

Farmaceutski vestnik

STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE • PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA

Š T . 1 • M A R E C 2 0 0 5 • L E T N I K 5 6

Odgovorni urednik

Borut Štrukelj

Častni glavni urednik

Aleš Krbavčič

Glavna urednica

Adriana Tivadar

Uredniški odbor

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

Izdajateljski svet

Boštjan Debeljak
Darja Frankič
Mirjana Gašperlin
Mojca Kerec
Mateja Malešič
Robert Pišek
Magda Zimic

Naslov uredništva / Adress of the Editorial Office:

Farmaceutski vestnik, Aškerčeva 7, SI-1000 Ljubljana,
telefon/phone: 386 1 476 95 00
Farmaceutski vestnik izdaja Slovensko farmacevtsko društvo,
Dunajska 184a, 1000 Ljubljana, Telefon (01) 569 26 01
Transakcijski račun pri Novi LB d.d. Ljubljana:
02010-0016686585.

Izhaja štirikrat letno.

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

Za tuje naročnike 100 US\$.

Avtor fotografije na naslovnici, Silvo Koder

Tiska: COLLEGIUM GRAPHICUM

Naklada: 2900 izvodov

Letnik 2005 sofinancira Ministrstvo za visoko šolstvo, znanost in tehnologijo.

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



Spoštovane bralke, cenjeni bralci

Kot se za spomlad spodobi, je Farmaceutski vestnik spet ves nov, pomladni. Pomladili smo tisk, format in obliko, obdržali pa vsebinske rubrike, ki so bile v minulih letih dobro sprejete in brane. Namen

strokovnih člankov, da v kar najbolj strjeni obliki širokemu krogu strokovne javnosti predstavijo novosti na področju priprave, oblikovanja in delovanja zdravil in medicinskih pripomočkov, je dosežen. Tudi v tej številki se boste lahko seznanili z vedno aktualno tematiko o interakcijah zdravil. Tokrat vam predstavljamo medsebojne interakcije med nekaterimi znanimi učinkovinami ali hrano in zaviralci kalcijevih kanalčkov. V nadaljevanju je predstavljen drug del nadaljevalnega prispevka o dušikovem oksidu. Izjemno zanimivo branje nam predstavlja dr. Jovič, saj izvemo, da premoremo v Sloveniji neprecenljive primerke prvih tiskanih knjig s področja farmacije. Kje se nahajajo umetnine, pa si boste prebrali v članku. V novostih iz sveta farmacije lahko beremo o novih odkritjih na področju prenosa učinkovin v materino mleko, o zamenjavah zdravil zaradi podobnosti njihovih imen, pa tudi o možnostih ponovnega trženja z inhibitorji COX-2. Naj pripomnim, da smo prav v rubriki »Novice iz sveta farmacije« med prvimi poročali o neželenih stranskih učinkih v povezavi z akutnim srčnim infarktom, srčno aritmijo in drugimi akutnimi srčno-žilnimi zapleti. Ali se torej rofekoksib vrača na lekarniške police? Preberite si v novičkah! In nazadnje, Alma mater je zopet omogočila dokončanje univerzitetnega izobraževanja za kopico novih diplomantov. 20. aprila smo poslušali uspešni zagovor 2.000 diplome na ljubljanski Fakulteti za farmacijo. Vse to si preberite v novi številki Farmaceutskega vestnika! Uredništvo bo veselo vaših odzivov. Želimo prijetno in koristno branje in ne pozabimo prirejenega reka: »Kolikor farmacevt zna, toliko velja«.

Odgovorni urednik
Prof. dr. Borut Štrukelj, mag. farm.

Vsebina

Strokovni članki – Professional articles

Mojca Kerec Interakcije zdravil: zaviralci kalcijevih kanalčkov <i>Drug interactions: calcium channel blockers</i>	3
Mirjana Gašperlin 2000 magistrov farmacije na Fakulteti za farmacijo	10
Janez Mravljak, Barbara Byrne Habič, Slavko Pečar Dušikov oksid II: biološki učinki in učinkovine, ki sproščajo NO <i>Nitric oxide II: biological activity and compounds that dissociate NO</i>	11
Pavle Jović Prve tiskane knjige s področja farmacije v knjižnicah Slovenije <i>The first printed books on pharmacy in the libraries of Slovenia</i>	17
Stane Srčič Doktorska disertacija Natalije Zajc	19
Katja Gombač Aver Kakovost predlog in hlačnih predlog za inkontinenco <i>Quality of incontinence products: pads and diapers</i>	20

Zanimivosti iz stroke

Boštjan Debeljak, Jelka Dolinar, Matjaž Jeras Farmacevtski informacijski center pri SFD	29
Novice iz sveta farmacije	30
2. simpozij »Izzivi laboratorijske medicine	33
Diplomanti Fakultete za farmacijo	34

Iz društvenega življenja

Matjaž Jeras Poročilo s skupščine FIP	36
Jelka Dolinar 64. kongres FIP – poročilo	37
Jelka Dolinar 50-let Ljubljanske podružnice pri SFD	39
Ljubica Lovišček 8. Farmaski je za nami	40
Program strokovnih prireditev SFD	42

Interakcije zdravil: zaviralci kalcijevih kanalčkov

Drug interactions: calcium channel blockers

Mojca Kerec

POVZETEK: Zaviralci kalcijevih kanalčkov so učinkovine, ki se uporabljajo za zdravljenje bolezni srca in ožilja. Amlodipin, diltiazem, nifedipin in verapamil so najpogosteje ambulantno predpisani zaviralci kalcijevih kanalčkov v Sloveniji. V literaturi je opisanih kar nekaj interakcij teh učinkovin z drugimi učinkovinami, pri čemer so interakcije glede na mehanizem lahko farmakokinetične ali farmakodinamične. Prevladujejo farmakokinetične interakcije na osnovi metabolizma. Amlodipin, diltiazem, nifedipin in verapamil se metabolizirajo s pomočjo citokroma CYP3A4, katerega aktivnost inhibirajo ali inducirajo številne druge učinkovine. Ker je za diltiazem, nifedipin in verapamil značilen izrazit predsistemski metabolizem, lahko spremenjena aktivnost CYP3A4 močno spremeni plazemske koncentracije teh učinkovin in s tem tudi njihove terapevtske učinke ter pojav neželenih učinkov. Poleg tega sta verapamil in diltiazem tudi inhibitorja CYP3A4, kar vpliva na plazemske koncentracije učinkovin, ki se metabolizirajo s tem encimom. V prispevku so poleg mehanizmov in kliničnih učinkov posameznih interakcij opisane tudi možnosti za ukrepanje.

Ključne besede: zaviralci kalcijevih kanalčkov, interakcije zdravil, citokromi

ABSTRACT: Calcium channel blockers are used in the treatment of cardiovascular disorders. Amlodipine, diltiazem, nifedipine in verapamil are the most often prescribed calcium channel blockers in outpatients' settings in Slovenia. Several interactions are described in the literature between calcium channel blockers and other drugs. The mechanism of these interactions can be either pharmacokinetic or pharmacodynamic. However, pharmacokinetic interactions based on drug metabolism occur most often. Amlodipine, diltiazem, nifedipine in verapamil are all metabolized by cytochrome CYP3A4, whose activity can be inhibited or induced by several other drugs. Diltiazem, nifedipine in verapamil have marked first-pass metabolism. Therefore, altered activity of CYP3A4 can strongly influence their plasma concentrations and consequently also their therapeutic effects and occurrence of adverse effects. Moreover, verapamil in diltiazem are known inhibitors of CYP3A4, which influences the drugs metabolized by this enzyme. The mechanism and the clinical outcomes of drug interactions as well as the management possibilities are described in this article.

Key words: calcium channel blockers, drug interactions, cytochromes

1 Uvod

Pri preventivi in zdravljenju mnogih bolezni se pogosto uporablja več zdravil hkrati, ki jih bolniki velikokrat jemljejo tudi daljše časovno obdobje. Poleg teh zdravil imajo bolniki večkrat predpisana še zdravila za zdravljenje drugih bolezni, uporabljajo pa lahko tudi zdravila brez recepta. Posamezne učinkovine teh zdravil lahko vstopajo v medsebojne interakcije pa tudi v interakcije s sestavinami hrane, kar lahko privede do težav povezanih z zdravili. Številnim bolnikom predpisuje zdravila več kot en zdravnik in jih tudi dobijo v več kot eni lekarni, kar ovira nadzor nad vsemi zdravili, ki jih bolnik jemlje. Še manjši je nadzor pri zeliščnih pripravkih, kjer pogosto ni znana niti natančna sestava teh pripravkov.

Interakcije med učinkovinami definiramo kot pojav, ko se farmakološki učinek neke učinkovine spremeni zaradi predhodne ali sočasne aplikacije druge učinkovine. Klinično imajo interakcije lahko tako

negativne kot pozitivne posledice, saj se lahko izrazijo kot antagonizem ($1+1 < 2$), sinergizem ($1+1 > 2$) ali idiosinkrazija (glede na znane učinke obeh učinkovin je reakcija nepričakovana). Interakcije med učinkovinami delimo na farmakokinetične in farmakodinamične (1, 2, 3).

2 Farmakokinetične interakcije

Pri farmakokinetičnih interakcijah ena učinkovina spremeni absorpcijo, distribucijo, metabolizem ali eliminacijo druge učinkovine. Te interakcije merimo s spremembami enega ali več farmakokinetičnih parametrov (AUC, c_{max}, t_{max}) (1, 2).

2.1 Spremenjena absorpcija

Delež absorbirane učinkovine iz lumna prebavnega trakta v centralni krvni obtok je odvisen od sproščanja učinkovine iz farmacevtske

oblike, njenega prehoda skozi steno prebavnega trakta ter od predsistemskega metabolizma učinkovine, ki lahko poteka v steni in lumnu prebavnega trakta ter v jetrih (4). Poleg interakcij med učinkovinami na osnovi predsistemskega metabolizma v jetrih in steni prebavnega trakta, ki so obravnavane v poglavju 2.3, lahko nekatere učinkovine spremenijo pretok krvi ali gibljivost prebavnega trakta, vplivajo na bakterijsko floro črevesa ali na pH v lumnu prebavnega trakta, zlasti v želodcu. To lahko spremeni topnost drugih učinkovin, prisotnih v črevesu, in njihov predsistemski metabolizem v lumnu prebavnega trakta ter posledično obseg in hitrost absorpcije učinkovin. Večina klinično pomembnih interakcij na osnovi spremenjene absorpcije vključuje tvorbo netopnega kompleksa s keliranjem učinkovine ali adsorpcijo učinkovine. Pri absorpciji učinkovin imajo pomembno vlogo tudi ekskretorni prenašalci, ki se nahajajo na membranah enterocitov tankega črevesa in so namenjene ksenobiotikom in celičnim metabolitom. Med temi prenašalci ima zelo pomembno vlogo P-glikoprotein (P-GP), ki se nahaja na apikalni membrani enterocitov, kjer izloča učinkovine nazaj v lumen prebavnega trakta in s tem zmanjša njihovo biološko uporabnost. P-GP se razen v tankem črevesu nahaja še v debelem črevesu, na membranah hepatocitov (izločanje učinkovin v žolč), membranah endotelijskih celic krvno-možganske bariere (zaviranje prehoda učinkovin v CZS) ter membranah epiteljskih celic renalnih proksimalnih tubulov (izločanje učinkovin v lumen tubulov). Snovi, ki inhibirajo ali inducirajo aktivnost P-GP, lahko spremenijo plazemske koncentracije njegovih substratov (1-8).

Če pride do interakcij med učinkovinami v lumnu prebavnega trakta, lahko med učinkovinami zamaknemo čas doziranja, težko pa je določiti kakšen je optimalni zamik med njimi. Posebej problematične so učinkovine, ki zapadejo enterohepatični cirkulaciji (5).

2.2 Spremenjena distribucija

Učinkovine se v določeni meri vežejo na plazemske proteine. Aplikacija neke druge učinkovine lahko izpodrine prvotno učinkovino iz vezavnih mest na plazemskih proteinih, kar poveča plazemsko koncentracijo proste učinkovine, ki je nosilka terapevtskega učinka. Tem interakcijam so najbolj izpostavljene učinkovine, ki so vezane na plazemske proteine v zelo visokih odstotkih, imajo majhen navidezni volumen porazdelitve ter ozek terapevtski indeks. Vendar so te vrste interakcij zaradi hitre vzpostavitve novega ravnotežnega stanja med prosto in vezano učinkovino redkeje klinično pomembne (1, 2, 8).

2.3 Spremenjen metabolizem

Pri metabolizmu učinkovin sodelujejo številni encimi, zelo pomembno vlogo pa ima citokrom P450. Gre za naddružino encimov, sestavljeno iz približno 30 družin. V metabolizmu učinkovin so najpogosteje vključene družine CYP1, CYP2 in CYP3, vendar za številne učinkovine še ni znan specifičen izoencim, odgovoren za njihovo oksidacijo. CYP3A predstavlja največji delež citokroma P450, izraženega v hepatocitih ter v enterocitih tankega črevesa in ima zato pomembno vlogo pri predsistemskem in sistemskem metabolizmu velikega števila učinkovin. Interakcije na osnovi metabolizma se lahko pojavijo pri kateremkoli encimu, ki metabolizira učinkovine, a večina metabolnih interakcij je povezanih prav z družino encimov citokrom P450. Različne substance lahko reverzibilno ali ireverzibilno inhibirajo

encime. Posledično se zmanjša metabolizem učinkovin, ki se s temi encimi metabolizirajo in povečajo se plazemske koncentracije učinkovin. Pri encimski indukcije je stvar ravno obratna. Indukcija encima je v klinični praksi manj pogosta kot inhibicija. Pomeni povečano encimsko aktivnost zaradi povečane sinteze encima (1, 2, 4, 8).

Če poznamo vplive učinkovin na aktivnosti posameznih encimov, smo lahko na farmakokinetične interakcije na osnovi metabolizma bolj pozorni. Problem pa predstavlja različna afiniteta posameznih učinkovin do encimov ter variabilnost v aktivnosti metabolizma med bolniki.

2.4 Spremenjena eliminacija

Nekatere učinkovine lahko preko sprememb pH urina vplivajo na pasivno reabsorpcijo drugih učinkovin v ledvičnih tubulih. Prav tako lahko učinkovine tekmujejo za iste aktivne transportne sisteme v ledvičnih tubulih in s tem spremenijo aktivno sekrecijo učinkovin (pomembna vloga P-GP v renalnih proksimalnih tubulih). To posledično vpliva na plazemske koncentracije teh učinkovin (1, 2, 8).

3 Farmakodinamične interakcije

Pri farmakodinamičnih interakcijah ena učinkovina vpliva na klinični odziv bolnika na drugo učinkovino brez sprememb v farmakokinetiki te učinkovine. Do farmakodinamičnih interakcij lahko pride pri sočasni uporabi dveh učinkovin z enakim ali nasprotno delujočim terapevtskim učinkom, kar lahko vodi npr. v aditivno srčno depresijo, potenciranje nevro-muskularne blokade, izničenje antiholinergičnega učinka. Zelo pogosto pa je mehanizem farmakodinamičnih interakcij bolj indirektni in je posledica spremenjenih fizioloških procesov (1, 2, 8).

4 Zaviralci kalcijevih kanalčkov

Koncentracija kalcija v celici je normalno regulirana s kalcijevimi kanalčki, kalcijevimi črpalkami ter s pomočjo intracelularnih zalog kalcija. Zaviralci kalcijevih kanalčkov sodijo med zdravila za zdravljenje bolezni srca in ožilja. Blokirajo počasne kalcijeve kanale v perifernih žilah in/ali srcu ter s tem zmanjšajo koncentracijo prostega intracelularnega kalcija v srčnih in žilnih celicah. Tako direktno zmanjšajo kontraktilnost srca (negativni inotropni učinek) ter potrebo miokarda po kisiku, ovirajo prevajanje impulzov v prevodnem sistemu srca (negativni dromotropni učinek) in zmanjšajo vaskularni tonus gladkih mišic žil, s čimer povzročijo periferno vazodilatacijo. Ločimo zaviralce kalcijevih kanalčkov, ki delujejo pretežno na žile (derivati 1,4-dihidropiridina: amlodipin, isradipin, lacidipin, lerkandipin, nifedipin, nikardipin, nimodipin in nitrendipin) ter učinkovine, ki delujejo direktno na prevodni sistem srca (verapamil in diltiazem) in imajo tudi negativni kronotropni in dromotropni učinek (zmanjšajo srčni utrip ter hitrost prevajanja srčnih impulzov). Gre torej za kemijsko in farmakološko heterogeno skupino učinkovin. Obe skupini zaviralcev kalcijevih kanalčkov se uporabljata pri zdravljenju hipertenzije in angine pektoris, verapamil in diltiazem pa se uporabljata še pri zdravljenju nekaterih motenj srčnega ritma. Večino teh učinkovin je na voljo v farmacevtskih oblikah, ki se jemljejo enkrat dnevno. Najpogostejši neželeni učinki zaviralcev kalcijevih kanalčkov so edemi, glavoboli, vrtoglavica, hipotenzija in prebavne motnje (9-16).

Zaviralci kalcijevih kanalčkov so v Sloveniji relativno pogosto predpisana zdravila. V letu 2002 so zdravniki ambulantno predpisali 289417 receptov z zaviralci kalcijevih kanalčkov, od tega 76,2 % receptov z učinkovinami, ki delujejo pretežno na žile (od tega 55,3 % amlodipin, 29,5 % nifedipin), in 23,8 % z učinkovinami z direktnim delovanjem na prevodni sistem srca (84 % verapamil) (17).

5 Interakcije zaviralcev kalcijevih kanalčkov

V preglednici 1 so podane farmakokinetične lastnosti amlodipina, nifedipina, verapamila in diltiazema. Gre za učinkovine, ki se dobro absorbirajo iz prebavnega trakta, a imajo z izjemo amlodipina izrazit predsistemiški metabolizem, kar močno zmanjša njihovo biološko uporabnost. Metabolizem vseh teh učinkovin poteka vsaj deloma z encimom CYP3A4, hkrati pa nekatere izmed njih vplivajo na aktivnost citokroma P450 oz P-GP.

V preglednicah 2, 3 in 4 so podane interakcije amlodipina, nifedipina, verapamila in diltiazema z drugimi učinkovinami. Pri posameznih interakcijah so podane klinične posledice interakcij, njihov mehanizem ter možnosti za ukrepanje. Zaradi interakcij med učinkovinami se lahko spremenijo klinični učinki zaviralcev kalcijevih kanalčkov (preglednici 2 in 3) ali pa klinični učinki učinkovin, s katerimi zaviralci kalcijevih kanalčkov vstopajo v interakcije (preglednica 4). Večina opisanih interakcij je farmakokinetičnih in pri teh ima pomembno vlogo citokrom P450. Za amlodipin zaradi majhnega obsega predsistemskega metabolizma skoraj ni poročil o klinično pomembnih interakcijah na osnovi metabolizma.

Zaviralci kalcijevih kanalčkov vstopajo tudi v medsebojne interakcije. Diltiazem in verapamil vstopata v farmakokinetične in farmakodinamične interakcije z derivati 1,4-dihidropiridina (amlodipin, nifedipin). Osnova farmakokinetičnih interakcij je dejstvo, da sta diltiazem in verapamil inhibitorja CYP3A4, s katerim se metabolizirata amlodipin in nifedipin. To poveča koncentracije amlodipina in nifedipina v plazmi in s tem posledično njune terapevtske učinke ter verjetnost pojava neželenih učinkov (1, 2, 5).

6 Zaključek

Zaviralci kalcijevih kanalčkov vstopajo v interakcije z mnogimi učinkovinami. To lahko spremeni njihove terapevtske učinke in verjetnost pojava neželenih učinkov oz. vpliva na delovanje učinkovin, s katerimi interagirajo. Potrebno se je zavedati, da se navedene interakcije klinično ne izrazijo pri vsakem bolniku oz. če se izrazijo, je njihova intenzivnost zelo različna. Odvisna je od samega načina zdravljenja (npr. vrste farmacevtske oblike, načina aplikacije, odmerka, režima odmerjanja, ...) ter od individualnih karakteristik bolnika: starosti (zaradi spremenjene farmakokinetike in farmakodinamike so bolj izpostavljeni otroci in starostniki), stopnje bolezni (večji problem pri akutnih boleznih in nestabilnih stanjih, pri oslabljeni jetrni ali ledvični funkciji), vplivajo pa tudi uživanje alkohola, kajenje (etanol in sestavine cigaretnega dima vplivajo na aktivnost nekaterih jetrnih encimov), prehrana in genetski polimorfizem. Pojav interakcij je bolj verjeten pri učinkovinah z ožjim terapevtskim indeksom (npr. digoksin, teofilin) (1, 2, 5).

V praksi je vedno potrebno pretehtati nevarnost interakcij glede na korist kombinacije. Včasih je smiselna uporaba alternativnega zdravila, saj znotraj določene skupine zdravil vse učinkovine ne vstopajo v interakcije v isti meri. Če se kljub vsemu odločimo za učinkovino, ki vstopa v interakcije, je potrebno spremljati odziv na terapijo (npr. merjenje nivojev glukoze, krvnega tlaka ...) ter prilagoditi odmerke učinkovin glede na odziv in ne profilaktično, saj zaradi velikih razlik med bolniki lahko dosežemo subterapevtske ali toksične koncentracije (1, 5).

Dodaten problem pri vrednotenju klinično pomembnih interakcij predstavlja tudi pomanjkanje ustreznih farmakokinetičnih in epidemioloških raziskav. Interakcije so pogosto predstavljene le v obliki poročil posameznih primerov, zaključki študij na živalih pa so včasih zelo težko prenosljivi na ljudi in še težje na posameznega bolnika.

7 Literatura

1. Tatro D.S. Drug interaction facts, 1st ed., Wolters Kluwer Health, ZDA, 2004.
2. Bachmann K.A., Lewis J.D., Fuller M.A., et al. Drug interactions handbook, 2nd ed., Lexi-Comp, Hudson, Ohio, 2004.
3. Zucchero F.J., Hogan M.J. Priručnik Interakcije lijekova, 2nd ed., Hrvatsko farmacevtsko društvo, Zagreb, 1998.
4. Peternel L., Mrhar A., Kristl A. Metabolične pregrade pri absorpciji učinkovin iz prebavnega trakta. Farm. Vest., 2003, 54: 189-198.
5. Levy R.H., Thummel, K.E., Trager, W.F.T., et al. Metabolic drug interactions, 1st ed., Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfija, 2000.
6. Fromm M.F. Importance of P-GP at blood-tissue barriers. Trends Pharmacol. Sci., 2004, 25(8): 423-429.
7. Fromm M.F. The influence of MDR1 polymorphism on P-glycoprotein expression and function in humans, Adv. Drug Deliv. Rev., 2002, 54: 1295-1310.
8. Stockley I.H., Stockley's drug interactions, 6th ed., Pharmaceutical Press, 2002.
9. Tierney L.M., McPhee S.J., Papadakis M.A. Current medical diagnosis & treatment, 43th ed., McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2004.
10. Mutschler E., Derendorf H. Drug actions: Basic principles and therapeutic aspects, 1st ed., Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart, Nemčija, 1995.
11. Register zdravil Republike Slovenije, Ministrstvo za zdravje, Ljubljana, 2003.
12. Tierney L.M., Saint S., Whooley M.A. Essentials of diagnosis & treatment, McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2004: 1-36.
13. Lajovic J. Vse o srcu in žilah. Društvo za zdravje srca in ožilja Slovenije, Ljubljana, 1996.
14. Braunwald E., Fauci A.S., Kasper D.L., et al. Cardiovascular diseases. In: Harrison's manual of medicine. 15th ed., McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2002: 543-614.
15. Walker R., Edwards C. Clinical pharmacy and therapeutics, 3rd edition, Churchill Livingstone, 2003.
16. Hardman J.G., Limbird L.E. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, 10th ed., McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2001: 755-1002.
17. Ambulantno predpisovanje zdravil v letu 2002, Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije, Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Ljubljana, 2003: 35-40.
18. Anderson J.R., Nawarskas J.J. Cardiovascular drug-drug interactions. Cardiol. Clin., 2001, 19(2): 215-234.
19. Rutledge D.R., Pieper J.A., Mirvis D.M. Effects of chronic phenobarbital on verapamil disposition in humans. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1988, 246(1): 7-13. Tada Y., Tsuda Y., Otsuka T., et al. Case report: nifedipine-rifampicin interaction attenuates the effect on blood pressure in a patient with essential hypertension. Am. J. Med. Sci., 1992, 303(1): 25-27.
21. Mooy J., Böhm R., van Baak M., et al. The influence of antituberculosis drugs on the plasma level of verapamil. Eur. J. Clin. Pharmacol., 1987, 32(1): 107-109.

Preglednica 1: Farmakokinetične lastnosti štirih najpogosteje predpisanih zaviralcev kalcijevih kanalčkov v Sloveniji (2, 5, 10, 38, 39, 40).

Table 1: Pharmacokinetic properties of the four most often prescribed calcium channel blockers in Slovenia (2, 5, 10, 38, 39, 40).

Učinkovina	Procent absorbiranega odmerka	Biološka uporabnost	Biološka razpolovna doba	Vezava na plazemske proteine	Vpliv na citokrom*	Vpliv na P-GP*
AMLODIPIN	> 90 %	64-90 %	31-50 h	95 %	inhibitor CYP1A2	/
NIFEDIPIN	> 80 %	45-91 %	2-5 h	> 90 %	inhibitor CYP1A2	/
VERAPAMIL	> 90 %	10-35 %	3-8 h	90 %	inhibitor CYP3A4	substrat in inhibitor
DILTIAZEM	95 %	40-50 %	3-7 h	77-93 %	inhibitor CYP3A4	substrat in inhibitor

* Navedeni so vplivi na citokrom P450 in P-GP, ki so pomembni s stališča interakcij med učinkovinami.

Preglednica 2: Interakcije zaviralcev kalcijevih kanalčkov: zmanjšani terapevtski učinki zaviralcev kalcijevih kanalčkov.

Table 2: Interactions of calcium channel blockers: decreased therapeutic effects of calcium channel blockers.

UČINKOVINA	POSLEDICE INTERAKCIJE	MEHANIZEM INTERAKCIJE	UKREPANJE
BARBITURATI (fenobarbital) ref.: 1, 3, 18, 19	fenobarbital lahko ↓ C _{plaz} ZKK ⇒ ↓ terapevtski učinki ZKK	FK: • fenobarbital inducira CYP3A4 ⇒ ↑ predsist. mtb ZKK (amlodipin vstopa v interakcije v manjši meri zaradi ↓ obsega predsist. mtb) • fenobarbital naj bi zmanjšal tudi vezavo verapamila na plazemske proteine	spremljanje odziva na terapijo z ZKK; prilagoditev njihovega odmerka po potrebi
RIFAMPICIN ref.: 1, 2, 8, 20-22	rifampicin lahko ↓ C _{plaz} ZKK ⇒ ↓ terapevtski učinki ZKK	FK: rifampicin inducira CYP3A4 ⇒ ↑ predsist. mtb ZKK v steni GIT (ni vpliva na intravensko aplicirane ZKK)	• spremljanje krvnega tlaka bolnika; po potrebi prilagoditev odmerka ZKK • uporaba etambutola, ker je glede interakcij boljša alternativa kot rifampicin
KALCIJEVE SOLI ref.: 1, 2, 3, 8	• kalcijeve soli ↓ terapevtski učinek ZKK (v praksi se uporabljajo kot antidot pri zastrupitvah z ZKK)	FD: antagonizem - ↑ koncentracija ekstracelularnega Ca nasprotuje terapevtskim učinkom ZKK	spremljanje terapevtskih učinkov ZKK; po potrebi povečanje njihovega odmerka
VITAMIN D IN ANALOGI (kalcitriol, alfacalcidol, holkalciferol) ref.: 1	• derivati vitamina D lahko ↓ terapevtski učinek ZKK (klinična uporaba pri zastrupitvah z ZKK)	FD: antagonizem – derivati vitamina D nasprotujejo učinkom ZKK	spremljanje kardiovaskularnega statusa bolnika
MELATONIN ref.: 1, 23	• melatonin lahko ↓ terapevtski učinek nifedipina • v večji meri se zjutraj lahko pojavlja zaspanost in šibkost	neznano	• omejiti vnos melatonina ob sočasnem jemanju nifedipina • če se melatoninu ne da izogniti, spremljanje odziva bolnika na nifedipin in po potrebi prilagoditev odmerka nifedipina

ZKK...zaviralci kalcijevih kanalčkov; C_{plaz} ... plazemska koncentracija; mtb ...metabolizem; predsist. mtb ... predsistemski metabolizem; GIT ...gastrointestinalni trakt

Preglednica 3: Interakcije zaviralcev kalcijevih kanalčkov: povečani terapevtski in neželeni učinki zaviralcev kalcijevih kanalčkov.

Table 3: Interactions of calcium channel blockers: increased therapeutic and adverse effects of calcium channel blockers.

UČINKOVINA	POSLEDICE INTERAKCIJE	MEHANIZEM INTERAKCIJE	UKREPANJE
AZOLNI ANTIMIKOTIKI ref.: 1, 2, 8, 18, 24, 25, 27	ob sistemski aplikaciji azolnih antimikotikov so možne $\uparrow C_{plaz}$ ZKK $\Rightarrow \uparrow$ terapevtski in neželeni učinki ZKK	FK: itrakonazol, mikonazol in ketokonazol inhibirajo mtb ZKK (CYP3A4)	<ul style="list-style-type: none"> • spremljanje kardiovaskularnega statusa bolnika; po potrebi prilagoditev odmerka ZKK • uporaba flukonazola, ker inhibira CYP3A4 šibkeje
ANTAGONISTI H ₂ ref.: 1-3, 5, 8, 18, 22, 27-31	cimetidin lahko $\uparrow C_{plaz}$ ZKK (razen amlodipina) $\Rightarrow \uparrow$ terapevtski in neželeni učinki ZKK	FK: <ul style="list-style-type: none"> • cimetidin inhibira CYP3A4 $\Rightarrow \downarrow$ mtb ZKK • spremembe v želodčnem pH lahko dodatno povečajo absorpcijo ZKK 	<ul style="list-style-type: none"> • ob začetku in koncu terapije s H₂ antagonisti spremljanje kliničnih učinkov ZKK; po potrebi prilagoditev njihovega odmerka • uporaba ranitidina in famotidina, ker vstopata v interakcije v manjši meri
ETANOL* ref.: 1, 2, 3, 8, 27	<ul style="list-style-type: none"> • etanol lahko $\uparrow C_{plaz}$ nifedipina in verapamila $\Rightarrow \uparrow$ njuni terapevtski in neželeni učinki • hkrati lahko nifedipin in verapamil močno \uparrow in podaljšata vpliv etanola na CŽS, zlasti na motorno koordinacijo in razsodnost 	FK: medsebojna inhibicija mtb	zelo omejiti pitje etanola med jemanjem verapamila ali nifedipina
FLUOKSETIN ref.: 1, 7, 24, 27	fluoksetin lahko $\uparrow C_{plaz}$ ZKK $\Rightarrow \uparrow$ terapevtski in neželeni učinki Ca antagonistov	FK: fluoksetin inhibira CYP3A4 $\Rightarrow \downarrow$ mtb ZKK	<ul style="list-style-type: none"> • spremljanje kliničnih učinkov ZKK ob začetku in koncu terapije s fluoksetinom; prilagoditev odmerka po potrebi • uporaba citaloprana namesto fluoksetina
PROTEAZNI INHIBITORJI (amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir) ref.: 2, 32	proteazni inhibitorji $\uparrow C_{plaz}$ ZKK $\Rightarrow \uparrow$ terapevtski in neželeni učinki teh spojin (možne hude motnje srčne prevodnosti, tudi sinusni zastoj)	FK: proteazni inhibitorji inhibirajo CYP3A4 $\Rightarrow \downarrow$ mtb ZKK	skrbno spremljanje krvnega tlaka bolnika; po potrebi prilagoditev odmerka ZKK
SOK GRENIVKE* ref.: 1, 2, 4, 18, 24-26	sok grenivke lahko $\uparrow C_{plaz}$ ZKK $\Rightarrow \uparrow$ terapevtski in neželeni učinki ZKK	FK: sok grenivke inhibira CYP3A4 $\Rightarrow \downarrow$ predsist. mtb ZKK v steni GIT (ni vpliva na intravensko aplicirane ZKK ter manjši vpliv na amlodipin)	izogibamo se sočasnemu jemanju ZKK s sokom grenivke

ZKK...zaviralci kalcijevih kanalčkov; C_{plaz} ... plazemska koncentracija; mtb ...metabolizem; predsist. mtb ... predsistemski metabolizem; GIT ...gastrointestinalni trakt

* ni učinkovina

Preglednica 4: Interakcije zaviralcev kalcijevih kanalčkov: spremenjeni klinični učinki drugih učinkovin.

Table 4: Interactions of calcium channel blockers: altered clinical effects of other drugs

UČINKOVINA	POSLEDICE INTERAKCIJE	MEHANIZEM INTERAKCIJE	UKREPANJE
KARBAMAZEPIN ref.: 1-3, 5, 22, 31, 33	<i>verapamil</i> in <i>diltiazem</i> lahko ↑ C_{plaz} karbamazepina ⇒ ↑ terapevtski učinek in ↑ verjetnost nevrotoksičnosti karbamazepina	FK: <i>verapamil</i> in <i>diltiazem</i> inhibirata CYP3A4 ⇒ ↓ mtb karbamazepina	na začetku in koncu terapije z <i>verapamilom</i> oz. <i>diltiazemom</i> spremljanje C_{plaz} ter znakov toksičnosti karbamazepina; po potrebi prilagoditev odmerka karbamazepina
	karbamazepin lahko ↓ C_{plaz} <i>amlodipina</i> in <i>nifedipina</i> ⇒ ↓ terapevtski učinek <i>amlodipina</i> in <i>nifedipina</i>	FK: karbamazepin inducira CYP3A4 ⇒ ↑ mtb <i>amlodipina</i> in <i>nifedipina</i>	spremljanje krvnega tlaka bolnikov
CISAPRID ref.: 1, 2, 8	<ul style="list-style-type: none"> • <i>diltiazem</i> in <i>verapamil</i> lahko ↑ C_{plaz} cisaprida ⇒ ↑ terapevtski in neželeni učinki cisaprida • hkrati lahko cisaprid ↑ C_{plaz} <i>nifedipina</i> ⇒ ↑ terapevtski in neželeni učinki <i>nifedipina</i> 	FK: <ul style="list-style-type: none"> • <i>verapamil</i> in <i>diltiazem</i> inhibirata CYP3A4 ⇒ ↓ mtb cisaprida • cisaprid ↑ gibljivost GIT ⇒ ↑ obseg absorpcije <i>nifedipina</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • spremljanje kliničnih učinkov cisaprida oz. <i>nifedipina</i> ter po potrebi prilagoditev odmerka obeh učinkovin • uporaba metoklopramida, ker v manjši meri vstopa v interakcije kot cisaprid
STATINI ref.: 1, 2, 3, 18, 22, 24, 25	<i>verapamil</i> in <i>diltiazem</i> lahko ↑ C_{plaz} nekaterih statinov (<i>lovastatin</i> , <i>simvastatin</i> , <i>atorvastatin</i> , <i>cerivastatin</i>) ⇒ ↑ verjetnost neželenih učinkov (<i>rabdomioliza</i> , <i>miopatije</i>)	FK: <i>verapamil</i> in <i>diltiazem</i> inhibirata CYP3A4 ⇒ ↓ mtb statinov	<ul style="list-style-type: none"> • skušamo se izogniti tej kombinaciji; če to ni mogoče, bolnika opozorimo na možnost pojava bolečine in oslabele mišične • uporaba <i>fluvastatina</i>, <i>pravastatina</i> in <i>rosuvastatina</i>, saj CYP3A4 ni glavni encim pri njihovem mtb
FENITOIN ref.: 1, 2, 3, 22, 30, 33	<ul style="list-style-type: none"> • ZKK lahko ↑ C_{plaz} fenitoina ⇒ ↑ terapevtski učinki fenitoina ter ↑ verjetnost pojava toksičnosti fenitoina • hkrati lahko fenitoin ↓ C_{plaz} ZKK ⇒ ↓ terapevtski učinki ZKK 	FK: <ul style="list-style-type: none"> • <i>diltiazem</i> in <i>verapamil</i> lahko inhibirata mtb fenitoina; <i>nifedipin</i> lahko izpodrine fenitoin iz plazemskih proteinov; poleg tega lahko ZKK povzročijo spremembe v jetrnem pretoku krvi, kar vpliva na klirens fenitoina • fenitoin inducira CYP3A4 ⇒ ↑ mtb ZKK 	<ul style="list-style-type: none"> • spremljanje koncentracije fenitoina ter znakov zastupitve s fenitoinom; po potrebi prilagoditev odmerka fenitoina • hkrati spremljanje kardiovaskularnega statusa bolnika; po potrebi povečanje odmerka ZKK
CIKLOSPORIN ref.: 1-3, 5, 22, 24, 25, 30	<i>diltiazem</i> in <i>verapamil</i> lahko ↑ C_{plaz} ciklosporina ⇒ lahko se ↑ verjetnost nefrotoksičnosti, možen pa je tudi nefroprotektiven učinek kljub povečanim C_{plaz} ciklosporina	FK: <i>diltiazem</i> in <i>verapamil</i> inhibirata CYP3A4 ⇒ ↓ mtb ciklosporina, zlasti v steni GIT (praktično ni vpliva na intravensko apliciran ciklosporin)	spremljanje ledvične funkcije ter C_{plaz} ciklosporina; po potrebi prilagoditev odmerka ciklosporina
	<i>nifedipin</i> in <i>amlodipin</i> naj ne bi vplivala na C_{plaz} ciklosporina, lahko pa ciklosporin ↑ terapevtske in neželene učinke <i>nifedipina</i> in <i>amlodipina</i>	FK: ciklosporin inhibira CYP3A4 ⇒ ↓ mtb <i>amlodipina</i> in <i>nifedipina</i>	spremljanje krvnega tlaka bolnikov ter po potrebi prilagoditev odmerka <i>amlodipina</i> oz. <i>nifedipina</i>
DIGOKSIN ref.: 1-3, 5, 22, 24, 30, 35	<ul style="list-style-type: none"> • <i>verapamil</i> in <i>diltiazem</i> ↑ C_{plaz} digoksina ⇒ ↑ terapevtski in neželeni učinki digoksina (predvsem aritmije) • za <i>nifedipin</i> so rezultati nasprotujoči, <i>amlodipin</i> nima bistvenega vpliva 	<ul style="list-style-type: none"> • FK: <i>verapamil</i> in <i>diltiazem</i> inhibirata P-GP v GIT, ledvicah in jetrih ⇒ ↑ absorpcija digoksina oz. ↓ eliminacija v žolč in urin; oba tudi inhibirata CYP3A4 ⇒ ↓ mtb digoksina • FD: <i>verapamil</i>, <i>diltiazem</i> in digoksin imajo aditiven učinek na atrioventrikularno prevodnost 	<ul style="list-style-type: none"> • spremljanje C_{plaz} ter znakov toksičnosti digoksina; po potrebi zmanjšanje odmerka digoksina • digitoksin vstopa v interakcije v manjši meri kot digoksin, <i>verapamil</i> pa močnejše kot <i>diltiazem</i>
KSANTINI (teofilin, aminofilin) ref.: 1, 2, 3, 30, 31, 35	<ul style="list-style-type: none"> • <i>verapamil</i> in <i>diltiazem</i> lahko ↑ C_{plaz} ksantinov ⇒ ↑ terapevtski učinki in ↑ verjetnost neželenih učinkov • za <i>nifedipin</i> so podatki nasprotujoči 	FK: <i>verapamil</i> in <i>diltiazem</i> inhibirata CYP3A4 ⇒ ↓ mtb ksantinov	<ul style="list-style-type: none"> • spremljanje C_{plaz} in znakov toksičnosti ksantinov; po potrebi prilagoditev njihovega odmerka • problematični so zlasti višji odmerki ksantinov

Nadaljevanje preglednice 4:

UČINKOVINA	POSLEDICE INTERAKCIJE	MEHANIZEM INTERAKCIJE	UKREPANJE
NEPOLARI-ZIRAJOČI MIŠIČNI RELAKSANTI ref.: 1, 2, 31	ZKK lahko ↑ klinične učinke mišičnih relaksantov (atrakurija, doksakurija, mivakurija ...); pojavi se lahko živčniomišična blokada in s tem podaljšana paraliza skeletnih mišic (med drugim depresija dihanja)	FD: najverjetneje posledica blokade Ca kanalov na postsinaptičnih membranah skeletnih mišic	skušamo se izogniti tej kombinaciji; če to ni mogoče, prilagoditev odmerka mišičnega relaksanta in spremljanje funkcije dihanja
BENZODIAZEPINI ref.: 1, 22, 25, 35	<i>verapamil</i> in <i>diltiazem</i> lahko ↑ in podaljšata klinične učinke nekaterih benzodiazepinov (predvsem midazolama in triazolama); pojavi se lahko močnejša depresija ČZS	FK: <i>verapamil</i> in <i>diltiazem</i> inhibirata CYP3A4 ⇒ ↓ mtb nekaterih benzodiazepinov (večji vpliv na peroralne kot na intravenske oblike teh učinkovin)	<ul style="list-style-type: none"> • opozoriti bolnika na močnejši sedativni učinek benzodiazepinov; po potrebi zmanjšati njihov odmerk • uporaba lorazepama, temazepama ali nitrazepama, ker se ne metabolizirajo s CYP3A4
BETA BLOKATORJI ref.: 1-3, 5, 8-10, 24, 31, 36	<ul style="list-style-type: none"> • klinični učinki obeh skupin učinkovin so lahko potencirani ⇒ pojavi se lahko huda hipotenzija, bradikardija, zmanjšana srčna kontraktilnost • interakcije zlasti z <i>verapamilom</i> in <i>diltiazemom</i>, v manjši meri z <i>amlodipinom</i> in <i>nifedipinom</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • FD: obe skupini učinkovin imata neg. inotropni in kronotropni učinek ⇒ aditiven kardiodepresiven učinek (možen srčni zastoj) • FK: <i>verapamil</i> in <i>diltiazem</i> lahko inhibirata CYP2D6 ⇒ ↓ mtb nekaterih beta blokatorjev (propranolola, metoprolola in timolola) 	spremljanje srčne funkcije, zlasti pri bolnikih z motnjami v funkciji levega ventrikla, motnjami miokardne prevodnosti, pri intravenski aplikaciji in višjih odmerkih učinkovin; prilagoditev odmerka po potrebi
ANTAGONISTI α_1 (prazosin, terazosin, doksazosin) ref.: 1, 2, 3, 18, 31	v kombinaciji z ZKK se potencira hipotenziven učinek ⇒ ↑ verjetnost ortostatske hipotenzije	<ul style="list-style-type: none"> • FD: aditiven hipotenziven učinek • FK: <i>verapamil</i> ↑ biološko uporabnost α_1 antagonistov 	<ul style="list-style-type: none"> • na začetku kombinirane terapije opozoriti bolnika na možnost močnejšega hipotenzivnega učinka • uporaba tamsulozina, ker vstopa v interakcije v manjši meri (selektiven za α_{1A} receptorje)
MAGNEZIJEVE SOLI (Mg sulfat, klorid, glukonat, citrat, nitrat ...) ref.: 1, 2, 3, 8, 22, 31	v kombinaciji z ZKK se lahko pojavi nevro-muskularna blokada (sunkoviti gibi ekstremitet, težko požiranje in dihanje, nesposobnost dviga glave) ter huda hipotenzija	FD: najverjetneje posledica aditivnega učinka obeh skupin učinkovin na znižanje količine prostega kalcija v mišičnih celicah	skrbno spremljanje kliničnega odziva bolnika na kombinirano zdravljenje
AMIODARON ref.: 2, 3, 22, 30	v kombinaciji z <i>diltiazemom</i> oz. <i>verapamilom</i> lahko pride do hude bradikardije ter motenj srčnega prevajanja (sinusni zastoj)	FD: aditiven učinek (oslabitev srčne funkcije)	kombinacija se odsvetuje
MAKROLIDNI ANTIBIOTIKI ref.: 1, 2, 8, 22, 24, 29, 37	v kombinaciji ZKK z eritromicinom, klaritromicinom in telitromicinom se lahko ↑ C_{plaz} ZKK ali makrolidnih antibiotikov ⇒ ↑ terapevtski in neželeni učinki obeh skupin učinkovin	<ul style="list-style-type: none"> • eritromicin, klaritromicin in telitromicin inhibirajo CYP3A4 ⇒ ↓ mtb ZKK • <i>verapamil</i> in <i>diltiazem</i> inhibirata P-GP in CYP3A4 ⇒ ↑ C_{plaz} makrolidnih antibiotikov 	<ul style="list-style-type: none"> • spremljanje kliničnega učinka ZKK, zlasti pri višjih odmerkih obeh učinkovin • uporaba azitromicina, ker v manjši meri inhibira CYP3A4
INSULIN ref.: 1, 3, 8, 30, 32	ZKK lahko ↑ potrebo po insulinu oz. ↓ hipoglikemični učinek insulina	FD: ni dobro pojasnjen - ZKK naj bi ↓ sekrecijo insulina, vplivali na prehod glukoze v celice, na mtb glukoze ter na nivoje glukoze v krvi	po potrebi ob začetku zdravljenja z ZKK prilagoditev odmerka insulina
LITIJ (Li) ref.: 1, 2, 3, 22, 30, 32, 35	<ul style="list-style-type: none"> • <i>verapamil</i> in <i>diltiazem</i> lahko ↓ C_{plaz} Li • možna nevrotoksičnost Li celo pri terapevtskih koncentracijah 	<i>verapamil</i> in <i>diltiazem</i> bi lahko ↓ C_{plaz} Li zaradi ↑ izločanja Li (posledica izboljšane minutnega volumna srca) ali zaradi ↑ prehoda Li v celice (posledica podobnih elektrokemijskih lastnosti Li in Ca)	spremljanje znakov nevrotoksičnosti in maničnih simptomov (nivoji Li v plazmi niso dobra napoved za njegovo toksičnost)

ZKK ...zaviralci kalcijevih kanalčkov; C_{plaz} ... plazemska koncentracija; mtb ...metabolizem; predsist. mtb ... predsistemiški metabolizem; GIT ...gastrointestinalni trakt

22. Rosenthal T., Ezra D. Calcium antagonists. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf.*, 1995, 13(3): 157-187.
23. Lusardi P., Piazza E., Fogari R. Cardiovascular effects of melatonin in hypertensive patients well controlled by nifedipine: a 24-hour study. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2000, 49(5): 423-427.
24. Klotz U. Interaction potential of lercanidipine, a new vasoselective dihydropyridine calcium antagonist. *Arzneimittelforschung*, 2002, 52(3): 155-161.
25. Dresser G.K., Spence J.D., Bailey D.G. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin. Pharmacokinet.*, 2000, 38(1): 41-57.
26. Fuhr U., Müller-Peltzer H., Kern R., et al. Effects of grapefruit juice and smoking on verapamil concentrations in steady state. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2002, 58(1):45-53.
27. Renwick A.G., Vie J.L., Challenor V.F., et al. Factors affecting the pharmacokinetics of nifedipine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1987, 32: 351-355.
28. Schwartz J.B., Upton R.A., Lin E.T., et al. Effect of cimetidine or ranitidine administration on nifedipine pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1988, 43(6): 673-680.
29. Khan A., Langley S.J., Mullins F.G.P., et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of nifedipine at steady state during concomitant administration of cimetidine or high dose ranitidine. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1991, 32(4): 519-522.
30. Reicher-Reiss H., Neufeld H.N. Calcium antagonists-adverse drug interactions. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 1987, 1(4): 403-409.
31. Schlanz K.D., Myre S.A., Bottorff M.B. Pharmacokinetic interactions with calcium channel antagonists (Part II). *Clin. Pharmacokinet.*, 1991 21(6): 448-460.
32. Drug information database, Micromedex™ and Multum™, 2004 (http://www.drugs.com/drug_interactions.html)
33. Anderson G.D. A mechanistic approach to antiepileptic drug interactions. *Ann. Pharmacother.*, 1998, 32(5): 554-563.
34. Singh V., Christiana J., Frishman W.H. How to use calcium antagonists in hypertension: Putting the JNC-VI guidelines into practice. *Drugs*, 1999, 58(4): 579-587.
35. Schlanz K.D., Myre S.A., Bottorff M.B. Pharmacokinetic interactions with calcium channel antagonists (Part I). *Clin. Pharmacokinet.*, 1991, 21(5): 344-356.
36. Brodde O.E., Kroemer H.K. Drug-drug interactions of beta-adrenoceptor blockers. *Arzneimittelforschung*, 2003, 53(12): 814-822.
37. Goldschmidt N., Azaz-Livshits T., Gotsman I., et al. Compound cardiac toxicity of oral erythromycin and verapamil. *Ann. Pharmacother.*, 2001, 35(11): 1396-1399.
38. Baza podatkov o zdravilih, Agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke, 2004 ()
39. P450, UGT and P-GP Drug Interactions, Mental Health Connections, Inc. ()
40. Katoh M., Nakajima M., Yamazaki H., et al. Inhibitory potencies of 1,4-dihydropyridine calcium antagonists. *Pharm. Res.*, 2000, 17 (10): 1189-1197.

2000 magistrov farmacije na Fakulteti za farmacijo

Mirjana Gašperlin

V sredo, 20. 4. 2005 smo bili na Fakulteti za farmacijo priče slovesnemu dogodku – 2000-i diplomi na univerzitetnem študiju farmacije. Diplomsko nalogo z naslovom *Spremljanje stabilnosti askorbilpalmitata v mikroemulzijah ob dodatku oksimov in amidoksimov* je uspešno zagovarjala absolventka Darja Muc pred komisijo v sestavi: predsednik prof. dr. Slavko Pečar, član izr. prof. dr. Vojko Kmetec, mentorica izr. prof. dr.

Mirjana Gašperlin in somentor doc.dr.Aleš Obreza. S tem je zaključila svoj študij in si pridobila strokovni naziv magistra farmacije.

Ob tej priliki sta slavljenki čestitala prodekan prof. dr. Albin Kristl in najstarejši zaposleni profesor na fakulteti dr. Aleš Krbavčič.

Študijski program farmacije je bil večkrat prenovljen v skladu z zahtevami časa in novostmi v farmacevtski stroki.

V vseh že izpeljanih in načrtovanih spremembah kurikula ostaja obvezen element izdelava in zagovor diplomskega dela. Z zadovoljstvom ugotavljamo trend naraščanja števila diplomskih nalog. Od številke 10 leta 1965 do 120 v zadnjih dveh letih. Ob upoštevanju dejstva, da je vpis brucov v zadnjih letih skoraj vedno omejen na 135 (izjema leto 2002), sta mogoča dva zaključka in sicer, da se na

študij farmacije vpisujejo vedno boljši dijaki in da je število študentov, ki zaključijo študij farmacije, zelo veliko. Pri tem ni potrebno posebej poudarjati, da je tudi vsebina večine diplomskih del na zavidljivi znanstveni ali strokovni ravni.

Na vsa ta dejstva smo zaposleni na Fakulteti za farmacijo zelo ponosni in se bomo trudili tak trend ohraniti tudi v bodoče.



Dušikov oksid II: biološki učinki in učinkovine, ki sproščajo NO

Nitric oxide II: biological activity and compounds that dissociate NO

Janez Mravljak, Barbara Byrne Habič, Slavko Pečar

POVZETEK: Dušikov oksid kot ključni prenašalec v številnih fizioloških in patofizioloških procesih, izraža večino bioloških učinkov preko aktivacije topne guanilat ciklaze. Pri posameznih obolenjih je terapevtsko ugodno bodisi povečanje njegove koncentracije, ali pa zaviranje njegove prekomerne tvorbe. Poleg organskih nitratov, ki so v terapiji že vrsto let, preizkušajo nove NO-donorje z drugačnim mehanizmom sproščanja in učinki tudi na druge tarčne efektorske sisteme in tkiva.

Ključne besede: biološki učinki dušikovega oksida, donorji NO.

ABSTRACT: Nitric oxide, as a key mediator in many physiological and pathophysiological processes, expresses most of its biological effects by activation of soluble guanylyl cyclase. In some illnesses it is therapeutically desirable to increase its concentration, in others to inhibit its excessive formation. Apart from organic nitrates that have been used in therapy for several years, new NO donors with different mechanisms of dissociation and selective effects in other target effector systems and tissues have more recently been tested.

Key words: biological effects of nitric oxide, NO donors.

1 Uvod

V prvem delu preglednega prispevka o dušikovem oksidu (1) smo predstavili kemične ter radicalske lastnosti dušikovega oksida (NO) in pestrost kemičnih reakcij NO v organizmu. Dejstvo je, da je NO nepogrešljiv pri normalnem delovanju organizma in da je udeležen v mnogih patoloških procesih. Velika reaktivnost NO zahteva nemoteno delovanje regulatornih mehanizmov, ki nprestano skrbijo za uravnavanje nastajanja tako nevarne snovi, kot je NO in tudi drugih dejavnikov, s katerimi lahko NO reagira. Če sta hitrost nastajanja in koncentracija NO v določenem tkivu v sprejemljivih okvirih, potem lahko govorimo o koristnosti NO. Ker je prisotnost NO pomemben dejavnik in regulator biokemičnih procesov, se je porodila ideja, da bi lahko od zunaj (z zdravili) vplivali na nastajanje NO v organizmu, če je to nastajanje kakorkoli moteno, oziroma NO prekomerno nastaja. Zato so zanimive tako učinkovine, ki bi pripomogle k povečanju lokalne koncentracije NO, kot učinkovine, ki bi lokalno in selektivno zavirale nastajanje NO.

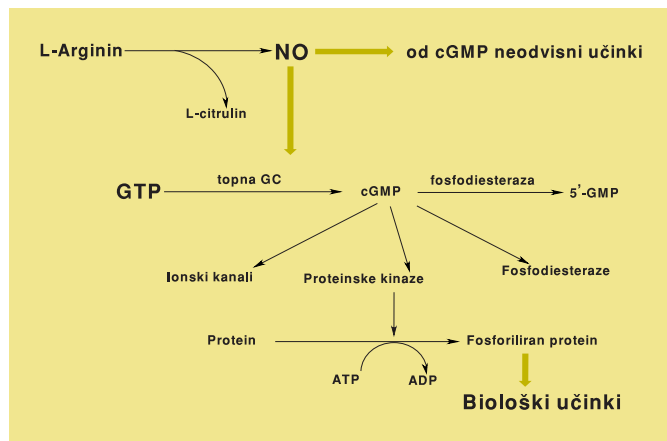
Razvoj novih učinkovin s selektivnimi vplivi na ravnovesje NO je še v začetnih razvojnih stopnjah. Znanе so že številne spojine vodnice in narejeni učinkoviti derivati. Učinkovine, ki se bodo na tem področju še pojavile, bodo korenito posegle v obravnavo nekaterih obolenj, kjer smo danes še brez učinkovitih zdravil, najbrž pa se bodo uveljavile tudi na področju preventive. V tem prispevku bomo po kratkem

pregledu patoloških stanj, kjer je udeležen NO, predstavili potencialne kandidate za učinkovine, ki sproščajo NO v *in vivo* pogojih. V tretjem preglednem članku pa bomo podrobneje obravnavali selektivne inhibitorje NO sintaz kot potencialne zdravilne učinkovine.

2 Nastajanje in učinki NO v organizmu

Delovanje NO je tesno povezano z encimi, ki ga tvorijo (NO sintaze ali krajše NOS), s porazdelitvijo NOS po tkivih in njihovo aktivacijo. NO sintetizirajo: endotelijska (eNOS), nevronska (nNOS) in inducibilna (iNOS) NOS (1). Sprva so menili, da sta le eNOS in nNOS običajno prisotna in tkivno značilna (konstitutivna) encima, medtem ko se iNOS pojavlja samo v posebnih (patoloških) razmerah (2). Danes vemo, da so v tkivih skoraj vedno prisotne in tudi potrebne vse tri oblike NOS, ki skupno prispevajo k celotni paleti učinkov NO.

Ugotovili so, da infuzija L-arginina (substrat za NOS) (2) povzroči hiter padec sistoličnega in diastoličnega tlaka tako pri zdravih prostovoljcih kot pri bolnikih s hipertenzijo. Opisani so tudi ugodni učinki L-arginina pri terapiji intraokularnega tlaka in pri ishemiji retine; v kombinaciji z antioksidanti pa naj bi ugodno vplival na potek zdravljenja ateroskleroze. Ideja, da bi bilo dodajanje L-arginina k hrani smiselno za zniževanje krvnega pritiska in po balonski angioplastiki, ker bi se



Slika 1: Nastanek in biološki učinki NO preko aktivacije topne gvanilat ciklaze (GC). GTP = gvanozin trifosfat; cGMP = ciklični gvanozin monofosfat; GMP = gvanozin monofosfat; ATP = adenzin trifosfat; ADP = adenzin difosfat.

Figure 1: Formation and biological effects of NO caused by activation of soluble guanylyl cyclase (GC). GTP = guanosine triphosphate; cGMP = cyclic guanosine monophosphate; GMP = guanosine monophosphate; ATP = adenosine triphosphate; ADP = adenosine diphosphate.

preko NO zmanjšala reaktivnost trombocitov, s čimer bi preprečili restenozo, žal nima neposredne uporabnosti, ker L-arginin ni le substrat za NOS, ampak vpliva na izločanje hormonov, na posamezne funkcije imunskega sistema in na celjenje ran, ki je neodvisno od NO.

NO, ki ga sintetizira eNOS, ima učinke predvsem v kardiovaskularnem sistemu, kjer sprosti gladke mišice v stenah žil, zavira adhezijo trombocitov in levkocitov, zavira razmnoževanje gladko-mišičnih celic, vpliva na angiogenezo in na izražanje žilno-endotelijskega rastnega faktorja (3, 4, 5). Nastali NO najprej aktivira v citosolu topno gvanilat ciklazo (tGC), ki začne proizvajati ciklični gvanozin monofosfat (cGMP), ta pa preko kaskade reakcij povzroči padeč koncentracije znotrajceličnega Ca^{2+} in s tem povezano relaksacijo miozinskih vlaken (slika 1) (6). Del teh učinkov so potrdili na živalskih modelih, ko so z inhibicijo eNOS povzročili vazokonstrikcijo (in posledično hipertenzijo) ter pospešeno aterosklerozo zaradi aktivacije trombocitov.

Tudi NO, ki ga tvori nNOS v perifernem živčevju, povzroča relaksacijo gladkih mišic tako v stenah žil kot v sfinktrih prebavil, v žolčniku in mehurju, v gobastem tkivu ter v dihalnih poteh. Ker NO deluje v isti kaskadni vrsti kot sildenafil (slika 1), ima vplive tudi na erektilno funkcijo. Tudi v skeletnih mišicah so dokazali prisotnost nNOS, vendar je vloga NO v tem okolju manj raziskana. Z uporabo inhibitorjev sklepajo na možno vlogo NO pri regulaciji kontrakcije, pri privzemu glukoze zaradi napora in pri kontroli tonusa arteriol znotraj mišic.

Vloga NO, ki ga proizvaja nNOS v centralnem živčnem sistemu (CŽS), je drugačna od do sedaj opisanih. Dokazali so, da NO sodeluje pri vedenju, ravnotežju, koordinaciji gibov in pri procesih pomnjenja. Del živčnega sistema, kjer se NO pojavlja kot mediator, so poimenovali "nitrenergično" živčevje (7). Raziskave delovanja tega dela živčevja so na začetku in verjetno se bo izkazalo, da je uravnava krvnega tlaka močno odvisna od noradrenergično pogojene vazokonstrikcije in nitrenergično pogojene dilatacije ter da njuno neravnovesje prispeva k nastanku hipertenzije.

Ugotovili so, da imata dejavni nNOS in eNOS v nekaterih organih različne in včasih celo nasprotujoče si učinke, čeprav oba encima proizvajata NO (3). Tako ima NO iz nNOS pozitiven inotropni učinek, verjetno posredno preko aktivacije sproščanja Ca^{2+} iz sarkoplazmatskega retikuluma, medtem ko NO, ki ga proizvaja eNOS, zmanjšuje aktivnost srca tako, da zavira z α -adrenoceptorji izzvano

kontraktilnost preko učinkov na L-tip Ca^{2+} kanalov. Ker je v obeh primerih NO produkt delovanja NOS in ker NO preko aktivacije tGC povzroči nastajanje cGMP, je zelo verjetna razlaga za različnost učinkov različna prostorska porazdelitev eNOS in nNOS ter različnost efektornega sistema, ki ga aktivira cGMP. Ker ima NO omejeno življenjsko dobo, bo NO iz eNOS ali nNOS aktiviral le sebi bližnje tarčne sisteme, kar pomeni, da razporeditev in aktivacija posameznega tipa NOS po tkivu lahko povzroči aktivacijo različnih tarčnih sistemov in s tem različne končne učinke.

Zanimiva je ugotovitev, da je nNOS udeležena tudi v patofizioloških procesih, medtem, kot za eNOS ni takih dokazov. Ugotovitve so pomembne za načrtovanje zaviralcev za posamezen tip NOS in za načrtovanje indikacijskega področja uporabe. Opravljene raziskave kažejo, da utegne biti zaviranje nNOS terapevtsko uporabnejše kot zaviranje eNOS.

Ker je zmanjšano nastajanje NO lahko vzrok mnogim gastrointestinalnim, urogenitalnim, erektilnim in respiratornim motnjam, so zanimive tudi snovi, ki v telesu lahko sproščajo NO. Te učinkovine (NO donorji) lahko oponašajo učinke nitrenergičnega sistema in jih že uporabljajo pri zdravljenju ahalazije ezofagusa (nesposobnost sprostitve gastroezofagealnega sfinktra pri požiranju). Raziskujejo tudi njihovo morebitno uporabnost pri zdravljenju neustreznega delovanja drugih GIT sfinktrov. Tako že uporabljajo gliceriltrinitrat (GTN, nitroglicerín) pri zdravljenju žolčnih kolik, amilnitrit pa so že leta 1882 uspešno uporabili za relaksacijo materničnega mišičja in s tem olajšali porod posteljice; vendar te učinke v ginekologiji in porodničarstvu ne uporabljajo pogosto. Z dajanjem GTN so uspeli zmanjšati krče maternice pri nosečnicah, ki jim je grozil prezgodnji porod, brez stranskih učinkov na kardiovaskularne parametre matere ali ploda, kar dodatno dokazuje pomembno vpletenost NO v fiziološke procese in uporabnost NO donorjev.

Tretja NOS, ki sintetizira NO, je inducibilna NOS (iNOS), opisana prvič v makrofagih kot ključni encim pri izražanju njihove citotoksičnosti. Ta izoformna oblika praviloma ni izražena v normalno aktivnih celicah; do indukcije pride v delečih se celicah kot odziv na dražljaj z bakterijskimi endotoksini ali citokini vnetja (8, 9). Ko je iNOS izražena, tvori velike količine NO, njena aktivnost pa za razliko od eNOS in nNOS, ni odvisna od intracelularne koncentracije Ca^{2+} . Kopicijo se

dokazi, da obstajajo vrstno-, tkivno- in celično-specifični pogoji za induktivno izražanje iNOS. Dejavnost iNOS je pomembna pri odstranjevanju ali obrambi pred protozoi, bakterijami, glivicami, virusi in rakavimi celicami ter pri uravnavanju tvorbe citokinov.

Zanimivo je, da se iNOS izraža tudi v celicah, ki niso neposredno udeležene pri obrambi organizma in v odsotnosti mikroorganizmov. V teh primerih je lahko nekontrolirana aktivnost iNOS škodljiva, kot je škodljiva prekomerna tvorba NO pri odzivu na infekcijo. Študije na miših z okvarjenim genom za iNOS so pokazale še druge fiziološke vloge iNOS, od katerih je zanimiva osteoklastna resorpcija kosti. Prisotnost in aktivnost iNOS je nadalje pomembna pri celjenju kožnih ran in črevesne sluznice ter pri zaščiti srca pred letalno ishemijo. Obstajajo dokazi, da je iNOS udeležena tako pri nastanku vnetja, kot pri odstranjevanju njegovih posledic, zato je trditev, da sta eNOS in nNOS fiziološki izoformni obliki, iNOS pa je udeležena samo v patologiji, pretirana in zavajajoča.

2.1 Vloga NO v nekaterih patoloških stanjih

Za okvirno predstavitev razširjenosti NO v organizmu in njegove vpletenosti v številne biokemične procese bomo na kratko predstavili nekatera stanja, kjer je vpletenost NO dokazana in kjer obstaja možnost, da bi se z vplivi na njegovo koncentracijo lahko doseglo tudi zdravielne učinke. Čeprav je do celovitega razumevanja biokemičnih procesov z udeležbo NO še daleč, pa so raziskave in razvoj novih učinkovin s selektivnimi vplivi na posamezne tipe NOS, aktualne že danes. Uporabna zdravilna učinkovina z vplivom na NOS bo morala zadostiti vsaj dvema pogojema: morala bo selektivno delovati na določen tip NOS in, kar bo veliko težje, morala bo delovati le v določenem tkivu. Slednja zahteva bo verjetno pomemben omejitveni dejavnik pri uvajanju učinkovin v terapevtsko uporabo.

Septični šok

NO, ki ga sintetizira iNOS pri septičnem šoku v velikih količinah, povzroči obsežno, na vazokonstriktorje odporno vazodilatacijo in povečano permeabilnost, kar je resna motnja v delovanju organizma (3). Nadalje endotoksini inducirajo NO sintezo v miokardu, endokardu in venah, kar dodatno prispeva k disfunkciji srca in manjšemu tonusu žil. Ko so pri ljudeh prvič (1991) uporabili inhibitorje NOS (N-monometil-L-arginin ali L-NMMA,) za zdravljenje simptomov septičnega šoka, so ugotovili ugodno hemodinamsko stabilizacijo pacientov. Poleg omenjenih učinkov NO pa spomnimo še na radikalske reakcije samega NO, ki smo jih že predstavili (1) in povzročijo neposredno okvaro tkiva.

Vnetje

NO, ki ga tvori eNOS v začetku vnetnega procesa, verjetno deluje v smeri zmanjšanja in omejitve vnetja z zaviranjem aktivacije levkocitov in agregacije trombocitov ter z vazodilatacijo. Nasprotno pa NO, ki ga tvori iNOS, prispeva h kroničnemu vnetju, zato bi bila uporaba selektivnih zaviralcev iNOS (in hkrati antioksidantov), primerna za zdravljenje kroničnih vnetnih procesov (3). Na živalskih modelih so že uspeli zmanjšati poškodbe tkiva pri akutnem vnetju, pri artritisu ter drugih vnetnih stanjih, vendar daljše jemanje NOS inhibitorjev zmanjša aktivnost osteoklastov in kostno maso, kar lahko privede do

stanja podobnega osteoporozi. Druga vnetna stanja, pri katerih prihaja do povečanega nastajanja NO so psoriza, astma in kronično vnetje prebavnega trakta (Crohnova bolezen), kjer pa so raziskave vpletenosti NO še na začetku.

Možganska kap

NO, ki se sprošča pri možganski kapi zaradi hipoksije in metabolnih sprememb, ki hipoksijo spremljajo, ima tako koristen, kot škodljiv učinek (3). V zgodnjem obdobju kapi, NO iz nNOS poveča nastajanje poškodb, medtem ko NO iz eNOS, deluje protektivno zaradi vazodilatacije. Neselektivni zaviralci NOS v tem primeru niso uporabni in lahko poškodbe zaradi kapi še povečajo, verjetno zaradi vazokonstrikcije. Poskusi na miših kažejo, da bi bili selektivni nNOS zaviralci lahko terapevtsko uporabni pri zmanjšanju posledic možganske kapi. Vloge iNOS pri kapi še niso uspeli v celoti ovrednotiti, dosedanje raziskave pa kažejo, da bo verjetno tudi inhibicija iNOS zaželena. Vsekakor pa bo tudi v tem primeru potrebno poskrbeti za zaustavitev radikalskih reakcij, v katere se vpleta NO in ki vodijo v poškodbe tkiva.

Diabetes

Diabetes, odvisen od insulina, je avtoimunska bolezen, ki vodi do propada celic β v pankreasu zaradi delovanja citokinov posredno in neposredno na te celice. Eden izmed predlaganih toksičnih mehanizmov njihovega delovanja je indukcija iNOS znotraj same β celice. NO zmanjša sposobnost celice za proizvodnjo in izločanje insulina in povzroči propad celice. Tudi makrofagi, ki infiltrirajo celice Langerhansovih otočkov v začetku razvoja diabetesa, izločajo citokine (npr. IL-1 β), ki povzročijo izražanje iNOS v makrofagih. Selektivni zaviralci iNOS so na živalih preprečili razvoj sladkorne bolezni po dajanju streptozotocina in bodo morda učinkoviti tudi pri preprečevanju propada pankreasnih celic pri človeku in s tem nastanka sladkorne bolezni.

Pri diabetesu so opazili zmanjšano nastajanje NO v endoteliju, s čemer so povezani znani simptomi: periferna vazokonstrikcija, zmanjšano praznjenje želodca, motena peristaltika in impotenca. Na podganah z diabetesom so dokazati zmanjšano aktivnost NOS in s tem povezano zmanjšano relaksacijo duodenuma. Razlogi za zmanjšano aktivnost NOS še niso v celoti proučeni (10).

Migrena

Pri pacientih z migreno glicerilnitrinat (GTN) sproži napad, ki je enak spontanemu napadu (11). Z L-NMMA napad zmanjšamo, vendar učinek ne gre preko vazokonstrikcije, saj se pretok v cerebralni arteriji ne spremeni. Do sedaj znana vloga NO in vpletenost serotonina pri migreni sta osnova za predpostavko, da migrenski napad sproži v ključnih predelih možganskega žilja serotonin, ki preko 5-HT_{2B/2C} receptorja povzroči sproščanje NO iz endotelija ali nitrenergičnega živčevja, ta pa vpliva na cerebrovaskularno perfuzijo. NO povzroči vazodilatacijo in aktivacijo živčnih končičev, da se sproži vnetju podoben proces, značilen za migreno.

Pulmonalna hipertenzija

Inhalacijska terapija novorojencev in odraslih z NO je morda presenetljiva uporaba NO, spričo relativno velike reaktivnosti/toksičnosti NO (12). Z uporabo lokalno nizke koncentracije

NO (<80 ppm) v zmesi zraka za vdihavanje, ublažimo njegove morebitne neugodne sistemske učinke. Vazodilatoren učinek je omejen na arterije, ki so še do neke mere ventilirane. Ker so na voljo učinkoviti sistemi spremljanja dejanskega odmerka NO, ki ga dobi bolnik, so zmanjšali možnost predoziranja, vendar problemi povratne inhibicije NOS zaradi dajanja eksogenega NO in podaljšan čas strjevanja krvi (13), še niso rešeni.

Agregacija trombocitov in ateroskleroza (5)

Lastnost organskih nitratov, da zmanjšajo agregacijo trombocitov se zaradi hipotenzivnega učinka klinično ne izkorišča. Za to indikacijo je zanimiv S-nitrozoglutation (slika 2), stabilen nitrozotiol in donor NO, ki agregacijo močno inhibira, a hkrati le minimalno zniža krvni tlak. Uporablja se v primerih, ko terapija z acetilsalicilno kislino in heparinom pri transmuralni koronarni angioplastiki ni uspešna. Ker NO preprečuje adhezijo levkocitov tudi na venule, inhibira mitozo in proliferacijo gladkega mišičja žil in drugih celic, je verjetno, da bodo med bodočimi donorji NO tudi uporabna zdravila proti aterosklerozi (3).

Celjenje ran

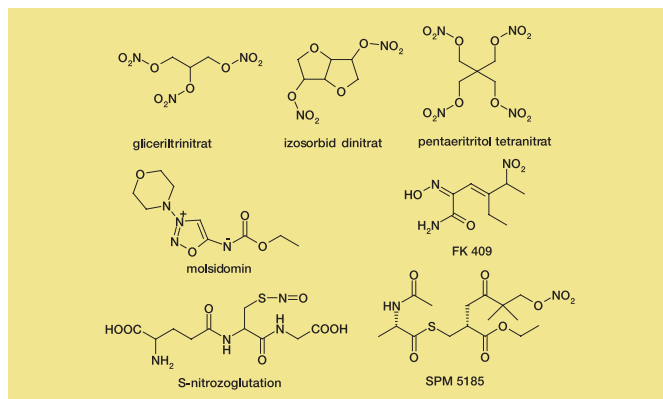
NO in donorji NO imajo ugodnem vpliv na celjenje ran (14, 15), vendar vloga NO pri tem procesu še ni v celoti pojasnjena. Tudi pri diabetikih NO deluje ugodno, ker je pri njih zmanjšana endogena sinteza NO (10). Poročajo o inhibitornem učinku NO na sintezo kolagena v rani pri topikalni aplikaciji natrijevega nitroprusida in arginina. Kompetitiven zaviralec NOS, metilni ester N-nitro-L-arginin pa je povečal koncentracijo kolagena v ranjenem tkivu (16).

Protitumorna terapija

Imunoterapija tumorjev z interleukinom-2 (zdravljenje renalnih tumorjev) in terapija s faktorjem tumorske nekroze (TNF α) vodi do indukcije NOS in posledične hipotenzije (17). Z zaviranjem nastajanja NO (L-NMMA) so uspeli preprečiti hipotenzijo, kar močno poveča učinkovitost terapije. Predvidevajo, da bi lahko še povečali učinkovitost z dajanjem višjih odmerkov interleukina-2 in TNF α sočasno z L-NMMA, ki bi nevtraliziral stranski učinek hipotenzije.

3 Donorji NO in njihova možna terapevtska uporabnost

Poleg NO (plin), ki ga dodajajo novorojencem v zrak za inhaliranje (12), se v terapiji že dolgo uporabljajo učinkovine, ki v *in vivo* pogojih sproščajo NO. Med njimi je nitroglicerol (gliceriltrinitrat, GTN, slika 2) ena najstarejših (11,18,19) saj se v terapiji uporablja že več kot stoletje. Organski nitriti (slika 2) se uporabljajo pri stabilni in nestabilni angini pectoris, koronarnem vazospazmu, srčni kapi in pri kronični kongestivni bolezni srca. Delovanje nitratov pri angini pectoris je posledica vazodilatacije v venah, kar zmanjša priliv krvi v srce in s tem ventrikularni volumen ter pritisk. V nekoliko večjih odmerkih organski nitriti dilatirajo tudi arterije in zmanjšajo upor v odvodnicah iz srca, kar spet zmanjša potrebo po kisiku v srčni miškulaturi. Kadar je angina pectoris posledica vazospazma koronarnih arterij, organski nitriti poleg omenjene zmanjšane porabe kisika srca, dilatirajo še stisnjene koronarke (20, 21). Poleg te uporabe, so nitriti učinkoviti pri izboljšanju prekrvavitve uterusa pri nosečnicah, ki jim grozi preeklampsija povezana z zmanjšano produkcijo NO.

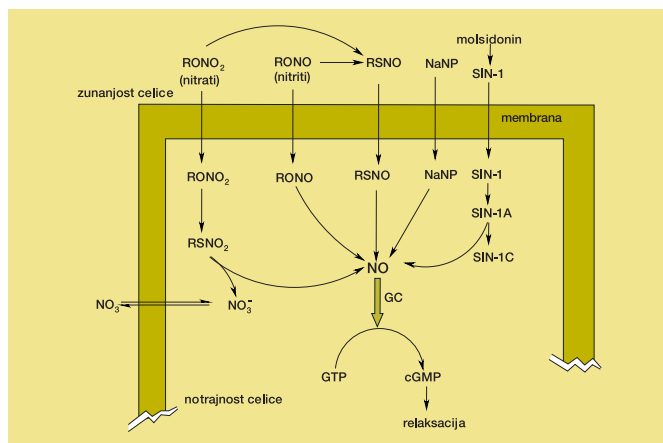


Slika 2: Organski nitriti: gliceriltrinitrat, izosorbid dinitrat in pentaeritritol tetranitrat, molsidomin in FK 409, S-nitrozoglutation in SPM 5185.

Figure 2: Organic nitrates: glyceryltrinitrate, isosorbide dinitrate, pentaerythritol tetranitrate, molsidomine and FK 409, S-nitrosoglutathione and SPM 5185.

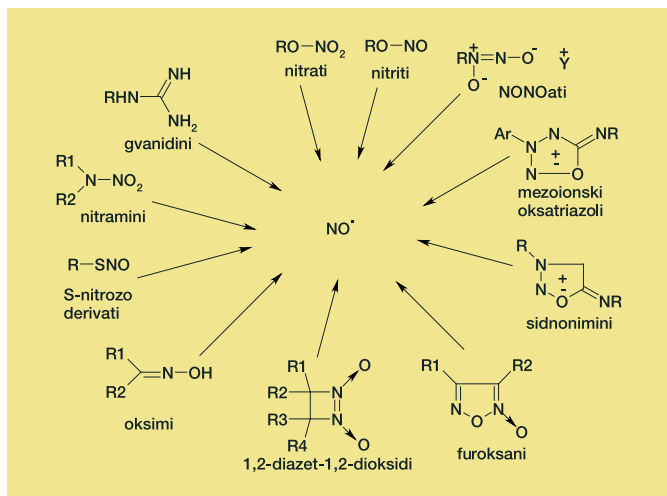
Klasični donorji NO so estri dušikove(V) kisline in poliola, npr.: GTN, izosorbid dinitrat, izosorbidmononitrat, pentaeritritol tetranitrat (slika 2), anorganske nitrozo spojine (natrijev nitroprusid), S-nitrozotiole (S-nitrozo-N-acetil-D,L-penicilamin, S-nitrozoglutation), diazodiolati (NONO-ati in alkil-NONO-ati), oksimi (FK 409), hidroksilamini in druge spojine (18,19). Novejši NO donor je sidnonimin (molsidomin, SIN-1 = linsidomin) (slika 2).

Delovanje organskih nitratov so pojasnili šele z odkritjem NO in z ugotovitvijo, da nitriti v nizu pretvorb v telesu, lahko sproščajo NO (slika 3). Pri tem sodelujeta glutation-S-transferaza in citokrom P450, pri neencimski poti pa so pomembni v citosolu prisotni tioli. Po obeh



Slika 3: Poti nastanka NO iz različnih vrst NO donorjev: RONO₂ = organski nitrat; RSNO₂ = tionitrat; RONO = organski nitrit; RSNO = S-nitrozotiol; NaNP = natrijev nitroprusid; GC = gvanilat ciklaza; SIN = metabolit molsidomina (22)

Figure 3: Pathways of NO formation from different classes of NO donors: RONO₂ = organic nitrate; RSNO₂ = thionitrate; RONO = organic nitrite; RSNO = S-nitrosothiol; NaNP = sodium nitroprusside; GC = guanylate cyclase; SIN = metabolite of molsidomine (22)



Slika 4: Kemične strukture, ki v *in vivo* pogojih sproščajo NO (15).

Figure 4: Groups, which can dissociate NO in vivo (15).

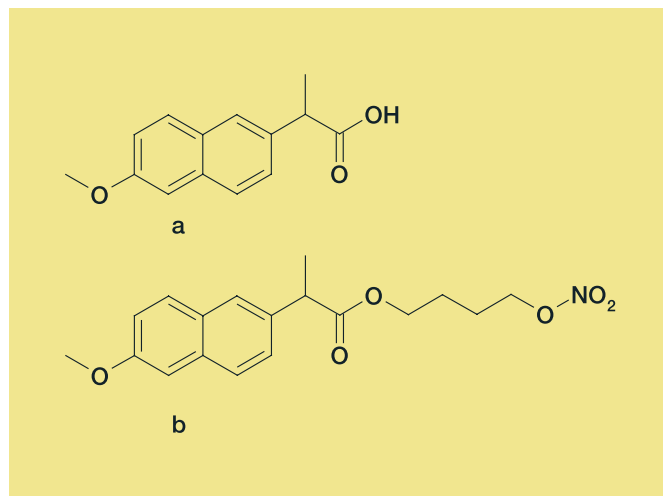
poteh naj bi nastal nestabilen tionitrat ali nitrozotiol kot intermediat. Natrijev nitroprusid spontano sprošča NO po doslej še neznanem mehanizmu, molsidomin pa se v jetrih pretvori v metabolit SIN-1, ki po hidrolizi sprošča NO po reakciji s kisikom, pri čimer nastane tudi superoksidni anion (22).

Na izoliranih organih so pokazali, da SPM 5185 [N-nitratopivaloil-S-(N'-acetilalanil)-cistein] (slika 2) dilatira vene in arterije tudi v primeru, ko so z dolgotrajnim dajanjem GTN povzročili toleranco (23).

Poleg natrijevega nitroprusida, ($\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]$), anorganski donor NO), in estrov dušikove(V) kisline, poznamo še številne druge dušikove spojine, ki lahko v *in vivo* pogojih sproščajo NO, neodvisno od aktivnosti NOS (18,19). Nabor struktur, ki imajo možnost sproščanja NO je na sliki 4, vendar bo pot od tu do morebitnih učinkovin še dolga, ker bo potrebno v molekule z donorskim delom vgraditi še selektivnost in ustrezne transportne lastnosti.

3.1 Modificirane nesteroidne protivnetne učinkovine (NSAD) kot donorji NO

NSAD, ki z inhibicijo ciklooksigenaze-1 (COX-1) in ciklooksigenaze-2 (COX-2) (24) zavirajo sintezo prostaglandinov, hkrati zmanjšajo tudi prekrvavljenost prebavne sluznice in adhezijo nevtrofilcev, kar vodi v patološke poškodbe sluznice prebavnega sistema (GIT). Ko so ugotovili vlogo NO pri zaščiti mukozne plasti sluznice GIT, se je porodila ideja, da bi v molekulo NSAD uvedli NO donorsko skupino in tako zmanjšali njihovo toksičnost. Učinki NO v GIT so namreč podobni učinkom prostaglandinov, poleg tega pa NO zavre izražanje iNOS, katere sinteza je pri vnetju in poškodbah povečana (25). Na živalskih modelih so več tednov preizkušali derivate flubiprofena, ketoprofena, diklofenaka in naproksena (slika 5), ki so bili spremenjeni tako, da je bila molekula hkrati inhibitor ciklooksigenaze in NO donor. Nove učinkovine so estri znanih NSAD z dioli, ki imajo drugo hidroksilno skupino zaestreno z dušikovo(V) kislino. Učinkovine inhibirajo COX-1 in COX-2, podobno kot matične spojine, vendar brez neugodnih stranskih učinkov na sluznico. Klinična testiranja teh učinkovin že potekajo (26,27).



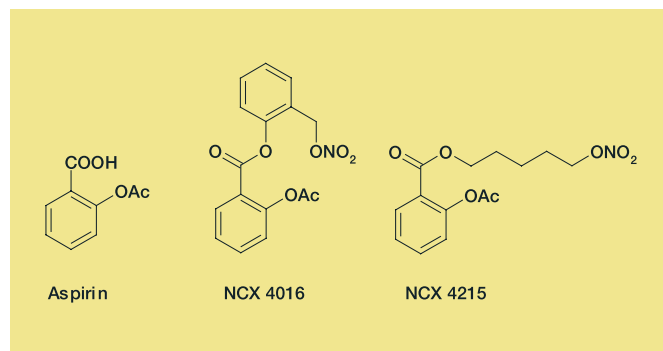
Slika 5: Naproksen (a) in (+)-4-(nitrooksi)butil 2-(6-metoksi-2-naftil)propanoat (b, NO naproksen)

Figure 5: Naproxene (a) and (+)-4-(nitrooxy)butyl 2-(6-methoxy-2-naphthyl)propanoate (b, NO-Naproxene)

NO ugodno vpliva na kontraktilno in metabolične funkcije v ishemičnem srcu ter sodeluje pri nastanku prostanooidov. Po infarktu nastaja NO v srčni mišici zaradi aktivnosti iNOS v makrofagih v pogojih ishemije. Ker je vrh aktivnosti iNOS dva dni po začetku infarkta, se je pojavila ideja o "novem Aspirinu" z donorsko NO stransko verigo (slika 6). Sproščanje NO je pomembno pri ishemiji, kjer vpliva na vazodilatacijo koronark in izboljša funkcijo srca, tako da zmanjša kontraktilnost, kar pomeni varčevanje z energijo poškodovanega srca. "NO-Aspirini" bi bili tako posebej koristni v prvi fazi infarkta, ko se NO še ne sprošča iz poškodovanih celic (28).

3.2 Razvoj selektivnih donorjev NO

Z razkrivanjem pomembne in nenadomestljive vloge NO v fizioloških in patofizioloških procesih se odpirajo možnosti za nove učinkovine, ki bi selektivno povečale koncentracije NO v določenih ciljnih tkivih (22). Za doseganje selektivnosti učinkov v željenih tkivih že danes pri načrtovanju skušajo izrabiti znane porazdelitve encimov, še zlasti



Slika 6: Strukture Aspirina in "NO Aspirinov": NCX 4215 in NCX 4016

Figure 6: Structures of Aspirin and "NO-Aspirins": NCX 4215 and NCX 4016

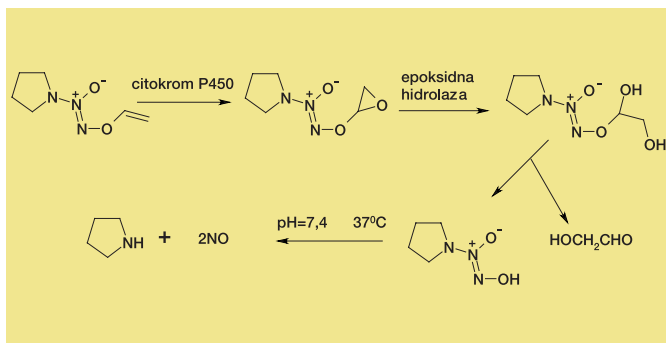
tistih, ki lahko sodelujejo pri pretvorbi predzdravila v obliko, ki sprošča NO. Slika 7 prikazuje nastanek NO iz V-PYRRO/NO v jetrih zaradi kemijskih pretvorb predzdravila z jetrnimi encimi.

Selektivni donorji NO se bodo pojavili kot zdravila ali kot predzdravila, ko bo zadovoljivo rešen problem sproščanja NO v določenem organu ali tkivu. Rešitev tega problema je lahko čisto tehnološka z ustreznimi dostavnimi sistemi, farmacevtsko-kemična z ustreznimi predzdravili ali kombinirana. Takoj, ko bodo rešeni omenjeni problemi, lahko pričakujemo večje spremembe v zdravljenju mnogih obolenj.

5 Sklep

Poleg znanih donorjev dušikovega oksida, ki jih že vrsto let uspešno uporabljamo v terapiji in katerih delovanje so pojasnili z odkritjem vloge NO v telesu, raziskovalci iščejo in preizkušajo nove zdravilne učinkovine, z drugačnimi mehanizmi sproščanja NO, ki bi lahko delovale na željena tarčna mesta. Obetaven pristop je razvoj učinkovin z dvojnimi učinkom, ko izhajamo iz znane učinkovine, na katero uvedemo farmakoforno skupino, ki v *in vivo* pogojih sprošča NO.

Danes niso več problem spojine, ki pod določenimi pogoji lahko sproščajo NO ampak je problem sproščanje NO samo v določenem ciljnim organu ali tkivu. Rešitev tega težkega problema je velik izziv za raziskovalce novih tkivno selektivnih donorjev NO. Kljub veliki količini informacij o sestavi in delovanju našega organizma je do odkritja tkivno specifičnega in za zdravljenje uporabnega donorja NO še daleč.



Slika 7: Predviden nastanek NO iz V-PYRRO/NO v prisotnosti jetrnih encimov

Figure 7: Anticipated NO formation from V-PYRRO/NO caused by liver enzymes

6 Literatura

1. Byrne Habič B, Mravljak J, Pečar S. Dušikov oksid I: lastnosti, kemična reaktivnost in nastajanje NO v organizmu. *Farm Vestn* 2004; 55: 283-291.
2. Moncada S, Higgs E A. Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies Related to Nitric Oxide. *FASEB J* 1995; 9: 1319-1330.
3. Vallance P, Leiper J. Blocking NO synthesis: how, where and why?. *Drug Discov Today* 2002; 1: 939-950.
4. Morbidelli L, Donnini S, Ziche M. Role of Nitric Oxide in the Modulation of Angiogenesis. *Curr Pharm Design* 2003; 9 (7): 521-530.
5. Cooke J P, Dzau V J. NITRIC OXIDE SYNTHASE: Role in the Genesis of Vascular Disease. *Annu Rev Med* 1997; 48: 489-509.
6. Voet D, Voet J G. NO and Possibly CO Are Biological Messengers. In: *Biochemistry*. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1995: 1290-1291.

7. Toda N, Okamura T. The Pharmacology of Nitric Oxide in the Peripheral Nervous System of Blood Vessels. *Pharmacol Rev* 2003; 55(2): 271-324.
8. Kröncke K D, Fehsel K, Kolb-Bachofen V. Inducible nitric oxide synthase in human diseases. *Clin Exp Immunol* 1998; 113: 147-156.
9. Rao K M K. Molecular mechanisms regulating iNOS expression in various cell types. *J Toxicol Env Heal B* 2000; 3(1): 27-58.
10. Schafer M R, Tantry U et al. Diabetes-impaired healing and reduced wound nitric oxide synthesis: a possible pathophysiological correlation. *Surgery* 1997; 121 (5): 513-9.
11. Behrends S. Drugs that Activate Specific Nitric Oxide Sensitive Guanylyl Cyclase Isoforms Independent of Nitric Oxide Release. *Curr Med Chem* 2003; 10: 291-301.
12. Hurford W E, Steudel W, Zapol W M. Clinical Therapy with Inhaled Nitric Oxide in Respiratory Diseases. In: Ignarro L J. Nitric Oxide, Biology and Pathobiology. Academic press, 2000: 932-947.
13. Kerwin J F, Lancaster J R, Feldman P L. Nitric Oxide: A New Paradigm for Second Messengers. *J Med Chem* 1995; 38: 4343-4362.
14. Muscara M N, McKnight W, Asfaha S et al. Wound collagen deposition in rats: effects of an NO-NSAID and a selective COX-2 inhibitor. *Br J Pharmacol* 2000; 129 (4): 681-6.
15. Schafer M R, Fuchs N, Proksch B et al. Tacrolimus impairs wound healing: a possible role of decreased nitric oxide synthesis. *Transplantation* 1998; 65 (6): 813-8.
16. Shukla A, Rasik A M, Shankar R. Nitric oxide inhibits wound collagen synthesis. *Mol Cell Biochem* 1999; 200 (1-2): 27-33.
17. Hobbs A J, Higgs A, Moncada S. Inhibition of Nitric Oxide Synthase as a Potential Therapeutic Target. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1999; 39:191-220.
18. Granik V G, Ryabova S Y, Grigoriev N B. Exogenous nitric oxide donors and inhibitors of its formation (the chemical aspects). *Russ Chem Rev* 1997; 66: 717-731.
19. Granik V G, Grigor'ev N B. Exogenous donors of nitric oxide (a chemical aspect). *Russ Chem Bull* 2002; 51: 1375-1422.
20. Zazinger J, Feelisch M, Bassenge E. Novel organic nitrates are potent dilators of large coronary arteries with reduced development of tolerance during long-term infusion in dogs: role of the sulfhydryl moiety. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 23: 772-778.
21. Kelly R A, Smith T W. Nitric Oxide and Nitrovasodilators: Similarities, Differences and Interactions. *Am J Cardiol* 1996; 77: 2C-7C.
22. Feelisch M. Biotransformation to nitric oxide of organic nitrates in comparison to other nitrovasodilators. *Eur Heart J* 1993; 14 (Supplement I): 123-132.
23. Arnet U, Yang Z, Siebenmann R et al. Development of nitrate tolerance in human arteries and veins: comparison of nitroglycerin and SPM 5185. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26: 401-406.
24. Pečar S. Inhibitorji ciklooksigenaze-2 kot antirevmatiki. *Farm Vestn* 2004; 55: 119-123.
25. Wolfe M M. Future Trends in the Development of Safer Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Am J Med* 1998; 105 (5A): 44S-52S.
26. Wallace J L. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Gastroenteropathy: The second Hundred Years. *Gastroenterology* 1997; 112: 1000-1016.
27. Wallace J L, Pittman Q J, Cirino G. Nitric oxide-releasing NSAIDs: a novel class of GI-sparing antiinflammatory Drugs. *Agents Actions Suppl* 1995; 46: 121-99.
28. Bing R J, Yamamoto T, Yamamoto M et al. New look at myocardial infarction: toward a better aspirin. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 25-31.

Prve tiskane knjige s področja farmacije v knjižnicah Slovenije

The first printed books on pharmacy in the libraries of Slovenia

Pavle Jović

POVZETEK: V posebnih fondih knjižnic povsod na svetu, pa tudi v Sloveniji se hranijo prve tiskane knjige s področja farmacije. To so tako imenovane inkunabule ali prve knjige tiskane do leta 1501. V knjižnicah Slovenije so ohranjeni: antidotariji arabskih zdravnikov Abulkasima (*Liber servitoris*, 1471) in Mesueja mlajšega (*Opera medicinalia*, 1479) ter salernskega zdravnika Nikolaja (*Antidotarium Nicolai*, 1479); prva nemška farmakopeja (*Arzneibuch*, 1477); lekarniške knjige italijanskih zdravnikov: Jakoba Manlija de Bosca (*Compendium aromatariorum*, 1489), Saladina Asculanusa (*Luminare maius*, 1494) in Quricususa de Augustisa (*Lumen apothecariorum*, 1494). To so večinoma knjige, ki so izšle v Benetkah. Prve tiskane lekarniške knjige, ki so ohranjene v Sloveniji so predhodnice prvih kasnejših uradnih farmakopej, izvirajo iz samostanskih knjižnic in se sedaj hranijo v knjižnici mariborskega Škofijskega arhiva in ljubljanskega Frančiškanskega samostana ter v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani. Omenjeni farmacevtski prvotiski kažejo, da so prvi lekarnarji na slovenskem ozemlju, ki so začeli svojo dejavnost v samostanih, že od poznega srednjega veka, uporabljali veljavne predpise o zdravilih, kakor ostali narodi Svetega rimskega cesarstva nemške narodnosti.

Ključne besede: farmacevtske knjige, prvotisk, slovenske knjižnice,

ABSTRACT: Among the first printed medical texts in Europe were books devoted to pharmacy. They were incunables (lat. Incunabula) or the earliest printed books before 1501, which are held in special collections of libraries all over the world. Some of these early and rare books are also preserved in Slovenian libraries: Bishop Archiv of Maribor, Franciscan Monastery of Ljubljana and National Library of Slovenia. Incunabula from Slovenia originate from monastery libraries. They were the great works of medieval and renaissance pharmacy: *Liber servitoris* of Abulkasim (1471), *Antidotarium* of Mesue (1479), *Antidotarium* of Nicholaus of Salerno (1479), the first German pharmacopoeia - *Arzneibuch* (1477), *Compendium aromatariorum* of Jacobus Manlius de Bosco (1489), *Luminare maius* of Saladinus Asculanus (1494) and *Lumen Apothecariorum* of Quiricus de Augustis (1494). They preceded the later official pharmacopoeias in Europe and were printed mostly in Venice. These pharmaceutical incunabula were in general founded on classical and Arab medical knowledge. The early printed books on pharmacy from Slovenian libraries confirm that the first Slovenian pharmacists used standard pharmaceutical books as well as other people of Holy Roman Empire.

Key words: pharmaceutical books, incunabula, Slovenian libraries

Uvod

Začetek lekarništva v Evropi in na slovenskem ozemlju je v tesni zvezi z ustanovitvijo prvih samostanov.

Med prvimi medicinskimi knjigami, ki so tiskane v Evropi, so tudi knjige s področja farmacije. Tiskarstvo se je začelo v Nemčiji od srede 15. stoletja, vendar je Italija postala največje središče tiskarske umetnosti v Evropi (1).

Na začetek in razvoj lekarništva na Slovenskem je sosednja Italija imela pomemben vpliv. Italija se šteje za zibelko evropske farmacije, ker je bila na tem ozemlju ustanovljena prva lekarna na svetu (v samostanu Monte Cassino, leta 529), pa tudi lekarna v današnjem pomenu kot samostojna, z zakonom priznana in nadzorovana zdravstvena ustanova (v začetku 13. stoletja v južni Italiji) (2, 3). Tudi v Italiji je prišlo prvič v Evropi do obvezne ločitve lekarniške stroke od

zdravniške (4), in je ustanovljena prva medicinska šola, ter je bil sestavljen prvi antidotarij v Evropi.

Prve tiskane knjige do leta 1501 se imenujejo inkunabule; to so zelo redke knjige, stare več kot pet stoletij, ki se sedaj hranijo v posebnih fondih knjižnic povsod po svetu (5).

V tem prispevku bodo predstavljene prve tiskane knjige s področja farmacije, ki so ohranjene v knjižnicah Slovenije.

V prvi in edini knjigi o inkunabulah v Sloveniji (A. Gspan, J. Badalić, Ljubljana, 1957) avtorji ločijo medicinske od farmacevtskih prvotiskov. Po našem mnenju njihova ločitev ni popolnoma pravilna. To je razumljivo glede na to, da avtorji niso bili zgodovinarji medicine oziroma farmacije. V tem prispevku smo se držali kot vzora kataloga Univezitetne knjižnice v Madridu (6).

Med prvimi medicinskimi teksti, ki so natisnjeni v Benetkah, največjem tiskarskem središču v Evropi, sta bili lekarniški knjigi slavni arabskih zdravnikov: Abulkasima in Mesueja mlajšega (7).

Najstarejša tiskana knjiga s področja farmacije nasploh, ki se hrani tudi v Sloveniji je **Liber servitoris** de preparatione medicinarum simplicium. Ta knjiga je bila natisnjena leta 1471 v Benetkah, največjem središču tiskarstva v Italiji in Evropi (8). To je prva izdaja tega dela. Knjigo o enostavnih zdravilih je sestavil okoli leta 1288 znani arabski zdravnik, predvsem slavni kirurg Abu al-Kasim al-Zahravi, v Evropi znan kot Abulkasim ali Albucasis (936–1013), ki je živel v Španiji. Tiskar je bil Francoz Nicolaus Jenson (1420–1480). Liber servitoris je bila ena najstarejših predhodnic farmakopej, iz katere so zajemale vse poznejše uradne farmakopeje v Evropi. Omenjena srednjeveška knjiga o zdravilih se hrani v knjižnici Škofijskega arhiva v Mariboru (9).

V Škofijskem arhivu v Mariboru se hrani tudi zbirno delo z naslovom **Opera medicinalia**, ki je natisnjeno v Benetkah v nekaj izdajah. Tri izdaje tega dela najdemo v Škofijskem arhivu (1479, 1484, 1490). Delo izvira iz znane arabske lekarniške knjige z naslovom Grabadin (Antidotarium), ki predstavlja kompletno farmakopejo srednjeveške dobe (10). Antidotarij Mesueja mlajšega je do leta 1623 tiskan skoraj tolikokrat kakor dela velikega arabskega zdravnika Avicene, kar kaže veliko zanimanje strokovnjakov za njegove spise. Delo je objavil v 11. stoletju slavni arabski zdravnik Masavaih al-Mardini, tako imenovani Mesue mlajši (925–1015). To knjigo so uporabljali še do 17. stoletja po evropskih lekarnah. Izdaja dela Opera medicinalia iz leta 1479 je sestavljena iz treh del: Complementum practicae, Antidotarium Nicolai in Liber servitoris, katerih avtorji so Franciscus Pedemontanus, Nicolaus Salernitanus in Abulkasim. V Škofijskem arhivu v Mariboru se hranita še dva farmacevtska prvotiska: Compendium aromatariorum iz leta 1489 in Lumen apothecariorum iz leta 1495.

Compendium aromatariorum, ki ga je sestavil salernski zdravnik Saladinus Asculanus sredi 15. stoletja, je bil tiskan že leta 1488. Tiskar je bil Peregrinus de Pasqualibus. V Sloveniji se hrani izdaja iz leta 1489. To delo je prva lekarniška knjiga in kaže znanstvene, praktične in etične zahteve, ki jih je renesančna doba postavljala farmaciji, tedaj že samostojnemu poklicu (11). Saladin je prvič uporabil izraz receptum za zdravniške predpise. Compendium Aromatariorum je bil vzor poznejšim uradnim farmakopejam.

Lumen apothecariorum je lekarniška knjiga, ki je natisnjena prvič leta 1492 v Benetkah. V Sloveniji se hrani izdaja iz leta 1495. Avtor te knjige je italijanski zdravnik Quricus de Augustis. Tiskar je bil Albertus Rubens. Glavna vrednota knjige je v tem, da so v njej zdravila reducirana v primerjavi z arabskimi (12).

V Univerzitetni in narodni knjižnici v Ljubljani, kjer je shranjeno največje število inkunabul v Sloveniji se hranita dva prvotiska s področja farmacije: Arzeneibuch in Antidotarium Salernitanum.

Leta 1477 v Augsburgu je bila natisnjena prva nemška farmakopeja z naslovom: **Arzeneibuch** (13), ki je napisana okoli 1400. To je bila prva izdaja tega dela, ki je ohranjena tudi v Sloveniji. Avtor je bil nemški zdravnik Ortolff von Bayrlant. Tiskar je bil Günther Zainer (1430–1478), ki je ustanovil prvo tiskarsko officino v Augsburgu in v njej prvič uporabil romanske črke.

Antidotarium Nicolai Salernitani sodi med najstarejše knjige o zdravilih v Evropi (14, 15), ki so natisnjene med prvimi medicinskimi teksti nasploh (Benetke, 1471). Delo je sestavil malo znani zdravnik pomembne salernske medicinske šole Nicolaus Salernitanus okoli leta 1140 (16). Za osnovo je vzel arabsko materio medico. V Sloveniji se hrani izdaja iz leta 1479, ki jo je natisnil Reynaldus Novimagio.

V knjižnici Frančiškanskega samostana v Ljubljani se hrani prvotisk s področja farmacije z naslovom **Luminare maius** iz leta 1494. To je bila prva izdaja tega dela, ki je tiskano v Benetkah. Delo je znano še kakor Interpretatio Antidotarii et Practicae Johannis Mesue, kar kaže, da je nastalo na podlagi antidotarija Mesueja mlajšega. To je znana lekarniška knjiga o zdravilih iz 15. stoletja Manlija de Bosca (10). Johannes Jacobus Manlius de Bosco je bil italijanski zdravnik iz 15. stoletja, ki je rojen v mestu Alexandria, blizu Pavije. Luminare maius je do srede XVI. stoletja veljal kot zakonski predpis za lekarnarje v raznih deželah in mestih Evrope in je bil važen vir in predhodnik poznejših uradnih farmakopej. Nemški medicinec Valerius Cordus (1515–1544) je avtor prve uradne knjige o zdravilih (Dispensatorium Norimbergense), ki je veljala v 16. in 17. stoletju v mnogih evropskih pa tudi slovenskih krajih. Cordus je veliko prevzel iz dela Manlija de Bosca, preden je nürnbergski dispenzatorij prišel v slovenske lekarne.

Sklep

Slovence je krščanstvo povezovalo z evropsko kulturo. Začetek izdelave zdravil na Slovenskem v 12. stoletju je v zvezi z ustanovitvijo prvih samostanov, ki so bili glavna središča kulture v srednjem veku.

Največ prvotiskov posvečenih farmaciji je natisnjeno v Benetkah. Slovenskemu ozemlju v dobi renesanse sta bili najbližji centri nove tiskarske umetnosti beneško-furlansko območje na zahodu (Benetke) in južno-nemško območje na severu (Augsburg, Nürnberg). To sta bili hkrati običajni smeri trgovskih poti, po katerih so lahko bile importirane tudi prve tiskane knjige.

Najstarejše tiskane knjige s področja farmacije, ki so ohranjene v Sloveniji, izvirajo iz samostanskih knjižnic. To so večinoma dela italijanskih zdravnikov, ki so kot vir za nastanek svojih knjig o zdravilih uporabljali znamenite antične in arabske avtorje: Dioskurida, Galena, Mesueja mlajšega, Abulkasima in Avicene. Prve tiskane knjige so ohranile znanost starega in srednjega veka in tako prispevale k razvoju novega veka. Prve tiskane knjige s področja farmacije kažejo kako visoko raven je dosegla evropska farmacija v poznem srednjem veku in renesančni dobi.

Prve tiskane farmacevtske knjige kažejo, katere knjige so bile v rabi v slovenskih lekarnah, preden je uradni nürnbergski dispenzatorij prišel v slovenske kraje.

Prve tiskane knjige s področja farmacije, ki se hranijo v slovenskih knjižnicah, pričajo, da je bilo slovensko ozemlje kot del Svetega rimskega cesarstva nemške narodnosti vključeno v kulturno Evropo že od 12. stoletja.

Literatura

1. Steinberg S H. Five hundred years of Printing. Harmondsworth, Penguin Books, 1974: 65
2. Kramers E, Urdang G. History of Pharmacy. London, J.B. Lippincott. 1951:68 -79

- Minarik F. Iz naših starih apoteka. Pro medico. 2-IV. Ljubljana. Lek, 1972:100-115
- Bohinc P. Ob 750-letnici konstitucij Friderika II. Farm Vestn 1991; 42(2): 167-73
- Pelc M. U znaku tiskane knjige: humanizam i renesansa In: Uvod u povijest informacijske kulture. Zagreb. Golden Marketing, 2002:114-52
- WWW.ucm.es/BUCCM/diosc/030301_xv.htm
- Pintar I. Kratka zgodovina medicine. Ljubljana. Medicinska fakulteta.1950:197
- Marinis T D. Storia dell'arte tipografica. V: Enciclopedia Italiana. Roma. Istituto poligrafico dello Stato, 1950: 896-7
- Gspan A, Badalič J. Inkunabule v Sloveniji. Ljubljana. Slovenska akademija znanosti in umetnosti, 1957: 91
- Müller-Jahncke F. Geschichte der Arzneimittel-therapie. Stuttgart. Deutscher Apotheker Verlag. 1996: 35
- Minarik F. Od staroslovanskega vraštva do sodobnega zdravila. Ljubljana. Slovensko farmacevtsko društvo, 1971: 129- 30
- Niklicek L, Stein K. Dejiny mediciny v datech a faktech. Praha. Avicenum, 1985: 60
- Morton L T. A Medical Bibliography. London. A Grafton books Andre Deutsch, 1970: 215
- Jović P. The first printed works on pharmacy. Oral presentation. 62 nd Congress of International pharmaceutical federation. Nice, 31. VIII – 4.IX 2002: 152
- Castiglioni A. Histoire de la medicine. Paris. Payot, 1931: 256-7
- World who's is who in Science: Nicholas of Salerno.Chicago. Allen G.Debus, 1st ed. 1968: 1253
- Müller – Jahnke F. Geschichte der Arzneimittel-therapie.Stuttgart. Deutsche Apotheker Verlag, 1996:39

Doktorska disertacija Natalije Zajc, mag. farm.

Proučevanje strukture trdnih disperzij nifedipina z metodo diferenčne dinamične kalorimetrije z modulacijo temperature

Stane Srčič

Natalija Zajc, mlada raziskovalka na Katedri za farmacevtsko tehnologijo in študentka podiplomskega študija na Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani, je svojo doktorsko disertacijo zagovarjala 17. decembra 2004 pred komisijo v sestavi: prof. dr. Borut Strukelj, prof. dr. Julijana Kristl, doc. dr. Janez Kerč in prof. dr. Stane Srčič. Raziskovalno delo je opravljala pod mentorstvom prof. dr. Staneta Srčiča na Fakulteti za farmacijo, v Laboratoriju za elektrokemijo materialov na Kemijskem inštitutu in na Inštitutu za farmacevtsko tehnologijo Univerze v Szegedu.

V doktorskem delu je Natalija Zajc predstavila teoretične osnove diferenčne dinamične kalorimetrije z modulacijo temperature (MTDSC), ponazorila Readingov in Schawejev pristop k analizi rezultatov ter ovrednotila uporabnost na farmacevtskem, predvsem fizikalno-tehnološkem področju v smislu proučevanja strukture trdnih snovi. V praktičnem delu je metodo uporabila za ugotavljanje steklastega prehoda in s tem amorfne stanja nifedipina, rezultate pa je primerjala s konvencionalno DSC metodo.

Prvi del disertacije je namenila izdelavi trdnih disperzij nifedipina s talilnim postopkom, pri čemer je kot pomožni snovi uporabila polietilenglikol (PEG) 4000 in manitol. Proučevala je hitrost raztapljanja učinkovine in morfološke lastnosti disperzij. Z metodami termične analize, rentgensko praškovo difrakcijo, spektroskopskimi in mikroskopskimi metodami je ugotavljala stanje sestavin v smislu kristalnosti in/ali amorfnosti, stopnjo dispergiraniosti ter velikost delcev. S proučevanjem taljenja binarnih sistemov nifedipin-manitol in nifedipin-PEG 4000 je v prvem primeru ugotovila monotekičen, v drugem pa euteklični odnos. Priprava trdnih disperzij v vodi težko topnega nifedipina v kombinaciji z obema pomožnima snovema se je v smislu izboljšanja hitrosti raztapljanja izkazala ustrežnejša v primerjavi s fizikalnimi zmesmi in učinkovino samo. Rezultati omenjenih metod so potrdili, da je ugodnejši potek raztapljanja povezan z ustreznim dispergiranjem učinkovine v sistemu, z izboljšanim stikom med učinkovino in pomožno snovjo ter s prisotnostjo termodinamsko metastabilnih polimorfni oblik pomožnih snovi.

V nadaljevanju je Natalija Zajc študirala vpliv parametrov temperaturnega programa MTDSC (perioda, amplituda, povprečna hitrost segrevanja) na steklast prehod nifedipina. Z izdelavo Lissajousevih krivulj je ugotavljala obseg motnje temperaturne modulacije kalorimetra. Z izbranimi MTDSC parametri je analizirala izhodne spojine, fizikalne zmesi in trdne disperzije. Ugotovila je, da se nifedipin in manitol pred temperaturno obdelavo nahajata v termodinamsko stabilnih oblikah, PEG 4000 pa vsebuje tudi primesi termodinamsko metastabilne oblike z zavirami verigami polimera. Po izdelavi trdnih disperzij je dodatno ugotovila prisotnost nestabilne amorfne oblike nifedipina. Količina amorfne nifedipina se je v sistemu nifedipin-manitol z drobljenjem močno zmanjšala, v kombinaciji s PEG 4000 pa popolnoma izginila. Slednje je dokaz, da polietilenglikol v sistemu deluje kot mehčalo.

Doktorica Natalija Zajc je s primerjavo krivulj konvencionalne DSC in MTDSC analize po Schaweju ugotovila, da je moduliran pristop omogočil analizo z izboljšano občutljivostjo in ločljivostjo. Relativno nizka povprečna hitrost segrevanja v primerjavi s hitrostjo spremembe temperature konvencionalne DSC je botrovala k boljši občutljivosti v primeru modulirane metode. Prav tako so signali v talilnih območjih pokazali izboljšano ločljivost dogodkov, ki se v preiskovanih sistemih dogajajo na istih temperaturnih intervalih, ne da bi se pri tem poslabšala občutljivost signala. Z modulirano metodo sigmoidalno spremembo steklastega prehoda zaznamo na krivulji kompleksne C_p brez spremljajočega endotermnega vrha relaksacije. Natančnejšo analizo lahko moti le kristalizacija, ki je delno reverzibilnega, delno ireverzibilnega značaja.

Odkrivanje neurejenega stanja učinkovine v kompleksnejših sistemih je aktualna problematika, zato doktorska disertacija predstavlja pomemben prispevek na področju oblikovanja zdravil. O svojem raziskovalnem delu je Natalija Zajc večkrat poročala na mednarodnih znanstvenih konferencah. Rezultate je do sedaj objavila v obliki treh člankov v mednarodnih revijah s faktorjem vpliva, dva prispevka pa sta v pripravi.

Kakovost predlog in hlačnih predlog za inkontinenco

Quality of Incontinence Products: Pads and Diapers

Katja Gombač Aver

POVZETEK: Predloge in hlačne predloge uvrščamo med medicinske pripomočke za oskrbo bolnikov z inkontinenco, stanja nenadzorovanega uhajanja urina in/ali blata. Ker naj bi kakovosten pripomoček zadostil poleg uporabnikovim potrebam in zakonskim zahtevam tudi farmakopejskim predpisom, ISO standardom in ekonomskim pričakovanjem, smo skušali vse navedeno združiti v protokol za preskušanje pripomočkov za absorpcijo urina. Le-ta nam lahko služi v lekarnah s splošnim delom za hitro kontrolo ustreznosti pripomočka (predvsem glede na deklaracijo) in v drugem delu za natančnejšo opredelitev pripomočka s preskušanjem v kontrolno-analiznem laboratoriju.

Ključne besede: predloge, hlačne predloge, inkontinenca, kakovost, preskušanj

ABSTRACT: Pads and diapers are classified as medical devices for patients with incontinence, the case of uncontrolled leakage of urine and/or feces. The good incontinence products have to satisfy users and meet the law and also may to fulfil the Pharmacopoeia, ISO standards and economical aspects. All of this we try to merge in protocol for testing the products for urine absorption, which can be used in general part to briefly control of products characteristics (regarded to the declaration) and in the second part to testing products in laboratories for specific evaluation.

Key words: pads, diapers, incontinence, quality, testing

1 Uvod

Inkontinenca je stanje nenadzorovanega uhajanja urina in/ali blata zaradi različnih vzrokov, kar predstavlja pri posamezniku zdravstvene, higienske in socialne težave, ki se jih da objektivno dokazati (1, 2, 3). Svetovna zdravstvena organizacija uvršča inkontinenco v mednarodno klasifikacijo bolezni, torej je inkontinenca urina opredeljena kot bolezen (4). Podatki glede števila inkontinentnih oseb se razlikujejo, v povprečju so navedbe, da za inkontinenco trpi 5–15 % ljudi (1, 2, 5, 6, 7, 8) oziroma da je le-ta najpogostejša pri ženskah, in sicer v menopavznem obdobju, ko naj bi bilo inkontinentnih kar 49–56 % žensk, statistično signifikantno v prid tistim, ki opravljajo fizično delo v primerjavi s sedečim delom, in tistim, ki so rodile tri- ali večkrat (1, 7).

Čeprav je inkontinenca pogostejša pri starejših, to še ne pomeni, da gre za normalen starostni proces, saj se le-ta lahko pojavi v vseh starostnih obdobjih. Razdelimo jo lahko glede na tri dobe (5, 7, 9, 10, 11):

- **otroška doba:** če se zgodi, da tudi po četrtem letu prihaja do nočnega mokrenja (nočne enureze, kar je funkcionalna motnja) ali dnevne inkontinence (nevrogeni izvor ali razvojna nepravilnost sečnice), je potreben posvet in pregled pri zdravniku;
- **zrela doba:** težave se lahko pojavijo pri obeh spolih, vendar so ženske bolj ogrožene od moških; pri moških se inkontinenca pojavi v primeru poškodb ali bolezni, predvsem prostate, pri ženskah pa

je vzrokov več: porod, telesni napori, operacije in bolezni rodil, vnetja sečil, menopavza ...

- **obdobje starosti:** zaradi starostnih sprememb organizma in spremljajočih kroničnih bolezni in jemanja nekaterih zdravil (diuretikov, α -adrenergičnih antagonistov, antidepresivov, antihistaminikov, mišičnih relaksantov, uspaval, pomirjeval ...) je pojav inkontinence v tej dobi še pogostejši.

Poleg delitve inkontinence glede na starost, pri kateri se pojavi, jo lahko opredelimo tudi glede na vzrok kot (1, 2, 9, 10, 12):

- **akutna inkontinenca ali**
- **kronična inkontinenca,** oziroma po mednarodni klasifikaciji bolezni (4):
- **stresna inkontinenca (N39.3),**
- **druge vrste opredeljene inkontinence (overflow, refleksna, urge (N39.4)) oz.**
- **neopredeljena inkontinenca urina (R32).**

Prav tako se bolniki med seboj razlikujejo po količini seča, ki jim uhaja. Odvisno od vzrokov in stopnje prizadetosti urinarnega sistema je lahko to le po kapljicah ali pa pri trajni inkontinenci kar v curku, tako da govorimo o različnih stopnjah inkontinence. Na podlagi Pravil obveznega zdravstvenega zavarovanja in ZZS pravil določamo stopnjo glede na količino nehoteno izločenega urina oz. blata (verificirano pri ustreznem specialistu), kar velja za otroke starejše od 4,5 let in odrasle (13):

- lahka stopnja: manj kot 100 do 200 ml izgube urina v 4 urah;
- srednja stopnja: 200 do 300 ml izgube urina v 4 urah;
- težka stopnja: več kot 300 ml izgube urina v 4 urah;
- zelo težka stopnja: več kot 300 ml izgube urina v 4 urah in inkontinenca blata.

2 Predloge in hlačne predloge za inkontinenco

Pomembno vlogo pri bolnikih z inkontinenco imajo izdelki – medicinski pripomočki za lajšanje težav pri uhajanju urina in/ali blata. Le-ti nudijo določeno stopnjo zanesljivosti in omogočijo, da se ljudje s tovrstnimi težavami lahko neovirano gibajo in še naprej uživajo v družabnem življenju. V primeru, ko je inkontinenca neozdravljiva oziroma z zdravljenjem ne moremo popolnoma odpraviti težav, so ti pripomočki še edino pomagalo, ki olajša življenje ljudem z inkontinenco (9, 14).

Vsi, ki smo kot strokovni delavci vključeni v verigo terapevtskega pristopa pri obravnavi inkontinence, lahko s poznavanjem vpliva posameznih pripomočkov na osebnost in počutje posameznika v smislu regresa na nižjo stopnjo funkcioniranja pomembno sovplivamo k lajšanju težav (2).

2.1 Zakonske zahteve

2.1.1 Zakoni in pravilniki (15, 16)

Predloge in hlačne predloge za inkontinenco sodijo po Zakonu o zdravilih in medicinskih pripomočkih (Uradni list RS, št. 101/99, 70/00, 7/02, 13/02, 67/02 in 47/04) med **medicinske pripomočke** in so po Dodatku IX Pravilnika o medicinskih pripomočkih (Uradni list, št 71/03 in 51/04) razvrščene glede na Pravila za razvrščanje neinvazivnih medicinskih pripomočkov Pravilo 1 – medicinski pripomočki, ki niso v stiku z uporabnikom ali so v stiku samo z nepoškodovano kožo, v **I. razred – medicinski pripomočki z nizko stopnjo tveganja za uporabnika**.

Tako kot vsi medicinski pripomočki se lahko predloge in hlačne predloge dajejo v promet in/ali v uporabo le, če izpolnjujejo zahteve, predpisane s Pravilnikom o medicinskih pripomočkih (ne ogrožajo zdravja in varnosti uporabnikov) in so ustrezno izdelane, nameščene, vzdrževane ter uporabljene v skladu z namenom uporabe. Glede na namen uporabe morajo ustrezati zahtevam, ki so navedene v Dodatku I Pravilnika o medicinskih pripomočkih. Le-ta navaja poleg splošnih zahtev tudi posebne zahteve glede načrtovanja in oblikovanja medicinskih pripomočkov.

Izdelovalci predlog in hlačnih predlog morajo od teh upoštevati zahteve glede:

- kemičnih, fizikalnih in bioloških lastnosti medicinskih pripomočkov;
- mikrobiološke kakovosti;
- načrtovanja in izpolnjevanja značilnosti glede na okolje;
- označevanja in navodil za uporabo.

Predloge in hlačne predloge je možno varno uporabljati tudi brez navodil za uporabo, kar pomeni, da je dovolj označevanje le na prodajni embalaži. Označene morajo biti tako kot ostali pripomočki v skladu s 13. točko posebnih zahtev Dodatka I Pravilnika o medicinskih pripomočkih v slovenskem jeziku. V primeru, da je ovojina označena

v tujem jeziku morajo biti opremljene z nalepko, ki v slovenskem jeziku vsebuje podatke iz 13. točke posebnih zahtev Dodatka I Pravilnika o medicinskih pripomočkih.

Na prodajni embalaži morajo biti torej navedeni naslednji podatki:

- ... ime in naslov izdelovalca, za izdelke iz uvoza še ime dobavitelja/pravne ali fizične osebe, ki nastopa v imenu izdelovalca,
- podatki za identifikacijo izdelka in namen uporabe,
- serijska številka (koda serije, partija),
- rok uporabnosti (leto, mesec),
- besedilo: za enkratno uporabo,
- pogoji shranjevanja in ravnanja,
- če je potrebno opozorila ali/in previdnostni ukrepi,
- leto izdelave, če ni zajeto v serijski številki ali roku uporabe.

Izdelovalci in dobavitelji medicinskih pripomočkov se morajo preden pričnejo z opravljanjem dejavnosti priglasiti pri Agenciji RS za zdravila in medicinske pripomočke, ker le-ta vodi register pravnih ali fizičnih oseb, ki opravljajo dejavnost izdelovanja medicinskih pripomočkov in njihovih zastopnikov (register izdelovalcev medicinskih pripomočkov) in register dobaviteljev medicinskih pripomočkov. Pogoji, ki jih morajo izpolnjevati izdelovalci medicinskih pripomočkov v Republiki Sloveniji so opisani v dodatku XIII Pravilnika o medicinskih pripomočkih (prostor, oprema, usposobljen kader ...). Postopek izdelave in dokumentacijo o izdelku morajo voditi v skladu s sistemom zagotavljanja kakovosti in na način, da je zagotovljeno varovanje javnega zdravja.

Prav tako je voden tudi register medicinskih pripomočkov, vendar vpis vanj ni pogoj za dajanje medicinskih pripomočkov v promet oziroma v uporabo.

Vsi medicinski pripomočki, tudi predloge in hlačne predloge, razen tistih, ki so narejeni po naročilu za posameznega bolnika ali namenjeni kliničnemu preskušanju, so lahko v prometu oziroma se smejo začeti uporabljati le, če so označeni z **oznako CE**, v kolikor izpolnjujejo bistvene zahteve iz 3. člena Pravilnika o medicinskih pripomočkih. Ker so predloge in hlačne predloge nesterilne in nimajo merilnih funkcij, ni potrebno, da ugotavljanje skladnosti kot sistema za zagotavljanje kakovosti glede postopka izdelave, sistema za zagotavljanje kakovosti in pregleda posameznih medicinskih pripomočkov izvede za to določeni organ, ampak lahko zanje izdelovalec po postopku navedenem v dodatku VII Pravilnika o medicinskih pripomočkih sestavi Izjavo (ES) o skladnosti sam in z njo jamči, da so medicinski pripomočki izdelani v skladu z določili tega pravilnika.

Z oznako CE se označi pripomoček v vidni, čitljivi in neizbrisni obliki, kjer je to izvedljivo, in ustrezno tudi navodila za uporabo. Oznaka CE mora biti tudi na prodajni embalaži, kar velja za predloge in hlačne predloge.

Kdo je v okviru obveznega zdravstvenega zavarovanja upravičen do pripomočkov za inkontinenco?

Do medicinskih pripomočkov so iz obveznega zdravstvenega zavarovanja upravičene zavarovane osebe, če potrebo po njih ugotovi zdravnik, ki je pooblaščen za njihovo predpisovanje, in pri tem upošteva strokovne kriterije in priporočila ali o tem odloči imenovani zdravnik ali zdravstvena komisija. Med te pripomočke sodijo po 89. členu Pravil obveznega zdravstvenega zavarovanja tudi predloge, podloge, hlačne predloge (plenice) za enkratno uporabo

ali vpojne in nepropustne hlačke za večkratno uporabo pri bolezenski inkontinenci. Zavarovana oseba, ki je pri zdravljenju bolezenske inkontinence upravičena do predlog, hlačnih predlog (plenic), podlog za enkratno uporabo, ima pravico do skupaj največ 90 kosov na mesec, glede na kriterije predpisovanja pripomočkov za srednjo, težko in zelo težko inkontinenco (17).

2.1.2 Četrta Evropska farmakopeja in Formularium Slovenicum

V Evropski farmakopeji, ki je namenjena preskušanju zdravil, ne zasledimo monografij za posamezne medicinske pripomočke. V primeru predlog in hlačnih predlog si lahko delno pomagamo le s posameznimi analiznimi metodami oziroma monografijami za farmacevtske substance in pomožne snovi. Tako lahko med mnogimi zasledimo tudi naslednji dve (18):

- viskozna vpojna vata (Viscose wadding, absorbent),
- bombažna vpojna vata (Cotton, absorbent).

Poleg opisov preskusov za identifikacijo in ugotavljanje čistote materialov, lahko zasledimo tudi določanje absorpcije, kar je pomembno z vidika uporabe viskozne vpojne vate ali bombažne vpojne vate kot sestavnega dela predlog in hlačnih predlog.

Vrednotenje absorpcije je sestavljeno iz dveh parametrov, in sicer čas vpojnosti in kapaciteta zadrževanja vode, ki pri viskozni vpojni vati znaša 18,0 g vode na g materiala in pri bombažni vpojni vati 23,0 g na g materiala.

V Formulariumu Slovenicum s šesto dopolnjeno izdajo lahko ti dve monografiji najdemo v ločeni skupini monografij, in sicer pod Seznam monografij medicinskih pripomočkov, kjer so za enkrat zbrani večinoma pripomočki za uporabo v veterinarske namene (19).

2.1.3 Standardi

Iz objave Seznama standardov, ki prevzemajo evropske standarde, katerih uporaba ustvari domnevo o skladnosti medicinskega pripomočka s Pravilnikom o medicinskih pripomočkih (Uradni list RS, št. 16/04), lahko razberemo, da ni zapisanega določenega standarda, ki bi specifično obravnaval predloge in hlačne predloge. Vendar lahko v okviru ISO standardov najdemo sledeče standarde, za katere predlagamo, da se v bodoče upoštevajo pri vrednotenju predlog in hlačnih predlog:

- ISO 9949 (1993) - 1: Pripomočki za absorpcijo urina – Slovar – Stanja urinske inkontinence
- ISO 9949 (1993) - 2: Pripomočki za absorpcijo urina – Slovar – Pripomočki
- ISO 9949 (1993) - 3: Pripomočki za absorpcijo urina – Slovar – Identifikacija različnih vrst pripomočkov
- ISO 11948-1 (1996): Pripomočki za absorpcijo urina – 1. del – Preskušanje pripomočkov
- ISO 11948-2 (1998): Pripomočki za absorpcijo urina – 2. del – Časovno vrednotenje odpuščanja tekočine iz pripomočkov za lahko inkontinenco pod nizkim

tlakom

- ISO 15621 (1999): Pripomočki za absorpcijo urina – Splošna vodila za ovrednotenje
- SIST EN ISO 16021 (2001): Pripomočki za absorpcijo urina – Temeljna načela za ovrednotenje absorpcijskih pripomočkov za enkratno uporabo za odrasle, ki ne morejo zadrževati blata ali vode, z vidika uporabnikov in negovalcev
- ISO 17190 (1-11) (2001): Pripomočki za absorpcijo urina – Preskusne metode za določanje polimernih absorpcijskih materialov

Standard ISO 9949 - Pripomočki za absorpcijo urina – Slovar (3, 20, 21) je razdeljen na tri dele, pri čemer so v posameznem razloženi določeni izrazi. V prvem delu so razložena stanja urinske inkontinence, v drugem delu pripomočki, v zadnjem delu je navedena možnost identifikacije različnih vrst pripomočkov preko številčne kode. Klasifikacija je torej možna preko številčne kode, sestavljene iz treh ločenih cifer:

- | CIFRA | OPIS |
|-------|---|
| I. | 1 – za nameščanje ob telesu
2 – ni namenjeno nameščanju ob telesu |
| II. | 01 – za moške
02 – za ženske
12 – za oba spola |
| III. | 1 – vsebuje absorpcijsko jedro
2 – vsebuje nepropustno plast
3 – možnost fiksacije za pripomočke nošene ob telesu
4 – lokalizirana uporaba za pripomočke ne nošene ob telesu |

Standard ISO 11948 (22, 23) se deli v dva dela. Prvi del opisuje preskušanje pripomočkov za absorpcijo urina kot celoto, in sicer določanje absorpcijske kapacitete pripomočkov za absorpcijo urina za nošenje ob telesu. Pripomoček najprej kondicioniramo izven stične ovojnine 24 do 36 ur pri temperaturi $23\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ in vlažnosti $50\% \pm 5\%$, nato (suh) pripomoček stehamo. V drugem koraku postavimo pripomoček na posebno napravo, ki vsebuje rešetko, ki jo skupaj s pripomočkom potopimo v rezervoar z 0,9 % raztopino natrijevega klorida (preskusna tekočina), nato pripomoček odcedimo na rešetki in ga stehamo (mokrega). Razlika v teži med suho maso in maso mokrega pripomočka je absorpcijska kapaciteta.

Drugi del ISO 11948 opisuje časovno vrednotenje odpuščanja tekočine iz pripomočkov za lahko inkontinenco pri obremenitvi pod nizkim tlakom. Pripomoček kondicioniramo tako kot pri ISO 11948-1. Nato naneseemo 25 mL preskusne raztopine (9 g/L raztopine natrijevega klorida) na sredino absorpcijske površine pripomočka, počakamo 1 min in na omočeno površino položimo stehant filter papir. Na filter papir postavimo utež ustrezne mase, da ustvarimo pritisk 1,5 kPa. Po 1 min odstranimo utež in stehamo filter papir. Razlika v masi med suhim in mokrim filter papirjem je izguba tekočine (iztekanje).

Standard ISO 15621 – Pripomočki za absorpcijo urina - Splošna vodila za ovrednotenje (24) opisuje lastnosti in kriterije, ki jih je potrebno upoštevati pri ocenjevanju in izbiri kakovostnih pripomočkov za inkontinenco pri odraslih. Je krovni standard, ki ga je potrebno

poznati pred izvedbo posameznih preskusov, navedenih v ostalih ISO standardih o inkontinenci. Načelo tega standarda je izbira najboljšega pripomočka za absorpcijo urina za posameznika, kar je zahtevna naloga, saj imajo različni uporabniki in kupci različne potrebe in razvrščajo te potrebe po različnih prednostnih lestvicah. Možna sta dva načina preskušanj: v laboratoriju in klinična preskušanja. Kot rešitev je predlagana kombinacija obeh vrst preskušanj. Pri čemer je poudarjeno, da še pri nobenem preskušanju ni bil določen izdelek, ki bi ustrezal vsem uporabnikom.

Lastnosti in kriteriji, ki jih je potrebno upoštevati pri ocenjevanju in izbiri kakovostnih pripomočkov za inkontinenco pri odraslih, so sledeči:

- vrsta in stopnja inkontinence,
- življenjski slog/samostojnost uporabnika,
- enostavnost nameščanja in snemanja pripomočka,
- zanesljivost namestitve pripomočka,
- diskretnost (neopaznost) pripomočka: majhnost, neslišnost, preprečevanje nastanka neprijetnega vonja,
- zanesljivost pred iztekanjem (vpojnost),
- udobnost,
- vpliv na kožo – ohranjanje nepoškodovane kože,
- varnost pripomočka,
- ekološki vidik,
- ekonomski vidik.

Standard SIST EN ISO 16021: 2001 - Temeljna načela za ovrednotenje absorpcijskih pripomočkov za enkratno uporabo za odrasle, ki ne morejo zadrževati blata ali vode, z vidika uporabnikov in negovalcev (25) podaja smernice za oblikovanje in izvajanje protokola, s katerim bi z vidika uporabnika in negovalcev ovrednotili posamezen pripomoček za absorpcijo urina, ki je namenjen za enkratno uporabo, nošenje ob telesu in uporabi ali v zdravstvenih ustanovah ali na domu posameznikov. S pomočjo že oblikovanih tabel lahko raziskovalec pripravi evaluacijski protokol, s katerim izbere pravi sklop pripomočkov, uporabnikov, ustrezen vzorec, časovno obdobje in strategijo vrednotenja. Nakazano je, katere vrste podatkov je potrebno zbrati: demografske, značilnosti pripomočka, dnevnik menjave pripomočkov, opis pripomočka in po potrebi pridobitev dovoljenja s strani etične komisije. Opisan je postopek preskušanja: pilotna študija, priprave, zbiranje podatkov in poročilo vrednotenja.

Preglednica 1: Posamezne komponente predlog in hlačnih predlog ter njihova funkcija

zap. št.	KOMPONENTA	FUNKCIJA
1	vrhnja plast, ki je v stiku s kožo	udobje, suha koža, hitra prerazporeditev urina v spodnje plasti
2	transportna plast, vzdolžni kanali	hitra porazdelitev urina v globlje plasti
3	absorpcijsko jedro	absorpcija in zadrževanje urina
4	nevtralizator vonja	preprečevanje neprijetnega vonja, diskretnost
5	spodnja plast (zunanja)	preprečevanje prepustnosti
6	sloj okrog pasu	enostavnost in zanesljivost namestitve
7	vodoodbojni zavihki, elastični naborki, krožna bariera, varovalni rob	preprečevanje iztekanja urina pri straneh, spredaj in zadaj
8	pregrada na hrbtnem delu	preprečevanje iztekanja na hrbtnem delu
9	elastični nagubani del ob straneh	zanesljivost namestitve, prilaganje, udobje
10	indikator vlažnosti	zanesljivost in ekonomičnost
11	lepilni trak	pričvrstitev (tudi večkratna), dobro prilaganje
12	odstranjevalni papir – folija	preprečevanje pričvrstitve pred uporabo
13	folija za posamično pakiranje	diskretnost, higieničnost, priročnost

Standard ISO 17190 - Pripomočki za absorpcijo urina – Preskusne metode za določanje polimernih absorpcijskih materialov (26) narekujejo preskušanje materialov in ne končnih izdelkov, in sicer le v primeru poliakrilatnih supervpojnih materialov. Standard je razdeljen na 11 delov, kjer si po posameznih delih sledijo navodila za preskušanja (določanje pH, določanje zaostankov monomerov (natrijevega akrilata in akrilne kisline), določanje porazdelitve velikosti delcev s pomočjo frakcioniranja s siti, določanje količine vlage preko izgube mase pri sušenju, itd.).

2.2 Materiali

Za izdelavo predlog in hlačnih predlog se uporablja široka paleta najrazličnejših materialov (9, 14, 27, 28). Vse predloge in hlačne predloge vsebujejo osnovne komponente, ki so navedene v Preglednici 1 pod zaporedno številko 1, 3 in 5. Ostale komponente so vključene v izdelek glede na vrsto izdelka in v odvisnosti od posameznega proizvajalca, ki skuša z napredkom tehnologije in osnovnih materialov izdelati kakovostno predlogo ali hlačno predlogo.

2.2.1 Najpogosteje uporabljeni materiali

Posamezne komponente so glede na namen, ki ga izvršujejo, izdelane iz različnih materialov (9, 14, 27, 28). Najpogosteje uporabljeni so navedeni v Preglednici 2.

Glede na osnoven namen uporabe predlog in hlačnih predlog za inkontinenco je najpomembnejša komponenta absorpcijsko jedro, ki je pri večini izdelkov večplastno. Tako je najpomembnejši material super absorbent (SAP), ki je v veliki meri patentiran, kar je znanega pa gre za natrijev poliakrilat. Le-ta je prečno premrežen polimer, proizveden iz propilena in akrilne kisline. Zaradi nizkega pH preprečuje razmnoževanje bakterij in ni biorazgradljiv. V različnih količinah je vgrajen v celulozna vlakna. Zgornja plast absorpcijskega jedra, ki skrbi za hitro porazdelitev urina, je večinoma sestavljena iz krajših vlaken celuloze in le manjše količine SAP-a, osrednja vpojna plast pa vsebuje daljša vlakna celuloze in velike količine SAP-a. Za celulozna vlakna, je izrednega pomena, da niso beljena s klorom, kar prepreči draženje občutljive kože. Absorpcijskemu jedru je pri večini izdelkov dodan še citratni pufer v posebni obliki za nevtralizacijo neprijetnega vonja in preprečevanje razvoja mikroorganizmov (9, 14, 27, 28).

Preglednica 2: Nekateri materiali za posamezne komponente predlog in hlačnih predlog

zap. št.	KOMPONENTA	MATERIALI
1	vrhnja (notranja) plast	netkani material – hidrofilni polipropilen
2	transportna plast	celulozna vlakna, polipropilen, poliestrske in kopoliestrske niti
3	absorpcijsko jedro	Na poliakrilat, volna, dolgovlaknata mehkopuhasta celuloza
4	sredstvo za preprečevanje neprijetnega vonja	"citratni pufer"
5	spodnja plast	polietilenski film
6	zunanji sloj okrog pasu	polietilen, elastična folija, poliester
7	elastični nagubani del	poliuretanska vlakna, lycra, guma
8	indikator vlažnosti	barvilo
9	lepilni trak	polimeri in smole
10	odstranjevalni papir - folija	silikonski papir
11	folija za posamično pakiranje	polietilenski film

Prevladujoči material, ki sestavlja zunanje plasti izdelkov, je polietilenski film. Proizvajajo ga iz olj in naravnih plinov in ni biorazgradljiv. Enako velja tudi za poliuretanska vlakna in lycro, ki poleg gume tvorijo elastične predele. Za bolnika so še posebej pomembne polipropilenske niti, ki tvorijo netkano notranjo plast, ki pride v neposreden stik s kožo. Pri nekaterih predlogah, ki vsebujejo transportno plast iz posebne odprte strukture – tkana mreža, srečamo še polieterske in kopolieterske niti, ki jih med seboj povežejo s toplim zrakom. Za vse te materiale mora veljati načelo nepropustnosti urina in/ali blata navzven, hkrati pa zagotavljanje prehoda zraka v notranjost, da lahko koža diha (9, 14, 27, 28).

3 Preizkušanja posameznih izdelkov

Na evropskem trgu pokrivajo področje predlog in hlačnih predlog za inkontinenco številni proizvajalci, ki glede na potrebe slovenskega trga ponujajo svoje izdelke tudi pri nas. Tako je v Sloveniji registriranih že 17 podružnic tujih proizvajalcev oz. dobaviteljev na debelo, ki ponujajo celo paleto izdelkov za različne stopnje inkontinence (podatek Agencije RS za zdravila in medicinske pripomočke, september 2003). Najbolj grobo lahko pripomočke razdelimo glede na večkratno oz. enkratno uporabo. Med pripomočke za inkontinenco za večkratno uporabo sodijo le nepropustne hlačke za lahko stopnjo inkontinence. Med pripomočke za enkratno uporabo uvrščamo podloge, predloge in hlačne predloge (17).

Ob tako velikem številu proizvodov se je samo na podlagi informacij predstavnikov posameznih podjetij težko odločiti, kateri izdelek za določeno stopnjo inkontinence ponuditi bolniku. Pred odločitvijo, katere predloge ali hlačne predloge za inkontinenco naročiti v lekarnah, da bi zadostile namenu svoje uporabe in bile ustrezne kakovosti, je potrebno le-te smiselno ovrednotiti. Glede na zakonske zahteve in sestavo teh izdelkov po posameznih komponentah in materialih smo sestavili primer specifikacijskega obrazca – Protokol za preskušanje pripomočka za absorpcijo urina v lekarnah in kontrolno-analizičnih laboratorijih lekarn.

Ob naročilu izdelkov v lekarni lahko na podlagi splošnega dela hitro ovrednotimo ustreznost izdelka glede na deklaracijo, predvsem

zunanjo ovojnino, na določena obdobja ali ob spremembi pripomočka pa je možno še s pomočjo drugega dela izvesti preskušanja v laboratoriju.

4 Sklep

Tudi pri nas se tako kot po svetu podaljšuje starostna doba in s tem težave in bolezni, ki pestijo ljudi v tretjem življenjskem obdobju. Eno od pogostejših stanj je v tem obdobju inkontinenca in s tem povezana porast porabe pripomočkov za absorpcijo urina, kar se je pokazalo v velikem deležu denarja namenjenega s strani ZZSZ za te pripomočke in dodatne restriksijske zahteve glede možnosti predpisovanja pripomočkov na naročilnice, v breme obveznega zdravstvenega zavarovanja. Ker v Sloveniji ni bilo narejene nobene obsežne raziskave s področja kakovosti posameznih predlog in hlačnih predlog z različnih vidikov, se strokovni delavci večinoma poslužujemo raziskav, ki nam jih predstavljajo proizvajalci ali v tujini izvedenih raziskav s strani organizacij za pomoč inkontinentnim. Posamezne pripomočke, predvsem predloge za lažjo inkontinenco, ljudje tudi samostojno kupujejo, zato je potrebno, da ljudem pravilno svetujemo, kateri od pripomočkov je za njih najprimernejši, kajti cena ni vedno merilo, da je določen pripomoček najboljši.

6 Literatura

1. Lukanovič A. Nenadzorovano uhajanje urina pri ženskah. In: Nenadzorovano uhajanje seča. Ljubljana: Lekarniška zbornica Slovenije, 2003: 7-14.
2. Kobentar R. Inkontinenca in psihosocialno stanje bolnika. Simps'S – INFO 2002: 30-32.
3. ISO 9949 -1: 1993: Urine absorbing aids – Vocabulary – Part 1: Conditions of urinary incontinence. Switzerland: International Organization of Standardization.
4. Svetovna zdravstvena organizacija. Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene: MKB - 10. 10th ed. Ljubljana: Institut za varovanje zdravja, 1995.
5. Mihelič M. Uhajanje seča pri moškem. In: Nenadzorovano uhajanje seča. Ljubljana: Lekarniška zbornica Slovenije, 2003: 25-38.
6. Hrovatin B. Inkontinenca. <http://med.over.net>
7. Kralj B. Urinska inkontinenca. VIVA 2001; Oktober: 39-43.
8. Lukanovič A. Lažje vam bo, če boste vedele... Ljubljana: Inko, slovensko društvo za pomoč inkontinentnim osebam, 1994.

5 Specifikacijski obrazec

Polni naziv ustanove:	Naziv dokumenta:	Verzija:	Datum revizije:
Evidenčna št:	PRESKUŠANJE PRIPOMOČKA ZA ABSORPCIJO URINA	Št. lista:	1/4
<p>PROTOKOL ZA PRESKUŠANJE</p> <p><i>PRIPOMOČKA ZA ABSORPCIJO URINA</i></p> <p>OB NABAVI V LEKARNAH IN V KONTROLNO – ANALIZNIH LABORATORIJIH LEKARN</p>			

Polni naziv ustanove:	Naziv dokumenta:	Verzija:	Datum revizije:
Evidenčna št:	PRESKUŠANJE PRIPOMOČKA ZA ABSORPCIJO URINA	Št. lista:	
		2/4	
Prejemnik:	Izdelek:	Datum vzorčenja:	
Datum prejema:	NAZIV PRIPOMOČKA	Količina vzorca:	
		za preskušanje: referen. vzorec:	
<p>1. SPLOŠNI PODATKI</p> <p>1.1 OPIS IZDELKA IN NAMEN UPORABE:</p> <p>➤ identifikacija po ISO 9948 – 3:</p> <p>➤ za bolnike s stopnjo inkontinence:</p> <p>➤ vpisan v register DA NE</p> <p>1.2 PROIZVAJALEC:</p> <p>➤ naziv:</p> <p>➤ vpisan v register DA NE</p> <p>UVOZNIK/DOBAVITELJ:</p> <p>➤ naziv:</p> <p>➤ vpisan v register DA NE</p> <p>1.3 OVOJNINA (ZUNANJA):</p> <p>➤ ustrezno označena prodajna ovojnina:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ime in naslov proizvajalca DA NE • podatki o izdelku in namen uporabe DA NE • serijska številka • rok uporabnosti (leto, mesec) • pogoji shranjevanja in ravnanja DA NE • opozorila in previdnostni ukrepi: (če so potrebna) <li style="padding-left: 20px;">oznaka za enkratno uporabo DA NE <li style="padding-left: 20px;">oznaka za material LD-PE DA NE • leto izdelave, če ni zajeto v serijski številki ali roku uporabe DA NE <p>➤ ustrezna deklaracija v slovenskem jeziku DA NE</p> <p>➤ CE oznaka DA NE</p>			
Pregledal in analiziral:		Datum analize:	

Polni naziv ustanove:	Naziv dokumenta:	Verzija:	Datum revizije:
Evidenčna št:	PRESKUŠANJE PRIPOMOČKA ZA ABSORPCIJO URINA	Št. lista:	
		3/4	
Prejemnik:	Izdelek:	Datum vzorčenja:	
Datum prejema:	NAZIV PRIPOMOČKA	Količina vzorca:	
		za preskušanje: referen. vzorec:	
<p>1.4 PAKIRANJE:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ ustrezno število kosov v prodajni ovojnjini DA NE ➤ posamično pakiranje kosov (ZAŽELENO) (DA) (NE) <p>1.5 VELIKOST IN TEŽA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ ugotavljanje ustreznosti velikosti glede na deklaracijo DA NE ➤ ugotavljanje ustreznosti teže glede na deklaracijo (DA) (NE) <p>1.6 PRISOTNOST POSAMEZNIH KOMPONENT GLEDE NA DEKLARACIJO:</p> <p>V primeru predlog:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ vrhnja (notranja) plast, ki je v stiku s kožo DA NE ➤ transportna plast ali vzdolžni kanali (DA) (NE) ➤ absorpcijsko jedro DA NE ➤ nevtralizator neprijetnega vonja DA NE ➤ spodnja (zunanja) plast DA NE ➤ indikator vlažnosti DA NE ➤ lepilni trak DA NE ➤ odstranjevalni papir – folija (na lepilnem traku) DA NE ➤ folija za posamično pakiranje (DA) (NE) <p>Dodatno v primeru hlačnih predlog:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ sloj okrog pasu (DA) (NE) ➤ vodoodbojni zavihki, krožna bariera DA NE ➤ pregrada na hrbtnem delu (DA) (NE) ➤ elastični nagubani del ob straneh DA NE ➤ dodatno: <p>1.7 PREVIDNOSTNI UKREPI OZIROMA OPOMBE:</p>			
Pregledal in analiziral:		Datum analize:	

Polni naziv ustanove:	Naziv dokumenta:	Verzija:	Datum revizije:
Evidenčna št:	PRESKUŠANJE PRIPOMOČKA ZA ABSORPCIJO URINA	Št. lista:	
		4/4	
Prejemnik:	Izdelek:	Datum vzorčenja:	
Datum prejema:	NAZIV PRIPOMOČKA	Količina vzorca:	
		za preskušanje: referen. vzorec:	

2. PRESKUSI KONČNEGA IZDELKA

2.1 PRESKUŠANJE KONČNEGA IZDELKA OB UPORABI

➤ enostavnost nameščanja in snemanja	DA	NE
➤ zanesljivost namestitve	DA	NE
➤ neslišnost	DA	NE
➤ preprečevanje nastanka neprijetnega vonja	DA	NE
➤ ustreznost oblike	DA	NE

2.2 LABORATORIJSKI PRESKUSI KONČNEGA IZDELKA

2.2.1 PRESKUS VPOJNOSTI, HITROSTI ABSORPCIJE IN IZTEKANJE TEKOČINE POD PRITISKOM

- preskus vpojnosti (absorpcijska kapaciteta – ISO 11948-1)
- preskus hitrosti absorpcije (Ph. Eur. 4rd – monografija za celulozno vato)
- preskus iztekanja tekočine pod pritiskom (ISO 11948-2)

2.2.2 MIKROSKOPSKI PREGLED VLAKEN

- pregled celuloznih vlaken (Ph. Eur. 4rd - monografija za celulozno vato)

2.2.3 MIKROBIOLOŠKA KAKOVOST

- določena po Ph. Eur. 4rd (2.6.12 (v petrijevki) in omejitve za pripravke za zunanjo uporabo)

2.2.4 EKOLOŠKI PRESKUSI

- ugotavljanje prisotnosti CI (Ph. Eur. 4rd – priprava raztopine S po monografiji za celulozno vato in postopek 2.4.4)
- zaostanek žveplenega pepela (Ph. Eur. 4rd – monografija za celulozno vato in postopek 2.4.14)
- zaostanek celotnega pepela (Ph. Eur. 4rd: 2.4.16 (do 10 %))

3. USTREZNOST (glede na zastavljene kriterije, izbrane standarde in farmakopejske predpise):

Pregledal in analiziral:

Datum analize:

9. Simps'S – INFO 1, maj 2000.
10. <http://www.wellnessweb.com/INCONT>
11. Marinič M. Inkontinenca urina in blata pri starejših ženskah. VITA, 1998; 17: 6. članek.
12. Kuhlman KH. Verbandstoffe und Krankenpflegeartikel. In: Gebler H, Kindl G. Pharmazie für die Praxis: Ein Lehrbuch für den 3. Ausbildungsabschnitt; Ein Handbuch für die Apotheke. 2nd ed. Stuttgart-Jena-Lübeck-Ulm: Gustav Fischer; Frankfurt (Main): Govi – Verlag, 1997: 436-446.
13. Lovrenov Ž. Obvezno zdravstveno zavarovanje in medicinsko tehnični pripomoček – pripomočki pri težavah z odvajanjem seča. In: Nenadzorovano uhajanje seča. Ljubljana: Lekarniška zbornica Slovenije, 2003: 59-63.
14. Merit – Hartmann: Življenje je lepo... kljub inkontinenci. Informativno gradivo, 2002.
15. Zakon o zdravilih in medicinskih pripomočkih. Uradni list RS, št. 101/99, 70/00, 7/02, 13/02, 67/02 in 47/04.
16. Pravilnik o medicinskih pripomočkih. Uradni list RS, št. 71/03 in 51/04.
17. Pravila obveznega zdravstvenega zavarovanja. Uradni list RS, št. 30/03 in 35/03: 65. člen.
18. European Pharmacopoeia, Fourth Edition, Council of Europe, Strasbourg, 2002: 981, 2120.
19. Formularium Slovenicum, Slovenski dodatek k Evropski farmakopeji s šestim dopolnilom 2004. Ministrstvo za zdravstvo, Urad RS za zdravila; Ljubljana: Zavod za farmacijo in za preizkušanje zdravil, 1998, z zadnjimi dopolnili 2004.
20. ISO 9949 -2: 1993: Urine absorbing aids – Vocabulary – Part 2: Products. Switzerland: International Organization of Standardization.
21. ISO 9949 -3: 1993: Urine absorbing aids – Vocabulary – Part 3: Identification of product types. Switzerland: International Organization of Standardization.
22. ISO 11948-1: 1996: Urine absorbing aids – Part 1: Whole-product testing. Switzerland: International Organization of Standardization.
23. ISO 11948-2: 1998: Urine absorbing aids – Part 2: Determination of short-time liquid release (leakage) under conditions of light incontinence and low pressure. Switzerland: International Organization of Standardization.
24. ISO 1562: 1999: Urine absorbing aids –General guidance on evaluation. Switzerland: International Organization of Standardization.
25. SIST EN ISO 16021: 2001: Pripomočki za absorpcijo urina – Temeljna načela za ovrednotenje absorpcijskih pripomočkov za enkratno uporabo za odrasle, ki ne morejo zadrževati blata ali vode, z vidika uporabnikov in negovalcev. Ljubljana: Slovenski inštitut za standardizacijo.
26. ISO 17190 (1-11): 2001: Urine absorbing aids – Test methods for characterizing polymer absorbent materials. Switzerland: International Organization of Standardization.
27. Inkontinenčni program Abena – informativno gradivo. <http://www.helpy.si>
28. Inkontinenčni program Venix – informativno gradivo. <http://www.profarmakon-int.si>

Farmacevtski informacijski center pri SFD

Boštjan Debeljak, Jelka Dolinar, Matjaž Jeras

Pod okriljem Slovenskega farmacevtskega društva bo maja 2005 pričel poskusno delovati Farmacevtski informacijski center (FIC), s katerim želi Slovensko farmacevtsko društvo okrepiti sistem informiranja o zdravilih, zlasti ko gre za bolj zapletena vprašanja v zvezi z njihovo uporabo.

Strokovna in laična javnost od farmacevtov pričakujeta celovite strokovne informacije o zdravilih in medicinskih pripomočkih. Naša naloga je, da ta pričakovanja izpolnimo na kakovostno najvišjem možnem nivoju. V začetku bodo usluge FIC-a namenjene izključno članom SFD, po preteku poskusnega delovanja pa tudi zdravnikom in bolnikom. Uporaba storitev FIC-a bo možna samo po predhodni registraciji na spletnem naslovu: www.farmacevtsko-drustvo.si. Uporabniki storitev bodo ob registraciji prejeli geslo, s katerim bodo lahko preko elektronske pošte komunicirali s FIC-em. Seznam uporabnikov storitev potrebuje SFD izključno za svojo evidenco in ne bo javen. Farmacevtski informacijski center ne bo odgovarjal na vprašanja neprijavljenih naročnikov.

Na FIC se lahko že sedaj obrnete z vprašanji v zvezi z:

- varno in pravilno uporabo zdravil, zlasti njihovih kombinacij pri polipragmatskem zdravljenju;
- iskanjem in pripravo odgovorov na zahtevnejša (kompleksnejša) vprašanja obiskovalcev lekarn;

- splošnimi podatki o vseh zdravilih, tudi tistih, ki niso v prometu v naši državi;
- pripravo informativnih gradiv, namenjenih obiskovalcem lekarn;
- pripravo izjav in komentarjev za medije, skladno z aktualnimi dogodki v stroki,
- podatki o učinkovinah in snoveh, ki so sestavine prehranskih dopolnil.

Za individualne uporabnike FIC praviloma ne bo pripravljal obsežnih pisnih odgovorov z razlagami. V primeru, da bo vprašanje o istem ali podobnem problemu večkrat zastavljeno, bo FIC pripravil pisni odgovor in ga objavil v Farmacevtskem vestniku ali Farmakonu ter na spletnih straneh SFD.

Farmacevtski informacijski center bo deloval na nacionalnem nivoju, v tesnem sodelovanju s Fakulteto za farmacijo. Poleg podatkovne zbirke o zdravilih, za katero skrbi Agencija za zdravila in za medicinske pripomočke, bo FIC uporabljal še dodatne strokovne vire, predvsem verodostojne tuje zbirke podatkov o zdravilih.

Zagonska sredstva za vzpostavitev in začetno delovanje FIC-a, bo v naslednjih dveh letih zagotavljalo Slovensko farmacevtsko društvo.

Novice iz sveta farmacije

Urejšajo: dr. Andrijana Tivadar, mag. farm.; Petra Slanc, mag. farm.; dr. Bojan Doljak, mag. farm.; prof. dr. Borut Štrukelj, mag. farm.

Lansoprazol tudi za zdravljenje gastroezofagealne refluksne bolezni pri otrocih

Pripravila: Marjetka Smolej

V Kanadi je bila odobrena uporaba običajnega inhibitorja protonске črpalke lansoprazola za zdravljenje gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB) pri otrocih. Lansoprazol je v Kanadi po novem indiciran tudi za kratkotrajno zdravljenje erozivne in neerozivne GERB za otroke od 1. do 17. leta.

Najpogostejši znak gastroezofagealnega refluksa (GER) je pocejanje (polivanje) in bruhanje želodčne vsebine. GER je običajno fiziološko stanje pri polovici dvomesečnih otrok in nima škodljivih posledic. Pri večini otrok refluksne težave v drugem letu starosti izvenijo.

Vzroki za GER so še nezreli mehanizmi, ki preprečujejo zatekanje želodčne vsebine nazaj v požiralnik, tekoča mlečna prehrana in ležeč položaj telesa. O GERB govorimo, ko refluks povzroči vnetje sluznice požiralnika, žrela in grla. Če izbljuvana vsebina zateka v dihala, se lahko pojavijo aspiracijska pljučnica, bronhitis, astma. Refluks je redko povezan z nenavadnimi vedenjskimi in gibalnimi vzorci, ki spominjajo na bolezni živčevja. Otroci s hudim refluksom pogosto počasi pridobivajo težo, so neješčji in jokavi.

Preiskave za ugotavljanje GERB so odvisne od klinične slike bolnika. Za ugotavljanje količine refluksa je najprimernejše 24-urno merjenje kislosti v požiralniku, za postavitev diagnoze vnetja požiralnika pa endoskopski pregled zgornjega dela prebavil z odvzemanjem vzorcev sluznice za patohistološke preiskave.

Zdravljenje je stopenjsko. Največkrat zadošča že gostejša hrana in bočna lega z dvignjenim vzglavjem. Včasih je potrebno zdravljenje z zdravili, ki zmanjšajo količino in frekvenco refluksa ali zmanjšajo njegovo

kislost. Prokinetiki pospešujejo praznjenje želodca, antagonisti histaminskih receptorjev H2 in zaviralci protonске črpalke pa zmanjšujejo izločanje želodčne kisline. Pri uporabi antacidov je potrebna previdnost, ker vsebujejo soli in minerale, ki jih majhni otroci težko izločijo. Redko, kadar hude refluksne bolezni ne pozdravimo z zdravili, je potrebno operativno zdravljenje.

Tudi na slovenskem tržišču je zdravilo lansoprazol prisotno, vendar zaenkrat še ni registrirano za zdravljenje GERB pri otrocih.

Vira:

<http://www.patientlinx.com/ChildrenHealth/thearts.cfm?artid=1160814&specid=43&ok=yes>
http://www.nevdp.org.au/Docs_pdfs/pdfs/Reflux_in_Children2.pdf

Odkritje prenašalca, ki naj bi bil odgovoren za prenos ksenobiotikov v materino mleko

Pripravila: Petra Slanc

Za veliko ksenobiotikov, med katere uvrščamo tudi učinkovine, karcinogene in kontaminante iz okolja, je znano, da se kopičijo v materinem mleku. Potencialno tveganje, ki pri tem nastaja za dojenčke, je tudi eden od razlogov, zakaj določenih zdravil ne predpisujemo doječim materam.

Znanstveniki Nizozemskega nacionalnega inštituta za proučevanja raka, ki se ukvarjajo s proučevanjem raka dojke, konkretno s proteinom ABCG2, ki je poznan tudi kot BCRP, so odkrili, da je ta protein eden ključnih prenašalcev ksenobiotikov v materino mleko. ABCG2 najdemo v epiteliju tankega črevesja, ledvic in žolčnega kanala, njegova vloga v teh delih telesa pa je prenos ksenobiotikov in njihovo izločanje iz telesa preko fecesa, urina oziroma žolča. Pri omenjeni raziskavi so odkrili, da se ABCG2 nahaja tudi v mlečnih žlezah in da se njegovo izražanje v času nosečnosti zelo poveča v primerjavi z nivojem proteina pred samo nosečnostjo. Podobna opažanja so znanstveniki odkrili pri

miškah, govedu in človeku.

Zakaj je prenašalec, ki naj bi imel v telesu predvsem zaščitno vlogo (izplavljanje ksenobiotikov iz telesa), udeležen tudi pri izločanju le-teh v mleko, je težko razumeti. Glede na to, da se je prisotnost proteina ABCG2 v mlečnih žlezah ohranila pri miškah, govedu in tudi pri človeku, ima le-ta verjetno pomembno vlogo. Znanstveniki predvidevajo, da naj bi bil ABCG2 udeležen v procesu prenosa hranilnih snovi v mleko in da naj bi bila to tudi njegova primarna vloga.

Ugotovitve, da je za prenos velikega števila ksenobiotikov odgovoren protein ABCG2 so zelo pomembne, saj lahko neželene substratne omenjenega proteina tako izključimo iz prehrane doječih mater, kot tudi prehrane goveda, namenjenega proizvodnji mleka. Vendar pa se pri tem ponuja tudi druga stran zgodbe, ki je nekoliko kontroverzna, vendar jo velja omeniti. Aciklovir je npr. znan substrat proteina ABCG2 – ali je možna uporaba te učinkovine pri HIV pozitivnih materah, pri katerih bi se aciklovir kopičil v mleku in tako pred okužbo ščitil otroka?

Vir:

<http://www.nature.com/>

Novo zdravilo za zdravljenje starostne degeneracije očesnega ozadja

Pripravila: Petra Slanc

Starostna degeneracija očesnega ozadja spada med bolezni mrežnice, ki lahko vodi do ireverzibilne izgube vida in v slepoto pri osebah, starejših od 55 let. Gre za nevrodgenerativno bolezen, njen klinični znak je izgubljanje vida, ki se navadno konča s slepoto. Bolezensko stanje je posledica rasti nenormalno prepustnih krvnih žilic, kar privede do poškodbe očesnega ozadja, konkretno mrežnice, in s tem do izgube centralnega vida, ki je nepogrešljiv pri branju, pisanju, vožnji in prepoznavanju oseb. Z novim pripravkom, ki je na trgu od konca

lanskega leta, pa se stanje izgubljanja vida upočasni. Pripravek vsebuje natrijev pegaptanib, ki deluje kot selektivni antagonist vaskularnega endotelijskega rastnega faktorja – VEGF. VEGF je protein, ki je udeležen pri nastanku novih žil. Ob vezavi na endotelijske celice spodbudi angiogenezo, povečano prepustnost kapilar in vnetje, kar poslabšuje opisano bolezensko stanje. Pegaptanib je kemijsko konjugat oligonukleotida, ki ga sestavlja osemindvajset nukleotidov. Le-ta je preko pentilaminovega distančnika povezan z dvema monometoksilpolietilenglikolskima enotama, velikima 20 kD, ki sta kovalentno vezani preko dveh amino skupin lizinov. Pegaptanib predstavlja aptamer, posnema tridimenzionalno strukturo VEGF, ob vezavi na receptor povzroči anatagonističen učinek in s tem zaustavlja patološko nevrovaskularizacijo. Bolniki ga relativno dobro prenašajo, čeprav se neželeni učinki pojavijo pri 10–40 % bolnikov. Pegaptanib predstavlja prvo učinkovino v obliki aptamera na tržišču.

Viri:

<http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/new01146.html>

<http://www.macugen.com/>

<http://www.medicalnewstoday.com/medicalnews.php?newsid=18057>

Podobna zaščitena imena različnih zdravil lahko privedejo do usodnih zamenjav

Pripravila: Andrijana Tivadar

Občasno lahko beremo obvestila in rezultate študij, ki se ukvarjajo z napakami, do katerih lahko pride pri predpisovanju in/ali izdaji zdravil. Eden od vzrokov za napake so lahko tudi zelo podobna zaščitena imena zdravil. Februarja letos sta ameriška Agencija za prehrano in zdravila (FDA) in farmacevtsko podjetje, ki proizvaja eno od vpletenih zdravil, zdravstvene delavce obvestila o alarmu, ki so ga sprožili pri t. i. programu MedWatch za spremljanje varnosti in pojava neželenih učinkov (o programu glej:

<http://www.fda.gov/medwatch/What.htm>). Obvestilo omenja pojav neželenih učinkov in/ali neučinkovitost zdravljenja zaradi zamenjav med zdraviloma Zyprexa® (olanzapin) in

Zyrtec® (cetirizin). Obe zdravili sta registrirani tudi pri nas. Do zamenjav naj bi prihajalo tako pri predpisovanju, kakor pri izdajanju zdravil, in sicer naj bi vzrok napak bila precejšnja podobnost zaščitene imeni, saj se obe imeni začeta z »ZY«, kakor tudi dejstvo, da se obe zdravili pojavljata v obliki tablet po 5 in 10 mg (pri nas cetirizin samo 10 mg), jemljejo pa se običajno enkrat dnevno (olanzapin se jemlje lahko tudi 2x/dan po 10 mg). Najbolj pomembno je seveda to, da gre za dve popolnoma različni zdravilni učinkovini, zaradi česar so posledice zamenjav lahko usodne. Olanzapin je atipični antipsihotik (N05A), ki se uporablja za kratkotrajno zdravljenje shizofrenije in akutnih mešanih ali maničnih epizod, povezanih z bipolarno motnjo, kakor tudi za vzdrževalno zdravljenje shizofrenije in bipolarni motnje. Cetirizin pa spada med antihistaminike za sistemsko zdravljenje (R06A), uporablja pa se za zdravljenje alergijskega rinitisa in kronične urtikarije. V primeru zamenjav lahko pride do pojava neželenih učinkov ali do ponovitve bolezni pri bolnikih s shizofrenijo in bipolarno motnjo. FDA je ob tem opozorila na razlike v obliki obeh vrst tablet, kar lahko pripomore k lažjemu razlikovanju med obema zdraviloma (opis videza tablet ne bi škodil tudi v našem registru zdravil), podjetje Eli Lilly & Co. pa naj bi dodatno spremenilo oznako na ovojnini 10-miligramskega olanzapina, in sicer ZYPREXA v ZYPREXA. Morda pa bo potrebno tudi dodatno izobraževanje in obveščanje zdravnikov in farmacevtov, da do zamenjav v prihodnosti ne bi prihajalo. Pomagalo bi tudi, če bi zdravniki pri pisanju recepta čitljivo napisali tako zaščiteno ime zdravila kot tudi nezaščiteno ime zdravilne učinkovine, farmacevti pa naj bi ti dve zdravili shranjevali ločeno, torej ne blizu eno drugemu. Na mestu pa je tudi ustrezno svetovanje bolnikom, da bodo le-ti pravilno jemali zdravila, in sicer tista, ki ustrezajo njihovim indikacijam.

Vir:

<http://www.medscape.com/>

V Veliki Britaniji testiranje na okužbo s klamidijo tudi v lekarnah

Pripravila: Marjetka Smolej

Klamidija spada med spolno prenosljive bakterijske okužbe in je najbolj razširjena med

mladimi v starosti od 16 do 24 let. Na podlagi podatkov pred kratkim opravljene slovenske raziskave ocenjujejo, da je med 18 do 49 let starimi prebivalci Slovenije okuženih približno 15000 moških (3 %) in 7600 žensk (1,6 %). Ocenjeni delež okuženih je bil najvišji v starostni skupini od 18 do 24 let, kar predstavlja približno 4300 moških in 4100 žensk.

Ministrstvo za zdravje Velike Britanije je odobrilo izvedbo pilotne študije, v kateri bodo testiranja na okužbo s klamidijo izvajali v nekaterih lekarnah. Če bo testiranje uspešno, načrtujejo razširitev sheme na nacionalni nivo. V Angliji, Walesu in Severni Irski je v enem letu diagnosticiranih 9 % okuženih s klamidijo. Kljub temu pa so strokovnjaki mišljenja, da je veliko primerov še nediagnosticiranih, saj okužba običajno ne kaže očitnih simptomov in jo lahko odkrijemo le s testiranjem. Pri moških lahko povzroči nespecifično okužbo sečnice, za katero je značilen rahel izcedek iz sečnice, blage težave pri uriniranju, ki jih spremlja pekoč občutek, pogostejše uriniranje ali oteženo in neenakomerno izločanje urina. Pri ženskah okužba s klamidijo povzroča vnetje rodir, vpliva predvsem na rodno sposobnost in zveča tveganje za pojav zunajmaternične nosečnosti in neplodnosti. Okužba materničnega vratu lahko privede tudi do poznega spontanega splava ali prezgodnjega poroda. Pri prenosu z matere na novorojenega otroka pa lahko nastopijo zapleti, kot sta klamidijska okužba oči in klamidijska pljučnica, predvsem pri nedonošenčkih.

Namen projekta je mladim moškim in ženskam, ki so najbolj rizična skupina, olajšati testiranje na okužbo s klamidijo, saj je okužba lahko ozdravljiva z jemanjem ustreznih antibiotikov. Pilotno študijo bodo spremljali dve leti in ocenili, kako uspešne so lekarne pri zagotavljanju alternativne poti testiranja na okužbo s klamidijo.

Britanska ministrica za zdravje Melanie Johnson meni: »S tem, da ponudimo testiranja na ustreznih lokacijah, bo za ljudi testiranje lažje, kar pomeni hitrejšo diagnosticiranje in hitrejšo zdravljenje bolnikov, okuženih s klamidijo.« Prednost farmacevtov v lekarnah je, da so dostopni širšemu krogu prebivalstva.

David Pruce iz britanskega farmacevtskega društva pozdravlja pilotno študijo, saj meni,

da farmacevti, ki so strokovnjaki za zdravila in njihovo uporabo, že sedaj veliko prispevajo k izboljšanju zdravja in preprečevanju bolezni prebivalstva. Seveda bo potrebno dodatno ustrezno izobraževanje in nadzor nad delom farmacevtov, da bi s tem zagotovili uspešno delo. Tako v tujini širijo prioritete farmacevta lekarnarja tudi na druga področja, kaj pa pri nas? Ali bo farmacevt lekarnar pri nas vedno ostal podcenjeni izdajatelj zdravil, ki ne sme v nekaterih primerih odločati niti o izdaji medsebojno zamenljivih zdravil?

Vira:

http://www.pliva.si/multi2.php?p=224&menu_num=745

<http://www.patientlinx.com/WomenHealth/thearts.cfm?artid=1159202&specid=43&ok=yes>

Ali bo FDA ponovno odobrila rofekoksib?

Pripravil: Bojan Doljak

Po samoiniciativnem odpoklicu zdravila Vioxx (rofekoksib) s strani družbe Merck septembra 2004 je ameriška Agencija za prehrano in zdravila (FDA) ustanovila posvetovalno telo, sestavljeno iz priznanih strokovnjakov univerz in kliničnih centrov, z namenom zbiranja podatkov o postmarketinških študijah specifičnih inhibitorjev ciklooksigenaze-2 (COX-2). Na ameriškem tržišču sta trenutno na voljo dve učinkovini iz skupine COX-2 inhibitorjev: celekoksib (Celebrex) in valdekoksib (Bextra), ki ju izdeluje družba Pfizer. 33 članov posvetovalnega telesa je 18. februarja 2005 z glasovanjem odločilo, da sta učinkovini celekoksib (31 za, 1 proti, 1 vzdržan) in valdekoksib (17 za, 13 proti, 3 vzdržani) dovolj varni, da obdržita dovoljenje za promet. Svetovalci so z minimalno večino izglasovali tudi ponovno odobritev prodaje učinkovine rofekoksib na tržišču ZDA (17 za, 16 proti). FDA ni obvezana upoštevati priporočil svetovalnega telesa, čeprav se je do sedaj največkrat izkazalo, da jih upošteva.

Strokovnjaki opozarjajo, da vse tri učinkovine predstavljajo tveganje za akutni miokardni infarkt, srčno aritmijo in možgansko kap, vendar podatki postmarketinških študij kažejo, da je z učinkovino rofekoksib povezanih največ neželenih kardiovaskularnih učinkov pri uporabi, ki je daljša od 18 mesecev. Najbolj tvegana je uporaba pri bolnikih, ki so imeli operacijo srca.

Dr. Peter S. Kim, predsednik Merck Research Laboratories, odgovarja, da je rofekoksib po drugi strani edini primeren COX-2 inhibitor za ljudi z določenimi alergijami in da je najbolj uspešen pri preprečevanju gastrointestinalnih težav.

Podatki iz posameznih študij se sicer nekoliko razlikujejo. Za valdekoksib je bilo narejenih najmanj študij, ki pa nakazujejo, da je tveganje nekoliko večje kot pri celekoksibu, kjer običajni terapevtski odmerek 200 mg/dnevno ni povzročal težav. Pri 87 bolnikih, ki so jemali valdekoksib je prišlo tudi do resne alergične reakcije, znane kot Stevens-Johnsonov sindrom, od katerih so se 4 primeri končali celo s smrtjo. V študiji, ki jo je za Pfizer opravil ameriški Nacionalni zdravstveni inštitut (NIH), je pri šele večjih dnevni odmerkih celekoksiba (400 oz. 800 mg) prišlo med 33-mesečnim jemanjem do povečanega tveganja za kardiovaskularne zaplete (2,5- oz. 3,4-krat večje tveganje). Družba Pfizer od decembra lani celekoksiba v ZDA ne oglašuje več v časopisih, revijah, na televiziji in radiju, ampak le zdravnikom in farmacevtom.

Po treh letih izvajanja študije morebitnega vpliva naproksena in celekoksiba na nastanek Alzheimerjeve bolezni pri 2500 zdravih ljudeh, starejših od 70 let, ki so imeli družinsko anamnezo za to bolezen, so morali študijo prekiniti, saj so bili v skupini, ki je prejela naproksen za 50 % pogostejši primeri srčnega infarkta in možganske kapi kot v skupini, ki je prejela placebo pripravek. Za naproksen, ki je na tržišču že od leta 1976, je to prva študija, ki kaže na tovrstni neželeni učinek. Strokovnjaki menijo, da je to zgolj slučaj ali posledica obdelave podatkov in ni razlogov za preplah. Na prekinitev študije naj bi bolj vplivala novica o neželenih učinkih celekoksiba in odklonitev sodelovanja nekaterih prostovoljcev, čeprav v tej študiji skupina, ki je prejela celekoksib ni pokazala nikakršnega povečanega tveganja. Iz drugih študij je sicer razvidno, da naproksen celo zmanjša število srčnih zapletov za 10 %, medtem ko jih acetilsalicilna kislina za 25 %. FDA je javnost opozorila, naj naproksen jemljejo v priporočenih odmerkih in ne dlje kot 10 dni.

Tveganje ob uporabi COX-2 inhibitorjev ostaja, vendar strokovnjaki menijo, da so lahko koristi pri nekaterih skupinah bolnikov vseeno večje od tveganja. Pri tem bi bilo potrebno

sprejeti nekaj restriktivnih ukrepov, kot so vidno opozorilo na zunanji ovojnini, podobno kot na škatlicah cigaret (»black box«), obširnejša navodila bolnikom, omejitev prodaje na določene bolnike in eventualna prepoved neposrednega oglaševanja v ZDA.

Dr. Robert Temple z Oddelka za vrednotenje in raziskave zdravilnih učinkovin pri FDA (CDER) je mnenja, da bi bilo smiselno začeti nove obširnejše študije, tekom katerih bi spremljali tudi krvni tlak in druge eventualne (neželene) učinke COX-2 inhibitorjev ter pretehtali koristi in tveganja. FDA še ni dala mnenja o dveh COX-2 inhibitorjih: etorikoksibu (Arcoxia, Merck) in lumirakoksibu (Prexige, Novartis), preliminarni zaključki pa so, da so tudi pri njiju premočno izraženi kardiovaskularni neželeni učinki. Mehanizem nastanka neželenih učinkov pri COX-2 inhibitorjih še ni potrjen, pred kratkim objavljena študija na miškah pa nakazuje, da pride pri inhibiciji COX-2 tudi do inhibicije nastajanja prostaciklina PGI₂, kar pospeši arteriosklerotične spremembe. PGI₂ zmanjšuje aktivacijo trombocitov in oksidativni stres intime arterij. Če je mehanizem enak tudi pri ljudeh, je tveganje pri uporabi COX-2 inhibitorjev največje za mlajše ženske, pri katerih predstavlja omenjeni prostaglandin naravno zaščito pred aterosklerozo preko delovanja estrogena.

Od januarja do septembra 2004 je bilo v ZDA predpisanih kar 41 milijonov receptov za COX-2 inhibitorje, v glavnem za lajšanje bolečin pri osteoartritisu in revmatoidnem artritisu, kar je več od vseh drugih držav, gledano na število prebivalcev. Eden pomembnih razlogov za to je zelo obsežno neposredno oglaševanje v javnosti (*direct to consumer advertising*). Pfizer je v prvih devetih mesecih 2004 porabil samo za oglaševanje zdravila Celebrex na ameriškem tržišču 70 milijonov dolarjev. Prodaja zdravil Celebrex in Bextra pa naj bi za leto 2004 presegla 4 milijarde dolarjev, kar predstavlja skoraj 10 % letnega dohodka družbe Pfizer.

V javnosti se je nekoliko omajal ugled FDA, ki je bila ustanovljena pred 99 leti in katere osnovna naloga je ščititi zdravje ameriških državljanov. Dr. David Graham največji kritik ravnanja FDA, za katero je zaposlen, trdi, da je uporaba rofekoksiba v več kot 4 letih, ko je bil na tržišču v ZDA, povzročila do 139.000 infarktov in možganskih kapi ter 27.758 smrti. Rezultate, ki jih je dobil z retrospektivno anal-

izo, bo objavil v reviji Lancet. V družbi Merck odgovarjajo, da je v starejši populaciji z artričnimi obolenji, tudi pogostnost kardiovaskularnih dogodkov večja, kar ne more biti pripisano zgolj jemanju rofekoksiba. Postavlja se vprašanje ali je FDA pravilno ovrednotila postmarketinške podatke o rofekoksibu, glede na to, da ni umaknila zdravila s tržišča, kljub temu, da so študije kazale na resne stranske učinke. Dr. Graham meni, da je vigilanca po odobritvi dovoljenja za promet preskromna. FDA lahko od proizvajalcev zahteva vse potrebne študije preden podeli dovoljenje za promet, ko je pa zdravilo na tržišču, nima veliko možnosti, z izjemo najbolj radikalnega ukrepa – umika s tržišča. Spremljanju varnosti in stranskih učinkov zdravil na tržišču bi morali nameniti več denarja. Tudi statistični pristop farmacevtskih družb pri vrednotenju rezultatov študij o varnosti zdravila ne sme biti enak kot pri študijah o učinkovitosti, saj se prav to lahko skriva za izjavo, da ni "bilo statistično signifikantnih dokazov" o pogostejših stranskih učinkih v primerjavi s placebo pripravkom. Eden izmed razlogov, da ni dovolj podatkov, je seveda tudi ta, da študije niso narejene. Po njegovem mnenju bi morala FDA razmisliti o umiku še petih nevarnih učinkovin s tržišča, ki naj bi bile: izotretinoin, sibutramin, rosvastatin, salmeterol in valdekoksib. Na FDA zatrjujejo, da so njihove revizije dokumentacije natančne in zanesljive. Kljub pogostim odpoklicem nekaterih učinkovin s strani FDA v zadnjih nekaj letih (leta 2000: aloseptron, cisaprid in fenilpropanolamin; leta 2001: cerivastatin in rapakuronijev bromid) naj bi bilo vseh odpoklicev le 2,3 %. O tem ali se bo rofekoksib ponovno vrnil na tržišče v ZDA in drugod po svetu pa bomo še poročali tudi v Farmacevtskem vestniku.

Novica objavljena: 18. 2. 2005

Viri:

<http://www.cnn.com/2005/HEALTH/conditions/02/18/arthritis.drugs.ap/index.html>
Genetic Engineering News, Vol.25, No.1, Januar 1, 2005
<http://www.msnbc.msn.com/id/6513892/site/newsweek/>
<http://www.msnbc.msn.com/id/6520704/>
<http://www.msnbc.msn.com/id/6729649/>
<http://www.msnbc.msn.com/id/6736818/>
<http://www.msnbc.msn.com/id/6739209/>
<http://www.msnbc.msn.com/id/6782229/>

2. simpozij »Izzivi laboratorijske medicine«

Milan Skitek

15. oktobra 2004 smo imeli v Mariboru v organizaciji Kliničnega inštituta za klinično kemijo in biokemijo 2. simpozij »Izzivi laboratorijske medicine« z naslovom: VLOGA ZUNANJIH OCEN KAKOVOSTI V LABORATORIJSKI MEDICINI v sklopu 2. slovenskega kongresa klinične kemije z mednarodno udeležbo in v organizaciji Slovenskega združenja za klinično kemijo.

Že sam naslov simpozija pove, da smo skušali opredeliti pomen zunanjih presoj, njihove smiselnosti, koristnosti in učinkovitosti pri nadaljnjem razvoju standardizacije, harmonizacije in akreditacije laboratorijske medicine.

Odločili smo se za mednarodno udeležbo 2 priznanih strokovnjakov, vodilnih v Evropi in tudi v svetu na tem področju. Poskušali smo svetovne dosežke in znanje primerjati s stanjem v Sloveniji, kjer smo že vrsto let aktivni in spremljamo razvoj na tem zanimivem področju. Program simpozija je bil naslednji:

*Uvodno predavanje/Key note lecture
From Proficiency Testing to External Quality Assurance*

Jean-Claude Libeer

Poslovna odličnost v laboratorijski medicini / EFQM Model in Laboratory Medicine

Joško Osredkar

Slovenska nacionalna shema za zunanjo oceno kakovosti-SNEQAS /

Slovenian National External Quality Assessment Scheme-SNEQAS

Saša Bratož

Izkušnje SNEQAS – Hematologija /

Experience in SNEQAS – Haematology

Milan Skitek

EQAS on Urinalysis

Piero Bonvicini

Uvodno predavanje je imel Prof.dr. Jean Claude Libeer iz Belgije, predsednik European Committee for External Quality Assurance Programmes in Laboratory Medicine, ki je predstavil razvoj te dejavnosti od samih začetkov pred približno 50 leti. Gre torej za relativno novo področje, ki je v zadnjih letih doživela hiter razvoj od klasičnih zunanjih presoj (shem) do modernih in profesionalnih in inteligentnih programov presoj v zadnjem času po vsem svetu. Nadaljevali smo z domačimi strokovnjaki in last-

nimi izkušnjami in spoznanji. Zadnji predavatelj je bil dr. Pietro Bonvicini, Predsednik Association for quality and accreditation in Italiji, ki je predstavil mednarodno zunanjo shemo pri osnovni urinski analizi, pri kateri sodelujejo tudi slovenski laboratoriji.

Sledila je razprava, ki smo jo strnili z naslednjimi zaključki:

1. Zunanje presoje kakovosti v medicinskih laboratorijih so postalo učinkovito orodje za izboljšanje celovite kakovosti in s tem neobhodne v procesu akreditacije,
2. Slovenija sledi trendom in evropskim priporočilom (zahtevam) na tem področju,
3. Potrebne so še nekatere izboljšave pri slovenski nacionalni shemi za zunanjo oceno kakovosti - SNEQAS, kjer ugotavljamo primerljivost rezultatov med slovenskimi laboratoriji. Izboljšave naj gredo predvsem v smeri boljše logistike (vključno z načrtovanjem, izboljšavo programa obdelave rezultatov in interpretacije, Web aplikacije itd.) in komunikacije (vključitev novih kadrov z vizijo, rednih seminarjev ali sestankov organizatorjev in udeležencev). Nujna je tudi intenzivnejša povezava in sodelovanja pri modernih evropskih in svetovnih zunanjih presojah kakovosti in tovrstnih projektih, tako na ravni države kot tudi posameznih laboratorijev.
4. Cilj za prihodnost ostaja akreditacija slovenske zunanje presoje kakovosti, da bi zagotovili kompetenco organizatorjev (vključno z državno pooblaščenostjo in zakonsko opredelitvijo tako za organizatorje kot udeležence) in nadaljni dvig zunanje presoje iz vseh vidikov njenega delovanja.

2. simpozij se je tako uspešno vključil v izobraževanje in lasten doprinos na tem hitro razvijajočem se področju laboratorijske medicine. Izpolnjen je bil tudi osnovni cilj povezati lastna znanja in izkušnje (skoraj tridesetletne) z mednarodnimi in opredeliti naloge za bodočnost. Simpozija se bomo spominjali po zanimivih predavanjih, ki so iz različnih zornih kotov osvetlila problematiko. Zavedamo se, da predstavlja ta simpozij prizadevanja številnih generacij kliničnih kemikov in drugih sodelavcev, ki so bili kakorkoli vpleteni v to področje. Organizatorji so zato simpozij posvetili njim in prof. dr. Niku Jesenovcu kot pionirju na področju standardizacije laboratorijske medicine v naši deželi. Iskrena želja organizatorjev (in upam tudi udeležencev) je, da nadaljujemo z »Izzivi laboratorijske medicine« vsake dve leti kot tradicionalnim srečanjem po možnosti z mednarodnim obeležjem.

Diplomanti Fakultete za farmacijo

V obdobju od 1. 11. 2004 do 31. 1. 2005 so na Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani **Diplomirali** naslednji študentje in študentke (abecedni seznam):

ŠTUDIJ LABORATORIJSKE BIOMEDICINE

1. **Gazvoda, Marija:** Oblikovanje standardnih operativnih postopkov za bakteriološka gojišča
2. **Graiser, Nataša:** Primerjava metode verižne reakcije s polimerazo in imunofluorescenčne metode za detekcijo bakterije *Chlamydia trachomatis* v brisih očesne veznice
3. **Horvat, Nuša:** Speciacija živega srebra v bioloških vzorcih
4. **Janša, Mateja:** Primerjava dveh seroloških metod za dokazovanje klamidijских okužb
5. **Karić, Nirmela:** Vrednotenje antiagregacijskih lastnosti RDG-mimetikov z metodama inhibicije agregacije trombocitov ter zapiralnega časa
6. **Kaše, Simona:** Analiza gena z zapisom za stresni protein HSP 90 glive *Rhizopus nigricans*
7. **Kernjak Slak, Mateja:** Pomen določitve serumskega pankrina pri bolnikih z vnetjem trebušne slinavke
8. **Kos, Tanja:** Primerjava dveh analiznih postopkov določanja C reaktivnega proteina v serumu
9. **Lawinsky, Romana:** Vrednotenje trombocitne funkcije in aktivacije z uporabo monoklonskih protiteles pri krvodajalcih
10. **Roblek, Tanja:** Predanalitske in poanalitske napake v klinično biokemičnem laboratoriju
11. **Rogina, Melita:** Primerjava različnih seroloških testov za dokaz nevroborelioze
12. **Zadković, Nives:** Vpliv antagonistov fibrinogenskega receptorja na inhibicijo agregacije trombocitov in zapiralni čas
13. **Žugelj, Martina:** Pregled laboratorijsko dokazanih okužb z virusom Herpes simpleks 1 in Herpes simpleks 2 v treh zaporednih letih

UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

1. **Babnik, Vesna:** Spremljanje neoksidativnih razpadnih produktov bacitracina s HPLC metodo
2. **Berce, Eva:** Mehanski vplivi in vplivi sestave umetnega želodčnega soka na sproščanje paracetamola iz pelet
3. **Bukovec, Jerneja:** Izdelava mikrokapsul s ketoprofenom na osnovi samomikroemulgirajočih sistemov
4. **Erčulj, Alenka:** Implementacija podatkov nekaterih zdravil po šifrantu SZO ICD-10 v relacijsko bazo
5. **Fertin, Aleksandra:** Vpliv nadmorske višine in cirkadianega ritma na vsebnost spojin v šentjanževki (*Hypericum perforatum*) in ajdi (*Fagopyrum esculentum*)
6. **Feuš, Tamara:** Študija kinetike izmenjave podenot pri dejavniku tumorske nekroze alfa z izoelektričnim fokusiranjem
7. **Grošelj, Tadeja:** Ugotavljanje receptor vezočega karcinomskega antigena-RCAS1 v serumu kot dodatnega parametra antigena CA-125 pri karcinomu ovarija
8. **Javornik, Simon:** Korelacija med adhezijo delcev in polarno komponento površinske energije njihove površine
9. **Jovanović, Irena:** Vpliv nekaterih fizikalno-kemijskih lastnosti granulacijskih tekočin na potek ekstruzije in sferonizacije ter lastnosti pelet, izdelanih iz mikrokristalne celuloze
10. **Knez, Tadeja:** Uporaba pankrinskega testa v diagnostiki akutnega pankreatitisa
11. **Kolenko, Katja:** Izražanje dejodinaze tipa III v kulturi človeške skeletne mišice
12. **Krek, Meta:** Nabrekanje in erozija tablet, narejenih iz zmesi ksantana in semenske sluzi rožičevca ter njun vpliv na sproščanje pentoksifilina
13. **Močnik, Mojca:** Ugotavljanje antimitogenosti pripravkov, ki vsebujejo maščobne kisline
14. **Perić, Diana:** Stabilnost vitamina C v hidrofilnih in lipofilnih mikroemulzijah
15. **Piletič, Nina:** Vpliv donorja dušikovega oksida na aktivnost encimskih antioksidantov v steni sečnega mehurja prašiča
16. **Tomšič, Iztok:** Analiza predpisovanja nekaterih nesteroidnih antirevmatikov v kombinaciji z drugimi zdravili
17. **Trček, Jana:** Povezanost polimorfizmov K3N in 6950AC v genu za osteoprotegerin s koncentracijami biokemičnih kazalcev kostne presnove pri dializnih bolnikih

MAGISTERIJI

V obdobju od **1. 11. 2004** do **31. 1. 2005** so na Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani **magistralni** naslednji podiplomski študentje in študentke:

Peter PETEK, univ. dipl. inž. kem. tehnol.
Validacija mikrobiološke filtracije

Andreja ŠEGATIN, mag. farm.
Vpliv fizikalno-kemijskih lastnosti prahov na proces polnjenja praškov za pripravo injekcij

Mateja NOVAK, mag. farm.
Razvoj in optimizacija liofilizacije za industrijsko proizvodnjo sterilnih farmacevtskih oblik

Daniela PLANINŠEK, mag. farm.
Proučevanje porazdelitve delcev v dvokomponentnih zmesih praškov z infrardečo spektroskopijo

Gabriela JAZBEC, mag. farm.
Aplikacija kvantitativne tenkoplastne kromatografije pri vrednotenju nečistot diklofenaka v okviru zahtev Evropske farmakopeje

Darja SLAPAR, mag. farm.
Ponovno sproščanje v veledrogerije vrnjenih temperaturno občutljivih zdravil

Andreja KAVČIČ MARINKO, mag. farm.
Načrtovanje in vrednotenje mikroemulzijskih sistemov s ketoprofenom

DOKTORATI

V obdobju od **1. 11. 2004** do **31. 1. 2005** so na Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani **doktoriralni** naslednji podiplomski študentje:

Nataša KARAS KUŽELIČKI, mag. farm.
Motnje v presnovi galaktoze kot dejavniki tveganja pri razvoju sive mreže

mag. Marija PREZELJ, spec. med. biokem.
Vpliv hipoksije na funkcijske spremembe membranskih in citosolskih struktur eritrocita

Marko OBLAK, univ. dipl. kem.
Strukturno podprto načrtovanje novih inhibitorjev DNA giraz z delovanjem na ATP vezavnem mestu

Natalija ZAJC, mag. farm.
Proučevanje strukture trdnih disperzij nifedipina z metodo diferenčne dinamične kalorimetrije z modulacijo temperature

mag. Ivica AVBERŠEK LUŽNIK, spec. med. biokem.
Vloga, pomen in klinična uporabnost osteoprotegerina pri ledvični osteodistrofiji

Rok DREU, mag. farm.
Izdelava pelet z različnimi granulacijskimi tekočinami in vpliv hidrodinamskih razmer v Wursterjevi komori na učinkovitost filmskega oblaganja

mag. Mila BOŽIČ, mag. farm.
Obvladovanje kakovosti in uspešnosti v farmacevtski proizvodnji z uporabo modela odličnosti

SEZNAM OPRAVLJENIH SPECIALISTIČNIH NALOG

V obdobju od **1. 11. 2004** do **31. 1. 2005** je na Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani svojo **specialistično nalogo** zagovarjala:

mag. Edita KLOBUČAR, mag. farm.
Pristopi za zmanjševanje širjenja penicilinske kontaminacije iz neposrednih proizvodnih prostorov

Poročilo s skupščine FIP (Council meeting)

4. - 9. september 2004, New Orleans

Matjaž Jeras

Štiriinšestdeseti kongres FIP so organizatorji tematsko posvetili profesionalnemu odnosu med bolnikom in farmacevtom v okviru zdravstvene oziroma farmacevtske skrbi. Udeležilo se ga je več kot 2000 udeležencev iz 95 držav.

Že tradicionalno sta bili uvodni zasedanji skupščine FIP še pred uradnim začetkom kongresa, in sicer v soboto 4. septembra popoldne ter naslednji dan, v nedeljo dopoldne. Tretji, zadnji del Skupščine pa je potekal v četrtek, 9. septembra. Njenih zasedanj se lahko aktivno, z glasovalno pravico, dajanjem pobud in predlogov ter sodelovanjem v razpravah, udeležijo le uradni predstavniki posameznih nacionalnih organizacij članic. Individualni člani FIP pa imajo možnost postavljati vprašanja, dajati pobude in razpravljati na Skupščini farmacevtov (*Assembly of Pharmacists*), ki je del kongresnega programa in jo skupaj z generalnim tajnikom vodi predsednik FIP.

Tudi tokratni delovni program Skupščine je bil zelo obširen. Po povzetku usmeritev in sklepov, sprejetih na 63. kongresu FIP v Sydneyu 2003, je predsednik FIP Jean Parrot poročal o aktivnostih med obema kongresoma. Povedal je, da je 1. posvetovanje Svetovne zveze zdravstvenih delavcev - WHPA (*World Health Professionals Alliance*), katere soustanovitelj je tudi FIP, še bolj utrdilo položaj farmacevtske stroke kot enega od osrednjih delov zdravstvenega sistema. Omenjeni sestanek, na katerem so sodelovali predstavniki nacionalnih združenj zdravnikov, farmacevtov in medicinskih sester iz 60 držav, je bil maja 2004 v Ženevi, in je potekal vzporedno z zasedanjem skupščine Svetovne zdravstvene organizacije (SZO). Predsednik nas je obvestil še o enem pomembnem dosežku. Predstavniki FIP so namreč v sodelovanju s SZO, aprila 2004, v Harrareju (Zimbabve), končno ustanovili Farmacevtski forum za področje Afrike (FIP-

WHO *Pharmaceutical Forum for the African Region*) ter tako zapolnili še zadnje vrzelo med 6 svetovnimi področji, ki jih določata SZO in FIP.

Zasedanje Skupščine smo nadaljevali s sprejemi novih in izključitvami dosedanjih nacionalnih združenj v FIP. Člani Skupščine smo soglasno potrdili sprejem naslednjih novih članic: *Taiwan Society of Health System Pharmacists*, *Le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens du Congo*, *Syndicat National des Pharmaciens des Etablissements Public de Santé* iz Francije ter *Pharm Progress* iz Armenije. Z večino glasov je bila zavrnjena prošnja za članstvo, in sicer kot članice opazovalke, združenja farmacevtskih tehnikov iz Danske: *Danish Association of Bachelors of Pharmacy - Pharmaconomists*. Prevladalo je mnenje, da naj bi namesto posameznih nacionalnih organizacij farmacevtskih tehnikov sprejeli med članice opazovalke njihovo mednarodno zvezo, saj bi bilo vključevanje številnih posameznih nacionalnih organizacij operativno neizvedljivo in nekonstruktivno. To mnenje Skupščine FIP predstavlja tudi ustrezno pobudo posameznim nacionalnim združenjem farmacevtskih tehnikov za njihovo intenzivnejše mednarodno povezovanje. Na lastno željo sta iz FIP izstopili: švedska *Apotekerssocietyen* ter *Pharmacists' Society of Latvia*. Zaradi zaporednega triletnega neplačevanja članarine pa smo, skladno s pravili, ukinili članstvo naslednjim organizacijam: *Union of Pharmacists in Bulgaria*, *Society of Estonian Pharmacy*, *Pharmaceutical Society of Kenya*, *Société Pharmaceutique de l'Île Maurice* ter *American Association of Colleges of Pharmacy* iz ZDA.

Na Skupščini smo izvolili tudi 4 nove podpredsednike FIP, in sicer: Michela Buchmanna iz Švice, Mitsuro Hashida iz Japonske, Malcolm Rowlanda iz Velike

Britanije ter Bente Frøkjær iz Danske. Za predsednika Odbora farmacevtskih znanosti FIP pa smo soglasno potrdili prof. Daana Crommelina iz Nizozemske.

V finančnem poročilu za leto 2003 je generalni tajnik FIP-a A. J. M. Hoek predstavil vzroke za izgubo, ki je znašala 165.000 EUR. Glavna razloga za nastale razmere naj bi bila bistveno manjši prihodek 63. kongresa FIP v Sydneyu, kot so ga pričakovali, ter stalno padanje tečaja dolarja proti evru. Potem, ko je Skupščina potrdila poročilo, smo sprejeli predlog proračuna za leto 2004 (2.053.000 EUR) ter predlagane članarine za posamezne organizacije članice v letu 2005. Višine članarin se določijo na osnovi števila članov vsake posamezne organizacije, članice FIP ter seveda realnih ekonomskih pokazateljev države (BDP in kupna moč), ki jo ta zastopa. Članarina za SFD za leto 2005 tako znaša 3.278 EUR, kar je za 3 % več kot v letu 2004.

Sledila so letna poročila o delu, ki jih je predstavilo devetih sekcij FIP: *Academic Pharmacy*, *Administrative Pharmacy*, *Community Pharmacy*, *Hospital Pharmacy*, *Industrial Pharmacy*, *Military and Emergency Pharmacy*, *Pharmacy Information*, *Laboratories & Medicines Control Services* ter *Clinical Biology*. Člani Skupščine smo bili seznanjeni tudi z delom, ki so ga opravili visoki predstavniki FIP, ki delujejo v SZO v Ženevi ter vsak od 6 področnih forumov FIP/SZO: *Pharmaceutical Forum of the Americas*, *Western Pacific FIP Forum of Pharmaceutical Associations*, *African Pharmaceutical Forum*, *Eastern Mediterranean Forum of Pharmaceutical Organisations*, *Forum of National Pharmaceutical Associations and the WHO Regional Office for Europe* ter *South East Asian Forum of Pharmaceutical Associations*. Poleg tega je bilo posebej predstavljeno tudi letno poročilo Fondacije za izobraževanje in raziskovanje FIP.

Članom Skupščine so predstavili tudi prejemnike nagrad in priznanj, ki so jih v letu 2004 namenili posameznikom, zaslužnim za razvoj FIP. Tako je najvišje priznanje, nagrado André Bédard, prejel John Alfred Bell iz Avstralije. Z nagrado s področja farmacevtskih znanosti so počastili prof. Toshia Hondo iz Japonske, nagrado za življenjsko delo na istem področju pa je prejel prof. Stig L. Agurell iz Švedske. Portugalec Pedro Barata pa je bil izbran za nagrado, namenjeno mladim farmacevtom znanstvenikom za dosežke na področju strokovnih inovacij.

Člani Skupščine smo na zasedanjih usklajevali in na koncu soglasno sprejeli besedila 4 novih dokumentov FIP s področja strokovnih standardov: *Etična merila za farmacevte; Zaupnost podatkov, pridobljenih med opravljanjem dela v lekarni; Izvajanje orientacijskih testov v lekarnah ter Oskrba z zdravili, ki vplivajo na sposobnost upravljanja z motornimi vozili.*

Vsa omenjena poročila in dokumente ter dodatne informacije lahko dobite na sedežu Slovenskega farmacevtskega društva in na spletni strani FIP: www.fip.org.

64. kongres FIP

poročilo

Jelka Dolinar

Na FIP kongresu 2004 je potekalo 45 simpozijev, sočasno 4 do 5. S predavanji je v petih dneh sodelovalo 150 predavateljev, poleg tega smo si lahko ogledali 252 posterjev. Na kongresu so predavali tudi trije vabljeni predavatelji iz Slovenije: prof. dr. Aleš Mrhar na simpoziju Administrativne sekcije, dr. Mitja Kos Akademске sekcije ter dr. Mila Božič v okviru Sekcije za farmacevtsko industrijo.

Tako kot vsako leto, so FIP 2004 zaznamovale raznolike vsebine, ki so nakazale smeri razvoja farmacije v svetu.

Razvoj zdravstvenih storitev poteka v smeri zmanjševanja stroškov za zdravljenje, večje učinkovitosti zdravljenja in koristi za bolnika v smislu dviga kvalitete življenja. Primerjava zdravstvenih sistemov po svetu ni smiselna, o čemer priča podatek, da porabijo za zdravstvo na Norveškem 3450 USD letno na prebivalca, v Mexicu 477 USD, v Armeniji 8,8 USD. Razvoj zdravstvenih sistemov poteka pod vplivi okolja. V razvitih državah bo v bodoče glavni generator razvoja starostna struktura prebivalstva, gospodarska moč in človeški faktor (veča se informiranost in mobilnost ljudi). Osnovni servis farmacevta pa bo še naprej temeljil na svetovanju o izdelkih: zdravilih, medicinskih pripomočkih in prehranskih dopolnilih. V prizadevanjih za zniževanje stroškov dela se pojavljajo vse glasnejše zahteve, da bi farmacevti predpisovali zdravila, ter povečali pristojnosti farmacevtskega tehnika.

FIP je ustanovil Mednarodni forum za zdravila, ki raziskuje metode za povečanje varne uporabe zdravil. Bolnik je vse bolj sam odgovoren za svoje zdravljenje, pri katerem so stroški za zdravila bistveno nižji kot za preostali del zdravljenja. Polipragmazija, ki je tako značilna za geriatrične bolnike, predstavlja poseben problem zdravljenja z zdravili. Prav zaradi tega zavarovalnice v Avstraliji refundirajo stroške dela farmacevtu, da občasno pregleda terapijo bolnikov, starejših od 65 let. Zaradi nepreglednosti in pomanj-

kanja podatkov, prihaja do napak. Danci so celo ustanovili društvo, ki se ukvarja s promocijo in vzgojo bolnikov o varni uporabi zdravil. V društvu sodelujejo zdravstveni delavci in zdravstvene ustanove.

Za vrednotenje ekonomskih zmožnosti zdravstvenih sistemov bi potrebovali pregledne in celovite informacije o bolniku in njegovem zdravljenju, česar pa noben sistem ne omogoča. Zaplete se že pri spremljanju stranskih učinkov zdravil. Praksa kaže, da najpogosteje o tem poročajo medicinske sestre, medtem ko farmacevti ne znajo vzpodbuditi bolnikov k poročanju. Po drugi strani se povsod v razvitih ekonomijah zmanjšuje obseg bolnišničnega zdravljenja, kar pomeni, da so bolniki vse bolj prepuščeni samim sebi in odgovorni za vodenje svoje bolezni.

Farmaceuti po celem svetu porabijo veliko energije za pogajanja z zavarovalnicami, ki zagotavljajo povračilo stroškov za zdravila. Nihče pa se ne pogaja za plačilo intelektualne storitve, ki jo opravi lekarniški farmacevt pri izdaji. Dolgo časa je bila Slovenija izjema pri tem. Vendar je bila vrednost storitve vedno nižja kot marže drugod po svetu. Ameriško združenje bolnišničnih farmacevtov izvaja študijo, v kateri nameravajo ekonomsko ovrednotiti prednosti izvajanja farmacevtske skrbi za bolnike z astmo. Prvi rezultati že kažejo, da se s farmacevtsko skrbjo zmanjša število obiskov v ambulantah, znižajo se stroški za zdravila, zmanjšajo se problemi interakcij, velika je tudi korist od nujenja prve pomoči bolnikom z astmo. To bo prva, finančno ovrednotena študija o ekonomski upravičenosti izvajanja farmacevtske skrbi.

Na kongresu je bila ena tema namenjena samozdravljenju in obveščanju javnosti o zdravilih brez recepta oz. promociji teh izdelkov. Samozdravljenje postaja vse bolj priljubljeno, večja se delež zdravil brez recepta, pa tudi dostopnost do informacij. Pri tem igra medijska propaganda, zlasti TV, odločilno

65th International Congress of FIP

3 - 8 September 2005, Cairo, Egypt

Medicines for All - a Human Right

www.fip.org/cairo2005

vlogo. Propaganda ima določene pozitivne vplive, saj izobražuje, vzpodbuja zavest o odgovornosti za svoje zdravje, olajša prepoznavanje bolezenskih simptomov, hkrati veča konkurenčnost, ta pa niža cene zdravil. Negativna plat propagande je, da je njen glavni cilj povečati prodajo izdelkov, ne pa izobraževanje potrošnikov in pogosto vodi v pretirano jemanje zdravil. Zavedeni potrošniki so pripravljani kupovati tudi t.i. OTS zdravila (*off-the-shelf*).

Simpozij je poudaril vlogo farmacevta pri vrednotenju informacij o zdravilih brez recepta. Potrošnik dobi preko medijev varljiv vtis o izjemni učinkovitosti izdelkov, brez stranskih učinkov. Reklamna sporočila so agresivna in enostranska, v 98 % ne navajajo stranskih učinkov zdravil. Študija v Kanadi je pokazala, da je 37 % reklam na TV neustreznih (v 17 % gre za pretiravanje, zavajanje, navajanje nedokazanih učinkov, v 20 % so informativni lističi neustreznih). V časopisih je delež neustreznih informacij še večji in znaša 51 %. Ženske so bistveno bolj dojemljive za reklame.

Anketa med potrošniki v Nemčiji je pokazala, da si ti želijo več podatkov o odmerjanju zdravil brez recepta, o načinih uporabe, stranskih učinkih in interakcijah.

Lekarniške verige

Največ zanimanja na FIPu 2004 je vzbudila tema o lekarniških verigah. Dvorana, v kateri je potekal simpozij je bila nabito polna, kar ni ravno praksa na FIP kongresih. Lekarniške verige so združenja lekarn, ki jih upravlja en lastnik. Predavatelji iz ZDA, Norveške in Velike Britanije so predstavili slabosti in prednosti lekarniških verig, ki izhajajo iz prakse in izkušenj v njihovih okoljih. Pri popularizaciji prednosti je med predavatelji izstopal Craig Fuller, predsednik zveze lekarniških drogerij v ZDA, kjer so verige dovoljene v vseh državah, razen v Severni Dakoti. Združenje vključuje 32.000 lekarn in zaposluje 112.000 farmacevtov.

V ZDA so lekarniške verige v letu 2003 ustvarile 64 % prometa z zdravili na recept, zasebni lekarnarji 18,8 %, internetne lekarnice 17,2 %. Verige se razlikujejo med seboj po velikosti, storitvah, lastninski strukturi in ciljih, ki jim sledijo. V verige so združili predvsem lekarnice v urbanih okoljih, medtem ko na podeželju še vedno prevladujejo zasebni lekarnarji. Med večinskimi lastniki lekarniških verig prevladujejo veletrgovine. V zadnjem času je v ZDA

prisoten močan trend povezovanja zasebnih lekarnarjev, da bi tako lažje nastopali napram velikim verigam. V deželah, v katerih so se verige pojavile, njihov delež na trgu hitro narašča. Ta rast je premo sorazmerna z nastajanjem hipermarketov za blago splošne rabe. Analogno z velikimi trgovskimi sistemi, tudi lekarnice, povezane v verigah, poslujejo z nižjimi maržami, s proizvajalci dosegajo nižje nabavne cene, stroški upravljanja so običajno nižji. Izkušnje v tujini kažejo, da kljub temu cene zdravil v lekarnah, ki so povezane v verigah, niso padle. Na FIP kongresu je o tem poročala Inger Lise Eriksen, predsednica zveze farmacevtov Norveške. Tam so veletrgovine kupile 85 % vseh lekarn leta 2001, ko je bil sprejet zakon o verigah. V naslednjih letih se je zelo povečalo število lekarn na prebivalca, prej 11.300 prebivalcev, sedaj 8.700 prebivalcev na eno lekarno, ne pa tudi obseg farmacevtske skrbi za bolnike. Ankete namreč kažejo, da ima 32 % norveških farmacevtov sedaj manj časa za svetovanje, kot prej. Kljub pričakovanjem vlade se stroški za zdravila niso znižali. Da je stroške za zdravila moč zniževati z novimi tehnologijami, dokazuje Danska, kjer so vse lekarnice zasebne. S pomočjo vodilne farmacevtske veletrgovine Nomeco A/S so racionalizacijo dosegli z uvedbo sistema stalne kontrole zalog ob močni informacijski podpori. Pomembno je, da so pri tem sodelovali tako proizvajalci, ki so sledili zahtevam po ustrezni opremljenosti izdelkov, kot lekarnice z elektronskim vodenjem naročil in zalog. Preskrba trga z izdelki vključuje namreč več posrednikov, ki vsi skupaj lahko vplivajo na končno ceno izdelka, ne glede na to, kako so organizirani kot pravni subjekti.

Mnogi razpravljalci so izpostavili bojazen, da verige uničujejo manjše lekarnice. To občutijo predvsem lastniki lekarn v nekaterih državah vzhodne Evrope. V teh državah je v preteklosti potekala centralizirana distribucija zdravil, ki je spadala pod državno upravo. Tako organizirane lekarniške ustanove pa ni bilo težko povezati v lekarniške verige.

S spremembo zdravstvene zakonodaje v Veliki Britaniji pridobivajo farmacevti večjo vlogo v zagotavljanju osnovnega zdravstvenega varstva. Novi zakon, ki je stopil v veljavo aprila 2005, omogoča lekarniškim farmacevtom širjenje komercialnih storitev za bolnike in druge potrošnike. Med drugim omogoča izvajanje nekaterih diagnostičnih analiz in predpisovanje zdravil, vendar pod točno določenimi

pogoji (ustrezna oprema v lekarnah in dodatna izobrazba farmacevtov). Prav ta ukrep pa daje prednost večjim lekarniškim sistemom, ki so ekonomsko močnejši, razpolagajo z večjim kadrovskim potencialom in lažje investirajo v opremo, ki je potrebna za dodatne storitve ter promovirajo dodatne storitve prek medijev.

Povpraševanje po klasični obliki lekarniških storitev upada na račun virtualnih lekarn. Tudi te se že povezujejo v nekakšne verige, kar jim omogoča, da oblikujejo skupno ekonomsko politiko in usklajujejo strokovne smernice (npr.: farmacevtska skrb za bolnike z osteoporozo, parkinsonovo boleznijo, luskavico...). O razvoju virtualnih lekarniških verig, ki je v Evropi v velikem porastu, je predaval Rob Darracott, predstavnik kraljevega farmacevtskega društva v Veliki Britaniji.

Verige niso dovoljene v mnogih razvitih državah: Finska, Grčija, Francija, Italija, Portugalska, Španija, Turčija ter Slovaška in Latvija, čeprav se v teh dveh deželah, navkljub zakonu, verige vseeno ustanavljajo. Na Švedskem velja popoln državni monopol lekarn, na Danskem so verige prepovedane z zakonom. Vertikalna povezava lekarn v verige (ko so veletrgovine tudi lastniki lekarn) je dovoljena le v nekaterih državah, drugod so jo izsilili navkljub zakonskim omejitvam.

Avstralski farmacevti, združeni v Pharmacy Guild, niso naklonjeni verigam, ker so po njihovem stališču preveč usmerjene zgolj v profit, ne pa v izvajanje javne službe. Tudi študija v ZDA je pokazala, kako velik pomen pripisujejo prebivalci izvajanju javne lekarniške službe in osebni stiku s farmacevtom, pri čemer jih organizacijska oblika lekarnice sploh ne zanima.

Ekonomska moč lekarn, ki omogoča investicijska vlaganja v nove tehnologije, ki dvigajo kvaliteto in kvantiteto lekarniških storitev ter vzdrževanje zalog so glavni razlogi, ki govorijo v prid povezovanju lekarn v verige. Analize kažejo, da največjo konkurenco verigam ne predstavljajo samostojne zasebne lekarnice, pač pa e-lekarnice.

Povezovanju lekarn se v prihodnje ne bomo mogli izogniti. Vprašanje pa je, kakšna oblika povezovanja lekarn bo najbolje preživela.

50 let Ljubljanske podružnice pri SFD

Jelka Dolinar

Ljubljanska podružnica je 8. marca 2005, praznovala 50 let delovanja v dvorani Smelt v Ljubljani.

Praznovanje je pripravil organizacijski odbor v sestavi Jelka Dolinar, Aleš Krbavčič, Marjeta Lazar, Marija Lešnjak, Gašper Marc, Ivan Remškar ter Tatjana Kogovšek Vidmar, ki je odbor tudi vodila. Udeležence srečanja je najprej nagovoril predsednik Ljubljanske podružnice, dr. Gašper Marc, nakar je sledilo zanimivo predavanje prof. dr. Aleša Krbavčiča *Zdravila ljubljanskih lekarnarjev skozi čas. O zgodovini podružnice je predavala* Tatjana Kogovšek Vidmar, mag. farm., spec.

Nekdanji predsedniki podružnice, z leve: Martin Pirnat, Alenka Kržišnik, Stanka Hočevar Hitij, Nada Irgolič, Alenka Skubic Činč, Karlina Turk



Nekdanji predsedniki podružnice in vabljeni gostje, z leve: Tatjana Kogovšek Vidmar, predsednik SFD Matjaž Jeras, Boštjan Debeljak, direktorica Zavoda za farmacijo Martina Cvelbar, dekan Fakultete za farmacijo Borut Štrukelj, predsednica Lekarniške zbornice Slovenije Andreja Čufar, Uroš Urleb ter Vojko Kmetec (prvi z desne v drugi vrsti). Svojo odsotnost je opravičila Milka Pečar, ki je podružnico vodila v letih od 1995 – 97.

Zanimiv kulturni program, v katerem je z zimbelenimi melodijami iz petdestih let nastopila Elda Viler ob spremljavi instrumentalnega tria, članov Big Banda RTV Ljubljana, je povezoval gledališki igralec Janez Škof.

Podružnica se je posebej zahvalila vodstvu Fakultete za farmacijo, ki je vseskozi nudila gostoljubje članom podružnice na njihovih strokovnih srečanjih. Organizacijski odbor se je nekdanjim predsednikom zahvalil za delo z grafiko akademske slikarke Nine Zelenko.

Prejemniki zahval ob 50-letnici Ljubljanske podružnice.



Predsednik društva je izročil jubilejno zahvalo sedanjemu predsedniku podružnice Gašperju Marcu.

8. Farmaski je za nami

Ljubica Lovišček

Organizacijski odbor priključene zimske športne prireditve Farmaski si je na prvem sestanku v mesecu decembru razdelil dolžnosti in naloge za pripravo smučarskega tekmovanja na Pohorju.

8. Farmaski je letos potekal le v veleslalomski preizkušnji, teden dni za tekmo svetovnega pokala Zlata lisica na progi Habakuk. Tekmovalke in tekmovalci so izredno vztrajnost in prizadevnost pokazali že pred samo tekmo, saj se jih je večina podala na pot v težkih snežnih razmerah. Slovenija se je na ta dan zbudila v izobilju snega, kot ga še to leto ni bilo.

Večjih zamud ni bilo, v prijavnem štabu so se aktivnosti odvijale po planu in z le polurno zamudo so se po veleslalomski progi z 20 vratci in višinsko razliko 165 metrov že začele spuščati najprej članice in nato še člani farmacevtskega društva. Še vreme je pokazalo solidarnost s smučarji, sonce je pregnalo snežinke, mraz smo pa odganjali kar sami. Borovničev, svež zrak, odlično pripravljena proga in gostoljubnost kočje pri Lukeju so bili zaščitni znak dnevnih aktivnosti. Vzpodbujanje tekmovalcev na štartu in med tekmo je dajalo veleslalomu pravo športno vzdušje, druženje kolegov iz cele Slovenije pa se je na snegu nadaljevalo vse do poznega kosila v hotelu Arena ob vznožju Pohorja.

Prizadevni delavci smučarskega kluba Branik, ki poleg Farmaskija prirejajo še druge tekme na najvišjem nivoju (tekme svetovnega pokala in svetovnih prvenstev), so temeljito pripravili progo, kontrolirali tekmovanje, sodili in izmerili vse tekmovalne čase pripravili rezultate.

Po podelitvi pokalov in priznanj za najboljše in tudi za oba polžka smo nadaljevali v standardnem živahnem tempu Farmaskija. Ogrela so nas fantje skupine Game over. Ko so fantje še delili avtograme, pa so že zvoki skupine Casino s temperamentno pevko pritegnili na plesišče vse in tudi najbolj utrujenim se ni dalo počivati.

Brez tekmovalcev ni tekme. In vsi se seveda strinjamo, da je pomembno sodelovati, bolj kot zmagati. Vsem tekmovalcem se zahvaljujemo za sodelovanje. Ne nazadnje pa se v imenu tekmovalcev in organizacijskega odbora zahvaljujemo sponzorjem tekmovanja Plivi, Krki, Leku, Farmadentu, Aventisu, Hoffmann La Rocheu, Bayer Pharmi, Salusu, Pfizerju, Pharmakonu, Medisu in Mediasu, Janssen Cilagu, Fidimedu, GlaxoSmithKlineu, lekarni Rače in lekarni Prule-Trnovo.

Na koncu pa seveda še obljuba: Se vidimo drugo leto na 9. Farmaskiju.

V skupini starejših deklic so najboljše čase dosegle naslednje zlate lisičke:

1.mesto	Ljubica Lovišček	Mariborska	0:44,25
2.mesto	Majda Wagner	Celjska	0:45,19
3.mesto	Marjeta Komučar	Zasavska	0:46,56
4.mesto	Nuška Kladnik	Ljubljanska	0:47,30
5.mesto	Marija Jere	Ljubljanska	0:49,05

V kategoriji deklice so se članice odrezale takole:

1.mesto	Natalija Zajc	Dolenjska	0:42,57
2.mesto	Nataša Čater	Celjska	0:42,61
3.mesto	Anita Pučko Meršnik	Mariborska	0:43,31
4.mesto	Tatja Kostnapfel	Ljubljanska	0:43,36
5.mesto	Petra Marinko	Ljubljanska	0:45,42

Med mlajšimi deklicami so bili doseženi naslednji odlični časi:

1.mesto	Anka Pragar	Dolenjska	0:40,07
2.mesto	Mateja Bernot	Ljubljanska	0:41,27
3.mesto	Anja Bervar	Ljubljanska	0:41,43
4.mesto	Tina Rovanešek	Ljubljanska	0:42,02
5.mesto	Irena Auersperger	Dolenjska	0:42,62

Starejši dečki so še vedno asi. Poglejmo:

1.mesto	Dušan Hus	Celjska	0:39,81
2.mesto	Tone Strnad	Ljubljanska	0:40,17
3.mesto	Maksimiljan Gorenjak	Mariborska	0:41,06
4.mesto	Silvo Koder	Mariborska	0:41,28
5.mesto	Miha Lavrič	Ljubljanska	0:42,97

Skupina dečki so prisluščali sledečo razvrstitev najboljših:

1.mesto	Matej Gošnjak	Mariborska	0:38,65
2.mesto	Odon Planinšek	Ljubljanska	0:38,78
3.mesto	Robi Marolt	Mariborska	0:38,96
4.mesto	Danilo Salemovič	Mariborska	0:44,85
5.mesto	Cvetko Kastelic	Dolenjska	0:45,44

Mlajši dečki so seveda hitri dečki:

1.mesto:	Igor Petrovič	Dolenjska	0:35,20
			= absolutno najboljši čas
2.mesto	Aljaž Sočan	Ljubljanska	0:36,06
3.mesto	Jan Humljan	Dolenjska	0:36,33
4.mesto	Danilo Zaviršek	Ljubljanska	0:37,27
5.mesto	Andrej Dolenc	Študentska	0:37,37

Največ točk so zbrale ekipe v sledečem vrstnem redu:

1.mesto	Ljubljanska podružnica
2.mesto	Dolenjska podružnica
3.mesto	Celjska podružnica



Utrip s pohorskih smučičšč



Študentje so bili »ta glavni«



Silvo Koder v družbi »mlajših deklic«



Najboljših pet v skupini »dečki«



Zmagoviti »starejši dečki« v dobri družbi



Organizacijski odbor
(S. Koder, M. Kumpersčak Duh, L. Lovišček,
S. Maurič, B. Korpar, D. Salemovič, N. Šajber)

Program strokovnih prireditev

Simpozij ob 30. skupščini Slovenskega farmacevtskega društva

Avditorij, Portorož, 12. - 14. maj 2005

četrtek, 12. maja 2005, popoldan

Avditorij Portorož

Satelitski simpozij - **Farmacevtski informacijski centri**

mag. Boštjan Debeljak, mag. farm., Farmacevtski informacijski center, Slovensko farmacevtsko društvo

Organizacija in delo farmacevtskega informacijskega centra pri SFD

prof. dr. Borut Štrukelj, mag. farm., Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani
Strokovna informatika v lekarniški farmaciji: izobraževalni in raziskovalni vidiki

Alexandra Topol, Northwick Park Hospital, London Medicines Information Service,
Teorija in praksa farmacevtskih informacijskih centrov v Veliki Britaniji

petek, 13. maja 2005, dopoldan

Avditorij Portorož

Farmakoterapevtska tema - **Zdravljenje starostnikov**

prof. dr. Zoran Grubič, dr. med., Inštitut za patofiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Patofiziologija staranja

prof. dr. Mišo Šabovič, dr. med., Klinični center Ljubljana, Klinični oddelek za žilne bolezni
Bolezni starostnikov

doc. dr. Irena Mlinarič Raščan, mag. farm.¹, dr. Matjaž Jeras, mag. farm.²

¹Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, ²Zavod RS za transfuzijsko medicino, Center za tipizacijo tkiv, Ljubljana
Genška zdravila in transplantacija organov pri starostnikih

prof. dr. Danijel Kikelj, mag. farm., Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani

Antitrombotična zdravila

doc. dr. Vita Dolžan, dr. med.¹, dr. Iztok Grabnar, mag. farm.²

¹Inštitut za biokemijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, ²Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani
Odmerjanje zdravil glede na genetski polimorfizem

dr. Tomaž Vovk, mag. farm.¹, Mihaela Tršinar, mag. farm.²

¹Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, ²Lekarna Ljubljana

Interakcije med zdravili za starostnike – teoretični in praktični vidiki

petek in sobota, 13. in 14. maj 2004, zelena dvorana, Avditorij, Portorož

učna delavnica: "Prepoznavanje klinično pomembnih interakcij zdravil za starostnike in uporaba računalniško podprte informatike".

Moderator: *dr. Aleš Mlinarič, mag. farm., Mariborske lekarne; Fakulteta za farmacijo*

Sodelujoči:

dr. Tomaž Vovk, mag. farm., Fakulteta za farmacijo

Mihaela Tršinar, mag. farm., Lekarna Ljubljana

Matija Cevc, dr. med., Klinični center Ljubljana, Klinični oddelek za žilne bolezni

Milan Pukšič, mag. farm., spec., Mariborske lekarne, Maribor

sobota, 14. maj 2005, Avditorij, Portorož

Skupščina SFD

Simpozij Sekcije farmacevtskih tehnikov 27. - 28. maj 2005, Hotel Planja na Rogli

Petek, 27. maj 2005

dr. Rok Orel, dr. med., specialist pediater, Pediatrična klinika Ljubljana
Probiotiki - nova spoznanja in možnosti uporabe

prim. Marjeta Sedmak, dr. med., Pediatrična klinika Ljubljana
Prepoznavanje in zdravljenje prebavnih motenj pri dojenčkih

Predavatelj iz stomatološke klinike v Ljubljani
Zdravljenje paradontalnih bolezni

Urban Groleger, dr. med., spec., Psihiatrična klinika Ljubljana
Samomorilno vedenje: kaj lahko naredimo?

Urban Groleger, dr. med., spec., Psihiatrična klinika Ljubljana
(Ne)varna raba psihotropnih zdravil: nad in pod pultom

Satelitske teme

Sobota, 28. maj 2005

Občni zbor

Dr. Darja Frankič, mag. farm., Lekarniška zbornica Slovenije
Regulacija poklicev v EU in Sloveniji

Tončka Godina, univ. dipl. filolog, Glota Nova
Komunikologija

17. simpozij Sekcije farmacevtskih tehnologov PAT - PROCESNE ANALIZNE TEHNOLOGIJE V FARMACEVTSKI IN KEMIJSKI INDUSTRIJI

četrtek, 9. junija 2005

Lek farmacevtska družba d.d., Ljubljana
velika predavalnica v PIC-u

Mag. Breda Velkoverh-Remec, Lek farmacevtska družba d.d.
Uvodno predavanje – PAT tehnologije v farmacevtski industriji

dr. Christian Werner, Bruker Optics
Online and lab applications of NIR spectroscopy

Andrej Mohar, dipl. ing. str., Euromix d.o.o.
Merilniki vlage - zagotavljanje natančnosti, sledljivosti in zanesljivosti

Urška Škof, mag. farm., dr. Janez Kerč, Lek farmacevtska družba d.d.
PAT v proizvodnji trdnih farmacevtskih oblik

dr. Tomas Vermeire, Collette
On line monitoring of processes in high sheare mixers / granulators (mixing and / or granulation)

dr. Rok Dreu, Fakulteta za farmacijo
Modeliranje tehnoloških procesov z numerično analizo tokov (CFD)

dr. Martin Kraft, Ctr, Villach (Beljak)
Vibrational Spectroscopy in Process Analysis

Keith Racman, dipl. ing., Mettler Toledo
Procesne analize tehnologije za spremljanje kristalizacijskih procesov

dr. Matej Kupljenik, Siemens
Uporaba plinske kromatografije za spremljanje kemijskih in tehnoloških procesov

Navodila avtorjem

Prispevke, ki so namenjeni objavi v Farmaceutskem vestniku, avtorji pošljejo na naslov **glavne urednice Farmaceutskega vestnika:**

dr. Andrijana Tivadar, mag. farm.
Fakulteta za farmacijo
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana
tel: 00 386 1 476 95 00
e-naslov: adrijana.tivadar@ffa.uni-lj.si

Strokovne članke in druge prispevke objavljamo v slovenskem jeziku, po dogovoru z uredništvom tudi v angleškem.

Vsi poslani rokopisi morajo biti jezikovno in slogovno neoporečni. Uporabljena terminologija mora biti ustrezna, s poslušom za uveljavljanje ustreznih strokovnih izrazov v slovenskem jeziku. Navajanje zaščitених 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: t. i. prvo verzijo, ki jo uredništvo pošlje najmanj dvema recenzentoma v strokovno oceno, in t. i. končno verzijo. Med postopkom ugotavljanja primernosti prispevka za objavo v Farmaceutskem vestniku je zagotovljena tajnost.

Prvo verzijo predstavljajo 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 spremni 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, in izjavo, da prispevek še ni bil objavljen ali poslan v objavo v drugo revijo, ter da se z vsebino strinjajo vsi soavtorji. V primeru ponatisa slik ali drugih elementov v prispevku mora avtor priložiti dovoljenje založbe, ki ima avtorske pravice. Rokopisi strokovnih člankov praviloma obsegajo največ 20.000 znakov, vključno s presledki, obseg prispevkov za rubriki zanimivosti iz stroke in iz družvenega življenja je lahko največ 6.000 znakov vključno s presledki. Prispevki za rubriko osebne vesti ne smejo presežati 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 prispevke skrajša ali objavi 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), vsak prispevek pa mora imeti še Povzetek v slovenskem in angleškem jeziku (vsak po največ 150 besed) in največ 5 ključnih besed v slovenskem in angleškem jeziku. Obvezni poglavji sta še Sklep in Literatura, takoj za povzetkom in ključnimi besedami pa naj bo še Kazalo vsebine. 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 trditve 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:

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. *Pharm Res* 2000; 17 (7): 887–890.
3. 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 recenzijem 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 prejetju recenzij poslal popravljen prispevek v elektronski obliki na e-naslov: , ter eno natisnjeno verzijo besedila na zgornji naslov.

Vse 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), 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.

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 zgornji naslov.

Prvi avtor prejme 10 separatnih kopij članka in en izvod Farmaceutskega vestnika brezplačno.

