

Farmaceutski vestnik

STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE • PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA

Š T . 3 • S E P T E M B E R 2 0 0 6 • L E T N I K 5 7

Odgovorni urednik

Borut Štrukelj

Gostujoča urednika tematske priloge

Aleš Mrhar
Marga Kocmur

Častni glavni urednik

Aleš Krbavčič

Glavna urednica

Andrijana Tivadar

Uredniški odbor

Tajda Gala Miharija
Stanko Gobec
Katja Gombač Aver
Iztok Grabnar
Janja Marc
Franc Vrečer

Izdajateljski svet

Stane Srčič
Mojca Kerec
Tatjana Kogovšek Vidmar
Mateja Malešič
Zofija Vitkovič
Anamarija Zega
Magda Zimic

Naslov uredništva / Adress of the Editorial Office:

Slovensko farmacevtsko društvo,
Dunajska 184a, 1000 Ljubljana, Telefon (01) 569 26 01
Transakcijski račun pri Novi LB d.d. Ljubljana:
02010-0016686585.

Izhaja šestkrat letno.

Letna naročnina je 15.000 SIT, za člane SFD je vključena v članarino.

Za tuje naročnike 100 US\$.

Avtor fotografije na naslovnici, Samo Kreft

Tiska: COLLEGIUM GRAPHICUM

Naklada: 3.200 izvodov

Letnik 2006 sofinancira Javna agencija RS za raziskovalno dejavnost.

Farmaceutski vestnik (Pharmaceutical Journal of Slovenia) is published quarterly by the Slovenian Pharmaceutical Society, Subscription rate in inland 15.000 SIT other countries US\$ 100.

Farmaceutski vestnik is regularly abstracted in:

BIOLOGICAL ABSTRACTS, CHEMICAL ABSTRACTS,
PHARMACEUTICAL ABSTRACTS, MEDICAL & AROMATIC
PLANTS ABSTRACTS AND INBASE / Excerpta Medica

UVODNIK

Tretjo številko Farmaceutskega vestnika sestavljajo pregledni znanstveni članki s področja farmacevtske tehnologije in mikroemulzij, v članku Jerneja Kristla pa se lahko seznanimo z učinkovinami za zdravljenje luskavice. Molekularne osnove te genetske bolezni še niso popolnoma razjasnjene, zato je tudi zdravljenje bolj ali manj simptomatsko. Spekter zdravilnih učinkovin za lajšanje te neprijetne bolezni, ki v blažji ali hujši obliki prizadane dober odstotek ljudi, je širok in zajema tako sintezne molekule, kot tudi najnovejša biotehnoška zdravila. A jasno je, da bomo bolezen znali popolnoma ozdraviti šele, ko bomo našli njen vzrok. In premalokrat se zavedamo, kako velik odstotek simptomatskega zdravljenja je še vedno prisotnega v sodobni medicini in farmaciji. O podobnem problemu pišejo tudi strokovnjaki farmacevti in zdravniki, ki so pripravili tematsko prilogo o motnjah razpoloženja. Tega je vedno več, prof. dr. Kocmurjeva pa omenja celo pandemijo depresivnih stanj, ki nam grozijo v 21. stoletju. Kaj je vzrok? Verjetno jih je več, kopičijo pa se zaradi načina življenja, neprestane naglice, pehanja za uspehom in nepravilno postavljenih prioritet. Sindrom izgorelosti je le en izmed znakov, ki opozarjajo na izjemno stisko, v katero je padel posameznik. Navidezne vrednote, ki nam jih zelo uspešno vsiljuje sodobni svet z vodilnimi Združenimi državami Amerike, vodijo v svojevrstno razplastitev aktivne populacije, ki pa za uspeh plačuje grozovit davek: naveličanost, izgorelost, depresivnost. Materialne dobrine, ki so vedno bolj dostopne vsem, prevzemajo vlogo pred čustvenimi dobrinami, ki jih je praviloma težje doseči, zato jih umikamo iz vsakodnevnega urnika. In posledica tega je misel, ki je velikokrat napovednik težav in sprememb v razpoloženju: » Ne vem, kaj me radosti«! Grozljiva misel, uprimo se ji in zadihajmo življenje. Predvsem s spremembo načina delovnih navad, farmacevti bomo pa znali dopolnilno svetovati tudi z zdravilnimi učinkovinami. A le kombinacija obojega bo trajno doprinesla k izboljšanju. Mogoče pa je mislena robotizacija le evulcijski premik, ki ločuje generacije in je neločljivo povezan z razvojem. Smo na začetku stoletja, odgovor bo jasen čez slabih sto let.

Prof. dr. Borut Štrukelj
Odgovorni urednik

Vsebina

Pregledni znanstveni članki – Review scientific articles

- | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Alenka Zvonar, Pegi Ahlin Grabnar, Julijana Kristl
Emulgiranje v mikroporoznih membranskih sistemih
Emulsification in microporous membrane systems | 183 |
| Branka Rozman, Marija Bogataj
Pregled mikroemulzijskih sistemov za peroralno uporabo
Microemulsion system for oral drug delivery - an overview | 189 |
| Jernej Kristl
Prevladujoče učinkovine za zdravljenje luskavice
Dominant drugs for treatment of psoriasis | 196 |

TEMATSKA PRILOGA

- | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| prof. dr. Marga Kocmur, dr. med.
Uvodnik k tematski prilogi o motnjah razpoloženja | 203 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------|

Raziskovalni članek – Research article

- | | |
|----------------------------------------------------------------|------------|
| Marga Kocmur
Naveličanost, preutrujenost, izgorelost | 204 |
|----------------------------------------------------------------|------------|

Pregledni članki – Review articles

- | | |
|----------------------------------------------------------------------------|------------|
| Jana Govc Eržen
Napovedni dejavniki za motnje razpoloženja | 208 |
| Mihaela Tršinar
Bolnik z motnjami razpoloženja v lekarni | 212 |
| Zvezdan Pirtošek
Vpliv spomina in koncentracije na razpoloženje | 217 |
| Samo Kreft
Zdravila z ginkom biloba (Ginko biloba) | 219 |
| Petra Vitezič
Bilobil – Kakovostno, učinkovito in varno zdravilo | 223 |

Emulgiranje v mikroporoznih membranskih sistemih

Emulsification in microporous membrane systems

Alenka Zvonar, Pegi Ahlin Grabnar, Julijana Kristl

Povzetek: Emulgiranje v mikroporoznih membranskih sistemih je nova metoda, ki omogoča nadzorovano izdelavo emulzij ter trdnih delcev mikro- in nanometrskih velikosti. Osnova procesa je potiskanje notranje faze skozi mikropore membrane v zunanjo fazo, pri čemer nastane emulzija z ozko porazdelitvijo velikosti kapljic. Uporabnost metode je široka, saj lahko emulgirane kapljice nadalje izpostavimo sekundarnim procesom, kot so polimerizacija, odparevanje, liofilizacija, strjevanje itd. in tako izdelamo različne trdne delce. Ker v zadnjem času posvečajo veliko pozornosti razvoju ustreznih dostavnih sistemov za proteinske učinkovine, velja omeniti, da so blagi procesni pogoji emulgiranja v mikroporoznih membranskih sistemih zelo primerni tudi za vgrajevanje le-teh v napredne dostavne sisteme, kot so nanodelci, mikrodelci in multiple emulzije.

Ključne besede: membransko emulgiranje, mikrokanalno emulgiranje, emulzije, tvorba kapljic

Abstract: Emulsification using microporous membrane systems is a new method that enables controlled production of emulsions and solid micro- and nanoparticles. In a membrane emulsification process, one phase is dispersed into the other phase by being pressed through the pores of a membrane. As a result an emulsion with a narrow droplet size distribution is formed. The method enables the production of a variety of structured particulate materials by means of sequential secondary processes in the emulsified droplets, such as polymerization, evaporation, freeze-drying, solidification, etc. Recently, there has been an increasing interest in a development of appropriate protein drug delivery systems. Due to mild process conditions of emulsification using microporous membrane systems, the technique is perspective for formulation of advanced delivery systems with proteins such as nanoparticles, microparticles and double emulsions.

Keywords: membrane emulsification, microchannel emulsification, emulsion, droplet formation

1 Uvod

Po klasični definiciji so emulzije heterogeni disperzni sistemi ene tekočine v drugi v obliki kapljic, večjih od 1 μm . Tekočini se med seboj ne mešata, kemično ne reagirata in tvorita sami malo obstojen sistem, z izborom ustreznega emulgatorja, stabilizatorja in tehnološkega postopka pa nastanejo stabilne emulzije [1].

Farmacevtskim in kemijskim tehnologom so znani klasični postopki emulgiranja, ki vključujejo uporabo raznovrstnih mešal, rotor-stator sistemov in homogenizatorjev pod visokim tlakom. Pogosta omejitev tovrstnega emulgiranja je nezadosten izkoristek energije, slab nadzor velikosti ter porazdelitve velikosti kapljic dispergirane faze in neprimernost postopka za sestavine, ki so občutljive na strižno obremenitev [2]. Emulzije imajo pomembno vlogo tako na področju farmacije in kozmetologije kot tudi v prehranski in drugih industrijah, zato so skupaj s postopki njihove izdelave predmet številnih znanstvenih in razvojnih raziskav. V članku je kot alternativna metoda za izdelavo emulzij predstavljeno emulgiranje v mikroporoznih sistemih, ki ima pred klasičnimi postopki emulgiranja več prednosti; omogoča nam nadzor nad velikostjo in porazdelitvijo velikosti kapljic, manjšo porabo energije ter manjšo strižno obremenitev komponent in uporabo nižjih koncentracij emulgatorja. Poleg tega je postopek ponovljiv in zanesljiv

ter omogoča tako serijsko kot tudi kontinuirano proizvodnjo, katere kapaciteto je mogoče enostavno povečati [3].

Bralec lahko najde tovrstno vsebino v strokovni literaturi pod izrazom membransko emulgiranje ali emulgiranje v mikroporoznih sistemih (angl. membrane emulsification, cross-flow membrane emulsification, emulsification using microporous systems, emulsification using a membrane contractor).

2 Emulgiranje v mikroporoznih membranskih sistemih

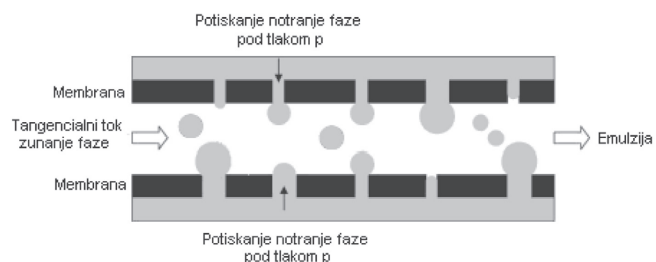
Emulgiranje v mikroporoznih membranskih sistemih je relativno nova metoda emulgiranja, ki omogoča izdelavo monodisperznih emulzij že ob relativno nizkem vnosu energije. Bistvo procesa je potiskanje notranje faze skozi pore membrane v zunanjo fazo emulzije. Do nastanka emulzije pride, ko se novo nastale kapljice notranje faze ločijo od površine membrane pod vplivom tangencialnega gibanja zunanje faze (slika 1). Zaradi preproste izvedbe in primernosti za izdelavo emulzij z ozko porazdelitvijo velikosti kapljic je metoda zelo atraktivna. Pomembna prednost metode je dejstvo, da velikosti kapljic prvenstveno nadzorujemo z izbiro vrste membrane in ne s turbulentnim

Pregledni znanstveni članki – Review scientific articles

Preglednica 1: Mikroporozne membrane, ki jih uporabljajo za membransko (ali mikrokanalno) emulgiranje [9].

Table 1: Microporous membranes used for membrane (or microchannel) emulsification [9].

Ogrodje sistema mikroporoznih membran	Oblika membrane	Premer por [μm]	Hidrofilnost/hidrofobnost
Shirasu porozno steklo (SPG)	Cevasta	0.1-1.8	Hidrofilna
α-Al ₂ O ₃ ali cirkonijev oksid	Cevasta	0.2-3	Hidrofilna
Sol-gel porozno steklo	Ploščata	0.6	Hidrofilna
Nerjaveče jeklo z lasersko zvrtnimi porami	Cevasta	100-150	Hidrofilna
Polipropilen	Votlo vlakno	0.4	Hidrofilna
Poliamid	Votlo vlakno	10 nm	Hidrofilna
Politetrafluoroetilen (PTFE)	Ploščata	0.5-5	Hidrofilna/hidrofobna
Polikarbonat	Ploščata	0.6-10	Hidrofilna
Celulozni acetat	Ploščata	0.2-3	Hidrofilna
Silikon-nitridna mikrosita	Ploščata	7	Hidrofilna
Silikonska membrana z mikrokanali	Ploščata	10-17	Hidrofilna



Slika 1: Mehanizem nastanka emulzije v mikroporoznih sistemih.

Figure 1: Mechanism of emulsion formation using microporous systems.

mešanjem faz. Vrste in lastnosti membran, ki jih uporabljajo v procesu emulgiranja, so prikazane v preglednici 1.

V okviru emulgiranja z uporabo membran ločimo dva pristopa za izdelavo emulzij. Pri prvem, imenovanem *direktno membransko emulgiranje*, potiskamo notranjo fazo pod nizkim tlakom skozi pore membrane v zunanjo fazo. Na izhodni strani por nastajajo kapljice, ki se po dosegu ustrezne velikosti ločijo od površine membrane (slika 1). Zaradi težnje po čim nižji medpovršinski napetosti zavzamejo rastoče kapljice čim manjšo površino in so sferičnih oblik [2, 4]. V drugem primeru potiskamo skozi membrano predhodno izdelano grobo emulzijo, zato govorimo o *membranskem emulgiranju pred-emulzijoziroma membranskem homogeniziranju*. Glavni cilj slednjega je zmanjšanje in poenotenje velikosti kapljic notranje faze. Z izbiro membrane ustrezne močljivosti lahko poleg zmanjšanja kapljic dosežemo tudi inverzijo faz, kar omogoča izdelavo emulzij z zelo visoko vsebnostjo dispergirane faze [5].

Membranskemu emulgiranju sorodna metoda je *emulgiranje v sistemu membran z mikrokanali*. Osnovni mehanizem nastanka emulzije, tj. potiskanje notranje faze skozi membrano v zunanjo fazo, je pri obeh metodah enak, razlikujeta pa se po vrsti membrane. Kot je razvidno iz imena metode, se tu uporabljajo posebne membrane z mikrokanali. Končni deli mikrokanalov so izrazito nesferičnih oblik, zato so nastajajoče kapljice sprva prisiljene zavzeti podolgovato diskasto obliko. Nato se z izkoriščanjem medfazne napetosti kot gonilne sile spontano transformirajo v sferične kapljice, ki tvorijo monodisperzno emulzijo [6].

3 Teoretični model za napovedovanje velikosti kapljic

Proces tvorbe kapljice v splošnem obsega dve stopnji; rast kapljice in ločitev kapljice od površine membrane. Poenostavljen model sil, ki delujejo na rastočo kapljico, vključuje *kapilarno silo*, *silo vleka*, *silo vzgona* in *inerzijsko silo* (slika 2). Do ločitve kapljice od površine membrane pride, ko je vsota nanjo delujočih sil enaka nič.

Omenjen model je poenostavitev kompleksnega modelnega sistema, zato ne vključuje vpliva dejavnikov, kot so oblika kapljice, sprememba medfazne napetosti med rastjo kapljice, oblika pore oz. kapilare, ki tudi lahko vplivajo na proces tvorbe kapljice.

Sila vleka, F_p , je posledica toka zunanje faze vzporedno s površino membrane. Zaradi lažjega računanja predpostavimo, da je kapljica idealno okrogla in leži na površini membrane. Delovanje toka tekočine na kroglo lahko opišemo z:

$$F_1 = k_x (6\pi R_k \mu V_d) = 10.205\pi R_k^2 \tau_w \quad (1)$$

kjer je R_k polmer kapljice, V_d nemotena hitrost tangencialnega toka (m/s), k_x popravek zaradi stene pore (za eno samo kapljico, ki se dotika neprepustne stene, znaša 1.7) in τ_w stišna napetost (N/m²); strižna napetost τ_w v enačbi 1 lahko izračunamo iz korelacije faktorja trenja:

$$f = \frac{2\tau_w}{V_w^2 \rho} = \begin{cases} 16/R_e \\ 0.0792R_e^{-1/4} \end{cases} \quad (2)$$

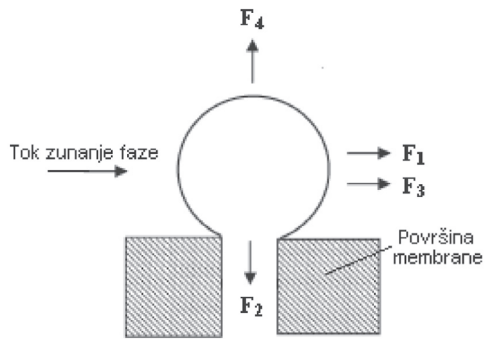
kjer je f faktor trenja, V_w hitrost tangencialnega toka (m/s), ρ gostota zunanje faze (kg/m³) in R_e Reynold-ovo število, ki je definirano kot:

$$R_e = \frac{\rho V_w D_p}{\mu} \quad (3)$$

kjer je D_p premer pore membrane (m) in μ viskoznost zunanje faze (Pas).

Sila medfazne napetosti, F_2 , je glavna sila, ki zadržuje kapljico na površini membrane. Izračunamo jo po naslednji enačbi:

$$F_2 = 2\pi\gamma R_p \quad (4)$$



Slika 2: Sile, ki delujejo na nastajajočo kapljico na površini membrane; F_1 - s tokom zunanje faze povzročena tangencialna sila vleka, F_2 - kapilarna sila povzročena z medfazno napetostjo, F_3 - sila vzgona in F_4 - inercialna sila, ki je posledica toka notranje faze skozi pore membrane.

Figure 2: Forces acting on a forming droplet at the surface of the membrane; F_1 - the tangential drag force produced by continuous phase flow, F_2 - the capillary force caused by the interfacial tension, F_3 - the buoyant force and F_4 - the inertial force associated with a mass of the fluid flowing out from the opening of the pore.

kjer je γ medfazna napetost olje/voda (N/m) in R_p polmer pore (m).

Sila vzgona, F_3 , je posledica različnih gostot obeh faz in jo izračunamo iz naslednje enačbe:

$$F_3 = \frac{4}{3} \pi R_k^3 (\rho - \rho_0) g \quad (5)$$

kjer je ρ_0 gostota notranje faze (npr. olja) (kg/m^3).

Ker predpostavljamo, da je kapljica tik pred ločitvijo od membrane okrogle oblike, lahko njeno velikost ocenimo iz navorne ravnotežne enačbe:

$$(F_1 + F_3)h = F_2 R_p \quad (6)$$

kjer je h približno enak polmeru kapljice R_k .

Enačba 6 opisuje velikost rastoče kapljice v idealnih pogojih, ko predpostavimo, da je kapljica idealno okrogla. V realnosti po koncu stopnje rasti ne pride takoj do popolne ločitve kapljice od membrane, temveč le-ta kratek čas še ostane v stiku z njeno površino. Končna velikost kapljice je odvisna od njenega volumna v trenutku popolne ločitve od membrane; slednjega lahko izračunamo iz naslednje enačbe:

$$V_k = V_r + Q t_l \quad (7)$$

kjer je V_k končni volumen kapljice (m^3), V_r volumen rastoče kapljice (m^3), Q pretok notranje faze skozi pore membrane (m^3/s) in t_l trajanje stopnje ločevanja kapljice od membrane (s).

Pri visoki strižni hitrosti zunanje faze poteče ločitev kapljice od membrane zelo hitro, zato lahko v tem primeru prispevek t_l zanemarimo. Poleg tega za membransko emulgiranje velja, da je pretok notranje faze skozi pore nizek. Zato predpostavimo, da je končna velikost kapljice enaka njeni velikosti tik pred ločitvijo od membrane in jo torej lahko ocenimo s pomočjo enačbe 6 [7].

4 Parametri, ki vplivajo na učinkovitost emulgiranja

Na lastnosti izdelka lahko vplivamo z izborom procesnih parametrov, ki jih delimo na parametre membrane, parametre postopka in parametre materialov.

4.1 Parametri membrane

Pomembni parametri membrane, ki vplivajo na proces so:

- Povprečni premer membranskih por večinoma pogojuje velikost nastalih kapljic. V raziskavah so dokazali linearno odvisnost velikosti kapljic (D_k) od premera por membrane (D_p):

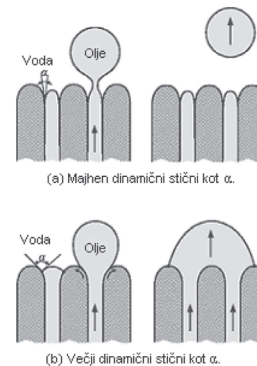
$$D_k(m) = k \cdot D_p; \quad k = 2-10.$$

- Oblika por membrane vpliva na končno velikost kapljic ter odvisnost procesa emulgiranja od transmembranskega tlaka in hitrosti tangencialnega toka.

- Močljivost membrane vpliva na velikost dinamičnega stičnega kota med površino membrane in zunanjo fazo. Za nastanek emulzije je potrebno, da zunanja faza moči površino membrane, zato naj bi bil stični kot manjši od 90° . Notranja faza po pravilu ne sme močiti membranskih por, zato se za pripravo O/V emulzij uporabljajo hidrofilne membrane, za pripravo V/O emulzij pa hidrofobne. Na sliki 3 je prikazana primerjava med tvorbo kapljice notranje faze pri uporabi membrane z ustrežno in neustrezno močljivostjo.

- Poroznost membrane vpliva na razdalje med sosednjimi porami in posledično na obseg koalescence kapljic; le-ta je večji pri bolj poroznih membranah.

- Debelina membrane oz. dolžina por pri določenem transmembranskem tlaku predstavlja enega izmed dejavnikov, ki vplivajo na hitrost pretoka notranje faze in s tem hitrost tvorbe kapljic. Pri tankih membranah je pretok skozi pore večji, zato kapljice nastajajo hitreje. Če hitrost tvorbe kapljic preseže hitrost difuzije in adsorpcije molekul emulgatorja na novonastale mejne površine, je medfazna napetost visoka in posledično nastanejo večje kapljice. Le-te se tudi zlahka zlijejo, saj mejne površine niso stabilizirane z ustreznimi emulgatorskim filmom [4, 8].



Slika 3: Nastanek kapljice pri uporabi membrane z ustrežno (a) in neustrezno (b) močljivostjo.

Figure 3: Droplet formation by using a membrane with an appropriate (a) and inappropriate (b) wettability.

Pregledni znanstveni članki – Review scientific articles

4.2 Parametri postopka

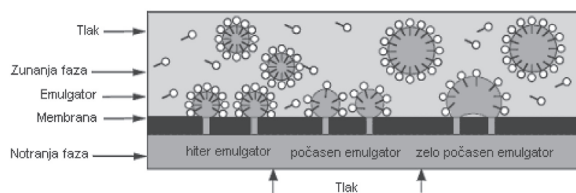
Na lastnosti izdelka lahko vplivamo tudi z izbiro ustreznih parametrov postopka:

- *Hitrost zunanje faze* in z njo povezana strižna obremenitev por je odgovorna za odplavljanje novo nastalih kapljic s površine membrane; običajna hitrost tangencialnega toka je med 0,8 in 8 m/s. Z večanjem hitrosti toka zunanje faze se velikost kapljic manjša do neke mejne vrednosti.
- *Transmembranski tlak* nadzoruje pretok notranje faze skozi membrano. Pri membranah z velikostjo por od 0,2 do 0,8 μm je za tvorbo O/V emulzij potreben tlak med 20 in 500 kPa.
- *Temperatura* je lahko zelo pomemben procesni parameter, saj vpliva tako na viskoznost obeh faz kot tudi na naravo emulgatorja (temperatura inverzije faz, topnost, idr.) [3, 8].
- *Uravnavanje hidrodinamskih pogojev ob membranski površini* z vibriranjem, mešanjem ali rotiranjem [9, 10].

4.3 Parametri materialov

Z izbiro ustreznih sestavin lahko v veliki meri vplivamo na lastnosti nastale emulzije.

- *Viskoznost faz* vpliva na hitrost pretoka zunanje in notranje faze, velikost strižne obremenitve ter velikost nastalih kapljic.
- *Vrsta emulgatorja* v veliki meri vpliva na velikost nastalih kapljic. Uporaba ti. »hitrih emulgatorjev«, kot je natrijev lavrilsulfat, omogoča nastanek manjših kapljic, saj molekule emulgatorja hitro zasedejo novonastale mejne površine in s tem znižajo medfazno napetost ter stabilizirajo nastajajoče kapljice (slika 4) [11].
- *pH vrednost* sestavin emulzije lahko vpliva na lastnosti površine membrane. V odvisnosti od pH se lahko površina membrane nabi-je negativno ali pozitivno. Naboj membrane lahko močno vpliva na adsorpcijo površinsko aktivnih snovi ter s tem na hidrofilnost/hidrofobnost površine membrane [3, 8].



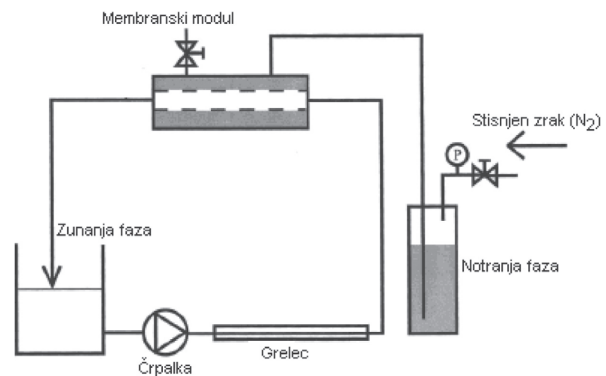
Slika 4: Vpliv lastnosti emulgatorja na velikost kapljic.

Figure 4: The influence of the type of emulsifier on droplet size.

5 Naprave za emulgiranje v mikroporoznih sistemih

Naprave za emulgiranje z uporabo membran lahko v grobem razdelimo v dve skupini: (1) naprave za kontinuirano in polkontinuirano proizvodnjo (slika 5) in (2) naprave za serijsko proizvodnjo (slika 6) [12]. Po velikosti so membranski moduli primerni tako za raziskovalno delo v laboratoriju kot tudi za industrijsko proizvodnjo.

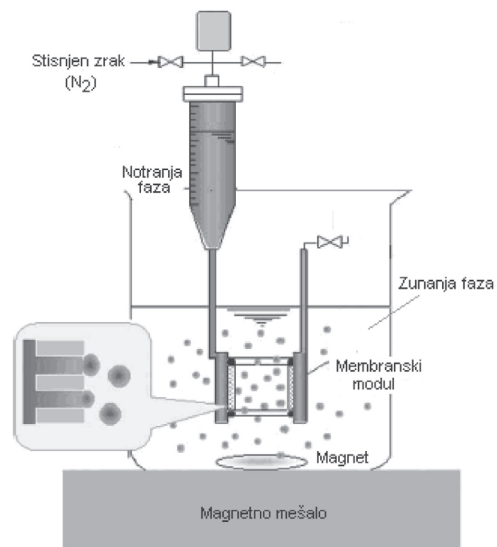
Pri kontinuiranem in polkontinuiranem direktnem membranskem emulgiranju zunanjo fazo črpamo skozi membranski modul z mem-



Slika 5: Shema naprave za kontinuirano membransko emulgiranje prikazuje membranski modul s cevasto membrano, črpalko, grelec ter vsebnika za zunanjo in notranjo fazo.

Figure 5: Schematic picture of a membrane emulsification apparatus appropriate for continuous process. The system incorporates a tubular microfiltration membrane, a pump, a heat exchanger and containers for continuous and to be dispersed phase.

brano. Zunanja faza se tako pretaka vzporedno s površino membrane in pri tem odnaša novonastale kapljice notranje faze. Tako nastala emulzija zapusti membranski modul; če želimo povečati vsebnost notranje faze celoten postopek večkrat ponovimo. Pri serijski proizvodnji je membranski modul potopljen v zunanjo fazo, ki jo ohranjamo v gibanju s pomočjo mešala. Do nastanka emulzije pride, ko notranjo fazo potisnemo skozi membrano v zunanjo fazo [12].



Slika 6: Shema naprave za serijsko membransko emulgiranje.

Figure 6: Schematic picture of a device for batch membrane emulsification.

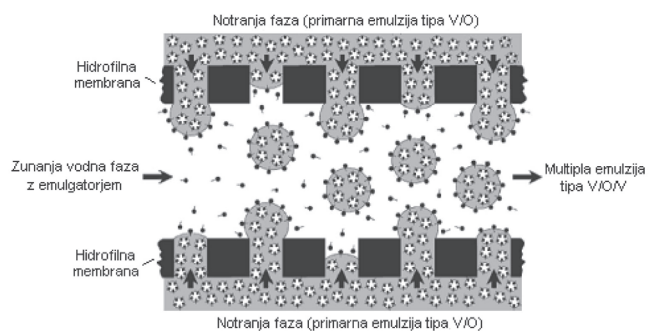
Aparature za membransko emulgiranje predemulzijo so konstrukcijsko dokaj preproste. Groba predemulzija je shranjena v vsebniku nad membrano; slednja mora biti dovolj čvrsta, da prenese tlak, ki je potreben za potisk grobe emulzije skozi njene pore. Zaradi slabe

mehanske odpornosti nekaterih tipov membran, podnje pogosto vstavimo podporno plast, ki prepreči razpokanje membran. Nastalo fino emulzijo zbiramo v drugem vsebniku, ki se nahaja pod membrano [12].

6 Produkti emulgiranja v mikroporoznih sistemih

6.1 Primarni in sekundarni produkti

Med t.i. primarne produkte emulgiranja v sistemih mikroporoznih membran uvrščamo *enostavne emulzije* obeh tipov (O/V in V/O), v nekaterih primerih pa tudi *multiple emulzije*. Enostavne emulzije so pogosto končni produkt emulgiranja, včasih pa so le vmesna stopnja v izdelavi multiplih emulzij in t.i. sekundarnih produktov emulgiranja [9].



Slika 7: Shema tvorbe multiple emulzije (V/O/V) v sistemu mikroporoznih membran. Notranjo fazo predstavlja enostavna emulzija. Puščice prikazujejo smer toka tekočine.

Figure 7: Schematic drawing of the production of a double emulsion (V/O/V) by membrane emulsification with a simple emulsion as dispersed phase. The arrows represent the direction of the fluid flow.

Pogoji emulgiranja v sistemih mikroporoznih membran so zelo ugodni za izdelavo monodisperznih multiplih emulzij. V prvi stopnji izdelamo primarno emulzijo (s klasičnimi postopki ali membranskim emulgiranjem). Slednje nato v drugi stopnji uporabimo kot notranjo fazo, ki jo skozi membrano potisnemo v zunanjo fazo multiple emulzije (slika 7). Tu pridejo do izraza prednosti blagih pogojev membranskega emulgiranja, ki zmanjšajo verjetnost razpada kapljic multiple emulzije [2].

Metoda emulgiranja v sistemih mikroporoznih membran si utira pot na mnoga področja uporabe, saj lahko z izpostavitvijo emulgiranih kapljic sledečim sekundarnim procesom, kot so polimerizacija, zmrzovanje, odparevanje, liofiliziranje, strjevanje, kristalizacija, denaturacija itd., izdelamo delce raznovrstnih struktur in velikosti. V literaturi pod izrazom sekundarni produkti zasledimo dostavne sisteme za zdravilne učinkovine, kot so klasične multiple emulzije [2, 13], emulzije tipa E/O/V (E-etanol) [14], S/O/V emulzije (S-trdno, angl.: solid) [15], trdni lipidni mikro- in nanodelci [16, 17], albuminski mikrodelci [18, 19] ter polimerni mikro- in nanodelci [20, 21, 22]. Med sekundarne produkte prištevamo tudi mikro- in nanodelce SiO₂ [23] ipd.

6.2 Napredni dostavni sistemi

Metoda emulgiranja v sistemih mikroporoznih membran je združljiva tudi z nekaterimi metodami izdelave naprednih dostavnih sistemov kot so nanodelci in multiple emulzije.

Leta 2000 so T. Nakashima in sodelavci s postopkom direktnega membranskega emulgiranja s sledečim emulgiranjem predemulzij izdelali stabilno multiple emulzijo tipa V/O/V z antitumorno učinkovino (epirubicin) vgrajeno v notranjo vodno fazo. V okviru kliničnih poskusov so multiple emulzijo dostavili v jetra z direktnim injiciranjem v jeterno arterijo. Rezultati študije kažejo, da multiple emulzija z epirubicinom povzroči zmanjšanje jetrnega tumorja in izkazuje manj neželenih stranskih učinkov kot sama učinkovina [24].

Toorisaka in sodelavci so izdelali S/O/V disperzijo za peroralen vnos inzulina. V prvi stopnji so z rotor-stator homogenizatorjem izdelali grobo predemulzijo, pri čemer so suspenzijo tipa S/O (s površinsko aktivno snovjo prekrit inzulini v sojinem olju) združili z vodno raztopino hidrofilne površinske aktivne snovi, natrijevega holata in D-glukoze. Za homogeniziranje tako izdelane grobe S/O/V disperzije so uporabili metodo membranskega emulgiranja predemulzij, pri čemer so uporabili SPG membrano s povprečno velikostjo por 1,1 μm. Pri podganah je disperzija S/O/V po peroralnem vnosu izzvala dolgotrajen hipoglikemičen učinek, kar je verjetno posledica s površinsko aktivno snovjo povzročene pretvorbe inzulina v lipofilni kompleks in homogenosti kapljic S/O disperzije [15].

C. Charcosset in H. Fessi sta v letu 2005 kombinirala postopek membranskega emulgiranja z metodo difuzije topila, metodo medfazne polimerizacije ter metodo vročega homogeniziranja in izdelala polimerne ter trdne lipidne nanodelce (ND) [17, 22].

Metodo difuzije topila sta izvedla s postopkom direktnega membranskega emulgiranja; pri tem je notranjo fazo predstavljala raztopina polimera in učinkovine v organskem topilu, zunanjo fazo pa vodna raztopina emulgatorja. Pri uporabi membrane z velikostjo por 1000 Da so nastali delci velikosti 260 nm [22]. Mehanizem nastanka ND izdelanih z omenjeno metodo je desolvatacija ogrodnega polimera in posledično obarjanje, ki poteče po dispergiranju raztopine polimera v netopilo.

Pri izdelavi ND z metodo medfazne polimerizacije je notranjo fazo predstavljala raztopina monomera v organskem topilu, ki je lahko vsebovala tudi olje in/ali učinkovino. Le-to so skozi membrano potiskali v zunanjo vodno fazo z raztopljenima komonomerom in stabilizatorjem. Pri uporabi membrane z velikostjo por 1000 Da so tudi tu nastali delci velikosti 260 nm [22]. Izdelava ND z metodo medfazne polimerizacije temelji na uporabi dveh monomerov, od katerih je eden topen v organski, drugi pa v vodni fazi. Po dispergiranju organske faze v vodno fazo in sledeči polimerizaciji na medfazi, iz primarne emulzije tipa O/V nastanejo ND.

Za izdelavo trdnih lipidnih ND sta metodo membranskega emulgiranja kombinirala z metodo vročega homogeniziranja; pri tem je dispergirajočo organsko fazo predstavljala talina lipida, kontinuirano fazo pa vodna raztopina stabilizatorja. Ker tako izdelane emulzije ni bilo potrebno homogenizirati, sta jo le ohladila na sobno temperaturo; pri tem so nastali manj kot 200 nm veliki trdni lipidni ND z ozko porazdelitvijo velikosti [17]. Mehanizem nastanka ND z metodo vroče-

Pregledni znanstveni članki – Review scientific articles

ga homogeniziranja vključuje izdelavo predemulzije tipa O/V pri temperaturi, ki je višja od tališča uporabljenega lipida. Sledi zmanjšanje in poenotenje velikosti kapljic emulzije s homogeniziranjem pod visokim tlakom ter ohlajanje emulzije na sobno temperaturo, pri čemer se oblikujejo trdni lipidni nanodelci [25].

7 Sklep

Postopek emulgiranja v mikroporoznih membranskih sistemih je v zadnjih letih predmet obširnih raziskav, saj predstavlja velik potencial v proizvodnji tekočih emulzij in disperzij trdnih delcev mikro- in nanometrijskih velikosti. Proces je zanesljiv in ga je mogoče uporabiti v laboratorijskem in industrijskem merilu. Kapaciteto proizvodnje lahko namreč enostavno povečamo z uporabo večjega števila osnovnih enot (to je membranskih ali mikrokanalnih modulov), ki jih uporabljajo v laboratorijskem merilu.

Postopek je prvenstveno razvit za izdelavo enostavnih in multiplih emulzij, hkrati pa ga je mogoče prilagoditi tudi za izdelavo t.i. sekundarnih produktov. Z vključitvijo mikroporoznih sistemov v procese, kot so npr. polimerizacija, obarjanje in kristalizacija, so do danes uspešno izdelali mnogo različnih trdnih delcev. Medsebojno kombiniranje različnih metod je zelo perspektivno zlasti za izdelavo naprednih dostavnih sistemov kot so polimerni in trdni lipidni nanodelci. Ker je metoda nova, razen modelne učinkovine vitamina E, še ni podatkov o vgrajevanju učinkovin v ND. V zadnjem času raziskovalci posvečamo veliko pozornosti razvoju dostavnih sistemov za proteinske učinkovine biotehnoškega izvora. Glede na naše izkušnje [26, 27] smo prepričani, da se bodo blagi procesni pogoji emulgiranja v mikroporoznih membranskih sistemih izkazali kot zelo primerni tudi za oblikovanje naprednih dostavnih sistemov s temi učinkovinami.

8 Literatura

1. Eccleston GM. Emulsions. In: Swarabick J, Boylan JC. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Vol. 5. New York: Marcel Dekker, 1992: 137-188.
2. Van der Graaf S, Schroën CGPH, Boom RM. Preparation of double emulsions by membrane emulsification-a review. *J Memb Sci* 2005; 251: 7-15.
3. www.emulsionsystems.com/html/technology/technology.html
4. Joscelyne SM, Trägórdh G. Membrane emulsification-a literature review. *J Memb Sci* 2000; 169: 107-117.
5. Vladislavljević GT, Shimizu M, Nakashima T. Preparation of monodisperse multiple emulsions at high production rates by multi-stage premix membrane emulsification. *J Memb Sci* 2004; 244: 97-106.
6. Sugiura S, Nakajima M, Oda T in sod. Effect of interfacial tension on the dynamic behavior of droplet formation during microchannel emulsification. *J Colloid Interface Sci* 2004; 269: 178-185.
7. www.chemsoc.org/exemplarchem/entries/2004/loughborough_leong+tham/leong+tham/Frames/04%20-%20Home.htm
8. Gijsbertsen-Abrahamse AJ, Van der Padt A, Boom RM. Status of cross flow membrane emulsification and outlook for industrial application. *J Memb Sci* 2004; 230: 149-159.
9. Vladislavljević GT, Williams RA. Recent developments in manufacturing emulsions and particulate products using membranes. *Adv Colloid Interface Sci* 2005; 113: 1-20.
10. Aryanti N, Williams RA, Hou R. Performance of rotating membrane emulsification for o/w production. *Desalination* 2006; 200: 572-574.
11. Schröder V, Behrend O, Schubert H. Effect of dynamic interfacial tension on the emulsification process using microporous ceramic membranes. *J Colloid Interface Sci* 1998; 202: 334-340.
12. Lambrich U, Schubert H. Emulsification using microporous systems. *J Memb Sci* 2005; 257: 76-84.
13. Jaitely V, Sakthivel T, Magee G. Formulation of oil in oil emulsions: potential drug reservoirs for slow release. *J Drug Del Sci Tech* 2004; 14 (2): 113-117.
14. Nakajima M, Nabetani H, Ichikawa S et al. Functional emulsions, US Patent 6,538,019; 2003.
15. Toorisaka E, Ono H, Arimori K et al. Hypoglycemic effect of surfactant-coated insulin solubilized in a novel solid-in-oil-in-water (S/O/W) emulsion. *Int J Pharm* 2003; 252: 271-274.
16. Sugiura S, Nakajima M, Tong J et al. Preparation of monodispersed solid lipid microspheres using a microchannel emulsification technique *J Colloid Interface Sci* 2000; 227: 95-103.
17. Charcosset C, El-Harati A, Fessi H. Preparation of solid lipid nanoparticles using a membrane contractor. *J Control Release* 2005; 108: 112-120.
18. el-Mahdy M, Ibrahim ES, Safwat S et al. Effects of preparation conditions on the monodispersity of albumin microspheres. *J Microencapsul* 1998; 15(5): 661-673.
19. Muramatsu N, Nakauchi K. A novel method to prepare monodisperse microparticles. *J Microencapsul* 1998; 15(6):715-723.
20. Wang LY, Gu YH, Zhou QZ et al. Preparation and characterisation of uniform-sized chitosan microspheres containing insulin by membrane emulsification and a two-step solidification process. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2006; 50: 126-135.
21. Liu R, Ma G, Meng FT et al. Preparation of uniform-sized PLA microcapsules by combining Shirasu porous glass membrane emulsification technique and multiple emulsion-solvent evaporation method. *J Control Release* 2005; 103: 31-43.
22. Charcosset C, Fessi H. Preparation of nanoparticles with a membrane contractor. *J Memb Sci* 2005; 266: 115-120.
23. Kandori K, Kishi K, Ishikawa T. Preparation of uniform silica hydrogel particles by SPG filter emulsification method. *Colloids Surf* 1992; 62: 259-262.
24. Nakashima T, Shimizu M, Kukizaki M. Particle control of emulsion by membrane emulsification and its application. *Adv Drug Deliv Rev* 2000; 45: 47-56.
25. Mehnert W, Mäder K. Solid lipid nanoparticles. Production, characterization and application. *Adv Drug Deliv Rev* 2001; 47: 165-196.
26. Cegnar M, Kos J, Kristl J. Cystatin incorporated in poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles: development and fundamental studies on preservation of its activity. *Eur J Ph Sci* 2004; 5 (22): 357-364.
27. Cegnar M, Kos J, Kristl J. Oblikovanje nanodelcev s proteini. *Farm Vestn* 2003; 54: 37-46.

Pregled mikroemulzijskih sistemov za peroralno uporabo

Microemulsion systems for oral drug delivery - an overview

Branka Rozman, Marija Bogataj

Povzetek: Mikroemulzije so bistro, termodinamsko stabilne disperzije vodne in oljne faze, stabilizirane z medfaznim filmom površinsko aktivnih snovi. Predstavljajo potencialni terapevtski sistem za peroralno dostavo učinkovin, saj lahko vanje zaradi njihove specifične zgradbe vgradimo tako vodotopne kot tudi lipofilne in amfifilne učinkovine z namenom povečanja topnosti učinkovine, povečanja hitrosti in obsega absorpcije učinkovine, doseganja prirejenega sproščanja, ščitenja labilne učinkovine, zmanjšanja inter- in intrasubjektne variabilnosti biološke uporabnosti ter zakrivanja neprijetnega okusa ali vonja. Kljub številnim potencialom je dejanska uporaba mikroemulzij, namenjenih peroralni aplikaciji, majhna. Glavni omejitveni dejavnik za uporabo mikroemulzij v terapevtske namene predstavlja velik delež emulgatorjev, ki so potencialno toksične snovi.

Ključne besede: mikroemulzije, peroralna uporaba, slabo vodotopne učinkovine, učinkovine s slabo permeabilnostjo, prirejeno sproščanje, peptidi

Abstract: Microemulsions are clear, thermodynamically stable dispersions of water and oil, stabilized by an interfacial film of surfactant molecules. These systems have due to their specific structure considerable potential to act as drug delivery vehicles for oral application by incorporating lipophilic, water-soluble or amfifilic drugs. It was shown that they are able to increase drug solubility, increase rate and extent of absorption, modify drug release, protect labile drug, reduce variability of bioavailability and mask unpleasant taste or odour. Nevertheless, the use of microemulsions in therapy is still limited, the main reason being the high content of emulsifiers, which are potentially toxic substances.

Key words: Microemulsion, Oral Drug Delivery, Poorly watersoluble Drugs, Drugs with low Permeability, Modified Release, Peptides.

1. Uvod

Mikroemulzije so bistro, termodinamsko stabilne disperzije vodne in oljne faze, stabilizirane z medfaznim filmom molekul površinsko aktivnih snovi (emulgatorjev). Bistrost mikroemulzij je posledica majhne velikosti kapljic notranje faze, ki je pod 140 nm. Medfazni film lahko sestavljajo zgolj molekule emulgatorja, vendar pa je pogosto sestavljen iz dveh različnih površinsko aktivnih snovi (PAS) – emulgatorja in koemulgatorja. Zaradi sinergističnega delovanja zmesi emulgatorja in koemulgatorja je medfazna napetost med oljno in vodno fazo izredno nizka. Po zakonih termodinamike mora biti namreč za nastanek termodinamsko stabilne mikroemulzije prosta energija nastanka sistema negativna. Poenostavljeno lahko prosto energijo nastanka mikroemulzije opišemo z enačbo 1:

$$\Delta G_f = \gamma \Delta A - T \Delta S \quad \text{/enačba 1/}$$

ΔG_f prosta energija nastanka
(sprememba proste energije sistema pri nastanku mikroemulzije)
 γ medfazna napetost med dvema nemešajočima se tekočinama
 ΔA sprememba površine
 T temperatura
 ΔS sprememba entropije sistema pri nastanku mikroemulzije

Medfazna površina se ob nastanku mikroemulzije močno poveča, saj nastane večje število zelo majhnih kapljic, vendar istočasno iz istega razloga močno poraste tudi entropija sistema. Ker je medfazna napetost zelo nizka, prevlada entropijski člen nad členom površinske energije. Posledično je celokupna prosta energija nastanka mikroemulzije negativna in tako je izpolnjen pogoj za nastanek stabilnega sistema (1, 2).

Večina avtorjev uvršča med mikroemulzije tudi samomikroemulgirajoče dostavne sisteme (SMEDDS), ki so sestavljeni iz zmesi oljne faze in emulgatorjev. SMEDDS se v telesu dispergirajo v vodi in imajo *in vivo* podobne lastnosti kot O/V mikroemulzije (1, 2).

Mikroemulzije so potencialni terapevtski sistemi za peroralno, dermalno, rektalno in intravensko dostavo zdravilnih učinkovin. Bolniki jih kot sisteme za peroralno dostavo učinkovin dobro sprejemajo, saj so tekoče, tako da jih enostavno jemljejo tudi otroci in odrasli, ki imajo težave s požiranjem trdnih farmacevtskih oblik in so istočasno dobro stabilne (1).

Po peroralni aplikaciji mikroemulzije tipa O/V je le-ta najprej podvržena redčenju s prebavnimi sokovi. Nastanejo agregati majhnih kapljic, ki pa so še vedno manjši od kapljic klasične emulzije. Pankreasne in črevesne lipaze lahko deloma razgradijo oljno fazo in sprostijo se mono- in digliceridi, ki skupaj z žolčnimi solmi delujejo kot

Pregledni znanstveni članki – Review scientific articles

emulgatorji in tvorijo mešane micelle, v katere se vgradi prosta učinkovina, ki se je ob redčenju mikroemulzije sprostila iz notranje faze. Mešani miceli penetrirajo skupaj s kapljicami mikroemulzije do vodnega sloja na površini črevesne sluznice. Vzpostavi se ravnotežje med prosto učinkovino in tisto, ujeto v majhne kapljice. Nekateri raziskovalci menijo, da se lahko koloidni delci lipofilne narave nepoškodovani absorbirajo po poti za lipide, vendar je zaenkrat potrjen prehod preko intestinalnih celic le za monomerne lipidne molekule (1,3).

Pri mikroemulzijah tipa V/O *in vivo* prihaja zaradi redčenja pripravka z vodno fazo do precejšnjega povečanja deleža notranje faze, kapljice začnejo rasti in fazi se verjetno ločita (kar pomeni razpad mikroemulzije) ali pa nastane mikroemulzija tipa O/V (1,3).

2. Sestava mikroemulzij za peroralno uporabo

Vodno fazo mikroemulzij predstavljajo voda, raztopine NaCl, pufri ali zmesi vode s propilenglikoli in polietilenglikoli (1,3).

Kot oljno fazo mikroemulzij uporabljajo rastlinska, sintetična olja, trigliceride in estre maščobnih kislin. V tabeli št.1 so našteje pomožne snovi, ki jih pogosto uporabljamo kot oljno fazo mikroemulzij. V prvem stolpcu so navedena tudi njihova zaščitena imena, ki jih zaradi nepraktičnosti kemijskih imen uporabljamo tako v praksi kot v literaturi (1,3).

Tabela 1. Nekateri oljne faze mikroemulzij za peroralno uporabo (1).

Table 1. Some common lipid excipients used to formulate microemulsions for oral drug delivery (1).

Zaščiteno ime	Kemijska sestava
Akomed R	zmes trigliceridov palmitinske, oleinske, linolenske kisline ricinusovega olja
Labrafac CC	zmes trigliceridov koruznega olja
Captex 355	rafinirano olje bombaževčevega semena
Captex 200	C ₈ /C ₁₀ diestri propilenglikola
Captex 355, Miglyol 812	C ₈ /C ₁₀ trigliceridi kokosovega olja
/	izopropilmiristat
Labrafil M 1944 CSD	poliglikolizirani gliceridi (pretežno oleinske kisline) iz olja mareličnih koščic
Labrafil M 2125 CS	poliglikolizirani gliceridi (pretežno linolne kisline) koruznega olja
Myvacet	acetilirani monogliceridi
Miglyol 810	sojino olje - trigliceridi pretežno oleinske (25%) in linolenske (54%) kisline

Mikroemulzije vsebujejo precejšen delež emulgatorjev in koemulgatorjev, kar predstavlja glavni omejitveni dejavnik za njihovo uporabo v terapevtske namene. (Ko)emulgatorji so namreč potencialno toksične snovi, saj rušijo strukturo plazemske membrane in tako povečujejo permeabilnost celic. Omenjene lastnosti emulgatorjev sicer lahko pri nizkih koncentracijah le-teh izkoriščamo za povečanje prehoda polarnih zdravilnih učinkovin skozi membrane enterocitov, pri visokih koncentracijah PAS pa lahko pride do tako velikih poškodb membrane, da skozi neovirano prehajajo makromolekule, kar sproži apoptozo celice (4,5).

Vsi emulgatorji so torej zaradi povečanja permeabilnosti celične membrane citotoksični, stopnja toksičnosti posameznega emulgatorja pa je odvisna predvsem od njegove kemijske strukture in *in vivo* koncentracije. Nekateri tako le začasno motijo celični metabolizem, medtem ko drugi povzročijo celično smrt. Toksičnost emulgatorjev mikroemulzij, namenjenih peroralni uporabi, je omejena predvsem na poškodbe sluznice prebavnega trakta. Gastrointestinalni epitelij se po enkratni poškodbi, kot posledici prisotnosti PAS, hitro obnovi. Precej večji problem od akutne toksičnosti predstavlja kronična toksičnost. Podatkov o njej praktično nimamo, dobili bi jih lahko le z *in vivo* študijami toksičnosti izbranega emulgatorja pri kronični peroralni uporabi na ustreznih živalih (4,5).

Med farmacevtsko sprejemljivimi emulgatorji so najpogosteje omenjeni fosfolipidi, zlasti lecitin in lizolecitin, analog lecitina, ki ima z mesta 2 na glicerolu odstranjeno acilno skupino. Lecitin je preveč lipofilan, da bi ga lahko uporabljali brez koemulgatorja, saj sam v vodi tvori lamelarne tekoče kristale (3,4,6,7).

V zadnjem času uporabljajo vse pogosteje neionske emulgatorje. V primerjavi z ionskimi so neobčutljivi na spremembe pH in ionske moči prebavnih sokov, so pa bolj občutljivi na spremembe temperature. Slednja lahko spremeni mikrostrukturo sistema, npr. povečanje temperature lahko povzroči prehod O/V mikroemulzije v V/O mikroemulzijo. Kljub temu, da poznamo kar nekaj farmacevtsko sprejemljivih neionskih emulgatorjev, ostaja odprto vprašanje toksičnosti dolgotrajnega uživanja. Tweeni (polioksietilen sorbitan n-acilni estri) so za peroralno uporabo sprejemljivi emulgatorji. Uporabljamo zlasti Tween 80 in Tween 20. Uveljavljajo se tudi Brijii (polioksietilen n-alkil etri, drugo pogosto uporabljeno ime je Cremophor) in polietoksilirano ricinusovo olje (HCO - hardened castor oil), saj nekateri tvorijo mikroemulzije brez dodatka koemulgatorja.

Možna je tudi uporaba srednjedolgih gliceridov, pridobljenih iz kokosovega olja, ki so znani kot varni emulgatorji. V tankem črevesju jih lipaze razgradijo do monogliceridov in prostih maščobnih kislin, ki se absorbirajo (3,4,6).

Tabela 2 podaja pregled pogosto uporabljenih površinsko aktivnih snovi in njihov največji dovoljeni dnevni vnos v telo, če je le-ta omejen. Podobno kot so se pri oljnih fazah uveljavila zaščitena imena, pri emulgatorjih pogosto navajamo namesto celotnega kemijskega imena zgolj okrajšano ime (1).

Pregled mikroemulzijskih sistemov za peroralno uporabo

Tabela 2. Pogosti emulgatorji mikroemulzij in njihov zakonski položaj v ZDA (1).

Table 2. Emulsifiers and their legal status in USA (1).

Kemijsko ime	Okrajšava	Dovoljen dnevni vnos (ADI – accepted daily intake) v mg/kg telesne teže
lecitin	/	Ni omejeno
zmes mono- in digliceridov	MG	Ni omejeno
estri očetne kisline z monodigliceridi	ACETEM	Ni omejeno
estri mlečne kisline z monodigliceridi	LACTEM	Ni omejeno
estri citronske kisline z monodigliceridi	CITREM	Ni omejeno
soli (Na, K) maščobnih kislin	/	Ni omejeno
estri maščobnih kislin s poliglicerolom	PGE	0-25
estri maščobnih kislin s polipropilenglikolom	PGMS	0-25
natrijev stearoillaktat	SSL	0-20
kalcijev stearoillaktat	CSL	0-20
estri maščobnih kislin s sukrozami	/	0-10
sorbitan monostearat	SMS	0-25
sorbitan tristearat	STS	0-15
polisorbat – 60	PS 60	0-25
polisorbat – 65	PS 65	0-25
polisorbat – 80	PS 80	0-25

Kot koemulgatorje praviloma uporabljamo srednje dolge alkohole (molekule vsebujejo 8 – 12 C atomov), čeprav so z vidika toksičnosti problematični. Omenjeni alkoholi so v primerjavi z emulgatorji tudi boljše topni v vodi, zato prihaja ob redčenju mikroemulzije z vodnim medijem do znatnega porazdeljevanja v vodo, posledično se zmanjša koncentracija koemulgatorja na stiku faz in mikroemulzija postane nestabilna. Zaradi slabih strani srednjedolgih alkoholov so kot koemulgatorje poskusili uporabiti kratkoverižne amine in alkanoidske kisline, vendar so naleteli na enake ovire (4,6). V nekaterih primerih kot koemulgatorje uporabljajo tudi anionske površinsko aktivne snovi, zlasti natrijev lavrilsulfat (SDS) in dioktil natrijev sulfosukcinat (DOSS) (4). Uveljavljajo se tudi derivati glikola, glicerola, etilen- in propilenglikola (3). Nekateri predstavniki slednjih predstavljamo s kemijskim in zaščitenim imenom v tabeli 3 (7).

3. Pregled možnosti uporabe mikroemulzij za peroralno aplikacijo

Zaradi specifične zgradbe mikroemulzij lahko vanje vgradimo tako vodotopne kot tudi lipofilne in amfilne zdravilne učinkovine z namenom (1,6):

- povečanja topnosti učinkovine,
- povečanja biološke uporabnosti,

Tabela 3. Nekateri koemulgatorji (7).

Table 3. Some coemulsifiers (7).

Zaščiteno ime	Kemijsko ime
DUB DSG, Kessco GDS	glicerildistearat
Kessco GMO	gliceriloleat
DUB GMS, Kessco GMS 63F	glicerilsteartat
Kessco GMS	zmes glicerilsteartata in polietilenglikol-100-steartata
Kessco EGDS	glikoldistearat
Kessco EGMS	glikolsteartat
Kessco DGDS	polietilenglikol-2-distearat
Kessco DGMS	polietilenglikol-2-steartat
Kessco DGS S.E.	polietilenglikol-40-steartat
DUB SPEG 40	zmes polietilenglikol-2-steartata in steartinske kisline
DUB 1632	zmes polietilenglikol-6-steartata, glikolsteartata in polietilenglikol-32-steartata
DUB SPG	propilenglikolsteartat

Pregledni znanstveni članki – Review scientific articles

- doseganja kontroliranega sproščanja,
- ščitenja labilne učinkovine,
- zmanjšanja inter- in intrasubjektne variabilnosti biološke uporabnosti,
- zakrivanja neprijetnega okusa ali vonja.

Kljub številnim možnostim je dejanska uporaba mikroemulzij, namenjenih peroralni aplikaciji, majhna. Na tržišču je trenutno na voljo le en pripravek, in sicer samomikroemulgirajoči sistem, v katerega je vgrajen imunosupresiv ciklosporin. Izdelane so bile številne predklinične študije z mikroemulzijami zelo različne sestave in z zelo raznolikimi zdravilnimi učinkovinami in z obetajočimi rezultati, vendar je pot od uspešnih predkliničnih študij do prihoda farmacevtske oblike na trg tudi pri mikroemulzijah dolga.

Mikroemulzije kot dostavni sistemi za slabo topne zdravilne učinkovine

Z vgradnjo v vodi zelo slabo topne učinkovine v oljno fazo mikroemulzije lahko močno pospešimo hitrost sproščanja učinkovine v biološkem sistemu. Če namreč majhne kapljice oljne raztopine učinkovine dispergiramo v vodnem mediju, se zaradi velike stične površine med oljno in vodno fazo poveča prehajanje učinkovine v hidrofilno fazo. Ker se učinkovina v telesu iz hidrofilne faze neprestano odstranjuje, je ves čas vzpostavljen koncentracijski gradient med oljno in vodno fazo. *In vivo* se povečana količina lipofilne učinkovine v vodi praviloma odraža kot povečanje biološke uporabnosti zdravilne učinkovine (4,5).

V večini primerov velja, da se struktura O/V mikroemulzij, v katere običajno vgrajujemo slabo topne učinkovine, po zaužitju in redčenju z biološko vodno fazo, ohrani. Pri redčenju se sicer del emulgatorja prerazporedi s stične površine v vodni medij, vendar so kritične micelarne koncentracije emulgatorjev (CMC) tako nizke, da tudi po redčenju praviloma ne pride do razpada mikroemulzije. CMC neionogenih emulgatorjev so običajno nižje od CMC ionogenih emulgatorjev, zato so mikroemulzije, sestavljene iz slednjih *in vivo* praviloma manj stabilne (3,6).

Glede na fizikalno - kemijske lastnosti učinkovine moramo izbrati ustrežno oljno fazo. Večina v vodi slabo topnih učinkovin se dobro raztaplja v zmesih trigliceridov nasičenih maščobnih kislin s srednje dolgo verigo (3,6).

Številni raziskovalci so poskušali izboljšati biološko uporabnost zelo slabo topnih učinkovin z njihovo vgradnjo v mikroemulzije. Tako so npr. dokazali, da se *in vitro* hitrost in obseg sproščanja *indometacina* po vgradnji v različne mikroemulzije močno povečata (8). Skupina raziskovalcev z Japonske je z vgradnjo osmih slabo topnih učinkovin (*ibuprofen*, *ketoprofen*, *tamoxifen*, *testosteron*, *tolbutamid*, *kloramfenikol*, *disopiramid*) v mikroemulzije tipa O/V povečala njihovo topnost od 60 do 20000-krat. Ko so kasneje preverili biološko uporabnost *ibuprofena*, solubiliziranega v mikroemulziji, so ugotovili, da se je njegova uporabnost v primerjavi z vodno suspenzijo pri podganah 9-krat povečala (9). Z vgradnjo *simvastatina* v SMEDDS se je njegova biološka uporabnost pri pseh za 1,5-krat izboljšala v primerjavi z *simvastatinom*, vgrajenim v tableto (10).

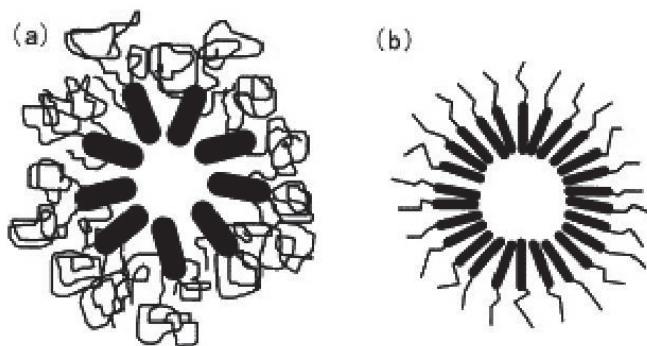
Bifenil dimetil dikarboksilat (BDD) uporabljamo za zdravljenje jetrnih bolezni. V vodi je slabo topen. Ko so ga vgradili v SMEDDS, sestavljen

iz Tweena 60, triacetina in mešanega triglicerida kaprinske in kaprilne kisline, se je količina sproščene učinkovine v primerjavi z v vodi suspendirano učinkovino močno povečala. Z *in vivo* študijo so želeli potrditi domnevo, da povečano sproščanje BDD iz SMEDDS pomeni boljšo absorpcijo iz prebavnega trakta po peroralni aplikaciji. Podganam so aplicirali BDD, enkrat vgrajenega v SMEDDS in drugič suspendiranega v vodnem mediju. Površina pod krivuljo plazemske koncentracije v 24 urah je bila pri mikroemulgirajočem sistemu 5-krat višja v primerjavi s suspenzijo BDD, torej bi bilo BDD, namenjenega peroralni uporabi, s tega vidika smiselno vgraditi v SMEDDS (11).

Pri vgradnji *nitrendipina* v mikroemulzijske sisteme z različnimi emulgatorji, ki so kot oljno fazo vsebovali zmes glicerilmonokaprilata in propilenglikoldikaprilata, je skupina japonskih znanstvenikov (12) prišla do presenetljive ugotovitve, da se učinkovina iz mikroemulzije z Brijem, ki je imela najmanjše kapljice (in posledično največjo stično površino olje/voda) in pri kateri bi torej pričakovali največjo absorpcijo, sploh ni absorbirala. Učinkovina naj bi se po predvidevanjih avtorjev iz omenjenih sistemov sproščala predvsem ob razgradnji notranje, oljne faze z endogenimi encimi. Avtorji so na osnovi kemijske strukture emulgatorja skleпали, da je emulgatorski film Brija (slika 1b), ki je zgrajen izključno iz nerazvejanih molekul, v primerjavi s filmom Tweena (slika 1a) zelo kompakten, zato je bil onemogočen dostop esteraz do notranje faze in posledično se učinkovina iz mikroemulzije ni sproščala. Pomemben zaključek študije je, da je prevelika *in vivo* stabilnost emulgatorskega filma lahko vzrok za zmanjšano absorpcijo učinkovine.

Slika 1. Verjetna struktura kapljic mikroemulzij, v katerih je emulgatorski film zgrajen iz Tweena (a) in Brija (b) (12).

Figure 1. Supposed structures of (a) Tween and (b) Brij microemulsion droplets (12).



Na osnovi opisanih študij lahko zaključimo, da so mikroemulzije lahko zelo učinkovit dostavni sistem za slabo topne učinkovine. S spreminjanjem njihove sestave lahko vplivamo na njihovo obnašanje *in vitro* in *in vivo*. Za vsako posamezno učinkovino pa je potrebno eksperimentalno ugotoviti optimalno sestavo mikroemulzijskega sistema za doseg željenega učinka.

Pregled mikroemulzijskih sistemov za peroralno uporabo

Mikroemulzije kot dostavni sistemi za dobro topne zdravilne učinkovine s slabo permeabilnostjo

Slaba permeabilnost zdravilnih učinkovin je pogosto posledica hidrofилnega značaja molekule. Zaradi nizkega porazdelitvenega koeficienta olje/voda molekula slabo prehaja lipofilno membrano enterocita, zato je prehod učinkovine skozi sluznico večinoma omejen na prehod skozi paracelularni prostor (4).

Hidrofилne učinkovine vgradimo v mikroemulzije tipa V/O. Prisotnost emulgatorja in pogosto koemulgatorja, ki sta površinsko aktivni snovi, običajno pomeni povečanje permeabilnosti celičnih membran in s tem absorpcije slabo permeabilne učinkovine (6,7).

Permeabilnost *tropsijevega klorida* in *gentamicina* skozi steno izoliranega podganjega črevesa se po vgradnji v mikroemulzijski sistem, sestavljen iz etilnega etra dietilenglikola (oljna faza), fiziološke raztopine (vodna faza) in neionogenega emulgatorja Tweena v primerjavi z vodno raztopino ni povečala. Nasprotno pa se je permeabilnost gentamicina v mikroemulziji z enako oljno in vodno fazo, ki je kot emulgator vsebovala Labrasol (zmes mono-, di-, trigliceridov in mono- in diestrov polietilenglikolov z molekulsko maso med 200 in 400 z oktanojsko in dekanajojsko maščobno kislino) močno povečala in se približala permeabilnosti gentamicina, apliciranega skupaj z verapamilom, ki je znan inhibitor P-glikoproteina. Rezultati *in vivo* študije na podganah so dobro korelirali s podatki o permeabilnosti gentamicina skozi steno izoliranega podganjega črevesja. Gentamicin v mikroemulziji s Tweenom se praktično ni absorbiral, biološka uporabnost gentamicina, vgrajenega v mikroemulzijo z Labrasolom pa je bila celo večja od biološke uporabnosti raztopine gentamicina, aplicirane skupaj z verapamilom. Povečana biološka uporabnost gentamicina je tako po mnenju avtorjev raziskave posledica močno povečane absorpcije učinkovine zaradi inhibicije P-glikoproteina z Labrasolom in povečane permeabilnosti membrane enterocitov zaradi prisotnosti PAS (13,14).

Prehod *manitola*, vgrajenega v SMEDDS, ki je kot emulgator vseboval Labrasol, preko Caco-2 celic, se je v primerjavi z raztopino signifikantno povečal (15).

Biološka uporabnost *kalceina*, vodotopne molekule, ki je pri fiziološkem pH negativno nabita, se je po vgradnji v mikroemulzijo močno povečala, avtorji študije pa so povečano absorpcijo pripisali izključno povečanju permeabilnosti celičnih membran zaradi prisotnosti emulgatorjev (16).

Mikroemulzije s prirejenim sproščanjem

Upočasnjeno sproščanje učinkovine iz mikroemulzije lahko dosežemo na več načinov. Najenostavneje je učinkovino vgraditi v tako notranjo fazo, iz katere učinkovina počasi difundira. Drug pogost pristop k upočasnitvi sproščanja učinkovine predstavlja izdelava mikroemulzijskih gelov, ki jih lahko izdelamo na dva osnovna načina:

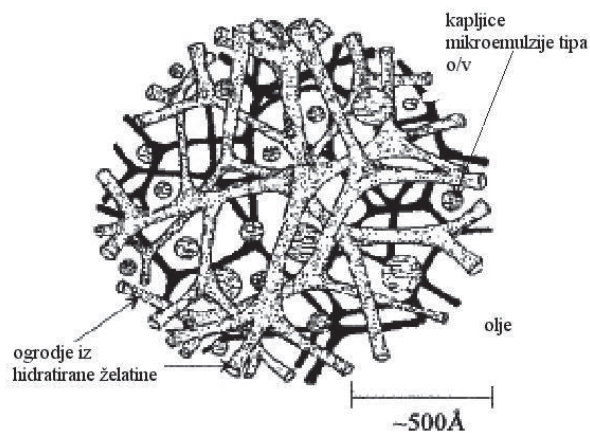
- a) z izbiro ustrezne sestave mikroemulzije, ki sponatno gelira: Podlogar in sodelavci so dokazali, da tvorijo mikroemulzije, sestavljene iz Tweena (15 m/m%), Imwitorja (15 m/m%), izopropilmiristata in vode, ki vsebujejo več kot 46% vodne faze, šibek gel. Hidrofilni deli neionogenih emulgatorjev so namreč

močno omočeni, zato se lahko med kapljicami vzpostavijo vodikove vezi, posledica številnih interakcij med kapljicami pa je nastanek gela (17).

- b) z zgoščevanjem tekoče mikroemulzije z različnimi zgoščevali. Slika 2 prikazuje zgradbo mikroemulzijskega gela z želatino (1,3,4).

Slika 2. Predlagana zgradba mikroemulzijskega gela, predpostavljena na osnovi ozkokotnega nevtronskega sipanja (4).

Figure 2. Proposed microemulsion-based gel structure based on small angle neutron scattering (4).



Paklitaksel je slabo vodotopna alkaloidna učinkovina z dokazanim protitumorjem. Skupina korejskih znanstvenikov (18) ga je želela vgraditi v stabilno farmacevtsko obliko, ki bi omogočala peroralno aplikacijo in podaljšano sproščanje. Paklitaksel so vgradili v samomikroemulgirajoč sistem, sestavljen iz tetraglikola, Cremophora in Labrafilia, ki so mu v nekaterih primerih dodali še PLGA (poli(D,L-laktid-ko-glikolid)) z različnimi molekulskimi masami. PLGA je biorazgradljiv polimer, ki je v oljni fazi tvoril ogrodje in omogočal kontrolirano sproščanje učinkovine iz mikroemulzije. Z dodatkom PLGA v mikroemulzijo se je sproščanje upočasnilo, z večanjem molekulske mase polimera pa se je hitrost sproščanja učinkovine še zmanjševala. Iz pripravka, ki je vseboval PLGA z najvišjo molekulsko maso, se je v 24 urah sprostil najmanjši delež učinkovine.

Heksarelin (modelno lipofilno zdravilno učinkovino) so vgradili v SMEDDS, sestavljen iz monoestrov glicerola s srednje dolgimi maščobnimi kislinami in fosfatidilholina. SMEDDS je ob dodatku vode tvoril gel. Učinkovina se je iz nastalega gela v primerjavi z absorpcijo iz oljne raztopine bolje absorbirala, manjša je bila tudi variabilnost biološke uporabnosti (19).

V literaturi kot možnost nadaljnega razvoja mikroemulzij navajajo tudi sisteme, pri katerih prihaja zaradi spremembe v mikrookolju (npr. temperature, pH, ionske moči) do spremembe mikrostrukture

Pregledni znanstveni članki – Review scientific articles

mikroemulzije. Primer je v kombinaciji izopropilmiristata in lecitina vgrajen *fenoprofen*. Ob stiku z biološko vodno fazo so se tvorili tekoči kristali, iz katerih se je nesteroidni antirevmatik kontrolirano sproščal (1).

Uporaba mikroemulzij za peroralno dostavo peptidov

Z razvojem biotehnologije postajajo peptidne zdravilne učinkovine čedalje pomembnejše v terapiji. Peroralno dostavljanje peptidov je močno omejeno zaradi slabe absorpcije, nestabilnosti in podvrženosti encimski razgradnji v prebavnem traktu. Številni raziskovalci poročajo o *in vitro* izboljšanju permeabilnosti peptidov po vgradnji v mikroemulzije, objavljeni so tudi obetajoči rezultati študij biološke uporabnosti peptidov po peroralni aplikaciji na živalih. V terapiji se zaenkrat uporablja samo ena mikroemulzija za peroralno uporabo s proteinom, in sicer s ciklosporinom (15,16).

Iz literature je razvidno, da strokovnjaki poskušajo peptide pogosto vgraditi v samomikroemulgirajoče sisteme, ki v telesu najprej tvorijo mikroemulzijo V/O. Dokler je le-ta obstojna, nudi učinkovini, vgrajeni v vodno fazo, zaščito pred endogenimi encimi. *In vivo* prihaja ob nadaljnjem redčenju s fiziološko fazo do obrnitve faz, pri čemer se v vodne kapljice vgrajen peptid verjetno sprosti. O točni naravi koloidnega sistema po zaužitju vemo zelo malo, prav tako je v večini primerov nepoznano točno mesto absorpcije (1,9,18,20).

Zaradi zelo nizke vodotopnosti so *ciklosporin*, imunosupresiv peptidne narave, v terapiji prvotno uporabljali raztopljenega v koruznem olju. Z vgradnjo v SMEDDS se je njegova biološka uporabnost pri ljudeh povečala, inter- in intrasubjektna variabilnost pa signifikantno zmanjšala, zato so oljno raztopino praktično prenehali uporabljati (6).

S primerjavo biološke uporabnosti ciklosporina v mikroemulzijah z različnimi oljnimi fazami so ugotovili, da se s krajšanjem verig trigliceridov absorpcija ciklosporina zmanjšuje in da so trigliceridi primernejši vehikel kot mono- ali digliceridi, saj je topnost ciklosporina najmanjša v trigliceridih, zato je v tem primeru porazdeljevanje učinkovine v vodo največje in posledično je tudi biološka uporabnost največja (21,22). Nasprotno pa je Ritschel ugotovil, da oljna faza, ki jo pankreasne lipaze lahko razgradijo, pripomore k lažjemu sproščanju ciklosporina in tako k njegovi večji absorpciji (20).

SK&F 106760, peptid, ki je pri fizioloških pogojih v zwitterionski obliki in je dobro vodnoten, vendar slabo permeabilen, se po intraduodenalni aplikaciji iz vodne raztopine praktično ne absorbira. Verjetno se je njegova biološka uporabnost pri podganah z vgradnjo v mikroemulzije tipa V/O povečala predvsem na račun izboljšane absorpcije zaradi prisotnih PAS, saj je molekula v lumnu prebavne cevi sicer stabilna (23).

V mikroemulzijske sisteme, sestavljene iz Captexa 355, Capmula MCM, Tweena 80 in vode, so vgrajevali tudi peptide s protibakterijskim delovanjem. Vodna raztopina *GMDP*, sinteznega N-acetilglukozaminskega analoga muramil dipeptida ima po peroralnem dajanju zelo nizko biološko uporabnost, ki je posledica njegove razgradnje v lumnu prebavnega trakta in slabe permeabilnosti. Z vgradnjo molekule v V/O mikroemulzijo se je njegova biološka uporabnost pri podganah zvišala za 10-krat (24).

Biološka uporabnost *inzulina* pri psih se je v primerjavi z intraduodenalno aplicirano raztopino po vgradnji v mikroemulzijo za peroralno uporabo povečala za več kot 5-krat (23).

V objavljeni literaturi zadnjih dveh let (25-29) je mogoče zaslediti še številne študije mikroemulzij z vgrajenimi proteini, od fizikalno-kemijskega vrednotenja nastalih sistemov in ugotavljanja njihove stabilnosti do kliničnih študij. Nesporno velja, da so rezultati nekaterih študij zelo obetavni, nenazadnje je eden od pripravkov dejansko že na tržišču. Vendar pa ob enem ugotavljamo, da si nekateri rezultati nasprotujejo, saj že malenkostne spremembe sestave sistema močno vplivajo na obnašanje pripravka *in vivo*. Mehanizme absorpcije peptidov, vgrajene v mikroemulzije, šele začenjamo razumevati in potrebne bodo še številne raziskave preden bomo znali zadovoljivo razložiti rezultate večine študij.

4. Zaključek

Pregled objavljene literature o uporabi mikroemulzij za peroralno dostavo zdravilnih učinkovin je pokazal, da lahko v mikroemulzijski sistem vgradimo učinkovine z namenom povečanja biološke uporabnosti zdravilne učinkovine, doseganja podaljšane sproščanja, zaščite nestabilne učinkovine, zmanjšanja variabilnosti obsega absorpcije med in pri posameznikih. V prid njihovi uporabi govorita dobra stabilnost in enostavna priprava, glavna slabost pa je uporaba velikih količin človeku potencialno škodljivih površinsko aktivnih snovi. Problem mikroemulzij je tudi težavnost napovedovanja obnašanja sistema *in vivo*, na katerega vplivajo številni dejavniki.

Številne raziskave, zlasti na predkliničnem nivoju, kažejo, da se stroka zaveda tako zahtevnosti izdelave mikroemulzije z željenimi lastnostmi, kot tudi njihove potencialne uporabe kot sistemov za dostavo učinkovin. Kljub temu pa bo potrebno še veliko raziskovalnega dela, od osnovnih raziskav fizikalno-kemijskih lastnosti nastalih sistemov, do preiskovanja njihove usode *in vivo* in spremljanja dolgoročne uporabe, da bodo lahko bolj zaživele v sodobni terapiji.

5. Literatura

1. Bagwe RP, Kanicky JR, Palla et al. Improved drug delivery using microemulsions: Rationale, recent progress, and new horizons. *Crit Rev Ther Drug* 2001; 18(1): 77-140.
2. Podlogar F, Gašperlin M. Izbor metod za določevanje fizikalnih lastnosti koloidnih sistemov. *Farm Vestn* 2003; 54: 47-56.
3. Tenjarla S. Microemulsions: An overview and Pharmaceutical Applications. *Crit Rev Therapeutic Drug Carrier Systems* 1999; 16(5): 461-521.
4. Swenson ES, Curatolo WJ. (C) Means to enhance permeation. (2) Intestinal permeability enhancement for proteins, peptides and other polar drugs: mechanisms and potential toxicity. *Adv Drug Del Rev* 1992; 8:39-92.
5. Swenson ES, Milisen WB, Curatolo W. Intestinal Permeability Enhancement: efficacy, Acute local Toxicity, and Reversibility. *Pharm Res* 1994; 11(8): 1132-1142.
6. Lawrence MJ, Rees GD. Microemulsion based media as novel drug delivery systems. *Adv Drug Del Rev* 2000; 45: 89-121.
7. http://www.ctc.ca/Pharm_Lists.asp
8. Trotta M. Influence of phase transformation on indomethacin release from microemulsions. *J Control Release* 1999; 60: 399-405.
9. Araya H, Tomita M, Hayashi M. The novel formulation design of O/W microemulsion for improving the gastrointestinal absorption of poorly water soluble compounds. *Int J Pharm* 2005; 305: 61-74.

Pregled mikroemulzijskih sistemov za peroralno uporabo

10. Kang KB, Lee JS; Chon SK et al. Development of self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS) for oral bioavailability enhancement of simvastatin in beagle dogs. *Int J Pharm* 2004; 274: 65-73.
11. Kim CK, Cho YJ, Gao ZG. Preparation and evaluation of biphenyl dimethyl dicarboxylate microemulsion for oral delivery. *J Control Release* 2001; 70: 149-155.
12. Kawakami K, Yoshikawa T, Hayashi T et al. Microemulsion formulation for enhanced absorption of poorly soluble drugs II. In vivo study. *J Control Release* 2002; 81: 75-82.
13. Langueth P, Kubis A, Krumbiegel G et al. Intestinal absorption of quaternary trospium chloride: permeability-lowering factors and bioavailabilities for oral dosage forms. *Eur J Pharm Biopharm* 1997; 43: 265-272.
14. Hu Z, Tawa R, Konishi T et al. A novel emulsifier, Labrasol, enhances gastrointestinal absorption of gentamicin. *Life sciences* 2001; 69: 2899-2910.
15. Sha X, Yan G, Wu Y et al. Effect of self-emulsifying drug delivery systems containing Labrasol on tight junctions in Caco-2 cells. *Eur J Pharm Sci* 2005; 24:477-486.
16. Constantinides PP, Scalart JP, Lancaster C et al. Formulation and Intestinal Absorption Enhancement Evaluation of Water-in-Oil Microemulsion Incorporating Medium-Chain Glycerides. *Pharm Res* 1994; 11(10): 1385-1390.
17. Podlogar F, Gašperlin M, Tomšič M et al. Structural characterization of water-Tween 40-Imwitor 308- Isopropyl myristate microemulsions using different experimental methods. *Int J Pharm* 2004; 276:115-128.
18. Kang BK, Chon Sk, Kim Sh et al. Controlled release of paclitaxel from microemulsion containing PLGA and evaluation of anti-tumor activity in vitro and in vivo. *Int J Pharm* 2004; 286:147-156.
19. Fagerholm U, Sroka Markovic J, Wijk A et al. The effect of a drug delivery system consisting of soybean phosphatidil choline and medium-chain monoacylglycerol on the intestinal permeability of hexarelin in the rat. *J Pharm Pharmacol* 1998; 50: 467-473.
20. Ritschel WA. Microemulsions for Improved Peptide Absorption from the Gastrointestinal Tract. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 1991; 13(3): 205-220.
21. Sarciaux JM, Acar L, Sado PA. Using microemulsion formulations for oral drug delivery of therapeutic peptides. *Int J Pharm* 1995; 120: 127-136.
22. Penaud JF, Decroix MO, Arnaud P et al. In vitro study of cyclosporin absorption: vehicles and intestinal immaturity. *Int J Pharm* 1996; 142: 1-8.
23. Constantinides PP. Lipid Microemulsions for Oral Drug Delivery. *Pharm Res* 1995; 12 (11): 1563-1572.
24. Lyons KC, Charman WN, Miller R et al. Factors limiting oral bioavailability og N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl dipeptide (GMDP) and enhancement of absorption in rats by delivery in a water-in-oil microemulsion. *Int J Pharm* 2000; 199: 17-28.
25. Ke WT, Lin SY, Ho HO et al. Physical characterizations of microemulsion systems using tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS) as a surfactant for the oral delivery of protein drugs. *J Control Release* 2005; 102: 489-507.
26. Kim SK, Lee EH, Vaishali B et al. Tricaprylin microemulsion for oral delivery of low molecular weight heparin conjugates. *J Control Release* 2005; 105: 32-42.
27. Cilek A, Celebi N, Tirnaksiz F et al. A lecithin-based microemulsion of rh-insulin with aprotinin for oral administration: Investigation of hypoglycemic effect in non-diabetic and STZ-induced diabetic rats. *Int J Pharm* 2005; 298: 176-185.
28. Zheng JY, Fulu M. Decrease of genital organ weights and palma testosterone levels in rats following oral administration of leuprolide microemulsion. *Int J Pharm* 2006; 307: 209-215.
29. Lilly LB, Grant D. Optimization of Cyclosporine for Liver Transplantation. *Transplant Proc* 2005; 36: 267S-270S.

RAZPIS ZA PODELITEV DRUŠTVENIH PRIZNANJ V LETU 2007

Slovensko farmacevtsko društvo objavlja razpis
za podelitev društvenih priznanj v letu 2007.

Predloge pripravite skladno s Pravilnikom o podeljevanju društvenih priznanj
in jih pošljite najkasneje do 31. januarja 2007 na naslov:

Slovensko farmacevtsko društvo
Odbor za podeljevanje društvenih priznanj
Dunajska 184 A
1000 Ljubljana

Prevladujoče učinkovine za zdravljenje luskavice

Dominant drugs for treatment of psoriasis

Jernej Kristl

POVZETEK: Luskavica je s svojimi značilnimi simptomi socialno ogrožujoča kožna bolezen. Razsežnost in resnost obolele kože se med bolniki z luskavico močno razlikuje. Za zdravljenje je potrebna skrbna izbira med številnimi učinkovinami, kot so: lokalni kortikosteroidi, analogi vitamina D, metotreksat, acitretin, ciklosporin, beljakovinske imunomodulatorne učinkovine in druge, ter metode, kot sta: fototerapija in fotokemoterapija. Premišljen način zdravljenja omogoča učinkovito izboljšanje klinične slike. V sestavku so opisane učinkovine za simptomatsko zdravljenje luskavice brez novejših beljakovinskih spojin, ki jih izdelujejo z biotehnološkimi postopki, njihovi pogostni neželeni učinki in določene specifičnosti, ki jih moramo upoštevati pri uporabi.

Ključne besede: luskavica, lokalni kortikosteroidi, PUVA, sistemsko zdravljenje

ABSTRACT: Psoriasis is a socially debilitating skin disorder with characteristic symptoms. The area and severity of psoriatic plaques vary considerably among patients. Therefore, the treatment strategy must be carefully selected from broad spectrum of most common therapy, which includes topical corticosteroids, vitamin D analogs, methotrexate, acitretin, cyclosporine, phototherapy, photochemotherapy and others. Rational treatment approach leads to improvements in disease. In this article, common symptomatic therapy for psoriasis is presented, along with its side effects and specificities that have to be taken into consideration. New biological agents that are produced with recombinant DNA technologies are left out.

Keywords: psoriasis, topical corticosteroids, PUVA, system therapy

1 Uvod

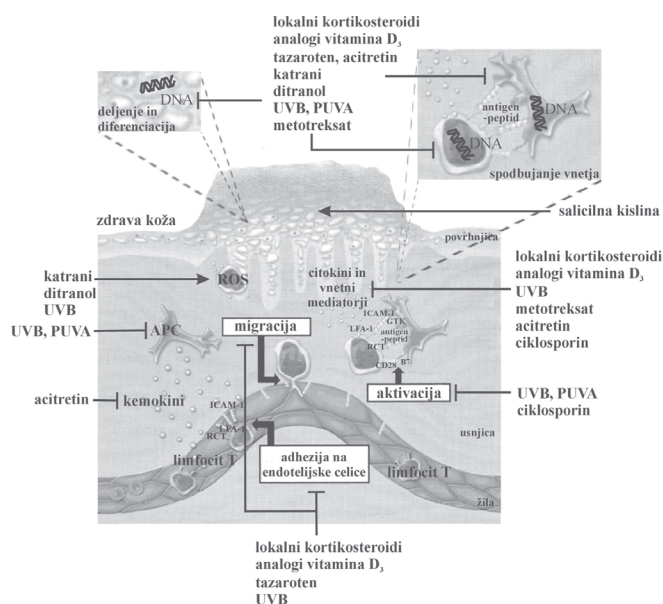
Luskavica je kronična vnetna kožna bolezen, ki prizadene približno 2,5 % ljudi. Pogostnejša je v severnejših krajih, pri azijskih je redka, medtem ko je pri prvotnem prebivalstvu obeh Amerik sploh ni. Spemembe se klinično kažejo z luskastimi, srebrnobelimi, odebeljenimi in eritematoznimi kožnimi lehami, ki lahko bolijo, srbijo ali krvavijo (1). Etiologija luskavice še ni povsem raziskana. Nepoznavanje pravega vzroka za nastanek luskavice onemogoča razvoj vzročnih zdravnih učinkovin. Zato znane učinkovine zaenkrat le z različno uspešnostjo blažijo simptome oziroma omejujejo patološki proces, ki zapleteno poteka na molekularnem in celičnem nivoju, navzven pa ga v grobem lahko opredelimo kot vnetje. Le-tega na določeni stopnji sprožijo različni antigeni (streptokokni, virusni, avtoantigeni), tako da aktivirajo antigen predstavitvene dendritske celice v koži (slika 1). Posledica so lokalne spremembe v žilju in obsežna hiperkeratoza povrhnjice zaradi motenj v delitvi in diferenciaciji keratinocitov. V zdravi koži keratinociti diferencirajo v zmatni plasti, v roženi plasti postanejo brezjedrni korneociti, medtem ko pri luskavici ves čas ohranijo celično jedro in izločajo manj zunajceličnih lipidov, ki sicer učvrstijo korneocite v roženi plasti. Nastane manj povezana rožena plast z značilnimi luskami. Dražljaj za spremenjeni razvoj keratinocitov so vnetne celice, ki so v povečanem številu dobro vidne pri histološkem pregledu patoloških vzorcev obolele kože. Število nevtrofilcev v biopsijah pri posameznih bolnikih močno niha, medtem ko je povečano število limfocitov T in vseh podskupin dendritskih celic stal-

nica. Vsem je skupno izločanje citokinov, kot so interferon- α , interleukin-12 in interleukin-23, ki spodbudijo limfocite T, da se polarizirajo in začnejo izločati svoj nabor vnetnih mediatorjev, med katerimi je tudi interferon- γ (IFN γ). Sproščeni IFN γ vzbudi STAT1 (ang. signal transducer and activator of transcription 1), ki v nadaljevanju sproži prepisovanje več kot 65 genov, povezanih z imunskim odzivom. Na primer: indukcija nastajanja sintaze dušikovega oksida (NO) vodi do nastajanja NO, ki je vazodilatator, poleg tega je indukcija kemokinov MIG (monokin induciran z IFN γ), ITAC (α -kemoatraktant za celice T, induciran z INF) in IP10 (protein 10, induciran z IFN) odgovorna za kopičenje limfocitov T CD8+ v kožnih leham; indukcija interleukina-8 pa je močan signal za zbiranje nevtrofilcev v vnetno območje (2). Dendritske celice v koži izločajo tudi citokina interleukin-1 (IL-1) in dejavnik tumorske nekroze- α (TNF- α), ki povzročita lokalno izražanje adhezijskih molekul endotelijske adhezijske molekule-1 (ELAM-1), znotrajcelične adhezijske molekule-1 (ICAM-1) in žilnocielične adhezijske molekule-1 (VCAM-1) na endotelijskih celicah in keratinocitih. Adhezijske molekule so soudeležene pri usmerjanju aktiviranih limfocitov T v predel vnetja (slika 1). Prisotne vnetne celice v kožnih leham interagirajo s keratinociti in jih spodbudijo k deljenju in izražanju dodatnih mediatorjev (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α), ki prav tako po avtokrini in parakrini poti vodijo k njihovemu deljenju (3).

Običajno imajo bolniki prizadete le manjše površine kože na komolcih, kolenih, lasišču ali na območju križa, lahko pa so površine prizadete kože veliko večje in se pojavijo tudi drugod po telesu.

Asist. Jernej Kristl, mag. farm., Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana, Slovenija

Prevladujoče učinkovine za zdravljenja luskavice



Slika 1: Nastanek luskavične vzbrsti kot posledica vnetja. Različni antigeni v koži aktivirajo antigen predstavitvene celice (APC), ki začnejo izločati kemokine. Na endotelijskih celicah zato izzovejo izražanje »znotrajcelične adhezijske molekule-1« (ICAM-1) in privabljajo limfocite T. Le-ti se s pomočjo adhezijskih molekul »z delovanjem limfocita povezan antigen tipa 1« (LFA-1) in ICAM-1 na endotelijskih celicah usmerijo v predel vnetja, kjer se pod vplivom APC preko povezave med receptorjem limfocita T (RCT) in glavnim tkivnoskladnostnim kompleksom (GTK) ter ostalih kostimulatornih povezav aktivirajo in začnejo tvoriti svoje citokine. Citokini spodbudijo v keratinocitih njihovo delitev, spremenjeno diferenciacijo ter izražanje dodatnih mediatorjev. Pri vnetju so soudeleženi tudi vnetni mediatorji, ki nastanejo kot produkti razgradnje arahidonske kisline. Učinkovine prijemljejo na različnih mestih ter procese zavirajo (prečna črta) ali pa pospešujejo (puščica), kot je to primer pri tvorbi reaktivnih kisikovih spojin (ROS). Mnoge pa delujejo na nivoju prepisovanja genov in tako blažijo vnetje.

Figure 1: The rising of psoriatic plaque as a consequence of the inflammation. Different antigens in the skin activate antigen presenting cells (APC), which in turn secrete chemokines. That causes the endothelial cells to express »intercellular adhesion molecule-1« (ICAM-1). They also attract T cells. T cells migrate to the site of inflammation with the help of adhesion molecules »lymphocyte function-associated antigen-1« (LFA-1) and ICAM-1. There they get activated by APC through the T cell receptor (RCT) and major histocompatibility complex (GTK) and other costimulatory molecules and start to produce cytokines. Cytokines stimulate keratinocytes to proliferate, change differentiation pattern and to synthesize additional mediators. In the inflammation also mediators, which are products of arachidonic acid metabolism, take part. The drugs interfere with the process on different levels and can antagonize it (transversal line) or accelerate it (arrow), like in the case of reactive oxygen species (ROS). Many drugs interfere with the transcription of genes and through it they reduce inflammation.

Luskavica lahko poteka različno. Pri nekaterih bolnikih izbruhne v cikličnih intervalih, tako da bolezenske spremembe nasledijo različno dolga obdobja odsotnosti bolezni, medtem ko drugi trpijo za stalno dejavnimi luskavičnimi spremembami. Za zdravljenje luskavice je na razpolago veliko učinkovin (preglednica 1), vendar kot je že omenjeno, vse zdravijo le simptome in ne vzroka obolenja. Na različnih mestih poskušajo omiliti nastanek vnetja (slika 1). Simptome omejene bolezni blažijo lokalno s kortikosteroidi, vitaminom D in njegovimi analogi, retinoidi, salicilno kislino in katrani. Večje prizadete površine kože obsevajo z ultravijolično-B (UVB) svetlobo ali dajejo psoralen in hkrati obsevajo z UVA svetlobo (PUVA). Obstaja tudi učinkovine za sistemsko zdravljenje, kot so: metotreksat, retinoidi in ciklosporin, po katerih sežejo le pri hudi obliki luskavice ali če ni odziva na lokalne antipsoriatike ali fototerapijo. V zadnjih letih so kot rezultat novih dognanj o vlogi imunskega odgovora pri luskavici prišle na tržišče nove imunomodulatorne biološke učinkovine, vendar imajo zgoraj navedene molekule še vedno ključno vlogo v zdravljenju luskavice. Vsem učinkovinam je lahko podpora balneoterapija. Kljub novim znanjem o pomembnosti imunskega sistema pri luskavici, so vse, tudi sodobnejše beljakovinske učinkovine, še vedno le simptomatske učinkovine.

V sestavku bomo predstavili najpogostejše predpisane učinkovine za zdravljenje luskavice in njihove določene posebnosti, ne pa tudi novjših bioloških učinkovin, ki so dobro opisane drugje (4). Opisali bomo tudi obsevanje z UV svetlobo.

Preglednica 1: Učinkovine in postopki za zdravljenje luskavice
Table 1: Drugs and procedures for treatment of psoriasis

Učinkovine za lokalno zdravljenje	Fototerapija	Učinkovine za sistemsko zdravljenje
antralin	širokopasovna UVB	metotreksat
kalcitriol	ozkopasovna UVB	retinoidi
kalcipotriol	PUVA	ciklosporin
tazarotene	balneoterapija	beljakovinske
kortikosteroidi		imunomodulatorne
katrani		učinkovine
salicilna kislina		

2 Učinkovine za lokalno zdravljenje

Približno 70 % bolnikov z luskavico ima spremembe kože omejene na manjše površine. Zanje so prva izbira učinkovine za lokalno zdravljenje. Hkrati jih lahko uporabljajo v kombinaciji tisti, ki jih obravnavajo s fototerapijo ali učinkovinami za sistemsko zdravljenje.

2.1 Lokalni kortikosteroidi

Od leta 1963 veljajo lokalni kortikosteroidi kot prva izbira za zdravljenje luskavice (5). Z njimi zdravijo že oluščena žarišča, vendar le krajši čas. Učinek je hitro viden. Vežejo se na svoje receptorje v jedru, ki kot transkripcijski faktorji vplivajo na prepisovanje določenih genov in tako zavrejo delitev limfocitov T, zmanjšajo razširitev kapilar in kožni edem. Prek lipokortinov zavrejo delovanje fosfolipaze A₂, kar onemogoči sprostitve arahidonske kisline kot prekursorja vnetnih mediatorjev (6). Rezultat je njihovo protivnetno delovanje. Uporabljajo

Pregledni znanstveni članki – Review scientific articles

jih v različnih jakostih glede na stopnjo klinične slike in debelino kože na mestu nanosa. Po jakosti imajo lahko: blag učinek, te dobimo brez recepta (npr. 1-% hidrokortizon), zmeren (alklometazon) ali močan učinek (npr. betametazon) (slika 2). Stoughton in Cornell sta določila jakost lokalnih kortikosteroidov po njihovi sposobnosti vazokonstrikcije (7). Zdravila so v obliki gelov, krem, dermalnih raztopin, emulzij in brezvodnih mazil. Vehikel oziroma podlaga vplivata na zdravilni učinek (8). Razloga sta boljše prehajanje učinkovine v kožo in dejstvo, da že same emolientne lastnosti podlage delujejo blagodejno na luskavična žarišča. Zato imajo mazila največji učinek, kreme in losijoni pa manjšega, ker voda hitro izhlapi in le malo učinkovine prodre v kožo. Zaradi svojih lastnosti so kreme in losijoni primernejši za poraščene dele telesa in uporabo podnevi. Naredili so tudi že zdravilne pene, ki so klinično enako učinkovite kot mazila (9). V praksi lahko kortikosteroide uporabljajo pod okluzijo.

Kljub pogostemu predpisovanju kortikosteroidov zaradi njihove učinkovitosti in majhni splošni pojavnosti neželenih učinkov lahko med dolgotrajnim zdravljenjem na večjih površinah povzročijo stanjšanje kože, nastanek strij, prosevanje žil, pikčaste krvavitve, perioralni dermatitis in alergični kontaktni dermatitis. V skrajnih primerih, npr. ob velikih odmerkih kortikosteroidov na večjih površinah telesa dlje časa, lahko oslabijo delovanje hipotalamične-hipofizne-adrenalne (HHA) osi. Sprva pride do sistemskega vpivanja učinkovine, čemur sledi zmanjšanje plazemske koncentracije kortizola (8). Velja pa, da so neželeni učinki na koži veliko pogostnejši kot vpliv na HHA os. Sistemsko kortikosteroidov za zdravljenje luskavice ne uporabljajo.

Največja težava uporabe kortikosteroidov je nastanek tolerance za učinkovino. Da bi preprečili zmanjšanje njihove učinkovitosti in neželenih učinkov, so razvili odmerni režim, pri katerem dajejo kortikosteroid z močnim učinkom 2-krat dnevno dva tedna, nato pa le še ob koncih tedna. Prav tako naj bi se izogibali nanosu kortikosteroidov z močnim učinkom na obraz ter druge predele s tanjšo kožo (dimlje, pazduha), kjer zadostujejo že zmerno ali celo blago delujoči.

2.2 Analogi vitamina D₃

Odkrili so jih po naključju, ko so bolnico z osteoporozo in hkratno hudo obliko luskavice zdravili z vitaminom D, kar je vplivalo na izboljšanje luskavičnih žarišč (10). Vitamin D₃ (slika 2), ki nastaja v koži pod vplivom ultravijolične svetlobe iz 7-dehidroholesterol, se v telesu pretvori v svoj aktivni metabolit kalcitriol (slika 2) s hidroksilacijo v jetrih in še enkrat v ledvicah. Kalcitriol v fizioloških koncentracijah zavira deljenje gojenih keratinocitov ter pospešuje njihovo morfološko in biokemično diferenciacijo. Mehanizem delovanja še ni povsem pojasnjen, vendar je njegov učinek lahko povezan z znotrajcelično koncentracijo kalcija. Dodatno zmanjša izločanje mnogih interleukinov, IFN γ in GC-SF (ang. granulocyte colony-stimulating factor). Posledično zavre deljenje celic T ter zmanjša migracijo nevtrofilcev v kožo. Glavna neželena učinka kalcitriola sta hiperkalcemija in hiperkalciurija, ki lahko vodita v kalcifikacijo mehkih tkiv, vključno žil in srca. Največja nevarnost prekoračenih terapevtskih odmerkov je nastanek ledvičnih kamnov. Neželeni učinki kalcitriola so večji kot njegove koristi, zlasti če je jemanje dolgotrajno. Zato so želeli razviti njegove analoge, ki bi posnemali protiluskavični učinek, ne da bi vplivali na raven kalcija v telesu. Kalcipotriol (slika 2) je analog vitamina D₃, ki enako kot kalcitriol pospeši diferenciacijo in zavira delitev keratinoci-

tov (11). Kalcipotriol zavira tudi sintezo citokinov pri keratinocitih in limfocitih. Zmanjša zaroženevanje, vendar vnetja ne zavre povsem. Izmenično dajanje lokalnega kortikosteroida je zato smiselno za zmanjšanje pordelosti. Enako velja za bolnike, ki ne dosegajo optimalnega izboljšanja ob samostojnem zdravljenju s kalcipotriolom. Njim lahko za boljši učinek en dnevni odmerek kalcipotriola nadomestijo s kortikosteroidi ali pa predpišejo kar kombinacijo kortikosteroidov in kalcipotriola. Uporabljajo kremo ali mazilo z 0,005-% vsebnostjo kalcipotriola, enkrat ali dvakrat dnevno na prizadetih predelih (12). Učinek se pokaže že v drugem tednu zdravljenja, največje izboljšanje pa kasneje po 6 do 8 tednih. Z mazilom dosežemo večje izboljšanje kot s kremo (13). Največji tedenski celokupni odmerek naj ne bi presegel 5 mg, kar ustreza 100 g kreme ali mazila. Pogost neželeni učinek kalcipotriola je iritativni dermatitis, v prekoračenih odmerkih pa povzroča hiperkalcemijo. Enako se lahko zgodi, če tip luskavičnih žarišč omogoči čezmerno sistemsko absorpcijo učinkovine. Bolnikom, pri katerih obstaja večja verjetnost za hiperkalcemijo ali ledvične kamne, lahko preventivno laboratorijsko določijo koncentracijo kalcija v serumu ali urinu. Kontraindiciran je med nosečnostjo in dojenjem. Kot spojina ni stabilen v kislem (14), zato ni kompatibilen z določenimi učinkovinami za lokalno zdravljenje (15). Kalcipotriol lahko uporabljajo v kombinaciji z UVA ali UVB žarki, vendar pod vplivom UV svetlobe razpada, v debelejših nanosih pa zavira zdravilni učinek UVA in UVB žarkov, zato ga je treba nanašati po obsevanju (16).

2.3 Tazaroten

Tazaroten (slika 2) je novejša sintezna retinoidna molekula, ki jo pri luskavici uporabljajo lokalno. Po nanašanju se hitro hidrolizira do delujoče tazarotenske kisline. Veže se na jedrne receptorje retinojske kisline β in γ ter prek izražanja genov uravnava bolezensko proliferacijo celic v epidermisu in njihovo diferenciacijo. Hkrati zmanjša kopičenje vnetnih celic v koži. Po 12 tednih doseže primerljive izboljšave kot jih dobimo z določenimi kortikosteroidi. Draži kožo, zato ga je treba dajati samo na prizadete predele. Če ga nehote nanesejo na zdravo kožo, ga moramo sprati z vodo. Lokalno lahko povzroči 'retinoidni eritem' (17), kar pa bolnika ne sme odvrniti od nadaljnjega nanašanja, saj pomeni samo začetni znak zdravljenja. Srbenje lahko omilimo s kortikosteroidi, ki hkrati okrepijo učinek tazarotena. Lahko ga uporabljamo tudi v kombinaciji z UVB žarki, vendar moramo takrat minimalno eritemsko dozo (MED) znižati za 25 %.

2.4 Katrani

So najstarejša učinkovina za zdravljenje luskavice, saj jih je pripravljali že Hipokrat iz drevesa cedre (5). Katranov je več različnih vrst. Za zdravljenje luskavice uporabljamo surov premogov katran (pix lithanthracis), ki je stranski produkt pri destilaciji premoga. Kemična sestava surovega premogovega katrana je predvsem odvisna od vrste premoga in temperature med izdelavo. Zaradi teh spremenljivk različne sarže katrana po vsebnosti spojin medsebojno niso povsem primerljive. V grobem ga sestavlja 10.000 različnih spojin. Pripisujejo mu protibakterijsko, protiparazitsko, protiglivično, vazokonstriktorijsko, fotosenzibilirajoče in atrofogeno delovanje na povrhnjico. Na koži zmanjša sintezo DNA. Njegov učinek močno okrepi hkratno obsevanje z UVA ali UVB svetlobo. UV svetloba iz katrana sprosti kinone in perokside, ki reagirajo z merkapt skupinami proteinov v celicah. Katran po obsevanju obenem zavira tudi glukozo-6-fosfat

Prevladujoče učinkovine za zdravljenja luskavice

dehidrogenazo in encime, ki potrebujejo nikotinamid adenozin difosfat. To pa močno ovira pentozni cikel, ki je zelo dejaven pri luskavici (18).

Pripravki so večinoma mastni, neprijetnega vonja in umažejo oblačila, zato je sodelovanje bolnikov pogosto težavno. Povzročijo lahko alergični kontaktni dermatitis, vnetje, pekoč občutek, eksfoliativni dermatitis, atrofijo kože, telangiektazijo, pigmentacijo in rožene rožičke. Sistemska absorpcija je zanemarljiva tudi pri veliki nanašalni površini. Kljub temu, da so čisti katrani znani karcinogeni in da so pri živalih ugotovili karcinogeno lastnost večcikličnih katranskih aromatskih ogljikovodikov, veljajo za varno zdravljenje (19). Pojavnost kožnega raka pri uporabnikih katranov ni večja kot pri preostali populaciji. Surovi premogov katran izdelujejo v obliki past ali mazil, ki ga vsebuje v koncentraciji 5 do 10 %. Za njihovo uporabo velja, da je za delovanje bistven čas izpostavitve in ne sama koncentracija katrana v pripravku. Slabost katranov je nezmožnost zagotavljanja ponovljivih lastnosti njegovih pripravkov, kar regulatorne agencije zahtevajo po pravih dobre proizvodne prakse.

2.5 Salicilna kislina

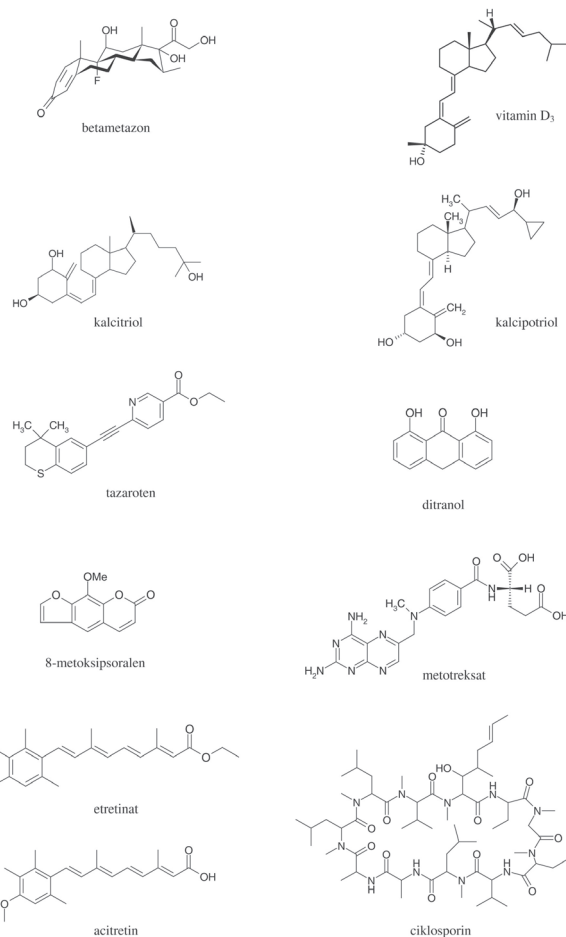
Uporabljamo jo predvsem kot keratolitik. Domnevajo, da je keratolitični učinek salicilne kisline posledica zmanjšanja povezave korneocitov v roženi plasti. Salicilno kislino dodajajo tudi k drugim antipsoriatikom za povečanje njihove učinkovitosti v globljih plasteh kože, saj poveča njihov prehod vanjo.

2.6 Ditranol (antralin)

Ditranol (slika 2) so vpeljali v zdravljenje leta 1916. Po lokalnem nanosu zmanjša oba luskavična procesa: hiperproliferacijo in vnetje. Za biološki učinek je odločilna tvorba 10-ditranol radikala, saj se je izkazalo, da 10-disubstituirani analogi nimajo učinka. To razlagajo z nezmožnostjo tvorbe 10-ditranol radikala. Obsežne študije so pokazale, da so za učinek potrebni tudi sekundarni radikali (superoksidni, peroksidni, alkoksilni, hidroksilni) (20). Najverjetneje ditranol po radikalskem mehanizmu učinkuje na več celičnih struktur. Ključne so interakcija z DNA, zaviranje encimskih sistemov, potrebnih za delovanje in vnetje, ter redoks reakcije, s katerimi ovira delovanje mitohondrijev in okvari membranske lipide (21). Najpogostejši neželeni učinek je vnetje zdrave kože okoli luskavičnih leh. Dolgo časa je veljalo, da je povzročeno vnetje potrebno za uspešno zdravljenje, vendar njegova korist ni povsem utemeljena, saj so ob razgradnji ditranola s kalijevim hidroksidom čez 40 minut po nanosu aktivnost učinkovine ohranili, hkrati pa bistveno zmanjšali vnetje (21). Dajemo ga za kratek čas 5 do 15 minut, kar zmanjša absorpcijo ditranola skozi nepoškodovano kožo in hkrati dovoljuje agresivnejše zdravljenje leh s sorazmerno uspešnim prizanašanjem okolni neprizadeti kože. Ditranol obarva kožo, ker oksidativno polimerizira v ditranol-rjavo in lahko povzroča vnetje kože (22).

3 Foto(kemo)terapija

Fototerapija je namenjena bolnikom, ki se ne odzovejo na učinkovine za lokalno zdravljenje ali so te zaradi prevelike površine obolele kože farmakološko in ekonomsko nesprejemljive. Medtem ko se UVC svetloba (pod 290 nm) absorbira že v stratosferi, UVA (320 do 400 nm) doseže površje Zemlje in prodira v globlje plasti kože. Najprimernejša



Slika 2: Strukturne formule betametazona, vitamina D₃, kalcitriola, kalcipotriola, tazarotena, ditranola, 8-metoksipsoralena, metotreksata, etretinata, acitretina in ciklosporina.

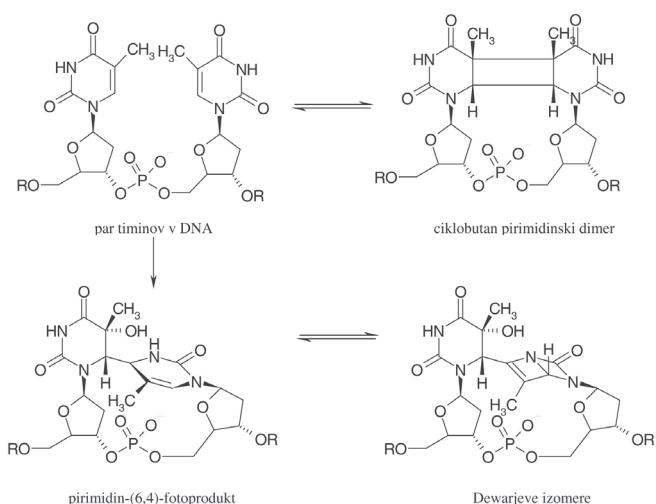
Figure 2: Chemical structures of betamethasone, vitamin D₃, calcitriol, calcipotriol, tazarotene, dithranol, 8-methoxypsoralen, methotrexate, etretinate, acitretin and cyclosporine.

je vmesna UVB svetloba (290 do 320 nm), saj prodre do mejne plasti med povrhnjico in usnjico. Luskavico najučinkoviteje odpravlja svetloba okoli 311 nm (23), ki povzroči tudi najmanjši eritem in s svojim fotodinamskim učinkom doseže znatno izboljšanje pri večini bolnikov. Uporabljajo jo za zdravljenje obširnih luskavičnih leh. Zaskrbljujoča je možna karcinogenost fototerapije z žarki UVB. Biološki učinek povzroči interakcija s kromofori (le-ti za UVB v koži so: keratin, melanin, kolagen, elastin, urokaninska kislina in DNA), ki absorbirajo elektromagnetno valovanje ustrezne valovne dolžine in pri tem preidejo v energetsko bogatejša stanja. Vzbujeno stanje povzroči nastanek radikala zaradi prenosa elektrona oziroma izgube vodika, ali prenos energije za vzbujanje na tripletni kisik, pri čemer nastane reaktivni singletni kisik (24). V obeh primerih vodi obsevanje do nastanka radikalov, oksidativnega stresa, aktivacije transkripcijskih faktorjev ali poškodb celične membrane in DNA. Obsevanje z UVB pri DNA najpogosteje povzroči ciklobutan pirimidinske dimere, pirimidin-(6,4)-

Pregledni znanstveni članki – Review scientific articles

fotoprodukte in Dewarjeve izomere (slika 3), s čimer začasno omeji razmnoževanje celic (25). UVB zmanjša izražanje molekul ICAM-1 in B7, ki so potrebne pri kostimulaciji limfocitov T. Prav tako zmanjša število Langerhansovih celic v koži. Dodatno vpliva na izražanje interleukinov z usmerjanjem v odziv TH-2; toda mediatorjev odziva TH-1 je manj, kar zmanjša vnetje (26, 27).

Fototerapija je kontraindicirana pri fotodermatozah, ob uživanju fototoksičnih učinkovin, pri kožnih rakih, obsevanju z rentgenskimi žarki, ter pri melanomu v družini. Kratkoročna učinka obsevanja z UVB žarki sta eritem in suha koža. Dolgotrajno obsevanje povzroča staranje kože, gubanje in nastanek aktiničnih keratoz (8). Za obsevanje posameznih delov telesa z UVB žarki so priredili svetilke in izdelali kabine za zdravljenje večjih površin kože. Obstaja tudi terapija z ekscimerskim laserjem, to je druga oblika ozkopasovnih UVB žarkov valovne dolžine 308 nm, ki uspešno zdravi omejena žarišča luskavice (28).

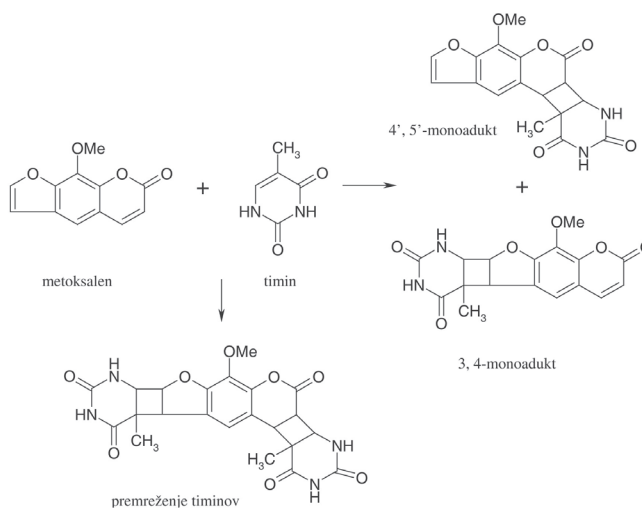


Slika 3: Nastanek ciklobutan pirimidinskih dimerov, pirimidin-(6,4)-fotoproduktov in Dewarjevih izomerov pri DNA po obsevanju z UVB svetlobo

Figure 3: The formation of cyclobutane pyrimidine dimers, pyrimidine-(6,4)-photoproducts and Dewar isomers in DNA after UVB radiation

Poleg z UVB žarki je možno tudi obsevanje z žarki daljših valovnih dolžin. UVA žarki prodrejo v globlje plasti kože, vendar je njihova energija premajhna za zadosten protiluskavični učinek. Dosežejo ga s fotokemoterapijo z UVA žarki iz umetnih virov skupaj s spojino za fotosenzibilizacijo, za kar uporabljajo peroralni ali lokalni psoralen. Metodo imenujemo PUVA (psoralen + UVA). Kot psoralen najpogosteje uporabljajo metoksalen (8-metoksipsoralen) (slika 2). Molekula je planarna triciklična, sestavljena iz furanskega obroča, kondenziranega na kumarinski skelet. Zaradi svoje planarnosti 8-metoksipsoralen interkelira nukleinske kisline. Po fotoaktivaciji s svetlobo med 250 in 300 nm tvori z njim adukte, najpogosteje s timidini, redkeje s citozini, in tako premreži DNA (slika 4) (29). S tem mehanizmom ustavijo proliferacijo keratinocitov v žariščih luskavice. Hkrati v usnjici zmanjšajo število Langerhansovih celic in posledično njihovo predstavitev antigenov limfocitom T in sprožijo njihovo apoptozo. Vse skupaj izboljša klinično sliko. Tudi PUVA izzove kožne spremembe,

podobne sončnim opeklinam, ki pa se v primerjavi z UVB obsevanjem pojavijo z zamikom 24 do 48 ur. Za oba načina zdravljenja je potrebno obsevalni odmerek prilagoditi tako, da povzroči najmanjše možno draženje kože. Pri velikem številu obsevanj s PUVA (250 ali več) se značilno poveča tveganje za nastanek kožnega raka. Tveganje lahko zmanjšajo z nadomeščanjem PUVA z drugimi učinkovinami za kratka obdobja oziroma z menjajočim se režimom dajanja različnih učinkovin.



Slika 4: Tvorba fotoaduktov in premreženje verig DNA z metoksalenom po obsevanju z UVA svetlobo

Figure 4: The formation of the photoadducts and DNA interstrand crosslink with methoxsalen after UVA radiation

Balneoterapija oziroma izpostavljanje soncu je najstarejša oblika fototerapije in je znana v številnih klinikah po svetu. Z njo najuspešneje zdravijo ob Mrtvem morju (30). K učinkovitosti pripomoreta njegova specifična lega, saj leži 300 m pod morsko gladino, in vsebnost velike količine raztopljenih soli in mineralov. Po učinkovitosti je primerljiva z obsevanjem s širokopasovnimi UVB žarki (31). V Sloveniji so registrirana zdravilišča za zdravljenje luskavice Moravske toplice, Terme Olimia in Debeli Rtič.

4 Učinkovine za sistemsko zdravljenje

Učinkovine za sistemsko zdravljenje uvedejo le, če ima bolnik hudo obliko luskavice, ki ga ohromi telesno in socialno, ali če se ne odziva na lokalne antipsoriatike ali fototerapijo. Za sistemsko terapijo uporabljajo učinkovine metotreksat, acitretin in ciklosporin.

4.1 Metotreksat

Metotreksat je analog folne kisline. Zavira encim dihidrofolat-reduktazo in prepreči tvorbo tetrahidrofolata, ki je pomemben kofaktor pri sintezi pirimidinskih nukleotidov in določenih aminokislin. Tetrahidrofolat je vedno potreben pri reakcijah, ko celica nastajajoči organski spojini vgrajuje C1-sinton. Metotreksat kot antimetabolit in citostatik sicer najpogosteje uporabljajo za zdravljenje raka, saj učinkovito zavira sinte-

Prevladujoče učinkovine za zdravljenja luskavice

zo DNA in močno vpliva na rast hitro delečih se celic (32). Utemeljeno ga predpisujejo tudi pri hudi obliki luskavice; še toliko bolj, kadar jo spremlja luskavični artritis. Dodatno zavira še delitev limfocitov in sintezo citokinov. Pred zdravljenjem z metotreksatom (slika 2) je treba opraviti krvne preiskave in oceniti delovanje jeter ter ledvic (33). Takojšnji metotreksatovi neželeni učinki so odvisni od odmerka in so slabost, izguba apetita in utrujenost. Po daljšem uživanju lahko zmanjša delovanje kostnega mozga. Slednje lahko omilimo s folno kislino, vendar to lahko izniči učinek metotreksata (34). Veliko pozornosti moramo posvetiti interakcijam z drugimi učinkovinami. Kombinacija trimetoprim/sulfametoksazol poveča plazemsko koncentracijo metotreksata (35). Očistek metotreksata zmanjšajo nekatere nesteroidne protivnetne učinkovine (35). Enako se zgodi pri oslABLjeni ledvični funkciji, kar je zelo pomembno pri predpisovanju metotreksata starejšim. Metotreksatova neželena učinka sta tudi vnetje jeter in ciroza. Redno moramo preverjati krvno sliko in raven serumskih transaminaz. Nekateri zagovarjajo še redno kontrolo jetrnih biopsij po kumulativnem zaužitju 1,5 g metotreksata (33). Metotreksata ni dovoljeno uporabljati med nosečnostjo ali dojenjem, pri jetrni bolezni ali ledvični okvari, odvisnosti od alkohola, infekciji, peptični razjedi, anemiji, levkopeniji ali trombocitopeniji.

4.2 Acitretin

Retinoid acitretin deluje protivnetno, antiproliferativno in keratinolitično. Veže se na svoje jedrne receptorje in uravnava izražanje določenih genov in posledično izgradnjo proteinov. Zelo uspešen je pri zdravljenju eritrodermične in pustulozne oblike luskavice. Zmanjšanje žarišč zaznajo že po 4 do 8 tednih monoterapije. Zlahka ga kombinirajo z UVB žarki ali PUVA. Peroralni retinoidi lahko povzročijo suhe ustnice, tanjšanje kože, vnetje mrežnice, plešavost, dermatitis, slabši nočni vid, barvno slepoto in hiperlipidemijo (36). Hipertrigliceridemija in hiperholesterolemija nastaneta zaradi povečane aktivnosti jetrne mikrosomalne ligaze, ki presnavlja dolgoverižne maščobne kisline, kar vodi v pospešeno tvorbo palmitoil-CoA in s tem povečane aktivacije maščobnih kislin. Prvi retinoid za zdravljenje luskavice je bil etretinat (slika 2), vendar ga zaradi teratogenosti niso smeli predpisovati ženskam v rodni dobi, zlasti zaradi njegove dolge razpolovne dobe. Acitretin (slika 2) je aktivni metabolit etretinata, toda s krajšo razpolovno dobo, vendar kljub temu ženskam odsvetujejo nosečnost še tri leta po prenehanju njegovega jemanja (37). Nevarnost nastopi, ko se acitretin ob prisotnosti alkohola pretvarja nazaj v etretinat, zato je nujno, da ženske v rodni dobi ob jemanju acitretina ne pijejo alkohola (38) in da uporabljajo zanesljivo kontracepcijo.

4.3 Ciklosporin

Ciklosporin je makrolaktamski imunosupresiv (39). Z veliko afiniteto se veže na citosolni receptor in zavira od kalcija odvisno fosfatazo kalcinevrin, s čimer prepreči defosforilacijo citosolne oblike transkripcijskega faktorja NF-AT (ang. nuclear factor of the activated T cell). Na ta način ciklosporin zmanjša sproščanje vnetnih mediatorjev (IL-2, IFN γ , TNF α) in prek njih aktivacijo in deljenje limfocitov T. Spojina je zelo učinkovita, toda že nekaj mesecev po prenehanju dajanja ciklosporina se žarišča ponovijo. Obdobja brez bolezni se krajšajo z vsakim naslednjim ciklom zdravljenja s ciklosporinom. Razlog za krajšanje je tudi klinična ocena za ponovitev bolezni, saj zanjo šteje, če

ponovno zbolijo 75 % začetne površine kože. Torej začnejo vsako naslednje zdravljenje z manj začetne prizadete površine, kar pomeni, da ponovitev ta obseg hitreje doseže (40). Pred dajanjem ciklosporina je potrebno pretehtati koristi in kontraindikacije. Med njegovo uporabo spremljajo funkciji jeter in ledvic. Vsake 2 tedna bi morali meriti koncentracijo kreatinina v krvi in krvni tlak. Vsak mesec pa določiti krvno sliko, izmeriti bilirubin, transaminaze in alkalno fosfatazo. Nefro- in hepatotoksičnost, povišan krvni tlak, izguba apetita, hiperplazija dlesni, hipertrihoze, tremor, motnje ionskega ravnotežja in hiperlipidemija so najpogostejši neželeni učinki. Glavobol, parestezije, prebavne motnje, edemi in anemija so manj pogosti (41). Neželene učinke je mogoče zmanjšati s prilagajanjem vzdrževalnega odmerka, potem ko smo dosegli izboljšanje z večjimi odmerki ciklosporina. Zaradi zaviranja imunskega sistema so sprva predpostavili tudi večje tveganje za oportunistične okužbe in rakava obolenja, vendar je ta predpostavka ostala nepotrjena (42). Ciklosporin navadno uporabljamo v dnevni odmerki od 2 do 4 mg/kg za krajša obdobja od enega leta.

5 Sklep

V sestavku smo na kratko predstavili najpogosteje uporabljene učinkovine za zdravljenje luskavice. Kljub številnim učinkovinam še ne poznamo take, ki bi jo ozdravila. Predstavljene učinkovine lahko s pravim odmernim režimom in v primerni kombinaciji pri večini bolnikov zadovoljivo blažijo težave zaradi luskavice. V posebnih primerih lahko zdravnik predpiše še nenamenska zdravila. Hidroksiurea, mofetil mikofenolat ter antimetabolita azatioprin in 6-tiogvanin so se izkazali za uspešna zdravila, potem ko so druga odpovedala. Kljub vsemu morajo bolniki z luskavico tudi v obdobjih remisije uporabljati indiferentna mazila (emoliense). Nezanemarljiva je tudi psihosocialna pomoč bolniku v družinskem in delovnem okolju, k čemur lahko pripomore vključitev v Društvo psoriatikov Slovenije. Raziskovalci si veliko obetajo tudi od novih bioloških učinkovin, ki bodo lahko nadomestila ali vsaj dopolnila znano sistemsko zdravljenje. Imunomodulatorne biološke učinkovine vplivajo na povsem nova prijemališča pri nastajanju luskavice in so jih razvili na osnovi nedavnih dognanj o procesih, kot so predstavitev antigena ter aktivacija limfocitov T. Beljakovinske učinkovine bodo uporabljali za hitrejše zdravljenje luskavice in doseganje daljših obdobj brez nje. Če povzamemo, bolnikom z luskavico bo v prihodnje na razpolago več učinkovin, ki jim bodo nedvomno hitro lajšale bolezenske znake in izboljšale kakovost življenja navkljub kronični bolezni (4, 43).

6 Literatura

1. Van Onselen J. Psoriasis in general practice. Nurs Stand 1998; 12: 32-33.
2. Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. Ann Rheum Dis 2005; 64 Suppl 2: ii30-36.
3. Gottlieb AB. Psoriasis. Immunopathology and immunomodulation. Dermatol Clin 2001; 19: 649-657, viii.
4. Kristl J. Nove učinkovine za zdravljenje luskavice. Farm vestn 2006; 57: 110-115.
5. van de Kerkhof PC. The management of psoriasis. Neth J Med 1998; 52: 40-45.

Pregledni znanstveni članki – Review scientific articles

6. Sauder DN. Mechanism of action and emerging role of immune response modifier therapy in dermatologic conditions. *J Cutan Med Surg* 2004; 8 Suppl 3: 3-12.
7. Cornell RC, Stoughton RB. Correlation of the vasoconstriction assay and clinical activity in psoriasis. *Arch Dermatol* 1985; 121: 63-67.
8. Linden KG, Weinstein GD. Psoriasis: current perspectives with an emphasis on treatment. *Am J Med* 1999; 107: 595-605.
9. Feldman SR, Sangha N, Setaluri V. Topical corticosteroid in foam vehicle offers comparable coverage compared with traditional vehicles. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 1017-1020.
10. Rationale for the use of vitamin D3 analogues in psoriasis. *Br J Clin Pract Suppl* 1996; 83: 1-2.
11. Fogh K, Kragballe K. New vitamin D analogs in psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2004; 3: 199-204.
12. Ramsay CA. Management of psoriasis with calcipotriol used as monotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: S53-54.
13. Duweb G, Aldebani S, Elzorhany A et al. Calcipotriol ointment versus cream in psoriasis vulgaris. *Int J Clin Pharmacol Res* 2003; 23: 47-51.
14. Kragballe K. Vitamin D3 analogues. *Dermatol Clin* 1995; 13: 835-839.
15. Patel B, Siskin S, Krazmien R et al. Compatibility of calcipotriene with other topical medications. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 1010-1011.
16. Lebwohl M, Hecker D, Martinez J et al. Interactions between calcipotriene and ultraviolet light. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 93-95.
17. Peters BP, Weissman FG, Gill MA. Pathophysiology and treatment of psoriasis. *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57: 645-659; quiz 660-641.
18. Thami GP, Sarkar R. Coal tar: past, present and future. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 99-103.
19. Pittelkow MR, Perry HO, Muller SA et al. Skin cancer in patients with psoriasis treated with coal tar. A 25-year follow-up study. *Arch Dermatol* 1981; 117: 465-468.
20. Ferlan A. Antralin v terapiji psoriaze - luskavice. *Farm Vestn* 2000; 51: 445-457.
21. Muller K. Antipsoriatic anthrones: aspects of oxygen radical formation, challenges and prospects. *Gen Pharmacol* 1996; 27: 1325-1335.
22. Mahrle G. Dithranol. *Clin Dermatol* 1997; 15: 723-737.
23. Coven TR, Burack LH, Gilleaudeau R et al. Narrowband UV-B produces superior clinical and histopathological resolution of moderate-to-severe psoriasis in patients compared with broadband UV-B. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1514-1522.
24. Japelj B, Pečar S. Osnove in možnosti fotodinamičnega zdravljenja. *Farm Vestn* 2006; 57: 131-139.
25. Berneburg M, Rocken M, Benedix F. Phototherapy with narrowband vs broadband UVB. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 98-108.
26. Scheinfeld N, Deleo V. A review of studies that have utilized different combinations of psoralen and ultraviolet B phototherapy and ultraviolet A phototherapy. *Dermatol Online J* 2003; 9: 7.
27. Schwarz T. Mechanisms of UV-induced immunosuppression. *Keio J Med* 2005; 54: 165-171.
28. Trehan M, Taylor CR. Medium-dose 308-nm excimer laser for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 701-708.
29. Gasparro FP. The role of PUVA in the treatment of psoriasis. Photobiology issues related to skin cancer incidence. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1: 337-348.
30. Abels DJ, Rose T, Bearman JE. Treatment of psoriasis at a Dead Sea dermatology clinic. *Int J Dermatol* 1995; 34: 134-137.
31. Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Wolf G et al. Evaluation of a multi-centre study of synchronous application of narrowband ultraviolet B phototherapy (TL-01) and bathing in Dead Sea salt solution for psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2000; 142: 740-747.32. Jeffes EW, III, Weinstein GD. Methotrexate and other chemotherapeutic agents used to treat psoriasis. *Dermatol Clin* 1995; 13: 875-890.
33. Roenigk HH, Jr., Auerbach R, Maibach H et al. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 478-485.
34. van Ede AE, Laan RF, Rood MJ et al. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1515-1524.
35. Furst DE. Practical clinical pharmacology and drug interactions of low-dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995; 34 Suppl 2: 20-25.
36. Yamauchi PS, Rizk D, Lowe NJ. Retinoid therapy for psoriasis. *Dermatol Clin* 2004; 22: 467-476, x.
37. Perlman SE, Leach EE, Dominguez L et al. "Be smart, be safe, be sure". The revised Pregnancy Prevention Program for women on isotretinoin. *J Reprod Med* 2001; 46: 179-185.
38. Gronhoj Larsen F, Steinkjer B, Jakobsen P et al. Acitretin is converted to etretinate only during concomitant alcohol intake. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1164-1169.
39. Faulds D, Goa KL, Benfield P. Cyclosporin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in immunoregulatory disorders. *Drugs* 1993; 45: 953-1040.
40. Salek MS, Finlay AY, Lewis JJ et al. Quality of life improvement in treatment of psoriasis with intermittent short course cyclosporin (Neoral). *Qual Life Res* 2004; 13: 91-95.
41. Kowal A, Warminska J, Krasowska D. Immunosuppressive drugs in dermatology—benefits and threats. *Ann Univ Mariae Curie Skłodowska [Med]* 2003; 58: 14-21.
42. Behnam SM, Behnam SE, Koo JY. Review of cyclosporine immunosuppressive safety data in dermatology patients after two decades of use. *J Drugs Dermatol* 2005; 4: 189-194.
43. Shear NH. Fulfilling an unmet need in psoriasis : do biologicals hold the key to improved tolerability? *Drug Saf* 2006; 29: 49-66.

Tematska priloga

Motnje razpoloženja

Uvodne misli

Včasih se zdi, da medicina prav rada poišče novo ime za stare težave, farmacija pa ji v tem zadovoljno sledi. Ne vem zagotovo, ali je »sindrom izgorelosti« zrasel na medicinskih poljih ali morda kje drugje, vendar to niti ni važno. Pomembno pa je, da se dotika že dolgo znanih in pogosto opisanih občutij, ki se lahko pojavijo v vsakomer od nas: občutka osamljenosti, odtujenosti, nepotrebnosti, neuspešnosti, ujetosti in – morda najhujšega – občutka praznine. Zelo različne okoliščine lahko v nas postopno ali pa kar naenkrat povzročijo te občutke in zagotovo je njihov pojav posledica tako osebnostnih lastnosti posameznika ter njegove psihične in telesne odzivnosti v določenem življenjskem obdobju kot siceršnjih razmer v ožjem in širšem okolju.

Govorimo seveda o motnjah čustvovanja, tega bi, ki jo človeštvo pozna že tisočletja. Po svoje je nenavadno, da so ljudje vselej prepoznavali »bolezensko žalost« in »bolezensko veselje« kljub spreminjajočim se kulturnim, moralnim in vedenjskim normam; zdi se, da o tem, kaj je bolezensko in kaj ne, nikdar ni bilo posebnega

dvoma, pa čeprav smo si ljudje tako zelo različni glede svoje osnovne čustvene lege, še bolj pa glede čustvene odzivnosti. In kljub tem razlikam smo znali prepoznati, kdaj nekoga napolnjuje tolikšna praznina, da v njej ni prostora niti za pravo žalost; prav ujetost v tej praznini, za katero se zdi, da je neskončna, tisti nesrečni »ne – čutim – ničesar«, predstavlja depresivnemu najhujše trpljenje.

Nekatere napovedi pravijo, da bo 21. stoletje stoletje depresije. No, morda le ne bo tako hudo. In vendar ni odveč, da se s to motnjo podrobneje spoznavamo. Pa ne zaradi tega, da bi vsako slabo voljo, občasno brezvoljnost ali lenobo ali pa malo slabše prespano noč že razglasili za depresijo. Prav nasprotno: ko prepoznavamo drobne tegobe in z njimi povezane čustvene odzive, ko spoznamo, kako se s temi težavami lahko spopademo sami, bomo veliko lažje prepoznali tista stanja, ki presegajo človekovo zmožnost reševanja in obvladovanja. In takrat se bomo lažje odločili, kako pomagati.

prof. dr. Marga Kocmur, dr. med.

Naveličanost, preutrujenost, izgorelost: poklicne obremenitve farmacevtov in zdravnikov

Marga Kocmur

POVZETEK: V prispevku so predstavljeni nekateri rezultati ankete o delovnih obremenitvah, osebnem življenju in zdravju farmacevtov ter primerjava s skupino zdravnikov. Namen raziskave je bil ugotoviti, ali delo, ki ga opravljamo, povzroča znake izgorelosti ter kako se ta kaže. Rezultati so za farmacevte spodbudni: v večini so zadovoljni s svojim delom, z delovnim mestom, s sodelavci in celo s predpostavljenim. Pri zdravnikih izstopa zlasti nezadovoljstvo z odnosi s kolegi in s predpostavljenim, občutek strokovne negotovosti pa je ena od najpogostejših stisk na delovnem mestu. Rezultati kažejo tudi nekaj razlik v načinih reševanja težav: farmacevti so dejavnejši, bolj odprti do drugih, zdravniki pa se pogosteje umaknejo vase in pogosteje jemljejo psihofarmake ali se zatekajo k alkoholu.

Uvod

O obremenitvah in stresorjih zdravniškega poklica je kar dosti znane-ga, precej manj pa je znanega o obremenitvah farmacevtov.

Za delo v obeh poklicih ne zadostuje samo znanje. Pri svojem vsak-danjem delu se ne srečujemo le z boleznijo, ampak tudi s široko pah-ljačo človeških reakcij na bolezen, s strahom in dvomom. Pričakovanja bolnikov so velika, čeprav gotovo drugačna do farma-cevtov kot do zdravnikov. Tudi stopnja zaupanja do njih in drugih se s časom in drugimi okoliščinami gotovo močno spreminja.

Stiki z ljudmi, še zlasti nesimetrični, ki so značilni za medicinske, pedagoške in nekatere druge poklice, pri katerih gre za skrb in odgovornost za drugega, so nasploh med najpomembnejšimi stre-sorji; sledijo konflikti v delovni skupini, strokovna negotovost in vse pogostejše kritiziranje in vse večje zahteve javnosti. Dodatno so obre-menjene ženske, ki so razpete med poklicnimi in družinskimi odgo-vornostmi. Ta dvojna obremenitev običajno zaznamuje celotno kariero žensk v teh poklicih. Pri njih so pogoste odvisnosti in depresije (1, 2).

Pri poklicih, pri katerih gre za pomoč drugim, je rezultat hudih poklic-nih obremenitev in določenih osebnostnih lastnosti pogosto izgorelost (burnout syndrome) (3, 4, 5). Maslach (4) uvršča med znake tega sindroma emocionalno izčrpanost, depersonalizacijo oz. dehumanizacijo in zmanjšano osebno dejavnost ter s tem povezano nezadovoljstvo z doseženim. Emocionalna izčrpanost naj bi se kaza-la kot naveličanost, občutek prezasičenosti, utrujenost, nespečnost, dovzetnost za bolezni in nespecifične pritožbe glede fizičnega zdrav-ja. Depersonalizacija oz. dehumanizacija zajema cinično vedenje do kolegov, negativne občutke do bolnikov, občutke krivde, vse večji socialni umik in zmanjšano osebno dejavnost, ki se kaže predvsem kot občutek neuspeha, zmanjšanje zanimanja za dogajanja okrog sebe ter občutki nezadostnosti in preobremenjenosti.

Namen

Raziskava je potekala maja in junija 2006 na pobudo Krke, d.d. Osnovni namen je bil preveriti, kako obremenjujoče deluje na farma-cevte njihov poklic in kako vpliva na njihovo osebno življenje; doda-ten namen pa je bila primerjava s skupino zdravnikov.

Metode

1. Vprašalnik, ki smo ga poslali po pošti, smo sestavili za potrebe podobne raziskave, ki smo jo opravili v letu 1997 (5). Vprašanja so bila sestavljena tako, da je bilo nanje možno odgovoriti po pet-stopenski lestvici, ki je pomenila: A) stopnjo zadovoljstva (1 = zelo nezadovoljen, 2 = nezadovoljen, 3 = delno zadovoljen, 4 = precej zadovoljen, 5 = zelo zadovoljen) in B) pogostost pojavljanja (1 = nikoli, 2 = skoraj nikoli, 3 = včasih, 4 = skoraj vedno, 5 = vedno).
2. Statistične metode. Izračunali smo frekvenčne porazdelitve posameznih odgovorov za celotni vzorec in srednje vrednosti.
3. Pridobljene podatke smo nato primerjali z rezultati enake ankete, opravljene leta 2002 med zdravniki (psihiatrji in splošna medicina). Statistične pomembnosti razlik med skupinama nismo računali, saj sta bila vzorca po velikosti zelo različna, pa tudi časovni razmik med enim in drugim anketiranjem je bil prevelik (4 leta).

Rezultati

Vprašalnik smo poslali 950 farmacevtom: 67, zaposlenim v bolnišni-cah, 60 v veledrogerijah in 823 v lekarnah. Izpolnjeni vprašalnik nam je vrnilo 223 vprašanih.

Naveličanost, preutrujenost, izgorelost: poklicne obremenitve farmacevtov in zdravnikov

I. Demografski podatki za skupino farmacevtov

Spol: N = 222; moški: 11 (5 %), ženske: 211 (95 %)
Starost: N = 224; 20–30 let: 33 (14,7 %), 31–40 let: 90 (40,2 %), 41–50 let: 64 (28,6 %), 51–60 let: 36 (16,1 %), 61–70 let: 1 (0,4 %)
Zakonski stan: N = 220; samski: 31 (14,1 %), poročen: 149 (67,7 %), razvezan: 9 (4,1 %), ovdovel: 6 (2,7 %), izvenzakonska skupnost: 25 (11,4 %)

Število otrok: 1,5 otroka

Povprečna starost otrok: 13,3 leta

Stanujem v: N = 221; svojem stanovanju: 84 (38 %), svoji hiši: 104 (47,1 %), drugo: 33 (14,9 %)

Drugo: najemniško stanovanje, podnajemniško stanovanje, pri starših v hiši, lekarniško občinsko stanovanje, s starši, stanovanje v taščini hiši, poleg moževih staršev, hiša moževih staršev, hiša v najemu, v svojem gospodinjstvu v hiši babice, v hiši, vendar so lastniki starši, v moževi hiši

Delo opravljam: N = 214; javna lekarna: 176 (82,2 %), zasebnik: 38 (17,8 %)

Moj položaj na delovnem mestu: N = 203; farmacevt – receptar: 94 (46,3 %), vodja lekarne: 40 (19,7 %), vodja enote: 13 (6,4 %), koncesionar: 14 (6,9 %), direktor: 9 (4,4 %), ostalo

II. Demografski podatki za skupino zdravnikov

Zdravniki so izpolnili 80 vprašalnikov.

Spol: moški: 32 (40 %), ženske: 48 (60 %)

Povprečna starost: 45,6 leta

Zakonski stan: samski: 8,8 %, poročen: 71,3 %, razvezan: 12,5 %, ovdovel: 1,3 %, izvenzakonska skupnost: 6,3 %

Število otrok: 1,8 otroka

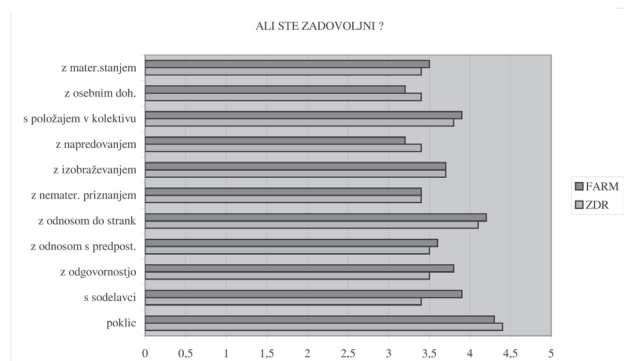
Drugih demografskih podatkov za skupino zdravnikov ne navajamo.

III. Delo in poklicno življenje

(primerjava med skupinama)

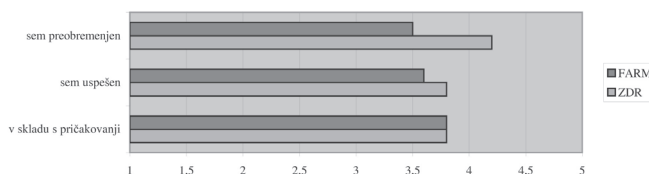
Legenda: rdeče farmacevti, modro zdravniki; 1 = zelo nezadovoljen, 2 = nezadovoljen, 3 = delno zadovoljen, 4 = precej zadovoljen, 5 = zelo zadovoljen; ali pa, glede na smisel vprašanja: 1 = nikoli, 2 = skoraj nikoli, 3 = včasih, 4 = skoraj vedno, 5 = vedno

1. Ocena različnih vidikov poklicnega življenja



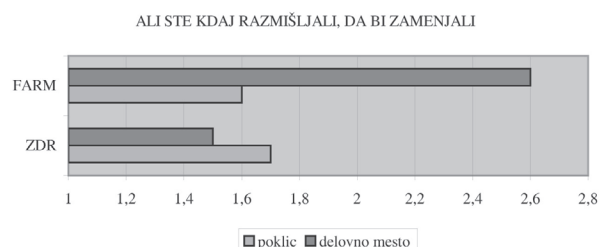
Slika 1: Zadovoljstvo s poklicem

2. Ocena o pričakovanjih glede poklica in lastne uspešnosti

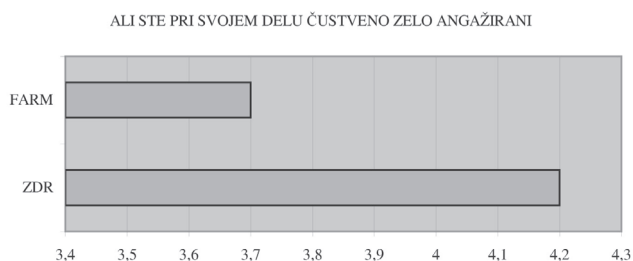


Slika 2: Pričakovanja in uspeh

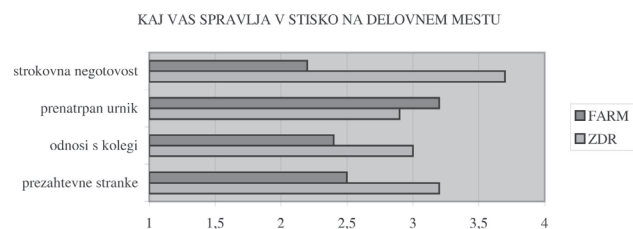
3. Zadovoljstvo s poklicem in delovnim mestom



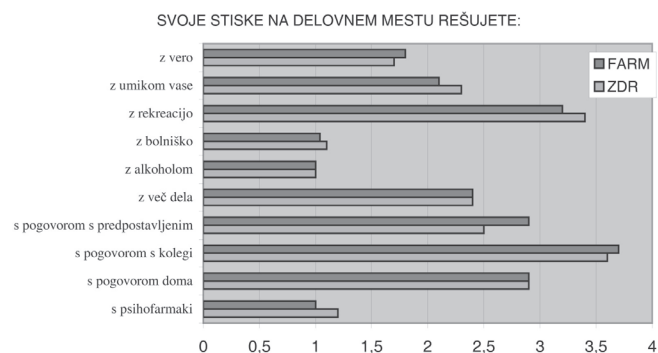
4. Čustvena obremenjenost na delovnem mestu



5. Obremenitve in stiske na delovnem mestu



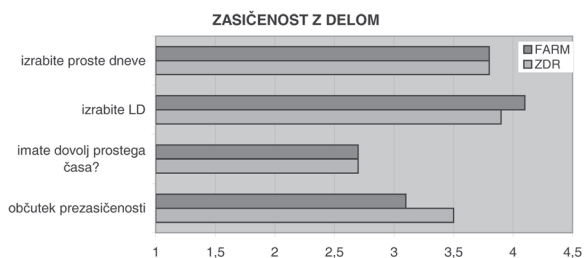
6. Reševanje stisk na delovnem mestu



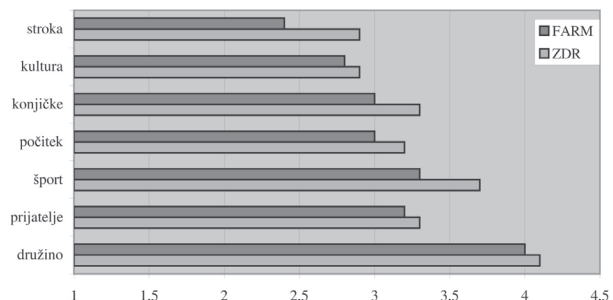
Raziskovalni članek

IV. Osebno življenje in zdravje

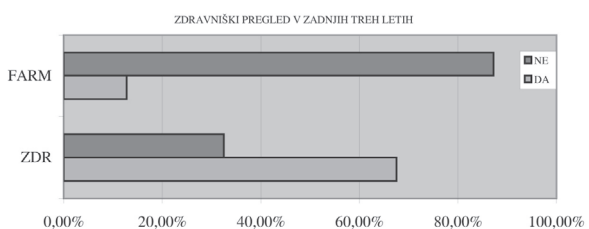
1. Prezasičenost z delom in izbira prostega časa:



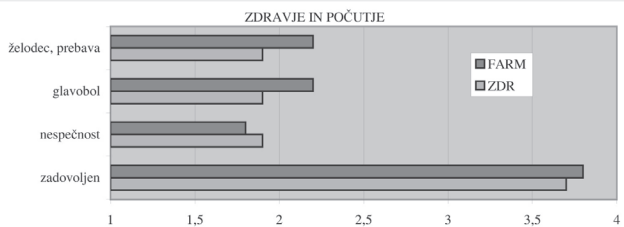
2. Preživljanje prostega časa



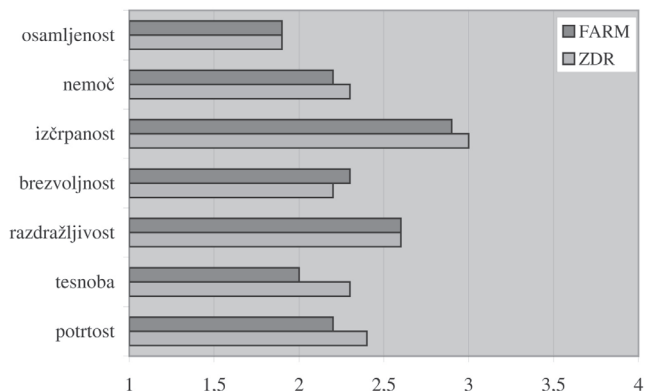
3. Skrb za zdravje



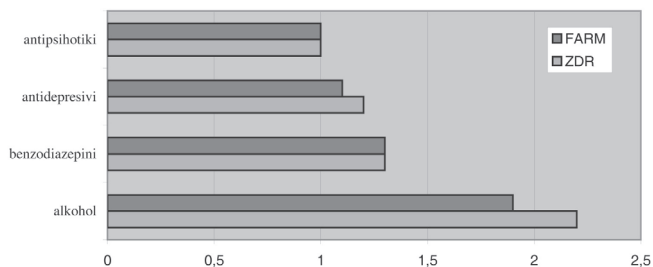
4. Zadovoljstvo z zdravjem



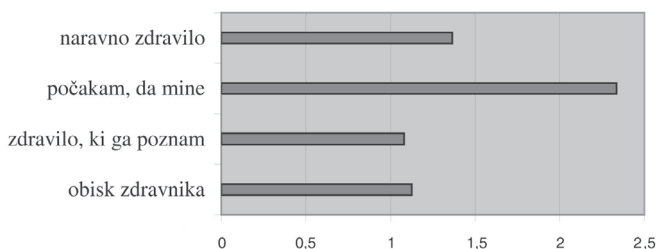
5. Vaše psihično počutje



6. Uživanje psihoaktivnih snovi



7. Kakšno pomoč izberejo farmacevti?



Razprava

1. Demografski podatki

V podrobnejšo primerjavo farmacevtov in zdravnikov se na tem mestu zaradi številčne neenakosti primerjanih skupin ne bomo spuščali. V oči pa vendarle zbode prevladujoče število žensk v obeh poklicih, kar je že dolgo znano. O tem, zakaj se za te poklice odločajo predvsem ženske, bi kazalo narediti podrobnejšo sociološko analizo. Sicer pa sta si obe primerjani skupini podobni glede starostne strukture, zakonskega stana in števila otrok.

2. Delo in poklicno življenje

Zdi se zanimivo, kako podobni sta si skupini pri oceni zadovoljstva v poklicu (slika 1). Ocena skoraj ne bi mogla biti boljša. Skoraj enako visoko je ocenjen odnos do strank oz. do bolnikov, kar dopušča razlago, da je prav stik z bolnikom tisto, kar daje največje poklicno zadovoljstvo tudi po letih dela. Obe skupini povsem enako – razmeroma dobro – ocenjujeta možnost izobraževanja na delovnem mestu in nematerialna priznanja, ki so jih na delovnem mestu deležni. Precej bolje pa se je skupina farmacevtov odrezala pri vprašanjih, ki zadevajo odnose na delovnem mestu: farmacevti so prepričljivo bolj zadovoljni s sodelavci, s predpostavljenim in s svojim položajem v kolektivu ter z odgovornostjo, ki jim je naložena. Ob teh rezultatih je treba upoštevati, da so zdravniki izpolnjevali ta vprašalnik že pred štirimi leti. Najbrž botruje takemu izidu že kar pregovorno rivalstvo med zdravniki, ki ga je med farmacevti očitno precej manj; po drugi strani pa se med zdravniki krepi nezaupanje v predpostavljenega, kar je verjetno posledica siceršnjega poglobljajočega se nezaupanja med javnostjo in zdravništvom.

Pri obeh skupinah je delo, ki ga opravljata (slika 2), skoraj vedno v skladu s pričakovanji. Anketa nima vprašanja, ki bi razjasnilo, v čem pa so neskladja, ki vendarle obstajajo. Glede na to, da pri tem vprašanju ni razlik med skupinama, ki imata sicer precej različne

Naveličanost, preutrujenost, izgorelost: poklicne obremenitve farmacevtov in zdravnikov

načine izobraževanja, nepredovanja in tudi formalne ureditve poklica, lahko sklepamo, da imajo neskladja s prvotnimi poklicnimi pričakovanji v vsaki skupini različne vzroke. Sicer pa se zdravniki skoraj vedno počutijo preobremenjene z delom, ob tem pa se doživljajo pri delu nekoliko uspešnejše kot farmacevti.

Zdravniki so pogosteje kot farmacevti (slika 3) (pa vendarle zelo redko) razmišljali o zamenjavi poklica, še redkeje pa o zamenjavi delovnega mesta. Farmacevti pa so, nasprotno, pogosto razmišljali o zamenjavi delovnega mesta, kar tudi v svetu ni redkost (6). O zamenjavi poklica morda res kdaj razmišljamo v mladih letih, kasneje so ta razmišljanja redka. Nasprotno pa utegnemo kasneje večkrat pomisliti na zamenjavo delovnega mesta, vendar so tudi razmišljanja o tem največkrat povezana z realnimi možnostmi. V medicini je že tako, da je teh možnosti manj kot v farmaciji: na eni strani je omejitev specializacija in navajenost na delo z določenimi bolniki, na drugi strani pa formalno zelo strogo in nefleksibilno urejen zdravstveni sistem.

Odgovori glede obremenitev in stisk na delovnem mestu so pričakovani: zdravnike bolj kot farmacevte spravljajo v stisko strokovni dvomi in negotovost, prezahtevne stranke (bolniki) in že prej omenjeni odnosi s kolegi, kar je pogosto tudi v svetu (6). Farmacevte pa pogosto obremenjuje prenatrpan urnik, kar je očitno splošna značilnost tega poklica (7). Ob tem naj mi bo dovoljeno sklepanje, da so v zdravniškem poklicu prav strokovna negotovost (ki ostaja kljub dolgemu izobraževanju), zahtevnost in nezaupanje bolnikov (ne glede na iskreno željo pomagati) ter nekolegialnost kolegov (ki se napaja tudi z destruktivnim rivalstvom) tista siva polja realnosti, ki so v neskladju z idealizmom ob izbiri študija in poklica.

Tako je tudi razumljivo, kako eni in drugi rešujemo probleme, ki se pojavljajo na delovnem mestu: farmacevti pogosteje s pogovorom s predpostavljenim in s kolegi, zdravniki pa pogosteje z rekreacijo, z umikom vase in, sicer še vedno zelo redko, s psihofarmaki. Oboji pa enako pogosto s pogovorom doma, z več dela, z umikom v vero, molitev ali v bolniško ter z alkoholom. Lahko bi rekli, da je zdravnikom nekoliko bližji introvertirani način reševanja težav, farmacevti pa so vendarle bolj usmerjeni navzven (8, 9).

3. Osebnostno življenje in zdravje

Občutek zasičenosti z delom (slika 7) je nekoliko pogostejši pri zdravnikih, oboji pa imajo manj prostega časa, kot bi si ga želeli. Pri obeh skupinah je enako pogosto razmišljanje o službenih težavah doma, približno enako pogosta je tudi izraba prostih dni in letnega dopusta.

Zdi se, da se zdravniki z vsemi dejavnostmi, ki jih ljudje počnemo v prostem času, ukvarjajo pogosteje kot farmacevti (slika 8); le druženje s prijatelji je med zdravniki nekoliko redkejše kot med farmacevti. Obojim pa je na prvem mestu družina.

Zdravniki tudi precej bolje skrbijo za svoje zdravje, če sodimo po zdravniškem pregledu v zadnjih treh letih (slika 9). Ob tem pa imajo farmacevti več težav z želodcem in s prebavo, več glavobolov in nekoliko manj nespečnosti. Oboji pa so s svojim zdravjem na splošno kar zadovoljni.

Razlike, ki se med skupnoma pojavljajo glede psihičnega počutja (slika 11), kaže vrednotiti previdno: med zdravniki je bila namreč več-

na psihiatrov, ki imajo navadno več posluha tudi za svoja psihična občutja. Kakor koli, zdi se, da zdravniki pri sebi pogosteje opažajo potrnost, tesnobo, izčrpanost in nemoč, farmacevti pa so nekoliko pogosteje brezvoljni.

Zdravniki očitno precej pogosteje kot farmacevti posegajo po alkoholu in jemljejo antidepresive, kar je za to skupino tudi sicer značilno (10, 11), do benzodiazepinov pa sta obe poklicni skupini precej nezaupljivi (slika 12).

Določena nezaupljivost do medicine se kaže pri farmacevtih ob izbiri pomoči (slika 13): največ jih počaka, da težava mine sama od sebe, več kot četrtina se jih odloči za naravno zdravilo, le petina pa jih obišče zdravnika.

Sklep

Anketa je pokazala, da so farmacevti in zdravniki v splošnem zadovoljni s svojim poklicem. Čeprav farmacevti pogosteje kot zdravniki razmišljajo o menjavi delovnega mesta, so bolj kot zdravniki zadovoljni z odnosi na delovnem mestu. Obe skupini pa bremenijo stiske, ki so odraz specifičnosti posameznega poklica in delovnih mest.

Sodeč po rezultatih anket bi torej težko sklepali, da ljudi, ki so vprašalnik izpolnili in nam ga vrnil, muči sindrom izgorelosti. Dokler prepoznavamo, kaj nas pri delu veseli in kaj bremeni, dokler smo zmožni prepoznati svoje uspehe in pomanjkljivosti, še zlasti pa lastne načine reševanja težav, bi o pravi izgorelosti težko govorili. Seveda pa to ne pomeni, da se pri kom od nas vendarle ne more pojaviti.

Literatura

1. Sonneck G, Wagner R. Suicides and burnout of physicians. *Omega* 1996; 33: 252-63.
2. Reimer C. Lebensqualität von Psychotherapeuten. *Psychotherapeut* 1994; 39: 73-8.
3. Burisch M. Das Burnout – Syndrom. Berlin: Springer Verlag 1983.
4. Maslach C, Jackson SE. The measurement of experienced burnout. *Journal of Occupational Behavior* 1981; 2: 99-113.
5. Žunter-Nagy AM, Kocmur M. Poklicne obremenitve zdravnikov. *Zdravniški vestnik* 1998; 2: 67-73.
6. Heim E: Stressoren der Heilberufe. *Z Psychosom Med Psychoanal* 1994; 38: 207 – 26.
7. Cox ER, Fitzpatrick V. Pharmacists' job satisfaction and perceived utilization of skills. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 1; 56(17): 1733-7.
8. Morris CJ, Cantrill JA, Weiss MC. GPs' attitudes to minor ailments. *Fam Pract.* 2001; 18(6):581-5.
9. Mott DA, Doucette WR, Gaither CA, Pedersen CA, Schommer JC. Pharmacists' attitudes toward worklife: results from a national survey of pharmacists. *J Am Pharm Assoc (Wash DC)* 2004; 44(3): 326-36.
10. Kilburg RR, Nathan PE, Thoreson RW eds. Professionals in distress: issues, syndromes, and solution in psychology. Washington DC: Am Psychol Assoc., 1986.
11. Thoreson RW, Budd FC, Krauskopf CJ. Perceptions of alcohol misuse and work behavior among professionals: Identification and intervention. *Professional Psychology* 1986; 17: 210-6.

Napovedni dejavniki za motnje razpoloženja

Jana Govc Eržen

POVZETEK: Motnje razpoloženja so v splošni populaciji zelo razširjeno obolenje. Bolniki z depresijo in bipolarnimi motnjami so pogosti obiskovalci zdravnikov družinske medicine. Množičnost in raznovrstnost simptomov in znakov, značilnih za motnje razpoloženja, velikokrat predstavljajo težave pri pravočasnem odkrivanju bolnikov z depresijo in bipolarnimi motnjami. Le dobro poznavanje znakov, simptomov, napovednih dejavnikov in klinične slike bolezni omogoča pravočasno postavitev diagnoze in ustrezno zdravljenje bolezni.

Uvod

Motnje razpoloženja so poznane že več kot 2500 let. Opisane so bile v antični Grčiji in v Rimu. Že Hipokrat (460–357 pr. n. št.) je opisoval melanholijo kot stanje na čustvenem področju, za katerega je značilno odklanjanje hrane, potrtost, nespečnost, razdražljivost in utrujenost. Po Galenu (131–201) je melanholija izražena s strahom, depresijo, nezadovoljstvom z življenjem nasploh in sovraštvom do vseh ljudi.

Depresija in bipolarni motnje so pogoste motnje razpoloženja, za katere so značilne motnje na področju čustvovanja, mišljenja, vedenjske motnje, telesni simptomi in motnje na vseh področjih delovanja posameznika.

Z motnjami razpoloženja se ljudje srečujejo v vsakdanjem življenju. Razpoloženje čez dan niha, lahko se spreminja od žalosti k veselju in nazaj v žalost. Dokler so motnje blage in jih ljudje lahko obvladujejo in nadzorujejo, ne bodo vplivale na vsakdanje dejavnosti, na sposobnost za normalno opravljanje dela, na medosebne odnose in na zdravje. Izguba mehanizmov za obvladovanje razpoloženja lahko vodi v bolezen. Duševno zdravje je za vsakega posameznika ena izmed izjemnih vrednot. Porušeno duševno ravnovesje vpliva tudi na telesno zdravje.

Klasifikacija motenj razpoloženja

Motnje razpoloženja so opredeljene v Mednarodni klasifikaciji bolezni in sorodnih zdravstvenih težav za statistične namene (MKB-10), v poglavjih od F 30 do F 39, in sicer kot motnje spremembe afekta ali razpoloženja v depresijo ali v privzdignjenost. Posamezne kategorije se znotraj omenjene klasifikacije ločijo po svoji povezanosti z maničnimi razpoloženjskimi motnjami in glede na enkratno ali ponavljajočo se klinično sliko. MKB-10 depresivnih obolenj ne deli več na endogene, nevrotiske in reaktivne depresije, pač pa pozna depresivne epizode različne intenzitete. Diagnozo depresivne epizode postavimo takrat, ko se motnja pojavi prvič, ko sta prisotna vsaj dva ključna simptoma in ko motnja traja najmanj dva tedna. Depresivna epizoda se lahko pojavi v dveh oblikah, bodisi kot unipolarna ali bipolarna. Z oznako distimija je opredeljena kronična ali subkronična depresivna motnja,

za katero je značilen dolgotrajen, večleten potek, psihični simptomi so velikokrat prikriti z veliko bolj izraženimi telesnimi simptomi.

Kategorije in opredelitev motenj razpoloženja (MKB-10)

Manična epizoda (F 30) Manična epizoda vključuje hipomanijo, manijo brez psihotičnih simptomov, manijo s psihotičnimi simptomi, drugačne manične epizode in neopredeljene manične epizode. Porazdelitev v te kategorije se uporablja samo za enkratni dogodek.

Bipolarna afektivna motnja (F 31) Za bipolarno afektivno motnjo je značilno dvoje ali več epizod z izrazito motenim razpoloženjem in delovanjem, kar se kaže v epizodah z izraženo hipomanijo ali manijo in drugič z depresijo.

Depresivna epizoda (F 32) Diagnozo depresivne epizode postavi zdravnik takrat, ko se depresivno stanje pojavi prvič, ko so izraženi vsi znaki in simptomi, ki opredeljujejo depresivno motnjo, epizoda pa mora trajati najmanj dva tedna. Glede na intenzivnost izraženosti posameznih znakov in simptomov je depresivna epizoda lahko blaga, zmerna ali huda. V to skupino spadajo še atipične oblike depresije, posamezne epizode larvirane depresije in neopredeljene depresivne motnje, ki jih ne moremo razvrstiti v nobeno od omenjenih kategorij.

Ponavljajoča se depresivna motnja (F 33) V tem primeru gre za ponavljajoče se epizode depresivnega razpoloženja brez pridruženih epizod hipomanije in manije. Motnje lahko trajajo več mesecev, remisije pa so različno dolge. V času remisije je lahko bolnikovo razpoloženje popolnoma ustrezno. Glede na intenzivnost izraženosti posameznih znakov in simptomov je depresivna epizoda lahko blaga, zmerna ali huda. Huda depresivna epizoda se pojavi v obliki s psihotičnimi simptomi ali brez njih.

Trajne razpoloženjske (afektivne) motnje (F 34) Trajne afektivne motnje so trajne, valujoče motnje razpoloženja, posamezne epizode pa niso tako izrazite, da bi lahko bile označene kot hipomanične, manične ali depresivne. V to skupino spadata **ciklotimija**, za katero je značilna trajna nestanovitnost razpoloženja, in **distimija**, za katero je značilno kronično slabo razpoloženje, vključuje pa še slike depre-

Napovedni dejavniki za motnje razpoloženja

sivne nevroze, depresivne osebnostne motnje, nevrotske depresije in trajno anksiozno depresijo.

Druge razpoloženske (afektivne) motnje (F 38) V to kategorijo so vključene vse preostale razpoloženske motnje, ki niso dovolj hude in ne trajajo dovolj dolgo, da bi jih lahko uvrstili v katero od kategorij od F 30 do F 34.

Neopredeljena razpoloženska (afektivna) motnja (F 39) V to kategorijo je zaenkrat vključena samo afektivna psihoza.

Epidemiološke značilnosti motenj razpoloženja

Bolniki z motnjami razpoloženja pogosto obiskujejo zdravnika družinske medicine. Depresivne motnje spadajo med najpogostejše duševne motnje v splošni populaciji. Delež hude depresivne bolezni v splošni populaciji znaša od 2 do 4 %, med bolniki v osnovnem zdravstvu od 5 do 10 % (1). Delež zmerne do hude depresije pri bolnikih, ki obiskujejo specialista, znaša po izsledkih raziskav od 15 do 25 % (2). Več kot 25 % žensk in več kot 12 % moških se bo v svojem življenju srečalo z depresijo. Bolezen je 1,5- do 3-krat pogostejša pri osebah, ki imajo v prvem kolenu sorodnika z depresivno motnjo (3). Delež simptomov depresije je ocenjen na 13 do 20 % (4). Delež bolnikov, ki imajo izražene bipolarni motnje, se po izsledkih raziskave, ki je potekala v desetih državah, giblje med 0,3 in 1,5 % (6). Duševne in vedenjske motnje so vedno večji zdravstveni problem. Po podatkih svetovne zdravstvene organizacije trpi za depresijo v svetu več kot 150 milijonov ljudi, 1 milijon ljudi pa vsako leto naredi samomor. Do leta 2020 bodo motnje razpoloženja postale drugi glavni zdravstveni problem, ki posameznika vodi v onesposobljenost; takoj za srčno-žilnimi boleznimi (5). V povprečju 35 % bolnikov, ki se zglasijo v splošni ambulanti, trpi za eno od oblik depresije, od tega jih ima 10 % hudo depresijo (6). Delež hude depresije je pri bolnikih, ki obiskujejo družinskega zdravnika, 2- do 3-krat večji kot pri splošni populaciji, saj se depresivni bolniki zaradi zdravstvenih težav pogosteje obračajo na družinskega zdravnika (7).

Znaki in simptomi motenj razpoloženja

Zdravniki družinske medicine bolnika z depresijo pogosto ne prepoznajo, kar pomembno vpliva na pogostost obiskov v splošni ambulanti in na povečanje stroškov zdravljenja (8). Raziskave kažejo, da družinski zdravniki ne prepoznajo simptomov depresije pri 30 do 50 % bolnikov z depresijo (9). V Sloveniji so podatki ugodnejši, raziskava med slovenskimi družinskimi zdravniki je namreč pokazala, da je stopnja prepoznavanja bolnika z depresijo razmeroma visoka, saj znaša 61,2 % (10). Družinski zdravniki najpogosteje ne prepoznajo depresije in simptomov depresije pri bolnikih starejših od 65 let, pri moških, poročenih, pri starejših bolnikih in pri bolnikih s hudo telesno okvaro (11).

Znaki hipomanije in manije

Hipomanija je trajna blaga razpoloženska motnja, za katero so značilni naslednji znaki: izrazito dobro počutje, pretirana zgovornost, družabnost, domačnost, povečana dejavnost, povečana energija,

povečana spolna energija, zmanjšana potreba po spanju. Ta razpoloženska motnja bolnika ne ovira pri opravljanju vsakodnevnih dejavnosti.

Manična razpoloženska motnja je vzneseno stanje, ki ni v skladu z bolnikovimi socialnimi okoliščinami. Bolnik je pretirano dejaven, motena je stopnja koncentracije, značilno je izrazito pomanjkanje potrebe po spanju, njegovo vedenje je moteče za okolico, predrzno in neustrezno.

Znaki depresije

Depresija je pogosta motnja čustvovanja, za katero so značilni številni simptomi, ki so bolj ali manj izraženi glede na obliko depresivne motnje. Najpogostejši simptomi pri bolniku z depresijo so žalost, obup, izguba ali zmanjšanje zanimanja za tiste dejavnosti, ki so mu bile pred tem v veselje, tudi za spolnost. Pojavljajo se spremembe apetita ali telesne teže, motnje spanja in psihomotorični nemir, občutek nemoči in krivde, motnje mišljenja in koncentracije, težave pri odločanju ter razmišljanje o smrti in samomorilne misli. O depresiji govorimo takrat, kadar so znaki depresije prisotni večino dni v najmanj dveh zaporednih tednih. Takšno stanje vpliva tudi na socialno, delovno in vsa druga pomembna področja delovanja posameznika. Poleg znakov čustvovanja se pri depresiji pojavljajo tudi številni telesni znaki, kot so utrujenost, motnje spanja, glavobol, psihomotorične spremembe, prebavne motnje, motnje apetita, različne telesne bolečine (12). Ugotovitve angleške raziskave kažejo, da ima kar 69 % bolnikov z depresijo tudi telesne simptome (13). Zaradi telesnih znakov se najpogosteje pritožujejo določene skupine bolnikov z depresijo: nosečnice, starostniki, bolniki s sočasnimi organskimi obolenji, zaporniki (14).

Vzroki in napovedni dejavniki za nastanek depresije

Vzrokov za nastanek depresije je več, med sabo se prepletajo biološki, psihološki in socialni dejavniki. Pri nastanku depresije igrajo pomembno vlogo tudi nekateri sprožilni dejavniki in dejavniki okolja. Najbolj poznani dejavniki tveganja za razvoj depresije so genetski dejavniki ter predhodne epizode depresivnih motenj. Če ima eden od staršev izraženo motnjo razpoloženja, potem je tveganje, da jo bo imel tudi otrok, 10- do 20-odstotno, če imata motnjo razpoloženja oba starša, se tveganje podvoji (15).

Množičnost znakov, simptomov, napovednih dejavnikov in prepletenost s sprožilnimi dejavniki ter biološkimi, psihološkimi in socialnimi vzroki, vse to zahteva od zdravnika družinske medicine dobro poznavanje problema. Prepoznavanje, pravočasna diagnoza motnje razpoloženja in pravočasno zdravljenje so ključnega pomena tudi pri zmanjševanju stopnje samomorilnosti, ki je v naši državi izjemno visoka. Leta 1999 je v Sloveniji zaradi samomora umrlo 590 oseb. Moški se odločijo za samomor 2- do 3-krat pogosteje kot ženske. Število samomorov je pri moških največje v starosti od 45 do 49 let, pri ženskah pa v starosti od 55 do 59 let. Obremenjenost s samomorom je največja v severovzhodnih regijah Slovenije (16).

Na razvoj depresije vplivajo stresni dogodki v življenju posameznika, ki lahko inducirajo razvoj bolezni (17). Travmatični dogodki, kot so smrt v družini, ločitev, izguba službe, so najpogostejši negativni stres-

Pregledni članki – Review articles

ni dogodki, ki vodijo v razvoj depresije. Prav tako lahko v depresijo vodijo pozitivni stresni dogodki, kot so selitev, poroka ali nastop nove službe. Pri nekaterih ljudeh se razvije depresija, če so izpostavljeni kroničnemu stresu, ki ga predstavljajo dolgotrajne obremenitve: delo prek polnega delovnega časa, delovne obremenitve v službi in doma, prevzemanje delovnih obveznosti, za katere posameznik ni dovolj usposobljen, nesrečen zakon, stalni konflikti v družini, življenje v odklonilnem okolju, osamljenost. Tudi nekatera obdobja v življenju posameznika so pomemben napovedni dejavnik za depresijo, npr. obdobje pozne adolescence, ko se mladostnik odseli od doma in je prepričan samemu sebi, ter obdobje zrelih let, ko se otroci odselijo od doma, ko se posameznik ukvarja z vprašanjem, kaj mu je v življenju še preostalo. Naslednje krizno obdobje je obdobje, ko se posameznik upokoji, je osamljen in se sooča s finančnimi težavami. Pomanjkanje osnovnih sredstev za preživetje, ki je lahko pridruženo izgubi službe, je v vsakem življenjskem obdobju pomemben stres, ki lahko vodi v depresijo.

V obdobju adolescence se depresija kaže v slabem učnem uspehu, ko mladostnik nima volje do dela, ne more se zbrati, značilen je padec koncentracije, mladostnikovo vedenje je velikokrat naravnano k samopoškodovanju. Za to obdobje je značilna tudi zloraba alkohola in psihoaktivnih snovi.

Verjetnost, da bo oseba razvila depresivno motnjo, je povezana s številnimi drugimi dejavniki tveganja. Eden izmed pomembnih dejavnikov je tudi spol. Ugotovitve raziskav namreč kažejo, da ženske dvakrat pogosteje obolevajo za depresijo kot moški (18).

Za postavljanje diagnoze depresije veljajo za oba spola enaka merila, vendar je pri ženskah nastop in potek bolezni drugačen. Za ženske je bolj značilno sezonsko pojavljanje bolezni (19). Prav tako se pri ženskah pogosteje pojavljajo netipični simptomi, kot so pretirana zaspanost, pridobivanje telesne teže, prenašanje, občutek težkih nog in rok. Pri ženskah so pogosteje pridruženi simptomi anksioznosti, panične motnje, fobije in značilnosti odvisne osebnosti. Za ženske je značilna večja incidenca hipotireoze, ki lahko prav tako povzroči depresijo (20). Pri moških je depresija pogosteje povezana z zlorabo alkohola in psihoaktivnih snovi ter z nezaposlenostjo (21). Napovedni dejavniki za razvoj depresije se pri ženskah nekoliko razlikujejo od tistih, ki so značilni za moške. Najpogostejši napovedni dejavniki za depresijo pri ženskah so:

- družinska obremenjenost z motnjami razpoloženja
- osebna anamneza motenj razpoloženja v zgodnjem reprodukcijskem obdobju
- izguba staršev pred 10 letom starosti
- telesna in spolna zloraba v otroškem obdobju

Preglednica 1. Diagnostična merila za depresijo* (22)

Psihološki dejavniki	Telesni dejavniki
Depresivno razpoloženje in/ali	Motnje spanja (insomnija ali hipersomnija)
Upad zanimanja in/ali veselja do dejavnosti, vključno s spolnostjo	Spremembe apetita/telesne teže
Občutki krivde, brezupnosti in ničvrednosti	Težave s pozornostjo/koncentracijo
Razmišljanje o samomoru (ponavljajoče)	Padec energije in nerazložljiva utrujenost
	Psihomotorična upočasnjenost ali nemir

* Za postavitev diagnoze depresije mora biti vsaj dva tedna prisoten vsaj eden od prvih dveh psiholoških dejavnikov in štirje od preostalih psiholoških in telesnih simptomov. Simptomi so izraženi zaradi značilnega poslabšanja delovanja na socialnem, delovnem ali šolskem področju.

- jemanje oralnih kontracepcijskih sredstev, zlasti tistih z visoko vsebnostjo progesterona,
- jemanje spodbujevalcev gonadotropina za zdravljenje neplodnosti,
- izpostavljenost psihosocialnim stresorjem (npr. izguba službe),
- izguba socialne podpore ali grožnja z njeno izgubo (24).

Diagnostična merila za postavitev diagnoze depresije so za oba spola enaka (preglednica 1).

Povezanost motenj razpoloženja s telesno boleznijo

Duševne motnje, vključno z motnjami razpoloženja, se pogosto prepletajo z bolnikovimi somatskimi težavami. Raziskave kažejo, da sta anksioznost in depresija prisotni pri 50 % žensk v prvem letu po postavljeni diagnozi raka dojke; odstotek se v drugem letu zmanjša na 25 %. Zdravniki družinske medicine bi morali upoštevati to dejstvo in ženskam po operaciji dojke zagotoviti ustrezno psihološko obravnavo in zdravljenje (23). Depresija je prisotna pri več kot 45 % bolnikov, ki so sprejeti v bolnišnico po miokardnem infarktu, in je neodvisen dejavnik tveganja za povečano umrljivost in obolevnost zaradi miokardnega infarkta (24). Bolniki s sladkorno boleznijo 1,5- do 2-krat pogosteje obolevajo za depresijo kot bolniki brez nje (25).

Za bolnike z motnjami razpoloženja je značilno, da so pogosti obiskovalci ambulant družinskega zdravnika, velikokrat označeni kot težavni bolniki. Zdravnik družinske medicine ima velikokrat izjemne težave pri odkrivanju vzroka za njihove pogoste obiske. Za te bolnike je značilno slabo sodelovanje pri zdravljenju kroničnih bolezni, nezadovoljnost z zdravstveno oskrbo in zatekanje v bolniški stalež brez utemeljenega razloga.

Samoocenjevalna lestvica za ugotavljanje depresije

V pomanjkanju časa za obravnavo bolnika z motnjami razpoloženja so zdravniku družinske medicine lahko v pomoč številna orodja, s katerimi lahko z večjo zanesljivostjo ugotovi bolezensko dogajanje pri bolniku v smislu depresije. Za enostavno orodje pri presejanju zadostujeta dve enostavni vprašanji, ki naj jih zdravnik bolniku zastavi sam:

Ali ste bili v preteklih mesecih pogosto žalostni, potrti, brezvoljni?

Ali ste v preteklih mesecih izgubili veselje in zanimanje za večino vsakodnevnih dejavnosti?

Samo preprosto zastavljeni vprašanji, ki zdravniku ne vzameta veliko časa, imata visoko stopnjo senzitivnosti in specifičnosti (97 % in 67 %)

Napovedni dejavniki za motnje razpoloženja

(26). Če bolnik na eno od vprašanj odgovori z da, potem zdravnik lahko nadaljuje presejanje z vprašalnikom PHQ-9, ki je samoocenjevalna lestvica. Bolnik ga lahko izpolni doma in ga ob naslednjem obisku prinese v ambulanto. Ob naslednjem obisku si bo zdravnik za bolnika rezerviral več časa in se z njim pogovoril o posameznih vprašanih samoocenjevalnih lestvicah. Senzitivnost vprašalnika za samoocenjevanje depresije PHQ-9 je v primeru velike depresije 91-odstotna, specifičnost pa 89-odstotna, za vse preostale oblike depresije pa je senzitivnost 78-odstotna in specifičnost 96-odstotna (27).

Zaključek

Za bolnike z motnjami razpoloženja je značilno, da pogosto obiskujejo ambulante družinskega zdravnika in da so velikokrat označeni kot težavni bolniki. Znaki anksioznosti in depresije so lahko bolj ali manj izraženi, bolniki o svojih psihičnih težavah neradi govorijo in prihajajo v ambulanto zaradi telesnih težav. Takšno zapleteno stanje ter prekrivanje enih in drugih simptomov lahko zdravnika zavede, zato se bolj posveti reševanju telesnih težav. Zdravnik družinske medicine ima pri odkrivanju vzroka za njihove pogoste obiske velikokrat izjemne težave. Za te bolnike je značilno slabo sodelovanje pri zdravljenju kroničnih bolezni, nezadovoljnost z zdravstveno oskrbo in zatekanje v bolniški stalež brez utemeljenega razloga. Zdravnik družinske medicine mora takemu bolniku posvetiti dovolj časa in pozornosti, ga poslušati, v pogovoru mora uporabljati odprta vprašanja, ki dajejo bolniku več možnosti za pogovor z zdravnikom. Zdravnik družinske medicine mora biti pozoren na bolnikove socialne, družinske in ekonomske težave. Pri postavljanju pravilne diagnoze si mora zdravnik družinske medicine pomagati s sodobnimi orodji za prepoznavanje simptomov razpoloženskih motenj, jih prepoznati in se pravočasno odločiti za zdravljenje. Za uspešno zdravljenje in vodenje bolnika z motnjami razpoloženja pa je nujno tesno sodelovanje s strokovnjaki s področja psihiatrije in psihologije.

Literatura

- Katon W, Schulberg H. Epidemiology of depression in primary care. *Gen Hosp Psychiatry* 1992; 14 (4): 237-47.
- Shvartzman P, Weiner Z, Vardy D, Friger M, Sherf M, Biderman A. Health services utilization by depressive patients identified by the MINI questionnaire in a primary care setting. *Scand J Prim Health Care* 2005; 23: 18-25.
- Pincus HA, Zarin DZ, Tanielian TL, Johnson JL, West JC, Petit AR, Marcus SC, Kessler RC, McIntyre JS. Psychiatric patients and treatments in 1997: findings from the American Psychiatric Practice Research Network. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:442-49.
- Burvill PW. Recent progress in the epidemiology of major depression. *Epidemiol Rev* 1995; 17: 21-31.
- World health organization. World health report 2002-Reducing risks, promoting healthy life. Geneva: World health organization, 2002.
- AHCPR Depression Guideline Panel. Clinical Practice Guideline Number 5. Depression in primary care. Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Services, US Department of Health and Human Services 1993.
- Coyne JC, Fechner-Bates S, Schwenk TL. Prevalence, nature, and comorbidity of depressive disorders in primary care. *Gen Hosp Psychiatry* 1994; 16: 267-76.
- Baik SY, Bowers BJ, Oakley LD, Susman JL. The recognition of depression: the primary care clinician's perspective. *Ann Fam Med* 2005; 3: 31-7.
- Simon GE, Vonkorff M. Recognition, management, and outcomes of depression in primary care. *Arch Fam Med* 1995; 4:99-105.
- Car J, Kersnik J, Švab I, Rotar Pavlič D. Ugotavljanje in zdravljenje depresije v slovenski družinski medicini. Vinjeta s simulacijo primera. *Zdrav Var* 2006; 45: 90-95.
- Crawford MJ, Prince M, Menezes P, Mann AH. The recognition and treatment of depression in older people in primary care. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 13: 172-6.
- To SE, Zepf RA, Woods AG. The Symptoms, Neurobiology, and Current Pharmacological Treatment of Depression. *J Neurosci Nurs* 2005; 37 (2): 102-7.
- Simon GE et al. Do your depressed patients hurt? *N Engl J Med*. 1999;34(18):1329-1335.
- Stewart DE. Physical symptoms of depression: unmet needs in special populations. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 12-16.
- Michael T. Compton MT; Nemeroff CB. Depression and Bipolar Disorder: Depressive Disorders. *ACP Medicine online*, 2002.
- Inštitut za varovanje zdravja R Slovenije. Zdravstveni statistični letopis 1999. Ljubljana 2000.
- Monroe SM, Harkness K, Simons AD, Thase ME. Life stress and the symptoms of major depression. *J Nerv Ment Dis* 2001; 189(3):168-75.
- Murphy JM, Laird NM, Monson RR, Sobel AM, Leighton AH. A 40-year perspective on the prevalence of depression: the Stirling County Study. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:209-15.
- Leibenluft E, Hardin TA, Rosenthal NE. Gender differences in seasonal affective disorder. *Depression* 1995;3:13-9.
- Pajer K. New strategies in the treatment of depression in women. *J Clin Psychiatry* 1995;56(suppl 2):30-7.
- Jessica A. Brommelhoff JA, Conway K, Merikangas K, Levy BR. Higher Rates of Depression in Women: Role of Gender Bias Within the Family. *J Womens Health* 2004;13(1):69-76.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.
- Burgess C, Cornelius V, Love S et al. First year after diagnosis of early breast cancer is most dangerous for depression. *BMJ* 2006; 332: 998-1003.
- Hippisley CJ, Katherine Fielding K, Pringle M. Depression as a risk factor for ischaemic heart disease in men: population based case-control study. *BMJ* 1998; 316:1714-1719.
- Anderson RJ, Clouse RE, Freedland KE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001; 24:1069-78.
- Arroll B, Khin N, Kerse N. Screening for depression in primary care with two verbally asked questions: cross sectional study. *BMJ* 2003; 327:1144-46.
- Williams LS, Brizendine EJ, Plue L. Performance of the PHQ-9 as a screening tool for depression after stroke. *Stroke* 2005; 36:635.

Bolniki z motnjami razpoloženja v lekarni

Mihaela Tršinar

POVZETEK: Farmacevti se pri vsakodnevnem delu zelo pogosto srečujejo z bolniki z motnjami razpoloženja zaradi naraščajoče prevalence teh motenj med prebivalstvom. Motnje razpoloženja, še posebno velike depresivne motnje, so eden izmed najpomembnejših vzrokov za samomor, zato je zgodnje odkrivanje in ustrezno zdravljenje depresij pomembna naloga vseh zdravstvenih delavcev na primarni ravni zdravstvenega varstva. Farmacevti v lekarnah sodelujejo pri preventivi, prepoznavanju nediagnosticiranih motenj razpoloženja in med aktivnim zdravljenjem s svetovanjem o pravilni in varni uporabi zdravil. Dobro sodelovanje med vsemi izvajalci oskrbe duševnega bolnika pripomore k optimalnim izidom zdravljenja bolnikov z motnjami razpoloženja.

1 Uvod

Duševne motnje prizadenejo skoraj vsakega šestega prebivalca na svetu. Prepoznavanje duševnih bolezni je pomembna naloga zdravstvenih delavcev na primarni ravni zdravstvenega varstva. Najpogostejše duševne motnje so motnje razpoloženja in tesnoba, ki velikokrat potekajo sočasno. Tako je neizogibno dejstvo, da se farmacevti v lekarni pri vsakodnevnem delu srečujejo z duševnimi bolniki. Med obiskovalci lekarn v Veliki Britaniji so opazili naslednje porazdelitve duševnih bolnikov:

- med 5000 obravnavanimi bolniki v lekarni je 750 bolnikov z duševnimi motnjami (500 žensk, 250 moških), ki imajo naslednje znake duševnih bolezni:
- 130 znake generalizirane anksioznosti (70 žensk, 60 moških),
- 300 znake anksioznosti in depresije (200 žensk, 100 moških),
- 500 znake depresije (300 žensk, 200 moških),
- 250 nediagnosticirane znake depresije,
- osem letno jih načrtuje samomor,
- eden naredi samomor vsaki dve leti (1).

Depresijo je možno diagnosticirati na primarni ravni zdravstvenega varstva. Antidepresivno zdravljenje, ki vključuje zdravila in strukturirane oblike psihoterapije, je učinkovito pri 60 do 80 % bolnikov. Vendar je po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) take obravnave deležnih manj kot 25 % depresivnih bolnikov, v nekaterih državah celo manj kot 10 %. Ovire za učinkovito zdravljenje predstavljajo pomanjkanje sredstev, izobraženih izvajalcev in socialna stigmatizacija duševnih bolezni (2). Motnje razpoloženja, še posebno velika depresija in bipolarni motnje, so povezane s približno 60 % samomorov, in kar eden izmed 20 bolnikov z veliko depresijo naredi samomor (1, 3). Zato je SZO posvetila 10. september preventivi samomorov in dala pobude za dejavnosti na globalni, regionalni in nacionalni ravni za boljše odkrivanje in zdravljenje depresij, za izobraževanje bolnikov, družinskih članov, zdravstvenih delavcev in ostalih izvajalcev oskrbe duševnih bolnikov in za destigmatizacijo depresivnih bolnikov (2). SZO je prepoznala vlogo farmacevta kot aktivnega člana zdravstvenega tima predvsem pri izboljšanju zdrav-

ljenja duševnih bolezni z zdravili. Pravilna uporaba zdravil igra pri zdravljenju motenj razpoloženja osrednjo vlogo. Kar precej je dokazov o nepravilni uporabi zdravil; še posebno pri starostnikih, ki so še bolj občutljivi za neželene učinke zdravil, kot so kardiotsičnost, zmedenost in sedacija. Psihosocialne težave, neželeni učinki zdravil in zapoznel nastop učinka antidepresivov so pomembni vzroki za bolnikovo neupoštevanje navodil pri zdravljenju depresij. Poleg tega sta prisotni še soboleznost in polifarmacija, ki vodita v zaplete pri zdravljenju in v medsebojne učinke med zdravili. Svetovanje ob izdaji zdravil in organizirano vodenje bolnikovega zdravljenja v projektih farmacevtske skrbi lahko izboljšajo sodelovanje pri bolnikih, ki začnejo z antidepresivnim zdravljenjem (4).

2 Vloga farmacevta v zdravstvenem timu pri oskrbi bolnika z duševnimi boleznimi

Dobro sodelovanje med vsemi izvajalci oskrbe duševnega bolnika je najpomembnejši dejavnik za doseganje optimalnih izidov zdravljenja duševnih bolnikov (5). Farmacevt se lahko vključuje v zdravljenje duševnih bolnikov na ravni javnih lekarn in bolnišnic ali pa sodeluje pri načrtovanju nacionalne politike zdravstvenega varstva za duševne bolnike (6).

2.1 Vloga farmacevta v preventivi duševnih bolezni

Farmacevti lahko delujejo v promociji duševnega zdravja na številne načine:

- priskrbijo informativne lističe o pomenu zagotavljanja duševnega zdravja,
- dajejo navodila o zdravem načinu življenja, poudarjajo pomen telesne vadbe in zdrave prehrane in zmernost v pitju alkoholnih pijač,
- ustvarjajo zdrave delovne razmere v lekarni, da preprečijo preobremenjenost osebja in poskrbijo za lastno duševno zdravje (6).

Mihaela Tršinar, mag. farm., spec.
Lekarna Ljubljana, p. e. Lekarna Tabor, Metelkova ul. 9, 1000 Ljubljana

Bolniki z motnjami razpoloženja v lekarni

Preglednica 1: Možna področja delovanja farmacevta pri oskrbi duševnih bolnikov v javni lekarni (6).

Področja delovanja	Naloge farmacevta
preventiva	<ul style="list-style-type: none"> • zavedanje pomembnosti težav, povezanih z duševnim zdravjem • pomoč pri destigmatizaciji duševnih bolezni • promocija zdravega načina življenja
prepoznavanje nediagnosticirane bolezni	<ul style="list-style-type: none"> • prepoznavanje simptomov bolezni in napotitev bolnika k zdravniku • prepoznavanje težav z duševnim zdravjem kot posledice neželenih učinkov zdravil ali pri bolnikih z drugimi boleznimi
med aktivnim zdravljenjem	<ul style="list-style-type: none"> • pomoč pri izboljšanju sodelovanja pri jemanju zdravil • prepoznavanje neželenih učinkov zdravil in medsebojnega delovanja med zdravili, vključno z zdravili brez recepta • pregled celotne terapije z zdravili • spremljanje izidov zdravljenja • dajanje informacij o zdravilih in ostalih terapijah • promocija učinkovitega zdravljenja na podlagi z dokazi podprtih smernic • povezava s preostalimi nosilci oskrbe duševnega bolnika, da se omogoči neprekinjena oskrba • prepoznavanje znakov ponovitve bolezni
podpora bolniku, družinam ali skrbnikom	<ul style="list-style-type: none"> • informiranje o lokalnih in nacionalnih službah, skupinah za samopomoč, telefonskih linijah za pomoč • sodelovanje v skupinah za bolnike in skrbnike v centrih za pomoč ali v skupinah za samopomoč • razdeljevanje pisnega gradiva – informativnih lističev, knjižic

2.2 Vloga farmacevta pri prepoznavanju nediagnosticiranih motenj razpoloženja

2.2.1 Prepoznavanje simptomov bolezni in napotitev bolnika k zdravniku

Kot najbolj dostopni zdravstveni delavci imajo farmacevti edinstveno vlogo pri prepoznavanju bolnikov z depresijo in skupaj z ostalimi »usmerjevalci« (svojci, zdravniki, medicinskimi sestrami, socialnimi delavci, šolniki, duhovniki, osebjem, zaposlenim v zaporih) prispevajo k zgodnjemu odkrivanju samomorilne ogroženosti (7). Po nekaterih podatkih splošni zdravniki odkrijejo samo 30 do 50 % bolnikov z depresijo (1, 6). Kadar bolnik želi zdravilo za lajšanje psihičnih težav, kot so potrtost, brezvoljnost in malodušje, farmacevt svetuje obvezen obisk pri zdravniku in odsvetuje samozdravljenje z zdravili naravnega izvora (8). Diagnoza motenj razpoloženja je zahteven postopek tudi za zdravnika, saj imajo bolniki poleg dveh osnovnih znakov, to sta pretežno depresivno razpoloženje v zadnjih 14 dneh ter izguba zadovoljstva in zanimanja za prijetne stvari, še druge čustvene in telesne znake, kot so utrujenost, pomanjkanje energije, motnje koncentracije, nespečnost ali pretirana zaspanost, povečanje ali zmanjšanje apetita, težave v spolnosti, misli na samomor (1, 9). Naloga farmacevta je le prepoznavanje znakov motenj razpoloženja in njihovega časa trajanja. Morebitna vprašanja naj bodo nevsiljiva, nesugestivna in odprta, da bolnik pove o sebi čim več sam. Farmacevt lahko oceni tudi splošni vtis, ki ga naredi bolnik, njegovo urejenost in vedenje. Bolnika naj opogumi, naj čim prej poišče pomoč in ustrezno zdravljenje pri zdravniku. Farmacevt se mora zavedati, da je treba depresijo, ko se pojavi, zdraviti ne glede na vzrok, ki je depresijo sprožil, npr. stresna situacija ali jemanje nekaterih zdravil (iatrogena depresija), in ne glede na stopnjo izraženih simptomov. Nezdravljena depresija vodi v stopnjevanje znakov in poveča tveganje za samomor (10).

2.2.2 Prepoznavanje težav z duševnim zdravjem kot posledice neželenih učinkov zdravil ali pri bolnikih z drugimi boleznimi

Farmacevt je še posebno pozoren na prepoznavanje znakov depresije pri bolnikih, ki jemljejo določena zdravila in so zboleli za nekaterimi telesnimi boleznimi.

Seznam zdravil, ki povzročijo simptome, podobne depresiji, je obsežen. Med najpomembnejšimi zdravili so: blokatorji receptorjev beta, rezerpin, kortikosteroidi, peroralni kontraceptivi, metotreksat, dakarbazin, vinblastin, interferon, antiepileptiki (fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton), zdravila za zniževanje holesterola (pravastatin, lovastatin, holestiramin), antibiotiki (cikloserin, dapson, amfotericin B), antagonisti H₂ (cimetidin, famotidin, ranitidin), antipsihotiki (fenotiazini, butirofenoni, tioksanteni) (11).

Duševne bolezni se dvakrat pogosteje pojavljajo pri bolnikih s telesnimi boleznimi (1). Depresije se zelo pogosto pojavljajo pri bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi, endokrinimi motnjami (hipo- in hipertireoidizem, sladkorna bolezen, Cushingov sindrom, hipo- in hipertireoidizem), rakom, kronično bolečino. Še posebno ogrožena skupina so zaradi številnih bolezni in polifarmacije starostniki (1, 11).

2.3 Vloga farmacevta med aktivnim zdravljenjem

2.3.1 Pomoč pri izboljšanju sodelovanja pri jemanju zdravil

Farmacevti v lekarnah imajo bogato znanje o zdravilih in izvajajo pomembno vlogo v informiranju in svetovanju o varni uporabi zdravil ter s tem prispevajo k sodelovanju pri jemanju zdravil. Kljub pravilni diagnozi in predpisani terapiji je jemanje antidepresivov v prvih treh mesecih zdravljenja komaj 33-odstotno, po nekaterih podatkih pa kar

Pregledni članki - Review Articles

50 % bolnikov prekine zdravljenje pred pričakovanim optimalnim časom zdravljenja, ki večinoma znaša 4 do 9 mesecev. Sodelovanje je še manjše, kadar se zahteva sprememba načina življenja ali opustitev škodljivih navad. Najpogostejši razlogi za prekinitve zdravljenja so: neželeni učinki zdravil, kasen nastop učinkovanja zdravil, odpor do jemanja zdravil, depresija sama kot dejavnik neupoštevanja navodil, pomanjkljiva komunikacija med bolnikom in zdravnikom, socialna stigma, pomanjkljivo informiranje in izobraževanje bolnika, pomanjkljiva socialna podpora, zahteve po prekinitvi kajenja ali potreba po shujšanju, pojav drugih bolezni (12, 13). Po nekaterih podatkih je boljše počutje v 50 % in občutek, da zdravila ne potrebujejo več, v 56 % povzročilo prekinitve zdravljenja (10). Posledice nejeemanja zdravil so resne: od popolne neuspešnosti zdravljenja, kroničnega poteka, zapletov in visokih stroškov dodatnega zdravljenja do odsotnosti z dela in nesposobnosti za opravljanje ostalih življenjskih aktivnosti (5).

Opravljenе so bile številne raziskave o tem, kako izboljšati sodelovanje pri jemanju antidepresivov in katere metode so uspešnejše.

V večini primerov samo z izobraževanjem bolnikov (ustno informiranje o neželenih učinkih, prebiranje splošnih informativnih lističev in osebnih informativnih lističev) niso dosegli želenih rezultatov.

Bolj uspešna je bila tako imenovana »kolaborativna« oskrba bolnikov, ki je vključevala še udeležbo medicinskih sester in telefonske klice na dom (5).

V raziskavi, ki so jo naredili v Veliki Britaniji, so želeli ovrednotiti vlogo farmacevta pri zdravljenju depresivnih bolnikov. Pojav neželenih učinkov zdravil je pogosto razlog za prekinitve zdravljenja, še posebno, če dobi bolnik od farmacevta informacijo, da so neželeni učinki zelo redki. Ko se pojavijo, so bolniki presenečeni, napačno si razlagajo, da zdravilo zanje ni primerno, in se odločijo za prekinitve zdravljenja. Nekateri bolniki pričakujejo takojšen nastop delovanja zdravil, nekakšno čudežno izboljšanje, in so razočarani nad potekom in časom zdravljenja, še posebno, če s procesom zdravljenja niso bili seznanjeni že na začetku. Ob izdaji zdravila ima farmacevt pomembno vlogo, da bolnika ponovno informira o zdravilu in poteku zdravljenja. Znano je, da si bolniki ob postavitvi diagnoze pri zdravniku zapomnijo le malo informacij, saj je depresija pri nekaterih povezana tudi z zmanjšano sposobnostjo pomnjenja in koncentracije (13). Farmacevt bolnika seznanja z dejstvom, da lahko pričakuje izboljšanje šele po štirih do osmih tednih zdravljenja. 67 % bolnikov se dobro odzove na prvi izbrani antidepresiv, preostali pa na antidepresive drugega izbora. Najprej lahko pričakujejo izboljšanje spanja, nato manj upočasnjenosti in utrujenosti, postopno povečanje aktivnosti in po dveh do štirih tednih tudi izboljšanje depresivnega razpoloženja (10). Najpogostejša ovira za komunikacijo med bolnikom in farmacevtom je pomanjkanje zasebnosti ob izdaji zdravil. Depresija je povezana s socialno stigmatom, zato bi bolniku morali zagotoviti več zasebnosti (ločen prostor). Pomanjkanje časa in neplačevanje projektov farmacevtske skrbi dodatno ovirata razvoj aktivne vloge farmacevta v procesu zdravljenja duševnih bolnikov. Tega se zavedajo tudi v drugih državah. V Veliki Britaniji so uvedli storitev konkordanca in svetovanje pri zdravljenju duševnih bolezni, ki jo izvajajo farmacevti, plačajo pa zavarovalnice. Ovira za učinkovito svetovanje je lahko tudi individualno pomanjkljivo znanje in

pomanjkanje samozavesti farmacevta ter njegovo nelagodje in nezadostno obvladovanje veščin komunikacije (13).

2.3.2 Farmacevtovo posredovanje ob pojavu neželenih učinkov antidepresivov

Farmacevti morajo dobro poznati neželene učinke zdravil in njihov klinični pomen. Pri telesno zdravih bolnikih so neželeni učinki manj pomembni. Bolj pomembni so pri starostnikih, ki so še posebno občutljivi za ortostatsko hipotenzijo, sedacijo in kardiotsičnost. Zato so zanje primernejši selektivni zaviralci ponovnega prevzema serotonina (SSRI) in moklobemid kot triciklični antidepresivi (TCA), ki imajo tudi zelo izražene antiholinergične učinke. Na splošno povzročajo SSRI manj neželenih učinkov, se pa po njihovem pojavljanju med seboj precej razlikujejo, zato je treba pri izbiri zdravila upoštevati tudi bolnikovo soobolevnost (10, 14).

Farmacevtovo posredovanje ob pojavu neželenih učinkov

a) Gastrointestinalne motnje: anoreksija, navzeja, driska, dispepsija, zmanjšanje apetita in telesne mase

- Svetuje jemanje zdravila med jedjo, če ni drugače predpisano.
- Po posvetu z zdravnikom svetuje postopno zmanjševanje odmerka (neželeni učinki, odvisni od odmerka).
- Bolnika pouči, da neželeni učinki običajno izginejo v 10 do 14 dneh.
- Bolnika opogumi, naj obvesti zdravnika, če bo nastopila stalna driska, navzeja ali če bo prišlo do značilne izgube telesne mase.
- Bolnika pouči, kako pomembni sta za vzdrževanje telesne mase uravnotežena prehrana in redna telesna vadba.

b) Spodbujajoči, aktivirajoči učinki

- Svetuje postopno povečevanje odmerka.
- Svetuje jemanje zdravila zjutraj, razen če ima zdravilo sedativni učinek.
- Bolnika opogumi, naj obvesti zdravnika, če se bodo pojavile motnje gibanja, nemir in agitacija.

c) Glavobol

- Po posvetu z zdravnikom svetuje postopno zmanjševanje odmerka.
- Svetuje uporabo nenarkotičnih analgetikov (paracetamola, ibuprofena, naproksena).
- Svetuje obisk pri zdravniku in morebitno zamenjavo zdravila (15).

Pri vseh SSRI obstaja verjetnost poslabšanja migrenskih glavobolov (10).

č) Motnje v spolnosti

- Svetuje obisk pri zdravniku in morebitno zamenjavo zdravila.

Eden od pogostejših razlogov za prekinitve zdravljenja so motnje v spolni funkciji, ki jih povzročajo venlafaksin, TCA in med SSRI predvsem paroksetin (10, 14).

d) Hipomanija in manija

- Svetuje obisk pri zdravniku.

Ob spremembah razpoloženja obstaja nevarnost samomora. Če zmanjšanje odmerka SSRI ne odpravi hipomanije, je treba v zdravljenje uvesti stabilizator razpoloženja.

e) Odtegnitveni sindrom (anksioznost, nemir, znojenje, driska, delirij, manija)

- Bolnika pouči, da ne sme nenadno prekiniti zdravljenja.
- Po posvetu z zdravnikom svetuje postopno zmanjševanje odmerkov (en teden ali več) (15).

2.3.3 Farmacevtovo posredovanje ob pojavu interakcij med zdravili

Obseg interakcij med psihotropnimi zdravili predstavlja velik problem tako za zdravnike pri predpisovanju zdravil kot tudi za farmacevte ob njihovi izdaji. Zato bi v vsakdanji praksi nujno potrebovali računalniški program, ki bi bil popoln in učinkovit in zdravnika in farmacevta ne bi obremenjeval z nepotrebnimi informacijami (16).

Farmacevtovo posredovanje ob izdaji zdravil, usmerjeno v preprečevanje interakcij

- Farmacevt postane strokovnjak za zdravila, ki se pogosto predpisujejo.
- Posebno pozornost nameni zdravilom z ozko terapevtsko širino (npr. litij, TCA).
- Pripravi si tabele, članke, knjige in računalniške programe za pomoč pri vsakdanjem delu.
- Pripravi osebne kartice zdravil, ki vsebujejo seznam vseh zdravil na recept in brez recepta (zdravila rastlinskega izvora, prehranska dopolnila), ki jih jemljejo posamezni bolniki.

Danes se največ predpisujejo SSRI, ki veljajo za dokaj varna zdravila,

vendar pa je treba upoštevati nekatere interakcije z drugimi zdravili, ki so klinično pomembne (17). Zelo nevaren zaplet, ki je posledica sočasne jemanja dveh zdravil, ki prek različnih mehanizmov vzpodbujata centralne učinke serotonina, je serotoninški sindrom. Zanj so značilni: tremor, povečan mišični tonus, halucinacije, hipertermija, tahikardija, hipo- ali hipertenzija, lahko tudi srčno-žilni kolaps in smrt (9, 11). Zaradi pogostega predpisovanja nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAR) sočasno s SSRI strokovnjaki opozarjajo, da je treba biti pozoren na morebitne znake krvavitve iz prebavil. Sproščanje serotonina iz trombocitov je pomembno za hemostazo. Po nekaterih podatkih se je nevarnost za krvavitev iz prebavil ob sočasnem jemanju SSRI in NSAR povečala za 3,6-krat (18).

2.4 Podpora bolnikom, družinam ali skrbnikom

Težave z duševnim zdravjem so redko enostavne. Navadno so kompleksne in dolgotrajne in zahtevajo sodelovanje številnih izvajalcev in organizacij. Nekateri bolniki z motnjami razpoloženja so odvisni od pomoči družinskih članov, prijateljev ali skrbnikov. Ob izdaji zdravil morajo farmacevti tudi njim dati bistvene informacije o zdravilih in poteku zdravljenja ter jim, če so tudi sami v stiski, predlagati, naj poiščejo pomoč v centrih in društvih za pomoč bolnikom z duševnimi motnjami. S predavanji in svetovanjem o pravilni in varni uporabi zdravil lahko farmacevti aktivno sodelujejo v omenjenih centrih in društvih in koordinirajo oskrbo bolnikov z zdravili.

Preglednica 2: Klinično pomembne interakcije SSRI z zdravili (17, 19).

Zdravilne učinkovine	Možni učinek	Čas, ko nastopi interakcija	Priporočila in opozorila
SSRI + TCA	povečan učinek TCA	kadar koli	Spremljati antiholinergične učinke in zmanjšati odmerek TCA. Izogibati se kombinaciji.
SSRI + selegelin ali MAOI	hipertenzivna kriza, serotoninški sindrom	takoj po odmerku	
SSRI + tramadol	povečana nevarnost krčev, serotoninški sindrom	kadar koli	Opazovati bolnika, če se pojavijo znaki serotoninškega sindroma. Izogibati se kombinaciji.
SSRI + šentjanževka	serotoninški sindrom	kadar koli	Izogibati se, če je možno; pri bolniku spremljati znake serotoninškega sindroma
SSRI + triptani	serotoninški sindrom	možno takoj po začetnem odmerku	

MAOI – zaviralci encima monoaminooksidaze (MAO)

triptani – naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan

3 Sklep

Farmacevti v lekarnah se morajo zavedati, da s svojim načinom svetovanja in odnosom do bolnikov z motnjami razpoloženja zelo vplivajo na bolnikovo doživetje bolezni in na njihovo sodelovanje pri jemanju zdravil. Negativna naravnost, ki se kaže kot nelagodje in boječ odnos v komunikaciji z bolnikom, vodi v neučinkovito in pomanjkljivo zdravstveno storitev. Zato je potrebno kontinuirano izobraževanje farmacevtov na področju duševnih bolezni in komunikacije, saj to pripomore k pozitivni naravnosti farmacevtov do duševnih bolnikov in izboljša kakovost pri zagotavljanju bolnikovih potreb po informacijah v zvezi z zdravljenjem in zdravili. Farmacevti morajo pri obravnavi bolnikov z motnjami razpoloženja prevzeti aktivnejšo vlogo z razvojem projektov farmacevtske skrbi za duševne bolnike.

4 Literatura

1. www.pjonline.com/editorial/20010224/education/feature.html
2. www.who.int/mental_health/manegement/depression/
3. Mann JJ, Apter A, Bertolote J et al. Suicide Prevention Strategies. JAMA 2005; 294: 064-74.
4. Bell S, McLachlan AJ, Aslani P et al. Community pharmacy services to optimise the use of medications for mental illness: a systematic review. Aust New Zealand Health Policy 2005; 7 (2): 29.
5. Verouwen AC, Bakker A, Katon WJ et al. Improving adherence to antidepressants: a systematic review of interventions. 2003;64(12): 1415-20.
6. Practice Guidance on the Care of People with Mental Health Problems. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. London, september 2000.

Pregledni članki - Review Articles

7. Mirjanič M, Zorko M, Marušič A. Samomor je preprečljiv! Kaj pa v Sloveniji? JAMA-SI 2006; 14(2): 55-56.
8. Frankič D. Zagotavljanje kakovosti lekarniških storitev pri samozdravljenju. Farm Vestn 2002; 53:155-160.
9. Žvan V. Razpoloženske (afektivne) motnje. In Psihijatrija. Litterapicta: Medicinska fakulteta, Ljubljana 1999: 207-216.
10. Grolegar U. Izbira antidepresiva za zdravljenje depresivne motnje. Krka Med Farm 2003; 24 (36): 37-45
11. Filaković P. Terapija depresija kod bolesnika s komorbiditeom. Medicus 2004. 13 (1): 59-67.
12. Rouff G. A method that dramatically improves patient adherence to depression treatment. 2005; 54(10): 846-52.
13. Garfield S, Smith F, Francis SA, From black clouds to lighter grey: how pharmacists can help in depression. The Pharmaceutical Journal. 2004; 272: 576-77.
14. Uzun. S, Kozumplik O, Mimica N in ostali. Nuspojave antidepresiva i interakcije s lijekovima iz drugih skupin. Medicus 2004; 13 (1): 69 -75.
15. Antai-Otong D. Adverse drug reactions associated with antipsychotics, antidepressants, and mood stabilizers. Nurs Clin North Am. 2003;38 (1):161-76.
16. Sandson NB, Armstrong SC, Cozza KL. An overview of psychotropic drug-drug interactions. Psychosomatics 2005; 46(5): 464-94.
17. Ament PW, Bertolino JG, Liszewski JL. Clinically significant drug interactions. 2000; 61(6):1745-54.
18. www. thomsonhc.com
19. Izzo AA. Herb-drug interactions: an overview of the clinical evidence. Fundam Clin Pharmacol. 2005; 19(1):1-16.

Vpliv spomina in koncentracije na razpoloženje

Zvezdan Pirtošek

POVZETEK: V članku je podan odnos med razpoloženjem in spominom. Navedeni so psihološki mehanizmi, nevroanatomski korelati in tista zdravila, ki delujejo tako na razpoloženje kot na spomin. Psihološki mehanizmi so opisani kot spominjanje, skladno z razpoloženjem (*angl. mood congruence*) in spominjanje, odvisno od razpoloženja (*angl. mood dependence*). Klinični sindromi, ko se motnje razpoloženja tesno prepletajo s kognitivnimi (spominskimi) motnjami, so npr. depresije, demence, anksioznost, potravmatski stres. Nekatera zdravila in druge snovi vplivajo tako na razpoloženje kot na spominske funkcije (zaviralci acetilholinesteraze, benzodiazepini, antidepressivi, estrogen, kortizol, dehidroepiandrosteron - DHEA ...). Funkcijski slikanji, ki osvetljujejo nevrofiziološke mehanizme interakcije med razpoloženjem in spominom sta predvsem funkcionalna magnetna resonanca (fMRI) in pozitronska emisijska tomografija (PET). Deli možganov, kjer potekajo interakcije med razpoloženjem in spominskim procesiranjem, pa vključujejo predvsem senčnični režanj (amigdaloidno jedro, fuziformni predel) in čelni režanj (frontoorbitalni predel).

Uvod

Vsak od nas je izkusil, kako »črn« je svet, ko smo slabe volje. Vse se je zarotilo proti nam, pretekla doživetja vidimo v bolj črni luči, na misel pa nam prihajajo predvsem nesrečni in žalostni spomini. Prve raziskave o soodvisnosti razpoloženja in spominjanja segajo v začetek 20. stoletja (1). Prve raziskave so bile predvsem vedenjske in psihometrične, kasneje klinične (učinki in stranski učinki zdravil in drugih snovi, npr. benzodiazepinov, antidepressivov, marihuane ...), v zadnjih letih pa s pomočjo funkcionalnih slikovnih metod (2, 3, 4, 5, 6) dobivamo dragocene podatke tudi o možganskih nevrofizioloških procesih, ki povezujejo razpoloženje in spomin.

Ko shranimo spominske sledi, z njimi ne shranjujemo zgolj vidnih, slušnih in drugih informacij. Shranimo tudi razpoloženjsko noto. Naše trenutno razpoloženje torej vpliva na spomine.

Glede na to razpoloženjsko noto lahko govorimo o:

1. spominih, ki so skladni z razpoloženjem (*angl. mood congruence*) – ko trenutno razpoloženje priključuje spomine, skladnih z razpoloženjem, ne glede na naše razpoloženje v trenutkih, ko smo shranjevali spomine (ko smo srečni, se bomo spominjali predvsem srečnih dogodkov);
2. spominih, ki so odvisni od razpoloženja (*angl. mood dependence*) – ko skladje med sedanjim razpoloženjem in razpoloženjem v trenutkih shranjevanja spomina priključuje ravno te spomine (ko smo srečni, se spominjamo predvsem dogodkov, ki so se zgodili v srečnih trenutkih).

Prispevek slikovnih metod: vloga posameznih možganskih predelov

Te ugotovitve so z raziskavami potrdili Erk in sodelavci, Dolan in sodelavci, Baker in sodelavci, Posse in sodelavci ter Schneider in sodelavci (2, 3, 4, 5, 6). Pri poskusnih osebah so vzbudili dobro ali slabo voljo, nato so jim predvajali nevtralne besede in jih zaprosili, naj

se prepustijo spominom, kateri koli jim pač pridejo na misel. Preiskovancem so v takih raziskavah kazali tudi različne slike, ki so vzbujale dobro ali slabo razpoloženje, ter jim predvajali listo besed, ki naj bi si jih zapomnili čim več, in kasneje testno preverili, koliko in katere so si zapomnili. Tako vzbujeni spomini so imeli pogosto noto eksperimentalno vzbujenega razpoloženja. Nevroanatomsko povezano med razpoloženjem in spominom pa so pokazale funkcionalne slikovne raziskave, med katerimi naj omenimo funkcionalno magnetno resonanco (fMRI) (5, 6) in pozitronska emisijsko tomografijo (PET) (4). Zdi se, da pri shranjevanju spominov sodelujejo različna možganska področja, odvisno od tega, kako smo razpoloženi. Pri preiskovancih, pri katerih je prevladovalo slabo razpoloženje, je bilo v eni raziskavi (2) aktivno desno amigdaloidno jedro (področje, ki ga povežemo z negativnimi občutki, strahom, besom in gnusom); pri preiskovancih, ki so bili dobro razpoloženi, pa je bil aktiven fuziformni predel (področje, ki ga povežemo z nagrado in zadovoljstvom). V nekoliko drugače zastavljeni raziskavi so negativna razpoloženja in informacije prav tako aktivirala levo amigdaloidno jedro, pozitivna razpoloženja in informacije pa obojestranski orbitofrontalni korteks čelnega režnja (7).

Med motnjami razpoloženja in motnjami spomina: klinični sindromi

V klinični praksi se povezuje med razpoloženjem in spomini dostikrat kaže pri bolnikih z depresijo, demenco, anksioznostjo, abnormalno reakcijo na stres.

Pri bolnikih z depresijo je spomin dosti slabši, včasih tako zelo, da govorimo o »psevdomemenci« in depresijo pri praktičnem delu z nevrološkim bolnikom uvrščamo med vzroke za »reverzibilno demenco«. Mehazma povezave med razpoloženjem in spomini ne poznamo, je pa v zadnjih letih prišlo do pomembnih spoznanj tako na področju biokemije kot na področju patološke nevroanatomije. Pri

Pregledni članki - Review Articles

depresiji je vmesni člen morda kortizol. Ljudje z depresijo imajo višjo raven kortizola (in nižjo raven hormona DHEA), to pa povzroči težave pri skladiščenju spominskih sledi v hipokampus. Raven kortizola lahko znižamo z izogibanjem stresu, raven DHEA pa zvišamo z zdravili, ki vsebujejo DHEA, ki so na Zahodu v prosti prodaji.

V poteku Alzheimerjeve in drugih demenc so motnje razpoloženja zelo pogoste. Neredko se že bolnik na začetku razvoja bolezni javi v ambulanto bolj zaradi motnje razpoloženja kot pa zaradi spominskih težav. Pri Alzheimerjevi demenci je začetna motnja razpoloženja predvsem depresija, pri frontotemporalnih oblikah demence pa je lahko tudi pretirano dobro in privzdignjeno razpoloženje. Zanimivo povezavo – in patofiziološko razlago – med razpoloženjem in spominsko sposobnostjo pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco ponujajo učinki estrogena. V zadnjih letih se je namreč pojavila vrsta raziskav, ki ugotavljajo ugoden vpliv estrogena na spomin pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo (kjer prihaja do hitrega in globokega upada spomina), obenem pa je znano, da nadomestna terapija z estrogenom izboljšuje vpliv na razpoloženje in krepi učinek antidepressivov skupine zaviralcev prevzema serotonina (SSRI).

Slabo razpoloženje: bolj natančno spominjanje?

Ljudje, pri katerih prevladuje slabo razpoloženje, si torej zapomnijo manj in si zapomnijo druge informacije kot tisti, ki so dobre volje. Si pa – glede na rezultate avstralskih raziskav – informacije zapomnijo bolj verodostojno in so torej bolj zanesljive priče. Raziskovalci na univerzi New South Wales so pri testirancih izzvali slabo ali dobro voljo, nato pa preverili, kako natančno so si zapomnili dogodek (npr. krajo torbice) – »slabovoljni« preiskovanci so dogodek obnovili bolj natančno, v miselnem procesu so bili bolj kritični, v komunikaciji pa uspešnejši. Ta – nekoliko nepričakovan – rezultat razkriva logiko evolucije: v neprijetnem, potencialno nevarnem okolju negativno razpoloženje izostri pozornost in sistematizira miselni proces, kar izboljša možnost preživetja. V prijetnem in varnem okolju smo sicer dobre volje, naši čuti in spomini pa manj zanesljivi in nevarnost večja.

Farmakološki mostovi med razpoloženjem in spominom

Obstaja vrsta substanc, drog in zdravil, ki vplivajo na razpoloženje in spomin, pri čemer so možne različne kombinacije: nekatere snovi naj bi izboljševale tako razpoloženje kot tudi koncentracijo in spomin, nekatere izboljšajo razpoloženje, vendar slabo vplivajo na spominske funkcije. Za ponazoritev bom naštel le nekaj skupin zdravil, ki jih v klinični medicini pogosteje predpisujemo.

Zdravila, ki ugodno vplivajo na spomin, pa tudi na razpoloženje, so npr. zaviralci acetilholinesteraze, ki jih predpisujemo pri demencah (Alzheimerjeva demenca, demenca z Lewijevimi telesci). Demenca je sindrom, pri katerem je v ospredju globalni upad višjih psihičnih funkcij, predvsem spomina, pa tudi praksisa, govora, vidno-prostorske orientacije, računanja, abstraktnega mišljenja ipd. Patofiziološki in biokemični okvir najpogostejših demenc (Alzheimerjeve, bolezni z Lewijevimi telesci) je pomanjkanje acetilholina, zlasti v področju hipokampusa, zato skušamo izboljšati holinergično transmisijo z zaviranjem acetilholinesteraze, encima, ki razgrajuje acetilholin.

Benzodiazepini delujejo kot anksiolitiki in sedativi in na ta način lahko izboljšajo razpoloženje, vendar povzročajo tudi pretirano zaspanost, otopelost čutov in mišljenja in spominske motnje (zlasti pri starejših bolnikih lahko pride do zelo hude amnezije in slike demence). Benzodiazepini delujejo predvsem na receptorje GABA; aktivacija podenote alfa₁ receptorjev GABA A je odgovorna za sedativni in amnestični učinek. Sodobne raziskave so usmerjene v sintezo agonista podenote alfa₂, ki bi imel anksiolitični učinek, ne bi pa povzročal zaspanosti in motenj spomina; prvo tako zdravilo, ki se obeta na tržišču, je ocinaplone.

Antidepressivi izboljšujejo razpoloženje, njihova učinkovitost je odvisna od koncentracije kateholaminov in serotonina v možganih. Delimo jih na antidepressive starejše generacije (npr. triciklični antidepressivi), srednje generacije (zaviralci prevzema serotonina – SSRI) in nove generacije (zdravila, ki bolj selektivno in z drugim mehanizmom učinkujejo na enega ali več neurotransmitskih sistemov). Antidepressivi delujejo šele po nekaj tednih, ko povzročijo re-regulacijo receptorjev, ekspresijo genov in vzpodbudijo rast nevronov v hipokampusu (delu možganov, ki je odgovoren za skladiščenje srednjeročnega spomina). V prvi polovici 21. stoletja so depresijo razlagali predvsem kot neurotransmitsko motnjo (monoaminergična hipoteza), zadnjih štirideset let pa prevladuje nevrogena hipoteza, ki depresijo razlaga kot nevrodegenerativno motnjo. Kronični stres povzroča pretirano izločanje glukokortikoidov, zlasti kortizola. Ta hormon zavira proliferacijo možganskih celic v hipokampusu (hipokampus ima največ glukokortikoidnih receptorjev v možganih), pospešuje pa razvoj sinaps v amigdaloidnem jedru (delu možganov, ki shranjuje čustveno negativno obarvane spomine, povezane s strahom in nelagodnostjo). Če traja stres zelo dolgo, atrofira tudi amigdaloidno jedro. Antidepressivi naj bi prek mehanizma varovanja proliferacije nevronov v hipokampusu v glavnem izboljševali spomin. Po drugi strani pa triciklični antidepressivi (npr. imipramin) zaradi antiholinergičnega učinka spomin lahko tudi okvarijo. Antiholinergični učinek SSRI je dosti manj izražen, zato bomo ta zdravila predpisovali bolnikom, ki že imajo motnje spomina.

Od novih antidepressivov je za povezavo med razpoloženjem in spominom zlasti zanimiv minaprin, ki blokira ponovni prevzem tako serotonina kot dopamina (izboljšuje razpoloženje), deluje pa tudi holinomimetično (izboljšuje spomin).

Literatura

1. Bousfield WA. The relationship between mood and the production of affectively toned associates. *J Psychol Gen* 1950; 42: 67-85
2. Erk S in sod. Emotional context modulates subsequent memory effect. *Neuroimage* 2003; 18: 439-447
3. Dolan RJ in sod. Dissociable temporal lobe activation during emotional episodic memory retrieval. *Neuroimage* 2000; 11: 203-209
4. Baker SC in sod. The interaction between mood and cognitive function studied with PET. *Psychol Med* 1997; 27: 565-578
5. Posse S in sod. Real-time fMRI of temporolimbic regions detects amygdala activation during single-trial self-induced sadness. *Neuroimage* 2003; 18: 760-768
6. Schneider F in sod. Functional MRI reveals left amygdala activation during emotion. *Psychiatry Res* 1997; 76: 75-82
7. Maratos EJ in sod. Neural activity associated with episodic memory for emotional context. *Neuropsychologia* 2001; 39: 910-920

Zdravila z ginkom (*Ginkgo biloba*)

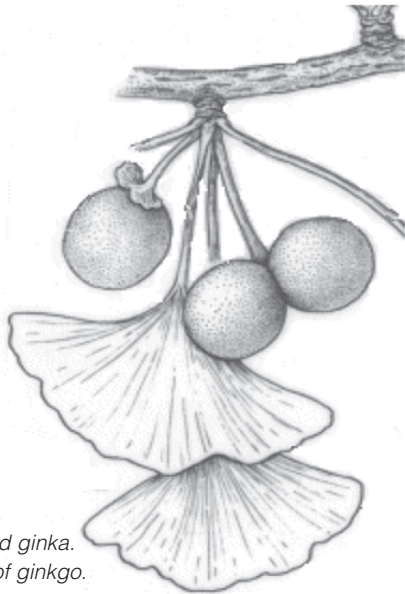
Samo Kreft

POVZETEK: Ginko je priljubljeno parkovno drevo z značilno pahljačasto oblikovanimi listi. Ginko pa je tudi ena izmed zdravilnih rastlin, o kateri obstaja največ kliničnih raziskav. Uporablja se za dve skupini indikacij: za indikacije, ki se nanašajo na delovanje možganov (miselna sposobnost, spomin, okrevanje po prestani kapi), in za indikacije, povezane s prekrvavitvijo nog (periferna arterijska okluzivna bolezen in občasno šepanje – claudicatio intermittens). V preteklosti se je uporabljal skoraj izključno pri starejših ljudeh, danes pa vse bolj odkrivajo njegovo terapevtsko uporabnost tudi pri mlajših ljudeh.

Botanični opis in zgodovina

Za ginko pravimo, da je živi fosil. Pred dvesto milijoni let, torej precej pred dobo dinosavrov, je na Zemlji uspevalo več vrst ginka ter njihovih bližnjih in malo manj bližnjih sorodnikov. O tej pestrosti nam danes pričajo le še fosilizirani ostanki, dvokrpi ginko (*Ginkgo biloba*) pa je edina vrsta, ki je preživela do danes. Ginko torej nima bližnjih sorodnikov. Je edini predstavnik svojega rodu, svoje družine in svojega razreda. Spada med golosemenke, po sorodu so mu še najbližje iglavci in efedra.

Morda je k nazivu živi fosil pripomoglo tudi dejstvo, da posamezno drevo lahko doseže starost prek tisoč let. Domovina ginka je Kitajska. V naravi je skoraj izumrl, zaradi njegove estetske in zdravilne vrednosti pa ga veliko gojijo v samostanskih in drugih vrtovih in parkih. V tradicionalni kitajski medicini uporabljajo liste ginka za zdravljenje astme in ozeblin, uporabljajo pa tudi ginkova semena. Kitajci imenujejo ginko Ya Chio, kar pomeni drevo z račjimi nogami – njegovi pa-



Slika 1: List in nepravni plod ginka.
Figure 1: Leaf and arilus of ginkgo.

hljačasti listi namreč spominjajo na račjo plavut (slika 1). Latinsko (*Ginkgo*) in slovensko rodovno ime (ginko) pa izhajata iz japonsčine, kjer ga zaradi oblike in barve plodov imenujejo srebrna marelica – ginkyo (1). Vrsto ime (biloba, tj. dvokrpi) je dobil zato, ker so pahljačasti listi preklani na dva dela.

V evropske parke je ginko prišel že v 17. stoletju, za zdravljenje pa smo ga Evropejci začeli uporabljati šele pred približno petdesetimi leti.

Kaj vsebuje ginko

Najpomembnejše sestavine ginka so flavonoidi in terpeni. V njegovih listih so našli okoli 40 vrst flavonoidov; najznačilnejše so dimerne oblike, ki so po tej rastlini dobile tudi ime, npr. bilobetin in ginkgetin.

Med terpeni najdemo v ginku diterpene (ginkolid A, ginkolid B, ginkolid C) in seskviterpene (bilabolid).

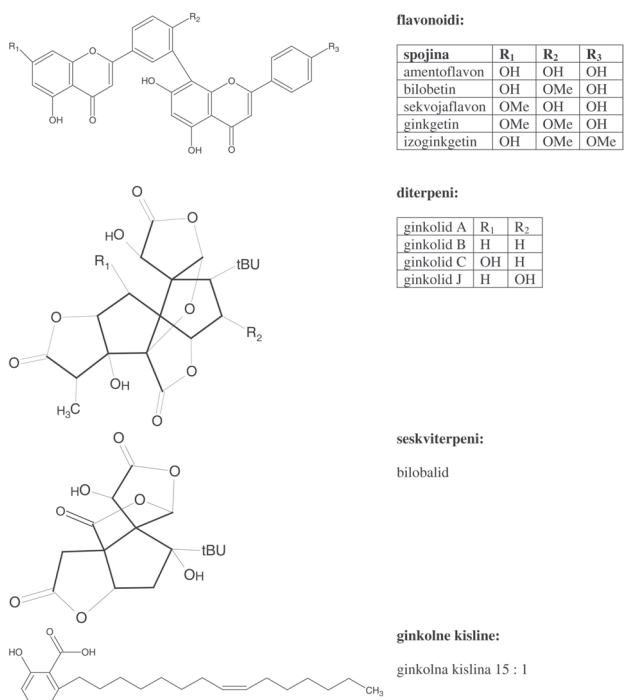
V listih ginka je le 0,1 do 0,9 % terpenov. Za zdravljenje se uporablja obogatene standardizirane izvlečke, v katerih je 6 % terpenov in 24 % flavonoidov. S takšnimi izvlečki je bila narejena večina kliničnih raziskav.

Med sestavinami ginkovih listov velja omeniti še ginkolne kisline, ki lahko povzročajo alergije. Pri proizvodnji rastlinskih zdravilnih pripravkov te kisline odstranijo, tako da je njihova vsebnost manj kot 5 ppm (2). Na ameriškem tržišču, kjer pripravke z ginkom, tako kot večino pripravkov iz zdravilnih rastlin, tržijo kot prehranska dopolnila, večina pripravkov vsebuje več kot 500 ppm ginkolnih kislin, ena tretjina pripravkov pa celo več kot 25.000 ppm (3).

Poleg teh je v ginkovih listih še vrsta drugih neznačilnih snovi, ki jih najdemo tudi v drugem rastlinskem materialu: fitosteroli (sitosterol, stigmasterol), fenolne kisline (šikimna kislina, vanilinska kislina, p-kumarna kislina), sladkorji, polisaharidi, beljakovine ...

Kakovostna zdravila z ginkom, ki so na voljo na evropskem tržišču, vsebujejo obogaten standardiziran suhi izvleček listov ginka enega izmed dveh proizvajalcev (Egb 761 – Schwabe, Nemčija, in LI 1370 – Lichter Pharma, Nemčija). S takšnimi zdravili so bile opravljene tudi praktično vse klinične raziskave.

Pregledni članki - Review Articles



Slika 2: Najpomembnejše sestavine izvlečka iz ginka.
Fig. 2: The main components of ginkgo extract.

Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja učinkovin iz ginka na celičnem oziroma molekularnem nivoju še ni poznan, biokemijske in farmakološke raziskave pa kažejo na naslednje učinke (2):

- zmanjševanje starostnega upadanja muskarinskih holinergičnih receptorjev in povečevanje prevzema holina v hipotalamusu;
- preprečevanje ishemije in povečevanje pretoka krvi skozi možgane (prek dilatacije žil in inhibicije trombocitov (4));
- regeneracija nevronov pri nekaterih modelnih poškodbah možganov pri živalih;
- antioksidativna aktivnosti in lovljenje radikalov.

Terapevtska učinkovitost

Zdravila z izvlečkom ginkgovih listov uporabljamo za vrsto različnih indikacij, pri vseh pa je mehanizem delovanja povezan s funkcijo žil. Predvsem naj bi šlo za dilatacijo žil, zmanjšanje viskoznosti krvi, vpliv na neurotransmiterje in lovljenje kisikovih radikalov.

Najpomembnejši indikaciji sta **pojemanje spomina in koncentracije** (tudi pri mladih), naslednje so **vrtočlavičica in tinitus**, motnje v **prekrvitvi okončin**, pa tudi drugi znaki motenj v prekrvitvi in delovanju možganov, npr. nerazpoloženje, občutek strahu, glavobol in motnje spanja.

Pojemanje spomina in miselnih sposobnosti

Metaanaliza triintridesetih s placebom kontroliranih slepih randomiziranih kliničnih raziskav je pokazala (5), da rezultati niso povsem

konzistentni in ne omogočajo dokončnega sklepa, kažejo pa na obetavne učinke. Kadar so pri raziskavah merili učinek ginka s pomočjo zdravnikovih ocen po lestvici CGI (clinical global improvement), ki so jo dihotomizirali na dva izida, tj. (1) izboljšanje in (2) ni izboljšanja oz. poslabšanje, je bilo razmerje obetov (odds ratio) za izboljšanje stanja pri uporabi ginka kar 15 ($p = 0,0001$) za 12-tedensko terapijo oz. 2 ($p = 0,02$) za 24-tedensko terapijo. Izboljšanje miselnih sposobnosti (kot numerična spremenljivka) pri terapiji z ginkom je bilo v primerjavi s placebom statistično značilno večje samo v raziskavah, v katerih je terapija trajala več kot 12 tednov.

Tinitus

Tinitus je občutek zvenenja oz. piskanja v glavi ali v ušesih. Zaradi narave te težave je učinek placeba zelo izrazit, terapevtski učinek pa težko merljiv. Opravljenih je bilo 12 kliničnih raziskav vpliva ginka na tinitus, vendar so jih zaradi metodoloških nepravilnosti 10 izključili iz metaanalize (6). Preostali dve raziskavi (7; 8) pa nista pokazali signifikantne učinkovitosti ginka pri odpravljanju tinitusa. Po opravljeni metaanalizi je bila narejena še ena klinična raziskava (9), ki je pokazala, da terapija z ginkom že po 4 tednih zmanjša občutek zvenenja za 6 dB (pri placebo za 0 dB). Učinek se s časom zmanjšuje, tako da se zvenenja po 8 tednih zmanjša le za 3 dB (pri placebo 1,3 dB). Učinki niso veliki, so pa statistično značilni. Terapija z ginkom ne izboljša sluha.

Akutna ishemična možganska kap

Opravljenih je bilo 14 kliničnih raziskav o vplivu izvlečka ginka na okrevanje po prestali akutni ishemični možganski kapi. Pri štirih so izvleček ginka dajali intravensko, pri preostalih pa peroralno. Kljub metodološkim pomanjkljivostim teh raziskav je bila opravljena metaanaliza, ki je pokazala, da so obeti za izboljšanje pri terapiji z ginkom kar 2,66-krat večji kot pri placebo (interval zaupanja 1,79 do 3,94) (10).

Periferna arterijska okluzivna bolezen in občasno šepanje (claudicatio intermittens)

Periferna arterijska okluzivna bolezen (PAOB) je bolezen arterij, ki se pri bolnikih pogosto pojavlja v kombinaciji z boleznimi ven (varicami oz. krčnimi žilami), še posebno pogosto pri sladkornih bolnikih (11). Eden prvih znakov te bolezni, ki se lahko konča s smrtjo, je občasno šepanje (claudicatio intermittens) (12). Opravljenih je bilo 11 randomiziranih dvojno slepih in s placebom kontroliranih raziskav o vplivu izvlečka ginka na PAOB (13). Pri vseh devetih raziskavah, pri katerih so terapevtski učinek merili z objektivno meritvijo razdalje, ki jo zmore prehoditi bolnik, je bilo izboljšanje večje pri skupini, ki je jemala izvleček ginka. Pri sedmih raziskavah je bila razlika statistično signifikantna. Klinični pomen tega učinka pa ni bil zelo velik, saj je bilo razmerje obetov pri vseh raziskavah manjše od 2 (povprečje 1,23). Meritve na ergometru s hitrostjo 3 km/h in z naklonom 12 % so pokazale, da je bila pri bolnikih, ki so jemali izvleček ginka, prehojena razdalja za 34 m daljša v primerjavi s placebo skupino (interval zau-

Zdravila z ginkom (*Ginkgo biloba*)

panja 26 do 43 m) (12). Povprečna razdalja, ki so jo bolniki prehodili pred terapijo, je bila okoli 100 m in se pri placebo skupini ni spremenila.

Starostna degeneracija makule

Starostna degeneracija makule je očesno obolenje, ki lahko hitro povzroči izgubo vida.

Je najpogostejši vzrok slepote pri starejših ljudeh v zahodnem svetu.

Opravljeni sta bili dve klinični raziskavi o vplivu izvlečka ginka na starostno degeneracijo makule (14). V prvo (15) je bilo vključenih samo 20 bolnikov (10 placebo, 10 ginko), zanesljivost vida pa se je pri tistih, ki so jemali ginko, statistično značilno bolj izboljšala (razmerje obetov 36; $p = 0,007$). V drugi raziskavi (16), ki je bila večja ($n = 99$), pa učinek ni bil statistično značilen ($p = 0,08$), pokazal pa se je pomemben trend.

Vpliv na miselno sposobnost zdravih mladih ljudi

Ideja, da z zdravili ne bi le zdravili oz. preprečevali bolezni, ampak bi z njimi tudi izboljševali sposobnosti zdravih ljudi, je zelo privlačna. V športu je povečevanje fizičnih sposobnosti z dopingom strogo prepovedano iz zdravstvenih in tudi etičnih razlogov.

Uporaba ginka za izboljševanje miselne funkcije je že nekaj časa aktualna, vendar raziskave še niso dale jasnega odgovora (2), metaanaliza pa je šele v pripravi (4). Spodbudni so rezultati raziskave, ki je bila objavljena leta 2005 (17). V dvojno slepi raziskavi, kontrolirani s placebo, so na 52 prostovoljcih ugotavljali vpliv enkratnega odmerka (120 mg suhega izvlečka), na 40 prostovoljcih pa vpliv 6-tedenske terapije (120 mg suhega izvlečka na dan). V raziskavi akutne uporabe so bili testi miselne sposobnosti opravljeni štiri ure po vzetem odmerku zdravila, v raziskave kronične uporabe pa po šestih tednih. Miselno sposobnost so testirali z naborom različnih standardiziranih in validiranih nalog, ki so jih prostovoljci reševali 75 minut. S testom so med drugim merili pozornost, epizodni in delovni spomin (grafični in besedni), prilagodljivost in sposobnost načrtovanja. Prostovoljci so sami ocenili tudi svoje razpoloženje. Rezultati so pokazali, da akutni oderek izvlečka ginka statistično značilno izboljša reševanje nalog pozornosti in prepoznavanja vzorcev, ne izboljša pa sposobnosti reševanja drugih tipov nalog. Kronična uporaba ginka ni vplivala na nobenega izmed testov.

Uporaba ginka v Evropi in po svetu

Zdravila z ginkom so v Nemčiji med petimi najbolj predpisovanimi zdravili (5). V ZDA so pripravki z ginkom (ki po tamkajšnji zakonodaji niso zdravila, ampak prehranska dopolnila) na drugem mestu, takoj za pripravki z ameriškim slamnikom (tabela 1) (18). Zanimiv je podatek iz turške raziskave, ki so jo izvedli na populaciji študentov. Kljub temu da je šlo za mlade ljudi, se je ginko po pogostosti uporabe uvrstil na tretje mesto (za ameriški slamnik in ginseng); gl. tabelo 2 (19).

Tabela 1: Delež ljudi, ki so pripravke iz zdravilnih rastlin uporabljali v zadnjih 12 mesecih (18).

	Ženske			Moški			Skupaj
	20-44	45-64	65	20-44	45-64	65	
katerakoli rastlina	34,8	36,5	24,2	25,3	24,7	22,0	29,3
ameriški slamnik	21,6	17,2	7,7	14,9	8,8	4,3	14,7
ginko	9,0	15,4	14,2	8,4	10,7	11,1	10,9
šentjanževka	6,0	6,9	2,7	2,9	3,4	1,9	4,4
kavakava	2,2	2,1	0,6	1,5	1,2	0,7	1,6
palmeto	(samo moški)			1,9	6,6	8,6	
druge rastline	5,2	6,6	4,5	3,6	3,3	3,2	4,6

Tabela 2: Delež študentov, ki so jemali pripravke iz posamezne zdravilne rastline (19).

ameriški slamnik	38,6
ginseng	36,4
ginko	32,8
česen	20,8
zeleni čaj	19,8
šentjanževka	16,5
ingver	15,2
aloja	8,7
lan	6,8
divji kostanj	6,2
baldrijan	5,2
korenina repinca	4,9
hidrastis	3,9
brusnica	3,6
gvarana	2,9
kamilica	2,6
kava-kava	2,3
Dong Quai (vrsta angelike)	1,3

Uporaba ginka v Sloveniji

Slovenski trg ginka je po obsegu prodaje majhen in se še razvija. Ginko se pri nas uporablja predvsem pri starostnem pojemanju spomina. Sledimo sodobnim trendom v svetu, saj imamo na tržišču poleg zdravila s 40 mg izvlečka zadnje leto na voljo tudi zdravilo z večjim odmerkom (80 mg) za povečanje koncentracije in spomina pri mlajši aktivni populaciji.

Literatura

1. Bilia AR *Ginkgo biloba* L. Workshop report, *Fitoterapia* 73 2002:276-279.
2. Barnes J: Cognitive deficiency and dementia, *The Pharmaceutical Journal*, 2002; 269: 160-162.

Pregledni članki - Review Articles

3. Kressmann S, Muller WE, Blume HH. Pharmaceutical quality of different Ginkgo biloba brands. *J Pharm Pharmacol.* 2002 May;54(5):661-9.
4. Lee H, Birks J. Ginkgo biloba for cognitive improvement in healthy individuals. (Protocol) *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2004, Issue 1.
5. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo Biloba for cognitive impairment and dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002.
6. Hilton M, Stuart E. Ginkgo biloba for tinnitus. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 2. Art.No.: CD003852.
7. Drew S, Davies E. Effectiveness of Ginkgo biloba in treating tinnitus. *British Medical Journal* 2001;322:1-6.
8. Morgenstern C, Biermann E. Long term therapy of tinnitus with Ginkgo biloba extract EGb 761 [Tinnitus-Langzeittherapie mit Ginkgo-spezialextrakt EGb 761]. *Fortschritte der medizin* 1997;115 (29):57-8..
9. Morgenstern C, Biermann E. The efficacy of Ginkgo special extract EGb 761 in patients with tinnitus. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2002 May;40(5):188-97.
10. Zeng X, Liu M, Yang Y, Li Y, Asplund K. Ginkgo biloba for acute ischaemic stroke. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4.
11. Mlačak B, Rotar-Pavlič D, Ivka B, Krajačić B. Periferna arterijska okluzivna bolezen in krčne žile pri diabetikih, *Zdrav. Vestn.* 2004; 73: 885–7.
12. Pittler MH, Ernst E. Ginkgo biloba extract for the treatment of intermittent claudication: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med.* 2000 Mar;108(4):276-81.
13. Horsch S, Walther C. Ginkgo biloba special extract EGb 761 in the treatment of peripheral arterial occlusive disease (PAOD)—a review based on randomized, controlled studies. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2004 Feb;42(2):63-72.
14. Evans JR. Ginkgo biloba extract for age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001775.
15. Lebuissou DA, Leroy L, Rigal G. [Traitement des degenerescences vmaulaires seniles" par l'extrait deGinkgo biloba: etude preliminaire a double insu face au placebo]. *La Press Medicale* 1986;15:1556-58.
16. Fies P, Dienel A. Ginkgo extract in impaired vision - treatment of visual impairment due to senile dry macular degeneration with the special extract EGb 761. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 2002; 152:423-6.
17. Elsabagh S, Hartley DE, Ali O, Williamson EM, File SE. Differential cognitive effects of Ginkgo biloba after acute and chronic treatment in healthy young volunteers. *Psychopharmacology (Berl).* 2005 May;179(2):437-46.
18. Schaffer DM, Gordon NP, Jensen CD, Avins AL.: Nonvitamin, non-mineral supplement use over a 12-month period by adult members of a large health maintenance organization. *J Am Diet Assoc.* 2003 Nov;103(11):1500-5.
19. Ayranci U, Son N, Son O.: Prevalence of nonvitamin, nonmineral supplement usage among students in a Turkish university.*BMC Public Health.* 2005 May 16;5(1):47.

Bilobil – kakovostno, učinkovito in varno zdravilo

Petra Vitezič

POVZETEK: Ginko je danes najbolje prodajano zdravilo rastlinskega izvora na svetu. V Krki smo leta 1990 pripravili kapsule Bilobil s standardiziranim izvlečkom ginka. Bilobil je zdravilo, ki se uporablja pri starostnih motnjah v prekrviti in delovanju možganov. Te motnje se kažejo kot pojevanje spomina in intelektualnih sposobnosti, vrtoglavica in šumenje v ušesih. Z njim zdravimo tudi začetne motnje v prekrviti okončin. Je visokokakovostno in klinično preizkušeno zdravilo. Leta 2005 smo dali na tržišče še kapsule Bilobil forte, ki vsebujejo večji odmerek ginka in so namenjene tako tistim, ki imajo bolj izražene težave s spominom in koncentracijo, kot tudi tistim, ki zaradi večjih umskih naporov potrebujejo hitro spodbudo za boljšo koncentracijo.

1 Uvod

Ginko je danes najbolje prodajano zdravilo rastlinskega izvora na svetu. Svetovna prodaja znaša 414,2 milijona evrov, njena rast je 5-odstotna (podatek za leto 2004). Največ izdelkov z ginkom prodajo v Nemčiji (v letu 2005 kar za 155,6 milijona evrov). Tam so med petimi najpogostejše predpisanimi zdravili (podatek za leto 1999). Bolnikom z demenco jih izdajajo na recept. Za boljšo predstavo, v Nemčiji vsak deveti prebivalec kupi en izdelek z ginkom, v Sloveniji pa vsak štirinajsti (1, 2, 3).

Kapsule Bilobil vsebujejo standardizirani izvleček ginkovih listov in so danes med vodilnimi izdelki z ginkom na trgih srednje, vzhodne in jugovzhodne Evrope (2). Bilobil tržimo v 23 državah. Namenjen je vsem, ki potrebujejo pomoč za boljši spomin in koncentracijo (4–10), saj izboljša prekrvljenost možganov in s tem oskrbo s potrebnimi hranili, osveži spomin in zbistri misli. Je klinično preizkušeno in visokokakovostno zdravilo. Da v Krki sledimo najnovejšim smernicam v fitoterapiji, smo dokazali z novim izdelkom Bilobil forte. Vsebuje večji odmerek izvlečka ginka (80 mg) kot Bilobil in je namenjen tako tistim, ki imajo izrazitejšo težavo s spominom in koncentracijo, kot tudi tistim, ki zaradi večjih umskih naporov potrebujejo hitro spodbudo za boljšo koncentracijo (11–16).

2 Kakovost kapsul Bilobil

2.1 Bilobil vsebuje visokokakovostni izvleček ginka

Pridobivanje kakovostnega izvlečka iz ginkovih listov je zelo zahtevno. Izvleček ginka v kapsulah Bilobil je pripravljen po tehnološkem postopku, ki zagotavlja pripravo prečiščenega izvlečka izjemne kakovosti. Med postopkom so iz listov odstranjene vse neželene sestavine, hkrati pa je s posebnimi procesi koncentracije zagotovljena obogatena vsebnost učinkovin. Vsi procesi čiščenja, ekstrakcije, odstranjevanja nečistoč in koncentracije so nadzorovani, prav tako vse analizne metode.

2.2 Vsebnost učinkovin v izvlečku je standardizirana, kar zagotavlja ponovljivo kakovost vsake kapsule

Spoznanja o učinkovinah izvlečka ginka kažejo, da k terapevtski učinkovitosti prispevata dve skupini učinkovin, ginkoflavonglikozidi in terpenlaktoni (ginkolidi in bilobalidi) (17, 18, 19).

Monografije ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy), WHO, DAB (Deutsches Arzneibuch) navajajo za standardizacijo obeh skupin učinkovin v izvlečku ginkovih listov naslednje zahteve:

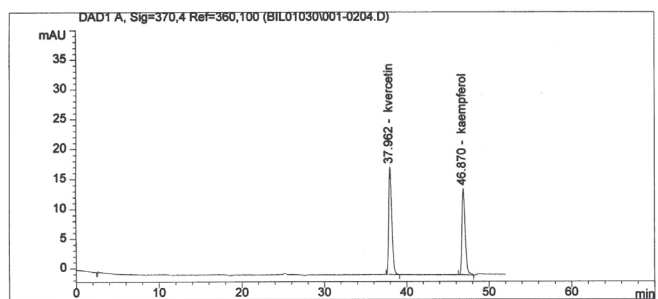
- vsebovati morajo 22–27 % flavonoidov, izraženih kot ginkoflavonglikozidi,
- 5–7 % terpenlaktinov, ki vsebujejo 2,8–3,4 % ginkolidov A, B in C in 2,6–3,2 % bilobalida.

Izvleček ginka v kapsulah Bilobil je standardiziran v skladu z zahtevami monografij. Vsaka kapsula Bilobil je standardizirana na 24 % (9,6 mg) ginkoflavonglikozidov in 6 % (2,4 mg) vseh terpenlaktinov (ginkolidi in bilobalidi). Vsaka kapsula Bilobil forte je standardizirana na 24 % (19,2 mg) ginkoflavonglikozidov in 6 % (4,8 mg) vseh terpenlaktinov (ginkolidi in bilobalidi).

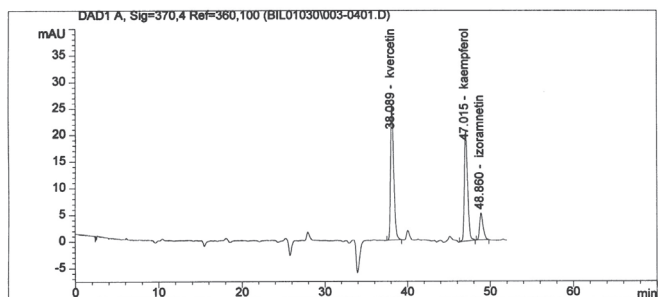
2.3 Vsebnost glavnih učinkovin v kapsulah Bilobil dokazujemo z validiranimi analiznimi metodami

V Krki z validiranimi analiznimi metodami dokazujemo istovetnost in vsebnost glavnih učinkovin tako v izvlečku ginka kot v končnem izdelku. Za določanje vsebnosti flavonoidov, izraženih kot skupni ginkoflavonglikozidi, uporabljamo metodo HPLC (High Performance Liquid Chromatography), za določanje vsebnosti terpenlaktinov pa metodo GC (Gas Chromatography). Sliki 1 in 2 prikazujeta primere kromatogramov po metodi HPLC za določanje vsebnosti ginkoflavonglikozidov v kapsulah Bilobil.

Pregledni članki - Review Articles



Slika 1: Kromatogram referenčne raztopine za določanje ginkoflavonglikozidov v kapsulah Bilobil po metodi HPLC



Slika 2: Kromatogram raztopine vzorca za določanje vsebnosti ginkoflavonglikozidov v kapsulah Bilobil po metodi HPLC

Iz kromatogramov je razvidno, da retencijski časi posameznih vrhov raztopine kapsul Bilobil ustrezajo retencijskim časom posameznih vrhov raztopine standarda in da so vrhovi med seboj dobro ločeni, kar potrjuje kakovost kapsul Bilobil.

3. Klinična učinkovitost in varnost kapsul Bilobil

V Krki gradimo zaupanje farmacevtov in zdravnikov v učinkovitost in varnost Bilobila z lastnimi kliničnimi izkušnjami. Do sedaj smo opravili dve večji klinični raziskavi, ki sta potrdili učinkovitost in varnost Bilobila. Prva je potrdila učinkovitost Bilobila v zdravljenju spoznavnih funkcij, kot so spomin, sposobnost povezovanja dejstev in sposobnost koncentracije, druga pa v zdravljenju simptomov šumenja v ušesih in vrtoglavice.

3.1 Kapsule Bilobil in njihov učinek na izboljšanje spoznavnih funkcij, kot so spomin, koncentracija ... (20)

Namen raziskave: Z odprto multicentrično klinično raziskavo smo želeli potrditi izboljšanje spoznavnih funkcij po jemanju kapsul Bilobil.

Postopek: Bolniki so po 1 kapsulo Bilobila jemali 3-krat na dan 3 mesece. Spoznavne funkcije smo merili na začetku zdravljenja, po enem mesecu in po treh mesecih zdravljenja.

Bolniki: Od 100 bolnikov jih je raziskavo končalo 99. Njihova povprečna starost je bila 65 let (najmlajši 45 let, najstarejši pa 96).

Metode: Učinke zdravljenja s kapsulami Bilobil smo spremljali z lestvico za ocenjevanje spoznavnih funkcij (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale, ADAS-cog).

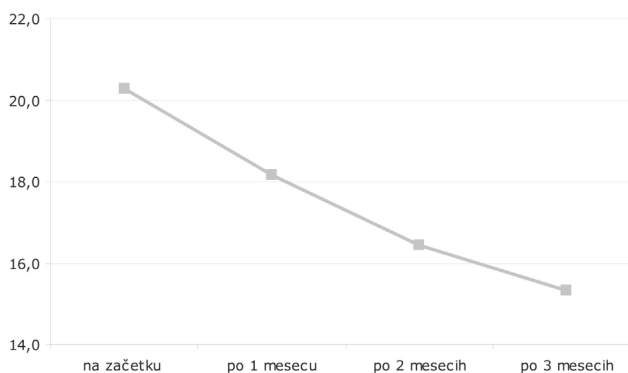
Lestvica ADAS-cog se uporablja za merjenje pojavnosti najpomembnejših simptomov Alzheimerjeve bolezni. V kliničnih raziskavah je najpogosteje uporabljeni instrument za merjenje učinkovitosti nootropikov v zdravljenju simptomov Alzheimerjeve bolezni. Vključuje 11 tipov nalog za merjenje spoznavnih funkcij, kot so motnje spomina, govora, opravljanja nalog, pozornosti idr. Lestvica ADAS-cog vključuje vrednosti od 0 do 70. Vrednost 0 pomeni, da bolnik pri reševanju nalog ni naredil nobene napake, vrednost 70 pa, da so spoznavne funkcije pri bolniku popolnoma motene. Zdrav posameznik bi dosegel vrednosti med 5 in 10.

Rezultati raziskave

- Bilobil izboljša spoznavne funkcije: spomin, koncentracijo ...

Po treh mesecih jemanja Bilobila so se spoznavne funkcije statistično pomembno izboljšale. Povprečna vrednost pred zdravljenjem je bila 20,27 točke, po zdravljenju z Bilobilom pa 15,23 točke (razlika je statistično pomembna).

Bilobil izboljša spoznavne funkcije



Graf 1: Bilobil izboljša spoznavne funkcije

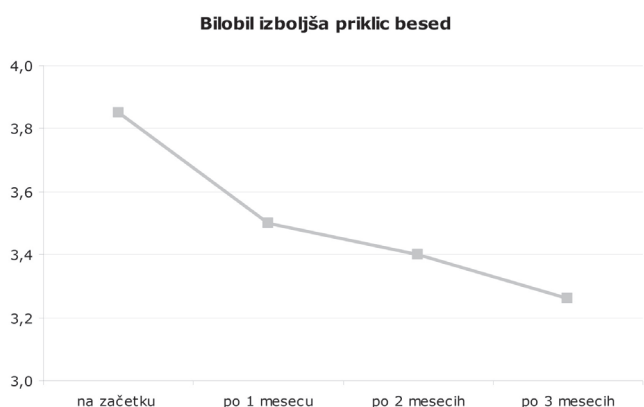
Graf 1 prikazuje skupni rezultat izboljšanja, do katerega je prišlo pri vseh 11 tipih nalog po lestvici ADAS-cog: priklic besed, prepoznavna besed, sposobnost razumevanja in sledenja navodilom za opravljanje nalog, poimenovanje predmetov in prstov, preizkus konstruktivne in ideatorične apraksije, ocena orientacije, pomnjenje testnih navodil in več preizkusov govornih sposobnosti.

Še posebej dobre rezultate smo dosegli pri priklicu in prepoznavi besed ter pri sposobnosti razumevanja in sledenja navodilom za opravljanje nalog. Te rezultate prikazujejo naslednji grafi.

- Bilobil izboljša priklic besed

Pri priklicu besed je bila povprečna vrednost pred zdravljenjem 3,85 točke, po zdravljenju z Bilobilom pa 3,26 točke (razlika je statistično pomembna). Bolniki so si skušali zapomniti izbrane besede. Jakost simptomov so ocenjevali z vrednostmi od 0 do 10.

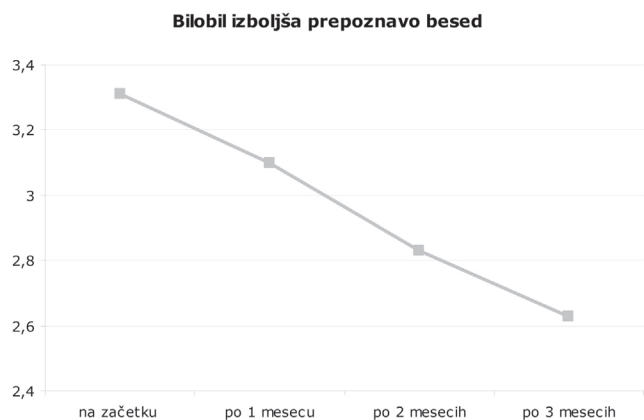
Bilobil – kakovostno, učinkovito in varno zdravilo



Graf 2: Bilobil izboljša priklic besed

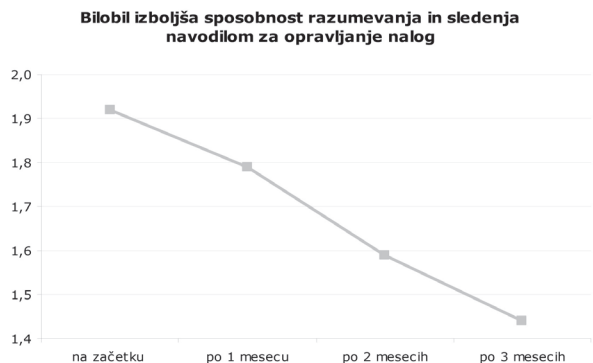
• Bilobil izboljša prepoznavo besed

Pri prepoznavi besed je bila povprečna vrednost pred zdravljenjem 3,31 točke, po zdravljenju z Bilobilom pa 2,63 točke (razlika je statistično pomembna). Bolniki so prepoznavali besede, ki so jim jih naprej pokazali, nato pa pomešali z novimi besedami. Jakost simptomov so ocenjevali z vrednostmi od 0 do 12.



Graf 3: Bilobil izboljša prepoznavo besed

• Bilobil izboljša sposobnost razumevanja in sledenja navodilom za opravljanje nalog

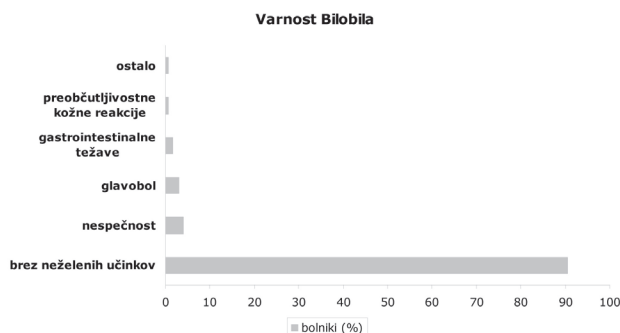


Graf 4: Bilobil izboljša sposobnost razumevanja in sledenja navodilom za opravljanje nalog

Povprečna vrednost pred zdravljenjem je bila 1,92 točke, po zdravljenju z Bilobilom pa 1,44 točke (razlika je statistično pomembna). Jakost simptomov so ocenjevali z vrednostmi od 0 do 5.

• Bilobil je varno zdravilo

Manj kot 10 % bolnikov je imelo le blage neželene učinke. Najpogostejša sta bila nespečnost (4 %) in glavobol (3 %).



Graf 5: Bilobil je varno zdravilo

Zaključki raziskave:

- Po trimesečnem zdravljenju s kapsulami Bilobil so se spoznavne funkcije izboljšale. Povprečna vrednost pred zdravljenjem je bila 20,27 točke, po zdravljenju s kapsulami Bilobil pa 15,23 točke (razlika je statistično pomembna).
- Do izboljšanja je prišlo pri vseh 11 tipih nalog po lestvici ADAS-cog.
- Dokazali smo, da je Bilobil varno zdravilo.

3.2 Kapsule Bilobil in njihov učinek na izboljšanje šumenja v ušesih in vrtoglavice (21, 22)

Namen raziskave: V odprti klinični raziskavi smo spremljali učinkovitost Bilobila pri šumenju v ušesih, vrtoglavici in motnjah v ravnotežju.

Postopek: Bolniki so po eno kapsulo Bilobila jemali 3-krat na dan 3 mesece. Učinkovitost Bilobila pri vrtoglavici in šumenju v ušesih smo merili na začetku zdravljenja, po enem mesecu in po treh mesecih zdravljenja.

Bolniki: V raziskavo je bilo vključenih 150 bolnikov, starejših od 45 let.

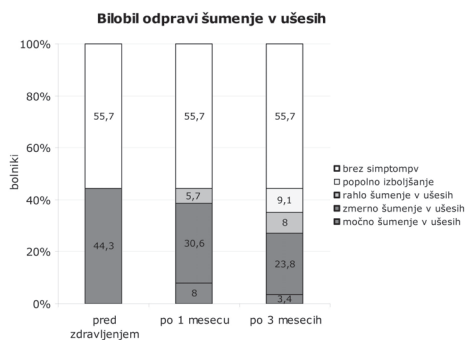
Metode: Rezultate klinične raziskave smo spremljali subjektivno, na podlagi testnega lista za bolnika, in objektivno. Z elektronistagmografijo smo merili optično-okulomotorne in vestibularno-okulomotorne reflekse, s stabilometrijo pa spinovestibularne reflekse.

Rezultati raziskave

• Bilobil učinkovito odpravi šumenje v ušesih

Po treh mesecih zdravljenja s kapsulami Bilobil smo pri 96,6 % bolnikov izmerili izboljšanje. Le pri 3,4 % bolnikov je bilo po končanem zdravljenju prisotno še močno šumenje v ušesih.

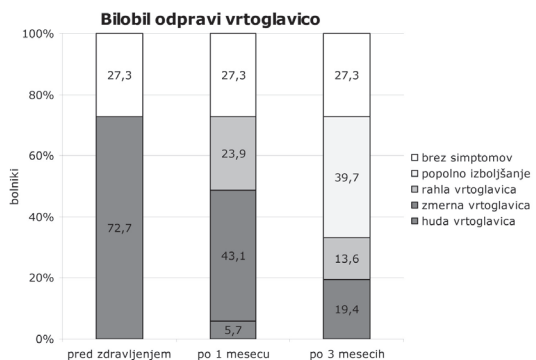
Pregledni članki - Review Articles



Graf 6: Bilobil odpravi šumenje v ušesih

• Bilobil učinkovito odpravi vrtoglavico

Pred zdravljenjem je imelo hudo vrtoglavico kar 72,7 % bolnikov. Po treh mesecih zdravljenja s kapsulami Bilobil pa se je stanje pri vseh bolnikih izboljšalo: popolno izboljšanje vrtoglavice smo izmerili pri 39,7 %, rahlo vrtoglavico pri 13,6 % in zmerno vrtoglavico pri 19,4 % bolnikov.



Graf 7: Bilobil odpravi vrtoglavico

Zaključki

- Po treh mesecih zdravljenja se je pri 96,6 % bolnikov statistično pomembno zmanjšalo šumenje v ušesih.
- Po treh mesecih zdravljenja z Bilobilom je huda vrtoglavica izgnila pri vseh bolnikih.

Kapsule Bilobil ustrezajo merilom kakovostnega zdravila. Vsebnost glavnih učinkovin: ginkoflavonglikozidov in terpenlaktanov (vključno z bilobalidom) je standardizirana v skladu z evropskimi in svetovnimi smernicami. Lastne klinične izkušnje dokazujejo, da je zdravljenje s kapsulami Bilobil učinkovito in varno.

5. Viri in literatura

1. Hall N. Herbal and natural supplements. Nicholas Hall's Insight 2005; 261 - 274
2. IMS, Krka Data on File, 2006
3. Blumenthal M. Ginkgo clinical overview. The ABC clinical guide to herbs 2003; 185 - 200
4. Birks J., Grimley Evans J. Ginkgo Biloba for cognitive impairment and dementia (Review). The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002; Issue 4, 1 - 49

5. Pierre L. Le Bars, Meinhard Kieser, Kurt Z. Itil. A 26-Week Analysis of a Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of the Ginkgo biloba Extract EGb 761 in Dementia. Dementia and geriatric Cognitive Disorders 2000; 11; 230-237
6. Santos R.F., Galduroz J.C.F., Barbieri A. Cognitive Performance, SPECT, and Blood Viscosity in Elderly Non-demented People Using Ginko Biloba. Pharmacopsychiatry 2003; 36; 127 - 133
7. Barnes J. Cognitive deficiency and dementia. The pharmaceutical journal 2002; 269; 160 - 162
8. Kanowski S., Hoerr R. Ginko biloba Extract EGb 761 in Dementia: Intent - to treat Analyses of a 24-week, Multi-center, Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Trial. Pharmacopsychiatry 2003; 36; 297 - 303
9. Ernst E., Pittler M.H. Ginko biloba for dementia. A Systematic Review of Double-Blind, Placebo- Controlled Trials. Clin Drug Invest 1999; 17 (4); 301 - 308
10. Curtis-Prior P., Vere D., Fray P. Therapeutic Value of Ginko biloba in reducing Symptoms of Decline in Mental Function. J. Pharm. Pharmacol. 1999; 51; 535 - 541
11. Kennedy DO, Scholey AB, Wesnes KA. The dose dependent cognitive effects of acute administration of Ginko biloba to healthy young volunteers. Psychopharmacology 2000; 151; 416 - 423
12. Rigney U., Kimber S. and Hindmarch I. The Effects of Acute Doses of Standardized Ginkgo biloba Extract on Memory and Psychomotor performance in Volunteers. Phytotherapy research 1999; 13; 408 - 415
13. Canter PH, Ernst E. Ginko Biloba? A Smart Drug? A Systematic Review of Controlled Trials of the Cognitive Effects of Ginko Biloba Extracts in Healthy People. Psychopharmacology Bulletin. 2002; 36(3); 108 - 123
14. Trick L., Boyle J., Hindmarch I. The effect of ginko biloba (GBE) on cognitive and psychomotor performance in healthy young and old volunteers: A meta-analysis. University of Surrey, HPRU Medical Research Centre, UK.
15. Elsabagh S., Hertley D., Osama Ali. Differential cognitive effects of Ginko biloba after acute and chronic treatment in healthy young volunteers. Psychopharmacology 2005; 179; 437-446
16. Stough C., Clarke J., Lloyd J. Neuropsychological changes after 30-day Ginko biloba administration in healthy participants. International Journal of Neuropsychopharmacology 2001; 4; 131 -134
17. Schulz, Hansel, Tyler. Ginko in the Treatment of Cognitive Deficiency. Rational Phytotherapy, 1998, 38 - 50
18. Ginko folium. ESCOP MONOGRAPHS. The Scientific Foundation for Herbal Products. 2003; 178 - 210
19. Folium Ginkgo. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants - Volume 1, 1999
20. Matcau Livii. Clinical trial with Bilobil in patients with mild and moderate cognitive impairment. Krka. Data on File, 2003
21. Henryk Kazmierczak, Katarzyna Pawlak-Osinska. Clinical trial with Bilobil in treatment of vestibular disorders. Krka. Data on File, 2003
22. Henryk Kazmierczak, Katarzyna Pawlak-Osinska. Clinical trial with Bilobilin tretment of Vertigo, Tinnitus and Hypoacusis. Krka. Data on File, 2003



asentra :)

tablete po 50 mg ali 100 mg

sertralin

Za prijazne misli

Sertralin

:) Največkrat predpisani antidepresiv razreda SSRI* v svetu

* SSRI – selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina

Sestava 1 filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg ali 100 mg sertralinijevega klorida. **Indikacije** Različne oblike in stopnje depresivnih motenj, tudi tiste, ki jih spremlja anksioznost. Obsesivno-kompulzivne motnje. Panične motnje. **Odmerjanje in uporaba** Depresija: Običajni odmerek je 50 mg sertralina enkrat na dan. Obsesivno-kompulzivne motnje: *Odrasli in mladostniki od 13 do 17 let:* Začetni odmerek je 50 mg sertralina enkrat na dan. *Otroci od 6 do 12 let:* Začetni odmerek je 25 mg sertralina enkrat na dan. Po 1 tednu odmerek povečamo na 50 mg enkrat na dan. Panične motnje: Začetni odmerek je 25 mg sertralina enkrat na dan. Po 1 tednu odmerek povečamo na 50 mg enkrat na dan. Če zdravljenje ni učinkovito, lahko dnevni odmerek v presledkih, ki ne smejo biti manjši kot 1 teden, postopoma povečujemo po 50 mg do največ 200 mg na dan. Začetek kliničnega učinka lahko opazimo po 7 dneh. Optimalni učinek zdravljenja pa se, tako kot pri vseh antidepresivih, pokaže šele po 2 do 4 tednih. Pri vzdrževalnem zdravljenju za preprečevanje ponovitev oz. nastanka novih depresivnih epizod priporočamo najmanjše še učinkovite odmerke, ki jih občasno prilagajamo glede na terapevtski odziv. Starejšim bolnikom ni treba zmanjševati odmerkov. Tablete Asentra lahko jemljemo ob obroku ali na tešče. **Kontraindikacije** Preobčutljivost za sertralin ali za druge

sestavine zdravila, sočasno zdravljenje z zaviralci MAO. **Previdnostni ukrepi** Bolnikom z okvarjenim jetrnim delovanjem priporočamo zdravljenje z manjšimi oz. manj pogostimi odmerki. **Posebno opozorilo** Zdravilo lahko zmanjša psiho-fizične sposobnosti, zlasti če bolniki sočasno pijejo alkohol ali jemljejo zdravila, ki zavirajo osrednji živčni sistem. **Nosečnost in dojenje** Dajemo ga samo v nujnih primerih, kadar pričakovana korist za mater opravičuje tveganje za otroka. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili** Poročajo o povečanju vrednosti koncentracij tricikličnih antidepresivov v plazmi, zato sočasnega zdravljenja ne priporočamo. Pri sočasnem jemanju litija moramo biti previdni in nadzorovati koncentracije litija v plazmi. **Neželeni učinki** Neželeni učinki so običajno blagi in po dolgotrajnejšem jemanju tablet prenehajo. Lahko se pojavijo slabost, driska, zaprtost, anoreksija, dispepsija, tremor, agitacija, glavobol, čezmerno znojenje, suha usta, spremembe v spolnosti (npr. zapoznela ejakulacija), omotičnost, nespečnost, pretirana zaspanost. **Način izdajanja** Samo na zdravniški recept. **Oprema** 28 filmsko obloženih tablet po 50 mg ali 100 mg sertralinijevega klorida. **Datum priprave besedila** junij 2006

Podrobnejše informacije so na voljo pri proizvajalcu.

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

SLOVENSKI MEDICINSKI SLOVAR

TRETJA RAZŠIRJENA IZDAJA

- Uredništvo:** Miroslav Kališnik, *glavni urednik*,
Boris Klun in Dušan Sket, *odgovorna urednika*
- Uredniški odbor:** Mladen Est, Pavle Jezeršek, Miroslav Kališnik, Boris Klun, Marinka Kremžar,
Nada Pipan, Alenka Radšel-Medvešček, Dalja Sever-Jurca, Dušan Sket
- Jezikovni svetovalci:** Janez Orešnik, Tomaž Sajovic, Primož Simoniti, Mitja Skubic,
Helena Spanring, Rastislav Šuštaršič
- E-naslov:** MTS@mf.uni-lj.si

Slovar je nastal kot plod četrstoletnega sodelovanja okrog 150 avtorjev, urednikov, jezikovnih svetovalcev in računalniških strokovnjakov. **Knjižna izdaja 2002** obsega preko 1000 strani ter vsebuje več kot 60.000 biomedicinskih terminov. Namen je dati uporabnikom navodila za pravilno pisanje, izgovarjanje, pregibanje in kratko razlago pomena teh terminov. Med drugim zajema slovenske, poslovenjene in izvorno zapisane grško-latinske termine, generična imena zdravilnih učinkovin, mednarodno sprejete krajšave, osebnosti iz domače in svetovne zgodovine medicine.

Kot plod sodelovanja med Medicinsko fakulteto v Ljubljani in farmacevtsko družbo Lek, Verovškova 57, Ljubljana, je **2003 izšla tudi druga, elektronska izdaja** slovarja. Več informacij je na www.lek.si/slovar. Prednost elektronske izdaje je predvsem preprosto iskanje gesel, tudi njihovih kombinacij, možnost iztiskovanja in vstavljanja lastnih zabeležk. Tiskana verzija pa omogoča udobnejšo čitljivost in preglednost obsežnejših geselskih člankov.

Tretja, razširjena izdaja bo obsegala okrog 1100 strani ter bo vsebovala za okrog 10 % več gradiva kot druga. Je rezultat dela okrog 60 avtorjev, urednikov in svetovalcev, deloma novih deloma starih. Tretja izdaja pomeni aktualizacijo gradiva. Izid je predviden konec leta 2006.

Slovar bo prispeval k boljši izobraženosti širokega kroga uporabnikov (biomedicinskih strokovnjakov, študentov, novinarjev in drugih). Slovar je nepogrešljiv za študente in diplomante medicine, stomatologije, veterine, farmacije, biologije in drugih biomedicinskih ved, uporabljajo pa ga tudi drugi delavci v zdravstvu (medicinske sestre, zdravstveni tehniki), prevajalci, novinarji in pacienti.



preporni in odtrgaj



Glavni sponzor slovarja

član skupine Sandoz

Naročam _____ izvod(ov) 3. izdaje Slovenskega medicinskega slovarja.

Cena knjige po izidu bo 30.000 tolarjev (125,19 evra). Do izida pa veljajo prednaročniške cene. Kupci prve knjižne izdaje, ki to dokažejo z iztrganim prvim listom iz knjige, imajo poseben popust pri prednaročilu – 20.000 tolarjev (83,46 evra). Plačal bom (označite način plačila):

po položnici v enem obroku 24.000 tolarjev (100,15 evra)

v treh obrokih po 9.000 tolarjev (37,56 evra)

po položnici v enem obroku 20.000 tolarjev (83,46 evra) – sem kupec prve knjižne izdaje

Opomba: Zneski v evrih so informativnega značaja in so preračunani iz tolarskih zneskov po centralnem paritetnem tečaju (1 evro = 239,640 tolarja).

Ime in priimek: _____

Ime ustanove: _____

Ulica: _____

Poštna številka: _____ Kraj: _____

Telefonska številka: _____

E-naslov: _____

Kraj in datum: _____

Podpis (in žig za ustanove): _____



SLOVENSKO FARMACEVTSKO DRUŠTVO
SEKCIJA FARMACEVTOV JAVNIH LEKARN

2. DAN SLOVENSKIH LEKARN 26. september 2006

O pravilni in varni uporabi zdravil v različnih farmacevtskih oblikah

Zdravilo je učinkovito in varno le, če ga pravilno uporabite.
Posvetujte se s svojim farmacevtom v lekarni,
če želite storiti več za svoje zdravje.



LEKARNIŠKA ZBORNICA SLOVENIJE



FARMACEVTIKA - DENTAL

Oskrbuje
 lekarne,
 bolnišnice,
 zdravstvene
 domove in
 veterinarske
 ustanove
 po Sloveniji
 z zdravili,
 zdravstvenim
 materialom
 in dentalnimi
 izdelki



FARMADENT

FARMADENT d.o.o.
 Minašičkova ulica 6, 2000 Maribor
 Telefon: +386 2 450 28 11
 Fax: +386 2 462 20 52
 E-mail: info@farmadent.si

4. simpozij Sekcije farmacevtov javnih lekarn LEKARNA - OD ZDRAVILA K CLOVEKU v Hotelu Mons, Ljubljana, v četrtek, 5. oktober 2006

Program

ZDRAVLJENJE BOLNIKA Z DEPRESIVNO MOTNJO

8.30 – 9.30

Registracija udeležencev

9.30 – 12.30

PLENARNA PREDAVANJA

Moderatorja: prof. dr. Aleš Mrhar, mag. farm.,
doc. dr. Blanka Kores Plesničar, dr. med., spec.

9.30 – 10.00

doc. dr. Blanka Kores Plesničar, dr. med. spec.,
Splošna bolnišnica Maribor
Etiologija, patofiziologija, diagnostika in epidemi-
ologija depresivnih motenj

10.00 – 10.30

Cvetka Bačar, mag. farm., spec.¹;

Silvo Koder, mag. farm., spec.²

¹*Psihiatrična bolnica Idrija;*

²*Splošna bolnišnica Maribor, Lekarna*
Farmakoterapija depresivnih motenj

10.30 – 11.00

Dr. Robert Roškar, mag. farm.

Fakulteta za farmacijo, Ljubljana

Interakcije med zdravili za zdravljenje depresivne
motnje in drugimi zdravili

11.00 – 11.30

Odmor

11.30 – 12.00

Dr. Mitja Kos, mag. farm.

Fakulteta za farmacijo, Ljubljana

Farmakoepidemiološki in farmakoekonomski vidiki
zdravljenja depresivne motnje

12.00 – 12.30

asist. Jure Koprivšek, dr. med., spec.

Splošna bolnica Maribor

Depresije in posebne populacijske skupine

12.30 – 13.30

AKTUALNA TEMA – OKROGLA MIZA

Pravice bolnika pri zdravljenju z zdravili – odgov-
ornost farmacevta

Moderatorica okrogle mize:

Tatjana Kogovšek Vidmar, mag. farm. spec

Sodelovali bodo: *namestnik varuha človekovih prav-
ic, varuhinja bolnikovih pravic, predstavniki
lekarniških farmacevtov, Zavoda za zdravstveno
zavarovanje Slovenije ter Zveze potrošnikov
Slovenije.*

13.30 – 15.00

Kosilo

15.00 – 17.00

PREDSTAVITEV KLINIČNIH PRIMEROV

Sodelujejo plenarni predavatelji in udeleženci sim-
pozija. Z izbranimi temami želimo prikazati prob-
leme v praksi, poglobiti znanje ter okrepiti medse-
bojno sodelovanje.

15.00 – 15.30

Mojca Muršec, dr. med. spec.¹,

Lidija Pavlovič, mag. farm.²

¹*Splošna bolnišnica Maribor,* ²*Lekarna Žalec*

Starostniki in depresivna motnja

15.30 – 16.00

doc. dr. Blanka Kores Plesničar, dr. med. spec.¹,

Matjaž Tuš, mag. farm.²,

mag. Nina Pisk, mag. farm.³

¹*Splošna bolnišnica Maribor,*

²*Mariborske lekarne Maribor;*

³*Gorenjske lekarne*

Srčnožilna obolenja in antidepresivi

16.00 – 16.30

asist. Jure Koprivšek, dr. med. spec.¹;

Matjaž Tuš, mag. farm.²;

mag. Nina Pisk, mag. farm., spec.³

¹*Splošna bolnišnica Maribor,*

²*Mariborske lekarne Maribor,*

³*Gorenjske lekarne*

Depresivna motnja

16.30 – 17.00

Zaključek simpozija

Pregledni članki - Review Articles

Navodila avtorjem

Strokovne članke in **druge prispevke** objavljamo v slovenskem, po dogovoru z uredništvom pa tudi v angleškem jeziku. Vsi poslani rokopisi morajo biti jezikovno in slogovno neoporečni. Uporabljena terminologija mora biti ustrezna, s posluhom za uveljavljanje ustreznih strokovnih izrazov v slovenskem jeziku. Navajanje zaščitnih imen zdravil in drugih izdelkov ali imen proizvajalcev je nedopustno. Dovoljeno je le v poglavju Materiali in metode, izjemoma pa še v primeru, če se objavi popoln seznam vseh na tržišču dostopnih izdelkov.

Strokovni članki so recenzirani, kar pomeni, da bodo avtorji oddali najmanj dve verziji besedila:

- prvo verzijo, ki jo uredništvo pošlje najmanj dvema recenzentoma v strokovno oceno in
- končno verzijo.

Med postopkom ugotavljanja primernosti prispevka za objavo v Farmaceutskem vestniku je zagotovljena tajnost.

Prva verzija

Predstavljajo jo:

- trije, na papir natisnjeni izvodi prispevka, na katerih avtorji niso imenovani, slike in preglednice pa so vključene v besedilo, ter
- prispevek v elektronski obliki.

Avtorji strokovnih člankov priložijo lastnoročno podpisan spremeni dopis z naslednjimi podatki:

- naslov prispevka,
- imena in priimki avtorjev z vsemi nazivi,
- imena in naslovi inštitucij, v katerih so zaposleni,
- telefonska števila in elektronski naslov kontaktne osebe ter
- izjavo, da prispevek še ni bil objavljen ali poslan v objavo v drugo revijo, ter da se z vsebino strinjajo vsi soavtorji.

V primeru ponatasa slik ali drugih elementov v prispevku mora avtor priložiti dovoljenje založbe, ki ima avtorske pravice. Rokopisi strokovnih člankov lahko obsegajo največ **20.000** znakov, vključno s presledki, obseg prispevkov za rubriko zanimivosti iz stroke in iz društvenega življenja je lahko največ **6.000** znakov (vključno s presledki). Prispevki za rubriko osebne vesti ne smejo presegati **3.000** znakov (vključno s presledki). Prispevke o osebnih vesteh objavlja uredništvo ob jubilejih, smrti ali za posebne dosežke v aktualnem obdobju. Uredništvo si pridržuje pravico, da po strokovni presoji objavi tudi daljše prispevke.

Vsebina

naj bo sistematično strukturno urejena in **razdeljena na poglavja**. Izvirni raziskovalni članki naj imajo najmanj naslednja poglavja:

- Uvod,
- Materiali in metode,
- Rezultati in razprava,
- Povzetek v slovenskem in angleškem jeziku (vsak po največ 150 besed) in največ 5 ključnih besed v slovenskem in angleškem jeziku
- poglavje Sklep
- poglavje Literatura
- Kazalo vsebine, takoj za povzetkom in ključnimi besedami.

Besedilo

(Times New Roman 12, razmik vrstice 1,5) naj bo obojestransko poravnano.

Slike in preglednice

morajo biti opremljene s pripadajočim besedilom v slovenskem in angleškem jeziku.

Vsako trditev

je potrebno potrditi z **literaturnim virom**, zaporedno številko literaturnega vira pa navesti na koncu trditve, v oklepaju pred piko. Če je referenc več, so številke ločene z vejicami in presledki, npr. (1, 3, 8). Na koncu prispevka naj bo navedenih največ 30 literaturnih virov, po vrstnem redu, kot se pojavljajo v besedilu.

Primer navajanja literature:

1. Obreza A. Vanadij v živem organizmu in farmaciji. Farm Vestn 2003; 54: 713–718.
2. Danesh A, Chen X, Davies MC et al. The discrimination of drug polymorphic forms from single crystals using atomic force microscopy.
3. Pharm Res 2000; 17 (7): 887–890.
4. Doekler E. Cellulose derivatives. In: Peppas NA, Langer RS. Advances in polymer science 107; Biopolymers I. Springer-Verlag, 1993: 200–262.

Končna verzija

Avtor strokovnega članka prejme po opravljenem recenziskem postopku najmanj dve strokovni oceni in navodila glede sprejetja v objavo in potrebnih popravkov. Uredništvo pričakuje, da bo avtor pripombe recenzentov in uredništva upošteval in **najkasneje dva tedna po prejemu recenzij** poslal popravljen prispevek v elektronski obliki ter eno natisnjeno verzijo besedila na naslov glavne urednice.

Slike

morajo biti shranjene v ustreznem slikovnem formatu (zaželeno v jpg, bmp), tudi v natisnjeni verziji je potrebno slikovni material priložiti ločeno od besedila, oštevilčeno in označeno s pripadajočimi podnapisi. Fotografije morajo biti posnete z visoko ločljivostjo, najmanj 250 do 300 dpi, v enakih velikostih, kot jih avtor želi objaviti oz. prilagojene obliki revije.

Naslov prispevka

(v slovenskem in angleškem jeziku) in **naslovi** poglavij in podpoglavij naj bodo napisani krepko, vendar z malimi črkami (kakor v stavku).

V končni verziji morajo biti pod naslovom prispevka v slovenskem in angleškem jeziku napisana **polna imena vseh avtorjev** brez nazivov. Imena in priimke vseh avtorjev z nazivi, skupaj z imeni in naslovi ustanov, v katerih so zaposleni, je potrebno navesti ločeno na prvi strani. Elektronska in natisnjena verzija morata biti identični.

Pošiljanje strokovnih prispevkov

Prispevke v pisni in elektronski obliki avtorji **pošljejo na naslov:**

dr. Andrijana Tivadar, mag. farm.
glavna urednica Farmaceutskega vestnika
Tacenska 133 A, 1000 Ljubljana
e-pošta: andrijana.tivadar@siol.net

Korekture

Krtačne odtise prispevka je avtor dolžan natančno pregledati in označiti nujne popravke (tiskarske škrate), s katerimi ne sme posegati v vsebino prispevka. Korekture pošlje avtor v treh delovnih dneh na zgoraj navedi naslov.

Prvi avtor prejme tri izvode Farmaceutskega vestnika brezplačno. Članki so objavljeni tudi na spletni strani: www.sfd.si v pdf obliki.