

diomiopatije. O večji učinkovitosti antiagregacijske ali antikoagulantne terapije pri bolnikih v sinusnem ritmu in s srčnim popuščanjem nimamo podatkov iz velikih kontroliranih raziskav, zato je tem bolnikov ne moremo priporočati brez zadržkov. Antiagregacijska terapija je seveda indicirana pri bolnikih s spremljajočo ishemično boleznijo srca, periferno okluzivno žilno bolezni ali cerebrovaskularno bolezni. Antikoagulantna terapija je potrebna pri bolnikih z anamnezo trombemboličnih dogodkov, pri bolnikih s trombom v levem ventriklu in pri bolnikih atrijsko fibrilacijo.

Ob napredovanju srčnega popuščanja se pogosto odločimo za zdravljenje z zdravili, ki imajo pozitiven ionotropni učinek kot posledica neposredne stimulacije adrenergičnih receptorjev beta (dobutamin) oziroma inhibicije fosfodiesteraze (milrinon). Dobutamin izboljša kontraktilnost miokarda, vendar poveča tudi frekvenco srca, deluje proaritmogeno in pospešuje apoptozo. Ti učinki vodijo k povečani porabi kisika v srčni mišici, tako ta terapija ni primerna predvsem za bolnike z ishemično miokardiopatijo. Milrinon ima bolj izražene vazodilatatorne učinke kot dobutamin, sicer pa so stranski učinki enaki. Obe zdravili izboljšata kratkoročno prognozo bolnikov s srčnim popuščanjem, medtem ko dolgoročno povečata njihovo umrljivost. V zadnjem času pri nas uporabljamo levosimendan, ki ima v primerjavi s prej omenjenimi zdravili dolocene prednosti. Ne vpliva toliko na povečanje srčne frekvence in s tem ne povečuje porabe kisika v srčni mišici. Zato je posebej učinkovit pri bolnikih s srčnim popuščanjem ishemične geneze. Tudi njegov proaritmogeni učinek je v primerjavi z zdravili, ki jih uporabljamo zdaj, mnogo manjši in s tem je veliko manjša tudi možnost motenj ritma. Poleg tega ima zdravilo tudi vazodilatatorne učinke, ki so pri teh bolnikih tudi zelo zaželeni in koristni. Levosimendan je tudi edino zdravilo, pri katerem ni treba opuščati zdravljenja z zaviralci receptorjev beta oziroma je v kombinaciji z zaviralci receptorjev beta še bolj učinkovito. Pri nas nimamo sin-

tetičnega B natriuretskega peptida, ki se je izkazal kot varno zdravilo v zdravljenju akutnega srčnega popuščanja, raziskave o dolgoročnem vplivu na preživetje bolnikov s srčnim popuščanjem pa še potekajo.

Vedno bolj se v svetu uporabljajo tudi drugi načini zdravljenja bolnikov s srčnim popuščanjem, med katerimi so najpomembnejši vstavljanje biventrikularnih srčnih spodbujevalcev in defibrilatorjev, mehanska podpora prekata, presaditev krvotornih matičnih celic in ne nazadnje tudi presaditev srca.

Priporočena literatura:

Störk S, Hense HW, Zentgraf C, Uebelacker I, Jahns R, Ertl G, Angermann CE. Pharmacotherapy according to treatment guidelines is associated with lower mortality in a community-based sample of patients with chronic heart failure A prospective cohort study. Eur J Heart Fail. 2008;10: 1236–1245.

Patel UD, Hernandez AF, Liang L, Peterson ED, LaBresh KA, Yancy CW, Albert NM, Ellrodt G, Fonarow GC. Quality of care and outcomes among patients with heart failure and chronic kidney disease: A Get With the Guidelines — Heart Failure Program study. Am Heart J. 2008; 156: 674–681.

Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology, Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K; ESC Committee for Practice Guidelines, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur Heart J. 2008; 29: 2388–2442.

Smernice za diagnostiko in zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja, (Slovenska kardiologija, Letn. III, Suppl 1). Ljubljana: Združenje kardiologov Slovenije, 2007. 26 str.

MEDICINSKA PODOBNA BIOLOŠKA ZDRAVILA

Prof. dr. Borut Štrukelj
Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo

V zadnjih nekaj letih je potekla patentna zaščita nekaterim pomembnim biološkim zdravilom, kot so eritropoetin α in β , rastni hormon, inzulin, filgrastim (G-CSF), interferon β itd. Pri sinteznih, struktorno preprostejših učinkovinah bi po preteku patentne zaščite na svetovni trg vstopila generična zdravila, ki morajo po sprejeti definiciji izkazati identičnost v strukturi, obliki učinkovine in jakosti. Takšna generična zdravila niso podvržena zahtevnim kliničnim študijam, temveč generik opravi le bioekvivalentne raziskave in se sklicuje na klinične podatke originatorja.

V sodobnem svetu je trg izjemno občutljivo reguliran in zdravstveni sistemi podpirajo tako delitev, saj potrebujemo inventivno farmacevtsko industrijo, ki mora biti dobro zaščiten s patentnimi pravicami, in tudi sodobno generično farmacevtsko industrijo, ki z generičnimi zdravili zmanjšuje stroške zdravil, mora pa izkazovati primerljivo kakovost, učinkovitost in varnost.

Z razvojem tehnologije rekombinantne DNA pa je nastopilo obdobje bioloških zdravil, ki se od sinteznih zdravil razlikujejo po velikosti in kompleksnosti, saj so biološka zdravila navadno nekaj stokrat do tisočkrat večja od povprečnih sinteznih zdravilnih učinkovin, predvsem pa se razlikuje tudi tehnološki proces. Medtem ko lahko pri sinteznih zdravilih po različnih tehnoloških poteh pridemo do struktурno identične zdravilne učinkovine, pri bioloških zdravilih to ni tako, saj je v sistem bioprodukcije vključen kompleksen celični sistem. Ta zdravila se namreč izdeluje v prokariotskih ali evkariotskih celičnih linijah. Proces izdelave rekombinantne biološke zdravilne učinkovine se začne z izdelavo

osnovne celične linije (*master cell bank*), nato pa mora vsak izdelovalec pripraviti svoj tehnološki proces in optimirati svoje stabilnostne študije. Najmanjša spremembra v procesu, v medijih, fermentorskih pogojih in genotipu celične linije lahko povzroči spremembo v strukturi končne biološke rekombinantne učinkovine, predvsem pri kompleksnejših glikoproteinih (eritropoetin, monoklonska protitelesa, nekateri interferoni itd). To se je doslej velikokrat potrdilo v praktičnih evalvacijah primerjave rekombinantnih zdravilnih učinkovin. Tudi v človeškem organizmu se dogaja podobno: molekula eritropoetina nastane v 14 izoblikah, ki se med seboj razlikujejo po stopnji glikosilaciji, kar se kaže v razpolovni dobi in različni jakosti.

Na podlagi teh izkušenj priprave rekombinantnih zdravilnih učinkovin je regulatorna oblast v ZDA in predvsem v EU določila, da na področju bioloških zdravil ni generikov, ampak so uvedle nov termin v klasifikaciji proizvodnje zdravil: medicinska podobna biološka zdravila, skrajšano tudi biološko podobna zdravila ali kratko v žargonu biosimilarji ang. *biosimilars, follow-on biologics, second entry biologics*. Torej gre za novo kategorijo, ki je kvalitativno ne moremo primerjati z generiki, saj mora skupina biološko podobnih zdravil, preden pridobi dovoljenje za promet, izkazati zadovoljivo klinično študijo, resda na manjšem številu bolnikov kot originator. Pri eritropoetinih je ta številka do registracije vsaj 300 bolnikov, pri preprostejšem rekombinantnem proteinu inzulina pa bi se regulatrone oblasti zadovoljile s številko 100–120. Število bolnikov ni popolnoma natančno določeno, tudi registracijski proces temelji na principu: »od primera do primera, od koraka do koraka«.

Celoten proces pridobitve dovoljenja za promet z biološko podobnim zdravilom poteka po centraliziranem postopku na Agenciji za zdravila EMEA v Londonu. Glede predpisov biološko podobnih zdravil lahko trdimo, da je Evropska unija v prednosti pred Združenimi državami Amerike, saj je

EMEA že leta 2005 in 2006 izdala prve smernice (CHMP 437/04, Guideline on Similar Biological Medicinal Products; EMEA/CHMP/BWP/49348/2005, Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-derived Proteins as active substance: Quality Issues; EMEA/CHMP/BWP/42832/2005, Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-derived Proteins as active substance: non Clinical and Clinical Issues).

V ZDA se na FDA končuje proces postopka za pridobitev dovoljenja za promet z biološko podobnimi zdravili. Biološko podobna medicinska zdravila morajo torej v procesu registracije po centraliziranem postopku v EU dokazati primerljivo kakovost in učinkovitost ter tudi varnost, kar lahko dosežejo le sodobne farmacevtske družbe z najnaprednejšo tehnologijo. Pomanjkljivosti, ki jih kot izvedenci za biološka zdravila na EMEA v Londonu opažamo, so predvsem šibkejša biotehnološka tradicija družb, ki so vstopile v ta zahteven del proizvodnje najsdobnejših zdravil, zato je za večjo varnost uveden natančen farmakovigilančni načrt spremeljanja neželenih učinkov. Po drugi strani je zanimiv podatek, da so se neželeni učinki na primer pri eritropoetinu v dveh primerih pojavili pri originatorjih in ne pri biološko podobnih eritropoetinih, a so jih originatorji zaradi izkušenj in dobre farmakovigilance takoj rešili. To pričakujemo tudi, če bi se podobno zgodilo biološko primerljivemu zdravilu, zato je pozorno spremeljanje vseh učinkov te skupine zdravil pomembno in potrebno.

POSEBNA OPOZORILA

Milena Bergoč Radoha, mag. farm.
Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke

Raptiva (efalizumab) začasen odvzem dovoljenja za promet

Zdravilo raptiva vsebuje učinkovino efalizumab (humanizirano monoklonsko protitelo) in se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov z zmerno do hudo kronično psoriazo s plaki, ki ne prenašajo ali se ne odzivajo na druga sistemska zdravila, skupaj s ciklosporinom, metotreksatom in PUVA (psoraleni v kombinaciji z obsevanjem z ultravijolični žarki A), ali pa je njihova uporaba kontraindicirana.

Glede na poročila o resnih neželenih učinkih zdravila, s tremi potrjenimi primeri progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML) vred, pri bolnikih, ki so zdravilo prejemali več kot tri leta, je CHMP na podlagi pregleda razpoložljivih podatkov presodil, da koristi zdravila raptiva ne odtehtajo več njegovih tveganj. Zato je predlagal začasen odvzem dovoljenja za promet. Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML) je redka, napredujoča, demielinizacijska bolezen osrednjega živčevja, ki navadno vodi do resne pričadetosti bolnika ali smrti. PML povzroči aktivacijo virusa JC, polioma virusa, ki ga ima v latentni obliki do 80 % zdravih odraslih ljudi. Aktivacijo navadno povzroči le pri imunsko oslabljenih bolnikih. Dejavniki, ki vodijo do aktivacije latentne okužbe, še niso v celoti pojasnjeni. Poleg pojava PML je bila uporaba zdravila raptiva povezana tudi z drugimi resnimi neželenimi učinki, skupaj z Guillain-Barréjevim sindromom ter Miller-Fisherjevim sindromom, encefalitom, encefalopatijo, meningitisom, sepso in oportunističnimi okužbami (okužbami, ki se pojavljajo pri ljudeh z oslabljenim imunskim sistemom).