staphylococcal Osteomyelitis of Childhood. *Pediatrics* 1997; 99: 846-50.