Farm Vestn 2011; 62: 169–222
UDK 615 CODEN FMVTA, SLO ISSN 0014-8229

Farmacevtski vestnik

4

Š T 4 · O K T O B E R 2 0 1 1 · L E T N I K 6 2

STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE · PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA

FD

FARMACEVTIKA - DENTAL

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

FARMADENT

FARMADENT d.o.o.
Minařikova ulica 6, 2000 Maribor

Telefon: +386 2 450 28 11
Fax: +386 2 462 20 52
E-mail: info@farmadent.si

Farmacevtski vestnik

STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE • PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA

Š T. 4 • O K T O B E R 2 0 1 1 • L E T N I K 6 2

Odgovorni urednik
Borut Štrukelj

Gostujoča urednika
Nina Pisk
Tomaž Vovk

Častni glavni urednik
Aleš Krbavčič

Glavna urednica
Petra Slanc Može

Uredniški odbor
Janja Marc
Lucija Peterlin Mašič
Alenka Rutar Pariš
Andrijana Tivadar
Jurij Trontelj
Matjaž Tuš

Izdajateljski svet
Mira Abazovič
Mitja Kos
Polonca Fiala
Katja Razinger
Sonja Rupret
Tanja Šegula
Anamarija Zega

Naslov uredništva / Adress of the Editorial Office:
Slovensko farmacevtsko društvo,
Dunajska 184a, 1000 Ljubljana, Telefon (01) 569 26 01
Transakcijski račun pri Novi LB d.d. Ljubljana:
02010-0016686585.
Izhaja šestkrat letno.
Letna naročnina je 70 EUR.
Za tuje naročnike 100 US$.
Tiska: COLLEGIUM GRAPHICUM
Naklada: 3.400 izvodov
Farmacevtski vestnik (Pharmaceutical Journal of Slovenia) is published 6 times a year by the Slovenian Pharmaceutical Society, Subscription rate in inland 70 EUR other countries US$ 100.
Farmacevtski vestnik is regulary abstracted in: BIOLOGICAL ABSTRACTS, CHEMICAL ABSTRACTS, PHARMACEUTICAL ABSTRACTS, MEDICAL & AROMATIC PLANTS ABSTRACTS AND INBASE / Excerpta Medica
Letnik 2011 sofinancira Javna agencija za knjigo Republike Slovenije.

UVODNIK

Svetovno zdravstveno združenje (WMA) je leta 2002 v Washingtonu izdalo smernice za varno in učinkovito samozdravljenje, kjer poleg ostalega, postavlja farmacevta kot edinega strokovnega partnerja v položaj najvišje odgovornosti pri svetovanju o prepoznavanju simptomov bolezni in izbiri najoptimalnejšega zdravila brez recepta. To je velika odgovornost, za katero stoji znanje, izkušnje in čas, ki ga za reševanje zdravstvenega problema bolnika nameni lekarniški farmacevt. Z večjim naborom zdravil brez recepta se ta odgovornost še povečuje. Prav zaradi tega še posebej pozdravljamo aktivnosti v zvezi s samozdravljenjem, ki bodo v obliki pisnih prispevkov v sklopu 9. Simpozija Sekcije farmacevtov javnih lekarn objavljeni v tej številki Farmacevtskega vestnika. Tako je v prilogo vključena raziskava javnega mnenja prebivalcev Slovenije o izdelkih za samozdravljenje, temu sledi pregledni članek o postopkih za dovoljenje za promet z zdravili brez recepta ter dva spremljajoča prispevka o medsebojnem delovanju zdravil brez recepta z drugimi zdravili ter o neželjenih učinkih in zastrupitvah zaradi samozdravljenja. Tematski sklop zaokrožata še prispevka o mnenju laične javnosti glede izvajanja in plačevanja storitev farmacevtske skrbi v Sloveniji in o komunikaciji v lekarni pri samozdravljenju. Razširjen uredniški odbor verjame, da so tokratne teme v prilogi koristno dopolnilo sicer široko zastavljenih aktivnosti, ki si jih je v zadnjem letu zadalo Slovensko farmacevtsko društvo na temo samozdravljenja.

Seveda boste v Farmacevtskem vestniku našli tudi tri znanstvene in strokovne članke o modelih »in vitro«, ki jih razvijajo za preučevanje metabolizma učinkovin v jetrih in velikokrat predstavljajo prvo preliminarno študijo, ki lahko bistveno pospeši razvoj zdravila. Kolegi iz kemijskega instituta, ki tesno sodeluje z biofarmacevtskim delom tovarne Lek-Sandoz opisujejo drugo generacijo bioloških zdravil, temu pa sledi članek o terapevtski ekvivalenci lokalno delujočih zdravil.

Kljub izredno lepi jeseni je dolgotrajnega toplega vremena konec. Deževni jesenski dan bo kot nalašč, da vzamemo v roke Farmacevtski vestnik in se dodatno poučimo o izjemno aktualnem delu farmacevta: svetovanje pri samozdravljenju. Prav na tem področju lahko namreč še suvereneje izkažemo svoje znanje in poslanstvo.

Gostujoča urednika:
mag. Nina Pisk, mag. farm
doc. dr. Tomaž Vovk, mag. farm

Odgovorni urednik:
prof. dr. Borut Štrukelj, mag. farm.

Vsebina

Pregledni znanstveni članki – Review scientific articles

Tina Trdan Lušin, Jurij Trontelj
In vitro modeli za preučevanje metabolizma učinkovin v jetrih
In vitro models for investigation of drug metabolism in the liver **171**

Tina Maver, Tatjana Milunović, Vladka Gaberc Porekar
Pregled druge generacije bioloških zdravil s poudarkom na PEGilaciji
Review of second-generation biopharmaceuticals with emphasis on PEGylation **175**

Petra Ekar, Aleš Mrhar, Katarina Zajc Kreft
Terapevtska ekvivalenca lokalno delujočih zdravil
Therapeutic equivalence of locally acting medicinal products **179**

PRILOGA

Izvirni znanstveni članki – Original scientific articles

Nina Pisk, Marjetka Pal, Helena Pavšar
Raziskava javnega mnenja prebivalcev Slovenije o izdelkih za samozdravljenje ter načinu informiranja glede njihove uporabe
Public opinion study on medicinal products for self-treatment and ways of informing about their use among Slovenian inhabitants **184**

Pregledni znanstveni članki – Review scientific articles

Alenka Vilfan Gobec, Barbara Razinger
Dovoljenje za promet z zdravili brez recepta
Marketing authorisation of non-prescription medicinal products **191**

Mojca Kerec Kos
Medsebojno delovanje zdravil brez recepta z drugimi zdravili
Drug-drug interactions of prescription free medicines **195**

Miran Brvar
Neželeni učinki in zastrupitve zaradi samozdravljenja
Adverse effects and poisoning due to self-medication **203**

Mitja Kos
Mnenje laične javnosti glede izvajanja ter plačevanja storitev farmacevtske skrbi v Sloveniji
Public view on performance and willingness to pay for pharmaceutical care services **207**

Irena Vrhovnik
Komunikacija v lekarni pri samozdravljenju
Pharmacy communication for self-treatment **214**

Novice iz sveta farmacije **218**

Petra Slanc Može
Poskus kitajske farmacevtske družbe, da bi registrirala svoj izdelek kot tradicionalno OTC zdravilo

Strokovne novice – Branch news **221**

Nacionalna strategija vključevanja lekarniške dejavnosti in lekarniških farmacevtov v nadaljnji razvoj slovenskega zdravstvenega sistema

In vitro modeli za preučevanje metabolizma učinkovin v jetrih

In vitro models for investigation of drug metabolism in the liver

Tina Trdan Lušin, Jurij Trontelj

Povzetek: V prispevku so sistematično predstavljeni eksperimentalni modeli za preučevanje jetrnega metabolizma učinkovin *in vitro*. Opisani so naslednji modeli po rastoči stopnji kompleksnosti: rekombinantni encimi, mikrosomi, citosol, S9 frakcija, izolirani hepatociti, celične linije, jetrne rezine in perfundirana jetra. Predstavljene so njihove prednosti, slabosti in omejitve ter področja uporabe.

Ključne besede: *metabolizem zdravilnih učinkovin, eksperimentalni modeli.*

Abstract: This article gives a systematic review of *in vitro* experimental models for hepatic drug metabolism. The presented models include: recombinant enzymes, microsomes, cytosol, S9 fraction, isolated hepatocytes, cell lines, liver tissue slices and perfused liver. For each model, a comprehensive overview is given, including application, benefits, and drawbacks.

Keywords: *drug metabolism, experimental models.*

1 Uvod

V zadnjih desetih letih se je zelo povečalo število raziskav na področju metabolizma zdravilnih učinkovin, tako na univerzah kot tudi v industriji, ker se je izkazalo, da je bilo v preteklosti kar 40% novih učinkovin ustavljenih v kasnejših fazah razvoja zdravila ravno zaradi neustreznih farmakokinetičnih oz. toksikoloških lastnosti, ki so povezane z metabolizmom ali drugimi vzroki. Procese LADME-T (Liberation – sproščanje, Absorption – absorpcija, Distribution – porazdelitev, Metabolism - metabolizem, Excretion – izločanje, Toxicology - toksikologija) intenzivno preučujejo na več stopnjah razvoja novih zdravil, zato da se, kar se da hitro, pravilno predvidi *in vivo* obnašanje nove učinkovine v človeškem telesu oziroma, da se primerno optimizira spojino vodnico (1). Pri tem so se v preteklosti večinoma uporabljale različne laboratorijske živali, ki so mnogokrat dajale povsem napačne napovedi za metabolizem nove učinkovine v človeku zaradi velikih razlik v metabolnih encimih med vrstami. Ob enem pa so raziskave na živalih zelo drage in v očeh laične javnosti tudi etično sporne. Posledično je prišlo do velikega napredka v razvoju *in vitro* eksperimentalnih modelov za metabolizem učinkovin, izpeljanih iz človeških tkiv, ki imajo mnogokrat boljšo napovedno vrednost kot poskusi na živalih, ki se jim pa kljub temu še vedno ne da popolnoma izogniti (2). *In vitro* modeli izpeljani iz človeških tkiv so etično manj sporni, ker se uporabijo tkiva, ki bi se sicer zavrgla kot odvečna tkiva pri transplantacijah.

Glavno mesto metabolizma učinkovin predstavljajo jetra. Težnja po čim boljšem napovedovanju metabolnih in transportnih procesov ter napovedovanju hepatotoksičnosti *in vivo* je privedla do razvoja eksperimentalnih modelov za preučevanje metabolizma *in vitro*. Ti modeli, ki poenostavljeno posnemajo pogoje v organizmu, se po svoji strukturi in kompleksnosti ločijo na: subcelične (mikrosomi, rekombinantni encimi, citosol, S9 frakcija), celične (izolirani in kultivirani hepatociti, nesmrtne celične linije), tkivne (izolirano vitalno tkivo) in organske (npr. perfundirana jetra).

2 *In vitro* modeli

V nadaljevanju prispevka so predstavljeni posamezni *in vitro* modeli po rastoči kompleksnosti in s tem tudi po rastoči napovedni moči. Z njimi lahko ugotovimo, s katerimi encimi oz. izoformami preiskovana učinkovina vstopa v interakcije (se metabolizira ali jih inhibira, aktivira...), računamo lahko intrinzični očistek (definiran kot merilo encimske aktivnosti in je neodvisen od fizioloških parametrov, kot so pretok skozi organ ali vezava učinkovine na plazemske proteine). Iz intrinzičnega očistka lahko s skaliranjem izračunamo očistek organa in s seštevanjem organskih očistkov dobimo očistek organizma. Nadalje lahko ugotavljamo mehanizem interakcij med zdravili, med zdravili in prehranskimi dopolnili na nivoju metabolizma učinkovin in hepatotoksičnost preiskovanih učinkovin. Poleg tega lahko s pomočjo nekaterih omenjenih *in vitro* modelov ugotavljamo možnosti za različne odzive na zdravilo med različnimi populacijami pacientov (različni genotipi za metabolne encime).

2.1 Subcelične frakcije

Med subcelične frakcije uvrščamo: jetrni homogenat, S9 frakcijo, citosol, mikrosome, rekombinantne encime, peroksisome, mitohondrije, lizosome in jedrne frakcije. Subcelične frakcije so eden prvih *in vitro* sistemov za preučevanje metabolizma in toksičnosti, mikrosomi pa še danes predstavljajo glavni *in vitro* sistem v zgodnjih fazah razvoja novih zdravilnih učinkovin. Prednosti subceličnih frakcij za uporabo pri

Tina Trdan Lušin, mag. farm., Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana
asist. dr. Jurij Trontelj, mag. farm., Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

raziskovanju metabolizma so enostavna priprava, fleksibilnost inkubacijskih pogojev in enostavni protokoli za dolgotrajno shranjevanje. Poleg prednosti pa imajo subcelične frakcije tudi slabosti, ki so: nestabilnost nekaterih encimov med pripravo, izguba celične heterogenosti (v primeru, da organ sestavlja več različnih vrst celic), omejitev zaporednega metabolizma, saj je za to potrebna prisotnost več različnih kofaktorjev ali več subceličnih komponent (3).

2.1.1 Mikrosomi

Mikrosomi so majhni membranski vezikli velikosti 20-200 nm. Nastanejo po homogenizaciji tkiva in diferencialnem ultracentrifugiranju. V njih so prisotni encimi I. in tudi nekateri encimi II. faze, ki so odgovorni za metabolizem učinkovin. Tako vsebujejo citokrome P450 (CYP), flavinske monooksigenaze (FMO), epoksidne hidrolaze, uridindifosfat glukuronozil transferaze (UGT), esteraze, amidaze, glutation-S-transferaze (GST) in metiltransferaze (3, 4, 5).

Njihova prednost je, da dajejo precej ponovljive rezultate, imajo visoko vsebnost metabolnih encimov in izkazujejo relativno majhno nespecifično vezavo učinkovin. Da se jih dobro shranjevati, tudi po večkratnem zamrzovanju in odtajevanju dajejo ponovljive rezultate. Vse to so razlogi, da so mikrosomi še danes najpogosteje uporabljan *in vitro* sistem za preučevanje metabolizma (5, 6, 7). Z njimi lahko napovedujemo poti metabolizma učinkovine in identificiramo ter pridobivamo standarde metabolitov. Mikrosomi so glavni *in vitro* sistem za ocenjevanje metabolne stabilnosti (napoved očistka), določanje parametrov encimske kinetike, inhibicijskega potenciala učinkovine, za primerjavo metabolizma med vrstami in za reakcijsko fenotipiziranje v predkliničnih raziskavah (8, 9).

Pomanjkljivost uporabe mikrosomov je nezanesljivost kvantitativne ocene očistka *in vivo*, saj je v mikrosomih povečana količina CYP in UGT encimov, odsotno pa je tekmovanje z drugimi encimi (6). Dodaten problem predstavlja dostopnost do aktivnega mesta mikrosomskih encimov, ki je v nekaterih primerih, kot na primer pri UGT v notranjosti mikrosoma. Difuzijsko bariero, ki jo predstavlja njegova membrana, lahko prekinemo s pomočjo močnega ultrazvoka, površinsko aktivnih snovi (npr. Brij 58) ali pa z alameticinom, ki tvori pore v membrani. Če tega ne storimo, lahko določimo nižji jetrni očistek od dejanskega (10).

2.1.2 Rekombinantni encimi

Rekombinantni encimi so mikrosomi pridobljeni iz celic insektov predhodno transfeciranih z bakulovirusom kot vektorjem za rekombinanten vnos CYP-ov ali UGT-jev, kateri pri insektih niso endogeno izraženi. S pomočjo rekombinantnih encimov lahko raziskujemo vpliv posameznega CYP ali UGT encima pri metabolni poti preučevane učinkovine. Za delovanje encimov je potreben dodatek ustreznih kofaktorjev (6).

Glavna prednost rekombinantnih encimov je, da so uporabni tako za raziskovanje vpliva določenega encima pri metabolizmu učinkovine kot tudi za ugotavljanje interakcij med učinkovinami. Njihova slabost pa je (tako kot pri mikrosomih), da se aktivno mesto UGT encimov nahaja v notranjosti, zaradi česar brez uporabe snovi, ki luknja membrano, pride do zakasnjene glukuronidacije. Rekombinantni encimi so lahko dober nadomestek človeških jetrnih mikrosomov, zato se bo najverjetneje njihova uporaba v prihodnosti še povečala (6).

2.1.3 Citosolne frakcije človeških jeter

Citosolno frakcijo pridobimo z diferencialnim ultracentrifugiranjem homogenata jeter in vsebuje citosolne encime II. faze. Za katalitsko aktivnost encimov pa je potreben dodatek eksogenih kofaktorjev (6).

V primerjavi s S9 frakcijo človeških jeter je prednost citosolne frakcije, da so le trije encimi prisotni v višjih koncentracijah. Metabolizem z N-acetil-transferazo (NAT), sulfotransferazo (ST) in GST se lahko preučuje v kombinaciji ali pa vsak encim posebej (odvisno od dodanih kofaktorjev). Slabost tega eksperimentalnega modela je prisotnost le citosolnih encimov II. faze, ne pa tudi UGT-jev, ki se nahajajo v endoplazemskem retikulumu (6).

V raziskavah metabolizma učinkovin se citosolna frakcija ne uporablja prav pogosto. Najverjetneje pa se bo njena uporaba v prihodnosti povečala, saj se raziskovalci vse bolj zavedajo, da za metabolizem niso odgovorni le CYP encimi ampak še cela vrsta drugih encimov (6).

2.1.4 Človeška jetrna S9 frakcija

S9 frakcija je definirana kot supernatant, ki ostane po dvajset minutnem centrifugiranju tkivnega homogenata v polju 9000 G in vsebuje tako mikrosomsko kot tudi citosolno frakcijo (11). Podobno kot pri rekombinantnih encimih in mikrosomih, je tudi tu potrebna uporaba ustreznih kofaktorjev. V primerjavi z mikrosomi in citosolom omogoča S9 frakcija bolj popolno predstavitev metabolnega profila, saj vključuje tako encime I. kot tudi II. faze metabolizma. Zaenkrat uporaba S9 frakcije ni zelo velika, najverjetneje pa se bo v prihodnosti zaradi velikega pomena poznavanja celotne metabolne poti povečala (5,6).

2.2 Celične kulture

2.2.1 Izolirani hepatociti

Velik napredek na področju preučevanja metabolizma učinkovin je bil dosežen z uspešno izolacijo, gojenjem in krioprezervacijo človeških hepatocitov, ki se zdaj že rutinsko uporabljajo v razvoju učinkovin kot eksperimentalni model za oceno vrstno-specifičnih lastnosti učinkovin (metabolizem, medsebojne interakcije in toksičnost) (3). V primerjavi z mnogimi ostalimi *in vitro* tehnikami, kot so izolirani encimi, subcelične frakcije ali homogenati, hepatociti tako veliko bolje predstavljajo dogajanje *in vivo*, zato jih uporabljamo v študijah metabolizma učinkovin, interakcij in ocenjevanju njihove toksičnosti (12).

Lahko uporabimo sveže izolirane hepatocite, ali pa izolirane hepatocite, ki jih kultiviramo. Sveže izolirani hepatociti v suspenziji predstavljajo preprost sistem za preučevanje jetrnega metabolizma in so primerni predvsem za študije primerjave hitrosti in poteka metabolizma med vrstami, določanje jetrnega očistka, napovedovanje interakcij med učinkovinami in tvorbe toksičnih metabolitov. Prednost tega sistema pred celičnimi kulturami je v fiziološki aktivnosti in popolni zastopanosti encimov, ki jih vsebujejo sveži hepatociti. Poleg tega hepatociti v suspenziji ne zahtevajo dodajanja kofaktorjev, potrebujejo le ustrezen medij s hranilnimi snovmi nujnimi za celično preživetje. Ker jetrne celice živijo le, če so pritrjene na substrat, je njihovo preživetje v suspenziji omejeno na 3-4 ure, nato pa opazimo naglo celično smrt. Omenjena pomanjkljivost preprečuje uporabo tega sistema v dolgotrajnih študijah metabolnih procesov. Izolirane hepatocite pa se lahko tudi kultivira, s čimer pridobijo sposobnost preučevanja dolgotrajnih metabolnih, farmakoloških ali toksikoloških procesov (3). Alternativa uporabi

hepatocitov v kulturi je uporaba »sendvič kulture« hepatocitov ter kokultivacija hepatocitov z intestinalnimi bakterijami. Hepatocitna sendvič kultura med dvema plastema zunajceličnega matriksa predstavlja *in vitro* model s ponovno vzpostavljeno jetrno polarizacijo, stabilnimi funkcijami diferenciacije in aktivnostjo, ki je obnovljena v nekaj dneh po izolaciji (13). Novo razviti *in vitro* model kokultivacije hepatocitov z intestinalnimi bakterijami je prvi, ki omogoča direktno preučevanje metabolne interakcije jeter in intestinalne flore. Še posebej je ta model primeren za preučevanje metabolizma učinkovin, ki zapadejo enterohepatski cirkulaciji (14).

2.2.2 Nesmrtne celične linije

Hepatocitne celične linije tumorskega izvora in tiste pridobljene z onkogeno nesmrtnostjo kljub enostavnosti gojenja predstavljajo manj priljubljen model za *in vitro* študije metabolizma učinkovin. Njihovo bolj razširjeno uporabo omejuje izguba različnih jetrno specifičnih funkcij in nepopolno izražanje vseh družin metabolnih encimov, kar onemogoča posnemanje normalne fiziologije parenhimskih jetrnih celic (6).

Najbolj pogosto uporabljeno in preučevano linijo človeških jetrnih celic tumorskega izvora predstavlja linija HepG2, ki izraža vse encime II. faze, v standardnih pogojih gojenja pa kaže komaj zaznaven nivo izražanja CYP. Fiziološka ekspresija encimov II. faze v kombinaciji z znižanim oz. neznatnim izražanjem CYP lahko daje napačno sliko metabolizma in toksičnosti spojin, ki se metabolizirajo predvsem z encimi I. faze, zato je pri interpretaciji rezultatov pridobljenih na HepG2 celični liniji potrebna večja pozornost. Po drugi strani pa ista celična linija predstavlja enostavno orodje v študijah regulacije encimov II. faze metabolizma (15).

Poleg HepG2 celične linije se uporablja še druge celične linije kot npr. BC2 in HepaRG celični liniji. Za BC2 celično linijo je značilno predvsem izražanje glavnih vrst CYP ter encimov II. faze, kot sta GST in UGT, katerih aktivnost pa je v primerjavi s sveže izoliranimi hepatociti še vedno nizka (3). Za HepaRG je značilno, da v nasprotju z drugimi tumorskimi celičnimi linijami izkazujejo le omejene kariotipske spremembe. Njihova univerzalna lastnost je, da pri nasaditvi z nizko gostoto dobro diferencirane in medsebojno zraščene celice transdiferencirajo. Tako dobimo dva morfološko različna tipa celic: prvi tvori skupke granuliaranih epitelijskih celic, ki posnemajo hepatocite, drugi tip, ki obdaja prve, pa predstavlja ploščate celice z bistro citoplazmo. V primerjavi z ostalimi hepatomskimi celičnimi linijami vključno s HepG2, izražajo HepaRG celice različne citokrome, encime II. faze in jedrne receptorje kot sta konstitutivni androstanski receptor in pregnan X receptor na nivoju primerljivem z gojenimi primarnimi človeškimi hepatociti. HepaRG celice bi lahko predstavljale ustrezno alternativo primarnim človeškim hepatocitom v študijah metabolizma in toksičnosti učinkovin (16).

Ker uporabnost jetrnih celic sovpada z njihovo sposobnostjo izražanja encimov I. in II. faze, povečano ekspresijo CYP ali drugih želenih encimov, lahko dosežemo s transfekcijo celic s plazmidom. V tem primeru govorimo o transgenih celičnih linijah. Transgene celične linije uporabljamo v študijah ene same encimske reakcije in vpliva enega ali kombinacije izoencimov na metabolizem učinkovin (6).

2.3 Jetrne rezine

Po razvoju zelo natančnih tkivnih rezalnikov, ki omogočajo pripravo rezin enakomerne debeline 100-1000 µm, je inkubacija rezin jeter v mediju bogatem s hranili postala eno pomembnejših orodij v raziskavah metabolizma učinkovin *in vitro* (17).

Glavna prednost jetrnih rezin pred primarnimi hepatociti je v ohranjeni celični in tkivni arhitekturi, ki omogoča ne le vpogled v hepatocitni pač pa tudi nehepatocitni metabolizem. Ohranjena celična heterogenost in medcelične interakcije v originalnem tkivnem matriksu bolje odsevajo visoko organiziranost jetrnega tkiva, kar omogoča boljše posnemanje dejanskih fizioloških pogojev v organu. Uporaba jetrnih rezin kot modela pa ima tudi nekatere pomanjkljivosti. Mednje spadajo omejena sposobnost prodiranja medija v globlje plasti tkiva, poškodba celic na zunanji strani rezine in kratka življenjska doba tkiva (18).

2.4 Perfundirana jetra

Ker so jetra glavni organ, ki je vključen v metabolizem večine učinkovin, se tudi metabolni poskusi najpogosteje izvajajo na celih jetrih. Najpogosteje se uporabljajo izolirana podganja jetra; in sicer za namen ocenjevanja eliminacije učinkovine prek jeter, primerjavo *in vitro* in *in vivo* ocen očistka učinkovine, pojasnjevanje nelinearne eliminacije učinkovine, razlago vpliva vezave učinkovine na plazemske proteine na njen očistek, ugotavljanje vrste encima, ki vpliva na detoksifikacijo ali bioaktivacijo učinkovine ter za biosintezo metabolitov učinkovine (3). Po drugi strani se perfundirana jetra le redko uporabljajo v študijah metabolizma. Eden od vzrokov za to je, da človeška jetra niso na razpolago, živalska jetra pa niso vedno ustrezen model za opis metabolizma učinkovin v človeku. Med slabosti tega modela prištevamo tudi zahtevnost izvedbe, slabo reproducibilnost in omejitev funkcionalne integritete na 3 ure. Prednosti tega *in vitro* jetrnega modela pred ostalimi pa so, da najbolje predstavlja *in vivo* situacijo, omogoča zbiranje in analizo žolča, ohranjena je tridimenzionalna arhitektura tkiva, prisotne so vse vrste celic, zato je prisoten tudi metabolizem, ki se ne dogaja v hepatocitih (6).

V primerjavi s perfundiranimi jetri so jetrne rezine le malenkost slabše, zato se slednje v farmakokinetičnih študijah pogosteje uporabljajo. Model perfundiranih živalskih jeter je v prednosti le v primeru, kadar želimo spremljati sekrecijo žolča ali pa to metodo uporabimo za validacijo druge *in vitro* metode (6).

3 Zaključek

Uporaba eksperimentalnih sistemov za *in vitro* preučevanje metabolizma predstavlja napredek v farmacevtski znanosti. Uporaba teh sistemov ne vodi le do boljšega razumevanja metabolizma, ki pogosto omejuje učinkovitost zdravilnih učinkovin oz. kandidatov za učinkovine, temveč tudi do povečanega obsega raziskav izvedenih v predkliničnih študijah in posledično do izboljšanja učinkovitosti in varnosti zdravil, ki pridejo v klinično fazo preizkušanj. Z optimizacijo farmakoloških in farmakokinetičnih lastnosti učinkovin v razvoju ter njihovimi strukturnimi modifikacijami tudi pripomoremo k povečanju števila spojin, ki uspejo v kliničnih študijah. Na ta način se zmanjšajo stroški in čas, ki so potrebni za uvedbo novega zdravila v klinično prakso.

4 Literatura

1. Ruiz-Garcia A, Bermejo M, Moss A et al. Pharmacokinetics in drug discovery. J Pharm Sci 2008; 97 (2):654-690.

2. Ito K, Houston JB. Prediction of human drug clearance from in vitro and preclinical data using physiologically based and empirical approaches. Pharm Res 2005; 22 (1): 103-112.
3. Pearson P,Wienkers LC. Handbook of drug metabolism, 2. ed. Informa Healthcare, 2009: 445-492.
4. Gómez-Lechón MJ, Castell JV, Donato MT. Hepatocytes-the choice to investigate drug metabolism and toxicity in man: in vitro variability as a reflection of in vivo. Chem Biol Interact 2007; 168 (1): 30-50.
5. Hariparsad N, Sane RS, Strom SC et al. In vitro methods in human drug biotransformation research: implications for cancer chemotherapy. Toxicol In Vitro 2006; 20 (2): 135-153.
6. Brandon EFA, Raap CD, Meijerman I et al. An update on in vitro test methods in human hepatic drug biotransformation research: pros and cons. Toxicol Appl Pharmacol 2003; 189 (3): 233-246.
7. Baranczewski P, Stańczak A, Kautiainen A et al. Introduction to early in vitro identification of metabolites of new chemical entities in drug discovery and development. Pharmacol Rep 2006; 58 (3): 341-352.
8. Sinz MW. Drug metabolism in preclinical developement. In: Krishna R. Applications of pharmacokinetic principles in drug development; Springer, 2004: 75-132.
9. Lacarelle B, Marre F, Blanc-Gauthier T et al. Use of human and animal liver microsomes in drug metabolic studies. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 1991; Spec No 3: 458-465.
10. Narayanan R, LeDuc B, Williams DA. Glucuronidation of haloperidol by rat liver microsomes: involvement of family 2 UDP-glucuronosyltransferases. Life Sci 2004; 74 (20): 2527-2539.
11. Hakura A, Suzuki S, Satoh T. Improvement of the Ames test using human liver S9 preparation. In:Yan Z, Caldwell G. Optimization in drug discovery: in vitro methods. Humana Press, 2004: 325-336.
12. Li AP. Human hepatocytes: isolation, cryopreservation and applications in drug development. Chem Biol Interact 2007; 168 (1): 16-29.
13. Fahrig R, Rupp M, Steinkamp-Zucht A et al. Use of primary rat and human hepatocyte sandwich cultures for activation of indirect carcinogens: monitoring of DNA strand breaks and gene mutations in co-cultured cells. Toxicology in Vitro 1998; 12 (4): 431-444.
14. Gebhardt R, Hengstler JG, Müller D et al. New hepatocyte in vitro systems for drug metabolism: metabolic capacity and recommendations for application in basic research and drug development, standard operation procedures. Drug Metab Rev 2003; 35 (2-3): 145-213.
15. Westerink WMA, Schoonen WGEJ. Phase II enzyme levels in HepG2 cells and cryopreserved primary human hepatocytes and their induction in HepG2 cells. Toxicol In Vitro 2007; 21 (8): 1592-1602.
16. Guillouzo A, Corlu A, Aninat C et al. The human hepatoma HepaRG cells: a highly differentiated model for studies of liver metabolism and toxicity of xenobiotics. Chem Biol Interact 2007; 168 (1): 66-73.
17. Lupp A, Glöckner R, Etzrodt J et al. Precision-cut liver slices from rats of different ages: basal cytochrome P450-dependent monooxygenase activities and inducibility. Anal Bioanal Chem 2008; 392 (6): 1173-1184.
18. Lerche-Langrand C, Toutain HJ. Precision-cut liver slices: characteristics and use for in vitro pharmaco-toxicology. Toxicology 2000; 153 (1-3): 221-253.

Pregled druge generacije bioloških zdravil s poudarkom na PEGilaciji

Review of second-generation biopharmaceuticals with emphasis on PEGylation

Tina Maver, Tatjana Milunović, Vladka Gaberc Porekar

Povzetek: V zadnjih nekaj letih se je povečalo število bioloških zdravil druge generacije, ki jih dobimo z različnimi načini spreminjanja proteinov: s spremembo aminokislinskega zaporedja, s sklopitvijo dveh proteinov ali s postprodukcijskimi modifikacijami, kot je kovalentna povezava proteinov s polimeri (PEGilacija, HESilacija, polisialilacija). Trenutno je glavni pristop za povečanje učinkovitosti in izboljšavo fizikalno-kemijskih lastnosti bioterapevtikov PEGilacija in v 20 letih se je na tržišču zvrstilo več PEGiliranih proteinov, ki potrjujejo varnost in učinkovitost tega pristopa. V članku smo se osredotočili na PEGilacijo in podali prednosti, zaradi katerih so PEGilirani bioterapevtiki tako zelo uspešna zdravila.

Ključne besede: *druga generacija terapevtskih proteinov; PEGilacija; PEGilacijski reagenti; PEGilirani proteini; HESilacija*

Abstract: In recent years an increasing number of modern biopharmaceuticals called second-generation biopharmaceuticals were engineered. Engineering can entail changes in the amino acid sequence, protein-protein fusion or post-production modifications such as conjugation with polymers (PEGylation, HESylation, polysialylation). PEGylation has become the most widely used post-production modification methodology for improving biomedical efficacy and physicochemical properties of therapeutic proteins. Several PEGylated products have been on the market for some time, confirming their efficacy and safety. In this review we focus on PEGylation and PEGylated biopharmaceuticals and try to explain why four of eight approved PEGylated biopharmaceuticals are blockbuster drugs.

Keywords: *second-generation biopharmaceuticals; PEGylation; PEG reagents; PEGylated proteins; HESylation*

1 Uvod

Odkar so leta 1982 odobrili uporabo rekombinantnega inzulina, so raziskovalci različnih strok dokazali učinkovitost in varnost številnih drugih produktov biotehnologije za zdravljenje mnogih bolezni.

Molekule biotehnološkega izvora lahko razdelimo na dve generaciji, in sicer glede na to, ali so jih kemijsko spremenili (druga generacija) ali ne (prva generacija). Tako v prvo generacijo sodijo preprosti proteini, ki posnemajo telesu lastne proteine, ter protitelesa (1). Za terapevtske proteine prve generacije (kot tudi za proteine na splošno) je značilno, da so relativno slabo stabilni in občutljivi na dejavnike v okolju (temperatura, pH, strižne sile, prisotnost proteaz), nimajo dolgih časov zadrževanja v krvnem obtoku, lahko izkazujejo večjo imunogenost in ne dajejo visokih izkoristkov pri rekombinantnem izražanju (Preglednica 1) (2).

Druga generacija terapevtskih proteinov ima veliko boljše in za terapijo primernejše lastnosti. Njihova struktura je običajno kemijsko nekoliko spremenjena, kar ima za posledico manj pogosto dajanje na manj stresen način, s tem pa so pacientu prijaznejši. Postopki, ki so v rabi pri drugi generaciji terapevtskih proteinov, so predvsem spremembe nukleotidnega zaporedja v genu, ki kodira izhodni protein, katerih rezultat je lahko sprememba ene ali več aminokislin, kar lahko pripelje do popolnoma drugačnih farmakokinetičnih in farmakodinamičnih lastnosti terapevtskega proteina in tako do drugačnega delovanja. V drugo generacijo štejemo tudi sklopitve dveh proteinov, uvedbo dodatnih posttranslacijskih modifikacij in različne sintezne (postprodukcijske) modifikacije.

Nedavni napredek na področju izdelave naprednih dostavnih sistemov, med katere štejemo liposome, nanodelce in druge, je omogočil tudi pripravo sistemov z nadzorovanim sproščanjem terapevtskih proteinov.

Kovalentne povezave proteinov s polimeri, še posebej PEGilacija (kovalentno pripetje polietilenglikolnih verig na protein), je trenutno glavni pristop za povečanje učinkovitosti bioterapvetikov. Zaradi PEGilacije se spremeni afiniteta oziroma vezava proteina na specifične receptorje, zato ima PEGiliran protein drugačno biološko aktivnost *in vitro* ter *in vivo*, spremenjeno hitrost in obseg absorpcije in biodistribucije ter spremenjen farmakokinetični in farmakodinamični profil.

Tina Maver, Kemijski inštitut Ljubljana, Hajdrihova 19, 1000 Ljubljana
Tatjana Milunović, Kemijski inštitut Ljubljana, Hajdrihova 19, 1000 Ljubljana
Vladka Gaberc Porekar, Kemijski inštitut Ljubljana, Hajdrihova 19, 1000 Ljubljana

Preglednica 1: *Primerjava bioterapevtikov prve in druge generacije.*

Table 1: *Comparison of first- and second-generation biopharmaceuticals.*

Prva generacija bioterapevtikov	Druga generacija bioterapevtikov
Relativno slaba stabilnost	Izboljšana stabilnost
Nizka topnost v vodi oziroma pufru	Izboljšana topnost
Kratek čas zadrževanja v krvnem obtoku	Podaljšan čas zadrževanja v krvnem obtoku
Občutljivi na proteolizo	Manj občutljivi oz. neobčutljivi na proteolizo
So lahko imunogeni	Izkazujejo lahko manjšo imunogenost
Slabi izkoristki pri rekombinantnem izražanju	Boljši izkoristki pri rekombinantnem izražanju

Zaradi kompleksne zgradbe proteinskih molekul je težje zagotoviti konstantnost zvitja proteina v pravilno strukturo in zato tudi število in mesta vezave molekul PEG velikokrat variira. Za uporabo v terapevtske namene so ustrezne le proteinske molekule, ki popolnoma ustrezajo načrtovanim (2).

2 PEGilacija

Začetki kovalentne modifikacije proteinskih molekul s polietilenglikolom (PEG), znane kot PEGilacija, segajo že v leto 1970, v zadnjih letih pa se je slednja uveljavila kot ena najbolj razširjenih in najuspešnejših metod za modifikacijo lastnosti bioloških zdravil. Shematski prikaz postopka PEGilacije je prikazan na sliki 1.

Slika 1: *Shematski prikaz postopka PEGilacije.*

Figure 1: *Scheme of PEGylation.*

Prednost tako modificiranega proteina so podaljšan razpolovni čas v serumu, zmanjšana imunogenost in občutljivost na proteolitično razgradnjo ter povečani stabilnost in topnost. PEG lahko aktiviramo na različne načine, da dosežemo vezavo na specifične skupine na površini proteinskih molekul. V preteklosti so razvili številne reagente za naključno PEGilacijo, ki so ciljali predvsem na aminske skupine v stranski verigi lizina. Ker je lizin precej pogosta aminokislina, ki zajema okoli 10 % vseh aminokislin znotraj proteinov, je rezultat naključne PEGilacije pogosto heterogena mešanica različnih konjugatov. Različni aminokislinski ostanki v proteinih ne izkazujejo enake nukleofilnosti, zaradi česar lahko nekaj specifičnosti pri vezavi dosežemo z izvajanjem reakcije pri različnih vrednostih pH. Pri višjih vrednostih (pH 8 ali več) je PEGilacija najverjetnejša na aminskih skupinah stranskih verig lizina. Pri nižjih vrednostih (pH 7.5 in manj) pa reakcija poteka tudi na N-končni aminski skupini, z imidazolnimi dušiki histidinskih ostankov in celo s serinskimi, treoninskimi, tirozinskimi in cisteinskimi ostanki, kar je v skladu z njihovimi

Slika 2: *Mestno specifična PEGilacija: a) mestno specifična PEGilacija na N-končnem delu, b) mestno specifična PEGilacija na tiolnih skupinah.*

Figure 2: *Site-specific PEGylation: a) N-terminal PEGylation, b) PEGylation of thiol groups.*

nižjimi vrednostmi pK_a. Prav tako lahko s spreminjanjem posameznih parametrov med sintezo (temperatura, čas reakcije, količina dodanih reagentov,…) vplivamo na stopnjo PEGilacije (mono-, di-, tri- ali višje PEGilirani konjugati).

Jasno je, da je s stališča zahtev za terapevtsko uporabne spojine in regulatornih pravil zelo pomembno, da je rezultat PEGilacije samo en dobro definiran konjugat, kar omogočajo zgolj tako imenovane mestno specifične PEGilacije (Slika 2). Glavna prednost uporabe reakcij PEGilacije na specifičnem mestu je, da dobimo dobro definiran produkt, ki ga lažje ustrezno očistimo. Dobro znane so PEGilacije na N-končnih aminokislinah ter na tiolnih skupinah, če so te oddaljene od aktivnega mesta proteina (2).

2.1 PEG reagenti in njihove lastnosti

PEGilacija je trenutno najuporabnejša metoda biokonjugacije. Znano je, da mora biti idealen polimer, ki se uporablja v terapevtske namene, biorazgradljiv ali kako drugače odstranljiv iz telesa, saj se tako izognemo dolgoročni akumulaciji *in vivo*. Za polimere, ki so v rabi v reakcijah biokonjugacije, je tudi zaželeno, da imajo nizko stopnjo polidisperznosti (povezana je s širino porazdelitve molekulske mase) in da reagirajo samo s specifično funkcionalno skupino na proteinu.

Po številnih podatkih iz literature imajo PEG reagenti mnoge prednosti pred drugimi reagenti za modifikacijo, kot so polisaharidi (dekstrani, modificirani škrobi, sialična kislina idr.) ali maščobne kisline in njihovi derivati. Glavne med njimi so netoksičnost, neimunogenost, hidrofilnost ter nenabitost, veljajo pa tudi za nerazgradljive polimere in jih je že pred časom odobrila FDA ter jih splošno priznavajo za varne (3).

PEG sintetizirajo s polimerizacijsko reakcijo iz etilenoksida. Proizvajalci ponujajo na različne načine aktivirane PEG, ki omogočajo vezavo s specifičnimi funkcionalnimi skupinami na proteinih (2). Vezava PEG na terapevtski protein ponavadi spremeni njegove terapevtske lastnosti tako, da se povečajo njegov čas zadrževanja *in vivo*, odpornost pred encimsko razgradnjo, topnost in stabilnost, zmanjša pa se imunogenost. Večino teh pridobitev lahko povežemo z zelo povečanim hidrodinamskim volumnom konjugata, kar je rezultat fleksibilnosti verige PEG in njene lastnosti, da lahko veže veliko količino vode (4). Verige PEG lahko zaradi svoje fleksibilne strukture na površini proteina valujejo (sterična stabilizacija), s čemer protein zasenčijo, zmanjšajo vpliv okolice na površino ter spremenijo njegove interakcijske lastnosti, odgovorne za biološko aktivnost.

2.2 Biodistribucija in farmakokineti ne lastnosti PEG-protein konjugatov

PEGilacija poveča čas zadrževanja proteina v telesu in v splošnem lahko rečemo, da čas eliminacije konjugata iz telesa narašča z dolžino verige PEG in z njeno razvejanostjo. Dolgi in še posebej razvejani PEG imajo lastnost, da ovirajo potovanje konjugata po telesu in prehajanje skozi biološke membrane.

Za proteine z molekulsko maso, manjšo od 40 kDa, je ledvična filtracija glavna pot izločanja iz organizma, zaradi česar se ti proteini zelo kratek čas zadržujejo v krvnem obtoku. S konjugacijo s polietilenglikolom se ta čas bistveno podaljša, saj protein pridobi na velikosti in se v krvi zadrži tudi do desetkrat dlje. PEGiliran protein je zaščiten, zaradi česar se zmanjšajo encimska razgradnja, odstranjevanje s celicami retikuloendotelijskega sistema in prepoznavnost s strani imunskega sistema (2). Proteini z molekulskimi masami, večjimi od 70 kDa, in večina konjugatov PEG-protein se izločajo iz telesa preko drugih poti, kot so privzem v jetra, proteolitična razgradnja ali odstranjevanje s pomočjo imunskega sistema. Oblika in velikost konjugatov PEG-protein tudi določata, kako se bodo porazdeljevali in morebiti akumulirali v določenih delih telesa. Najpogosteje se konjugati PEG-protein nahajajo v organih, bogatih z retikuloendotelijskimi celicami, kot so jetra, vranica, limfni vozli, pljuča in tudi ledvice. Očistek iz teh organov je nižji za konjugate kot za telesu lastne in glikozilirane proteine.

Preglednica 2: *PEGilirani biofarmacevtiki, ki se danes uporabljajo za zdravljenje (10).*

Table 2: *Marked pegylated biopharmaceuticals (10).*

Ime biofarmacevtika	Originalni protein	Proizvajalec zdravila	Terapevtska indikacija	Leto odobritve v ZDA
Adagen	adenozin deaminaza	Enzon	Motnje imunskega sistema	1990
Oncaspar (Pegaspargase)	asparaginaza	Enzon	Akutna limfoblastna levkemija	1994
PEG-Intron (PEGIFN- α2b)	IFN-α2b	Schering-Plough/Enzon	Hepatitis C	2001
Pegasys (PEGIFN- α2b)	IFN- α2b	Hoffmann-La Roche	Hepatitis C	2002
Neulasta (pegfilgrastim)	G-CSF	Amgen/Nektar	Nevtropenija	2002
Somavert (Pegvisomant)	mutein hGH	Pfizer/Nektar	Akromegalija	2003
Certolizumab pegol (Cimzia)	anti-TNF Fab	UCB	Revmatoidni artritis in Crohnova bolezen	2008
Mircera PEGylated epoetin-β	eritropoetin-β	Roche	Anemija, povezana s kronično odpovedjo ledvic	2008
Macugen or Macuverse (pegaptanib)	anti-VEGF aptamer (RNA- oligonukleotid)	Pfizer	Starostna degeneracija rumene pege	2004

Kljub temu, da trenutno ne obstajajo raziskave, ki bi kazale na slabosti konjugatov PEG-protein, še zmeraj ne vemo, kaj se v resnici zgodi z njimi po dolgotrajnih terapijah, še posebej pri modernih konjugatih z razvejanimi verigami PEG velikih molekulskih mas, ki zelo povečajo hidrodinamski radij in volumen. Čeprav obstajajo poročila, v katerih raziskovalci svarijo, da kopičenje PEG-protein konjugatov v jetrih lahko pripelje do toksičnih učinkov (5, 6, 7), o resni toksičnosti za jetra poročajo le redki (8).

2.3 PEGilirani proteini v terapiji

PEGilacija je dobro raziskana, široko uporabljana in hitro rastoča tehnologija, ki zadošča strogim zahtevam za varnost in učinkovitost zdravil. Prvi poskusi PEGilacije proteinov segajo že v leto 1970, vendar je FDA šele leta 1990 odobrila prvi PEGilirani protein: PEGilirano obliko adenozin deaminaze. Danes se za zdravljenje uporablja že osem različnih PEGiliranih proteinov druge generacije in en PEGiliran aptamer (RNA-oligonukleotid) (Preglednica 2).

V bližnji prihodnosti lahko pričakujemo številne nove PEGilirane proteine, ki so trenutno v različnih fazah kliničnih preizkušanj. Kot primere lahko navedemo PEGilirani IFN-β1 za zdravljenje multiple skleroze, ki je na začetku faze III (9), mestno specifično PEGilirani analog G-CSFa, ki je uspešno zaključil fazo IIa (10), in PEGilirano rekombinantno urikazo (encim, ki zniža koncentracijo plazemske sečne kisline), ki je uspešno zaključila fazo III kliničnih preizkušanj (11).

3 Drugi načini modifikacije proteinov

Razen PEGilacije, ki je trenutno glavni pristop za povečanje učinkovitosti bioterapvetikov, se za dosego enakih ciljev uporabljata še HESilacija in sialilacija.

3.1 HESilacija

Podjetje Fresenius Kabi je razvilo novo tehnologijo priprave dostavnih sistemov, ki temelji na derivatizaciji izhodne učinkovine s hidroksietil škrobom, ki jo imenujemo HESilacija ali HESiliranje. HESilacija podobno kot PEGilacija vpliva na lastnosti terapevtske učinkovine. Ta derivatizacija omogoči podaljšano zadrževanje v krvnem obtoku zaradi povečanja in stabilizacije molekule, kot tudi zmanjševanje očistka preko ledvic. Nadalje lahko HESilacija spremeni imunogenost in alergenost. V nasprotju s PEGom je HES (hydroxyethyl starch) naravni polimer, ki ima za večjo obstojnost premreženo strukturo. Pridobivajo ga iz voskastega koruznega škroba in ga človeški encimi lahko razgradijo, razgradni produkti pa se izločajo iz telesa preko ledvic. HES se že nekaj časa uporablja v klinični praksi, in sicer kot sredstvo za povečevanje volumna krvne plazme.

Glede na to, da s HESiliranjem lahko kontroliramo čas delovanja, kinetiko izločanja ter način povezovanja z učinkovino, verjamejo, da so tako dobljeni produkti primerni za terapevtsko uporabo. Družba Fresenius Kabi je tako že razvila nekaj tehnologij vezave HES na učinkovine (12).

3.2 Sialilacija

Pri tem postopku gre za pripenjanje polisialične kisline na aminokislinske ostanke proteina, s čimer se podaljša razpolovni čas in zmanjša imunogenost terapevtskega proteina. Čeprav so se pokazali dobri rezultati, je sialilacija ostala v senci PEGilacije (13).

4 Sklep

Biološka zdravila prve generacije so bila korak v pravo smer, a so imela še veliko pomanjkljivosti, ki so jih v veliki meri uspeli izboljšati pri drugi generaciji bioloških zdravil. Od slednjih so se izkazali za najučinkovitejše PEGilirani proteini, saj so s PEGilacijo dosegli podaljšan razpolovni čas, zmanjšano imunogenost, povečano proteazno rezistenco ter povečano topnost in stabilnost biološke učinkovine. Glede na številna nova odkritja na tem področju se lahko v bližnji prihodnosti nadejamo številnih novih in izboljšanih PEGiliranih zdravil.

5 Literatura

1. Szymkowski DE. Creating the next generation of protein therapeutics through rational drug design. Curr Opin Drug Discovery Dev 2005; 8(5): 590-600.
2. Gaberc-Porekar V, Zore I, Podobnik B, Menart V. Obstacles and pitfalls in the PEGylation of therapeutic proteins. Curr Opin Drug Discovery Dev 2008; 11(2): 242-250.
3. Pasut G, Veronese FM. Polymer-drug conjugation, recent achievements and general strategies. Prog Polym Sci 2007; 32(8-9): 933-961.
4. Basu A, Yang K, Wang M, Liu S, Chintala R, Palm T, Zhao H, Peng P, Wu D, Zhang Z, Hua J et al. Structure-function engineering of interferon- β-1b for improving stability, solubility, potency, immunogenicity, and pharmacokinetic properties by site-selective mono- PEGylation. Bioconjug Chem 2006; 17(3): 618-630.
5. Caliceti P, Veronese FM. Pharmacokinetic and biodistribution properties of poly(ethylene glycol)-protein conjugates. Adv Drug Deliv Rev 2003; 55(10): 1261-1277.
6. Bukowski R, Ernstoff MS, Gore ME, Nemunaitis JJ, Amato R, Gupta SK, Tendler CL. Pegylated interferon-a-2b treatment for patients with solid tumors: A phase I/II study. J Clin Oncol 2002; 20(18): 3841-3849.
7. Gregoriadis G, Jain S, Papaioannou I, Laing P. Improving the therapeutic efficacy of peptides and proteins: A role for polysialic acids. Int J Pharm 2005; 300(1-2): 125-130.
8. Motzer RJ, Rakhit A, Ginsberg M, Rittweger K, Vuky J, Yu R, Fettner S, Hooftman L. Phase I trial of 40-kD branched pegylated interferon-a-2a for patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2001; 19(5): 1312-1319.
9. Baker DP, Lin EY, Lin K, Pellegrini M. N-terminally PEGylated human interferon-beta-1a with improved pharmacokinetic properties and in vivo efficacy in a melanoma angiogenesis model. Bioconjug Chem 2006; 17: 179-188.
10. Jevševar S, Kunstelj M, Gaberc-Porekar V. PEGylation of terapeutic proteins. Biotechnol J 2010; 5: 113-128.
11. Sherman MR, Saifer MG, Perez-Ruiz F. PEG-uricase in the management of treatment-resistant gout and hyperuricemia. Adv Drug Deliv Rev 2008; 60: 59-68.
12. Fresenius Kabi, Hesylation: www.fresenius-kabi.com/internet/kabi/corp/fkintpbn.nsf/Content/HESYLATION. Dostop: 27-09-2010.
13. Fernandes AI, Gregoriadis G. The effect of polysialylation on the immunogenicity and antigenicity of asparaginase: implication in its pharmacokinetics. Int J Pharm 2001; 217 (1-2): 215-224.

Terapevtska ekvivalenca lokalno delujočih zdravil

Therapeutic equivalence of locally acting medicinal products

Petra Ekar, Aleš Mrhar, Katarina Zajc Kreft

Povzetek: Terapevtsko ekvivalenco sistemsko delujočih zdravil za humano uporabo najpogosteje dokazujemo s primerjavo farmakokinetičnih profilov učinkovine testnega in primerjalnega zdravila. Pri lokalno delujočih zdravilih predpostavka, da plazemski oziroma urinski profili odsevajo dostavo učinkovine na mestu delovanja, navadno ni primerna. V ta namen pri lokalno delujočih zdravilih izvajamo klinične študije faze III, farmakodinamične študije, študije *in vitro* ter druge ustrezne metode, odvisno od bolj ali manj specifičnih regulatornih zahtev. Primerjalne klinične študije so v nasprotju s farmakokinetičnimi (bioekvivalenčnimi) študijami, ki jih najpogosteje povezujemo z dokazovanjem terapevtske ekvivalence, obsežnejše, dolgotrajnejše, kompleksnejše in dražje.

Ključne besede: *terapevtska ekvivalenca, lokalno delujoča zdravila, klinične študije, farmakokinetične študije, farmakodinamične študije, študije in vitro*

Abstract: Therapeutic equivalence of systemically acting medicinal products for human use is most often established by comparison of pharmacokinetic profiles for the test and the reference product. In case of locally acting medicinal products the presumption that plasma or urine profiles reflect the delivery to the site of action, is most often not appropriate. Other approaches used for establishing therapeutic equivalence in that case are phase III clinical studies, pharmacodynamic studies, *in vitro* studies and other appropriate methods, depending on more or less specific regulatory requirements. Comparative clinical studies are, in contrast to pharmacokinetic (bioequivalence) studies which are most often connected to concept of therapeutic equivalence, larger, more time consuming, complex and costly.

Keywords: *therapeutic equivalence, locally acting medicinal products, clinical studies, pharmacokinetic studies, pharmacodynamic studies, in vitro studies*

1 Uvod

Generično zdravilo je zdravilo, ki vsebuje že znano učinkovino in se po kakovosti, varnosti in učinkovitosti ne razlikuje od originalnega (inovativnega). Bistveno je podobno zdravilu, za katerega je že bilo izdano dovoljenje za promet, kar potrdi regulatorni organ. Po definiciji je zdravilo bistveno podobno (je terapevtsko ekvivalentno), ko ima enako kvalitativno in kvantitativno sestavo učinkovine, ko je v enaki farmacevtski obliki (ali v različnih peroralnih oblikah s takojšnim sproščanjem) in ko je dokazana bioekvivalenca (če je treba), dokler se znanstveno ne dokaže pomembne razlike glede varnosti in učinkovitosti. Bioekvivalenca pomeni skladnost farmakokinetičnih profilov učinkovine, dobljenih po dajanju originalnega in generičnega zdravila. Enakost učinkovitosti in varnosti torej sloni na predpostavki, da skladni profili v plazmi oziroma urinu pomenijo skladne časovne poteke koncentracij učinkovine na mestu delovanja. S takšnim dokazom generično zdravilo lahko dobi dovoljenje za promet tudi v primeru, ko nima rezultatov lastnih farmakološko-toksikoloških in kliničnih študij (1, 2).

Pri lokalno delujočih generičnih zdravilih, ki primarni klinični učinek izkazujejo na koži, v ustni sluznici, v očeh, nosu, sluhovodu, rektumu, vagini, urinarnem traktu, v gastrointestinalnem traktu, v sapnicah itd., uporaba omenjene predpostavke ni primerna. Absorpcija teh zdravil v kri je večinoma nezaželena in s časovnim potekom koncentracij učinkovine v plazmi običajno ne moremo zadovoljivo predstaviti časovnega poteka koncentracij učinkovine na mestu delovanja. Zato pri zdravilih, ki se uporabljajo lokalno, na primer za zdravljenje aken, luskavice, glivičnih obolenj ali vnetja veznice, pri nazalnih pršilih za zdravljenje vnetja nosne sluznice, inhalacijskih zdravilih za zdravljenje astme ali lokalnih antibiotikih, delujočih v gastrointestinalnem traktu, enakost učinkovitosti (in varnosti) originalnega in generičnega zdravila najpogosteje preverjamo s kliničnimi študijami. Za dokaz terapevtske ekvivalence lahko poleg kliničnih študij uporabimo tudi farmakodinamične študije ali celo študije *in vitro* ter študije z živalskimi modeli, pod pogojem, da so primerno utemeljene in/ali validirane.

2 Priporočila v Evropski uniji in Združenih državah Amerike

Posebnih priporočil, povezanih s terapevtsko ekvivalenco zdravil, namenjenih za lokalno uporabo v humani medicini, je le nekaj.

Petra Ekar, mag. farm., Lek Farmacevtska družba, Verovškova 57, 1000 Ljubljana
prof. dr. Aleš Mrhar, mag. farm., Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana
dr. Katarina Zajc-Kreft, mag. farm., Lek Farmacevtska družba, Verovškova 57, 1000 Ljubljana

V Evropski uniji (EU) smernica *Guideline on the investigation of bioequivalence* v podpoglavju o zdravilih, ki delujejo na mestu aplikacije, usmeri na druge smernice (spodnji prvi dve alineji), omeni možnost principa opustitve študije in opozori, da je treba izmeriti sistemsko izpostavljenost, kadar je nevarnost neželenih sistemskih učinkov. Primeri znanstvenih smernic v EU Evropske agencije za zdravila (EMA, angl. *European Medicines Agency*) so tako:

- splošna smernica: *Clinical Requirements for Locally Applied, Locally Acting Products containing Known Constituents;*
- smernici v zvezi z inhalacijskimi zdravili: *Points to Consider on the Requirements for Clinical Documentation for Orally Inhaled Products (OIP)*; *Requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents;*
- *Clinical Investigation of Corticosteroids Intended for Use on the Skin* in vprašanja ter odgovori na smernico v zvezi s kortikosteroidi, apliciranimi na kožo*: Clinical investigation of corticosteroids intended for use on the skin* (3, 4, 5, 6, 7).

V Združenih državah Amerike (ZDA) *Code of Federal Regulations* (CFR) v podpoglavju 320.23 zahteva, da je biološka uporabnost zdravil, ki se ne absorbirajo v krvni obtok, ugotovljena z meritvami, ki odsevajo hitrost in obseg, v katerem učinkovina postane uporabna na mestu delovanja. Ameriška agencija za hrano in zdravila FDA (angl. *Food and Drug Administration*) je za primerjavo terapevtske ekvivalence lokalno delujočih zdravil v preteklih letih razvila spodnji smernici:

- *Bioavailability and bioequivalence studies for nasal aerosols and nasal sprays for local actions* (osnutek),
- *Topical dermatologic corticosteroids: in vivo bioequivalence* (8, 9).

Za to področje pomemben osnutek smernice je bil tudi leta 1998 objavljeni *Topical dermatological drug product NDAs and ANDAs—bioavailability, bioequivalence, in vitro release, and associated studies* (10), a je bil leta 2002 umaknjen (11).

3 Možni pristopi k dokazovanju terapevtske ekvivalence lokalno delujočih zdravil

Ker pri lokalno delujočih zdravilih plazemski profil ni primerno merilo za njihovo farmakološko aktivnost, za dokaz terapevtske ekvivalence v večini primerov ne moremo uporabiti farmakokinetičnih študij (bioekvivalenčnih študij, ki jih izvajamo pri zdravilih s sistemskim delovanjem). Na kakšen način jo bomo dokazali, odločajo lastnosti zdravila in znanstveno razumevanje mehanizma njegovega delovanja. Poleg tega morata biti primerno obravnavani tudi varnost in lokalna toleranca (4, 12). Možne pristope k dokazovanju terapevtske ekvivalence lokalno delujčih zdravil prikazuje slika 1.

3.1 Klinične študije

Klinične študije so pogost pristop za dokazovanje terapevtske ekvivalence lokalno delujočih zdravil tako v EU kot v ZDA. S takimi študijami neposredno primerjamo klinični učinek. Ko govorimo o lokalno delujočih generičnih zdravilih, lahko te študije imenujemo tudi bioekvivalenčne študije s kliničnimi izidi. Čeprav imajo klinične študije razmeroma majhno občutljivost, ponovljivost in točnost, kljub temu ostajajo zlati standard pri dokazovanju terapevtske ekvivalence številnih lokalno delujočih zdravil (13). V primerjalne klinične študije se vključijo pacienti z določeno boleznijo, za katero ima originator odobreno uporabo. Pacienti jemljejo/aplicirajo testno, primerjalno zdravilo in/ali placebo.

Primer lokalno delujočih zdravil, ki za primerjavo terapevtske ekvivalence praviloma zahtevajo klinične študije, so nazalni aerosoli in pršila (suspenzije), ki vsebujejo kortikosteroide. FDA je zanje izdala posebno smernico (8), ki še vedno velja kot osnutek, a ji že sledijo številni proizvajalci zdravil. Priporočena je randomizirana, dvojno slepa študija, s primerjalno skupino na placebu. V študijo so vključeni pacienti z alergijskim rinitisom, pri katerih se vsakodnevno spremljajo simptomi alergijskega rinitisa, primarna spremenljivka je vsota nazalnih simptomov. EMA na področju nazalnih pršil trenutno nima posebnih zahtev, izdala pa je smernice glede dokazovanja terapevtske ekvivalence inhalacijskih zdravil za zdravljenje astme in kronične obstruktivne pljučne bolezni (5, 7).

3.2 Farmakodinamične študije

Možen pristop za dokazovanje terapevtske ekvivalence lokalno delujočih zdravil je tudi merjenje farmakodinamičnega učinka zdravila, ki je lahko drugačen od kliničnega učinka in je običajno povezan z eno od komponent delovanja lokalno delujočega zdravila.

Dva uveljavljena primera sta pojav bledice kože zaradi učinka vazokonstrikcije pri topikalnih kortikosteroidih in izguba vode skozi pokožnico pri topikalno nanesenih retinoidih (3, 6, 10). Pri inhalacijskih zdravilih za zdravljenje astme lahko s farmakodinamičnimi študijami merimo bronhodilatacijski učinek ali zmožnost zdravila, da zaščiti bronhije pred povečano odzivnostjo zaradi provokacije, denimo s histaminom (7).

Farmakodinamične študije se v nekaterih primerih lahko uporabljajo tudi za preverjanje sistemske izpostavljenosti. Pri lokalnih kortikosteroidih tako z merjenjem kortizola v urinu spremljamo morebitno supresijo osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza (8).

3.3 Farmakokinetične (bioekvivalenčne) študije

Poseben način proučevanja topikalne biološke uporabnosti *in vivo* je dermatofarmakokinetika. S tako imenovano tehniko *tape stripping* dobimo poroženele plasti kože (*stratum corneum*), v katerih merimo koncentracijo učinkovine v odvisnosti od časa (10, 14). Ustrezno razvita in validirana metoda je lahko uporabna na primer pri študijah s topikalnim lidokainom, klobetazol propionatom ali tretinoinom (15, 16, 17, 18).

Farmakokinetične študije (bioekvivalenčne študije za zdravila s sistemskim delovanjem) lahko igrajo pomembno vlogo pri oceni varnosti. Če se po aplikaciji lokalno delujočega zdravila zaradi sistemske izpostavljenosti pojavijo neželeni sistemski učinki, je treba tudi dokazati, da sistemska izpostavljenost pri testnem zdravilu ni večja kot pri primerjalnem (1, 12, 13).

Le v zelo redkih primerih so pri lokalno delujočih zdravil farmakokinetične študije primerne tudi za dokazovanje terapevtske ekvivalence. FDA priporoča takšno študijo z mesalazinom, ki v črevesju deluje protivnetno (12).

3.4 Študije *in vitro*

Za dokaz bioekvivalence lokalno delujočih zdravil lahko uporabimo tudi študije *in vitro* pod pogojem, da so ustrezno validirane.

FDA tako priporoča študije *in vitro* kot dokaz terapevtske ekvivalence za holestiramin. Testira se vezava holestiramina na soli žolčne kisline pod identičnimi eksperimentalnimi pogoji za testno in primerjalno zdravilo (19). Pri nazalnih in inhalacijskih lokalno delujočih zdravilih so testi *in vitro* zelo pomemben dejavnik ocene delovanja naprave za aplikacijo. Pri raztopinah so po smernicah FDA in EMA testi *in vitro* sami zadosten dokaz bioekvivalence. Pri suspenzijah morajo po zahtevah FDA biti v večini primerov izvedeni skupaj s študijami *in vivo* (omenjene študije terapevtske ekvivalence in sistemske izpostavljenosti) (12). V smernici FDA je predpisanih sedem različnih testov *in vitro*, pri katerih se primerja velikost delcev/kapljic, njihova porazdelitev, kot pršenja itd. (8).

3.5 Druge metode

V splošnem so alternative kliničnim študijam zaželene z vidika večje občutljivosti in učinkovitosti, a morajo biti znanstveno utemeljene in validirane. Primer je izdihan dušikov (II) oksid kot možen biomarker za zaznavo razlike v odmerkih lokalno delujočih inhalacijskih kortikosteroidov (20). Teh drugih metod regulatorni organi sicer še niso odobrili.

3.6 Opustitev študij

Tako kot za sistemsko delujoča zdravila tudi pri nekaterih vrstah lokalno delujočih zdravil lahko uveljavimo princip opustitve študij (angl. *(bio)waiver)*, kar pomeni, da so za dokaz bioekvivalence dovolj študije *in vitro* in ni treba izvajati kliničnih, farmakodinamičnih ali farmakokinetičnih študij. Študije *in vivo* niso potrebne zaradi zadostnega poznavanja fizikalno-kemijskih lastnosti in bioloških dejavnikov, ki pri teh zdravilih lahko vplivajo na biološko uporabnost. Princip opustitve študij po evropski zakonodaji pride v poštev, kadar so testna zdravila raztopine (vodne ali oljne) z enako učinkovino, kot so kapljice za oči, nazalna pršila ali dermalne raztopine. Če ni drugače utemeljeno, morata imeti zdravili enak način aplikacije. Majhne razlike v pomožnih snoveh so sprejemljive, če sta zdravili identični oziroma bistveno podobni po relevantnih farmacevtskih lastnostih. Kakršnekoli kvalitativne ali kvantitativne razlike v pomožnih snoveh morajo biti dobro utemeljene glede njihovega vpliva na terapevtsko ekvivalenco (1). Podobno je v ZDA: za lokalno delujoče raztopine je terapevtska ekvivalenca samoumevna, ko sta dve zdravili kvalitativno in kvantitativno enaki (13).

Slika 1: *Možni pristopi k dokazovanju terapevtske ekvivalence lokalno delujočih zdravil*

Figure 1: *Different approaches for establishing therapeutic equivalence of locally acting medicinal products*

4 Primerjava kliničnih študij za dokazovanje terapevtske ekvivalence lokalno delujočih zdravil s farmakokinetičnimi (bioekvivalenčnimi) študijami

Klinične študije za dokazovanje terapevtske ekvivalence lokalno delujočih zdravil spadajo v fazo III kliničnih preskušanj in se v marsičem razlikujejo od farmakokinetičnih študij, ki jih izvajamo s sistemsko delujočimi farmacevtskimi oblikami z namenom dokazovanja terapevtske ekvivalence generičnega in originalnega zdravila. Kljub razlikam imata ti dve vrsti študij pomembno skupno lastnost. V obeh primerih gre namreč za klinično preskušanje zdravila na ljudeh, zato morata vedno ustrezati sodobnim znanstvenim dosežkom ter načelom in smernicam dobre klinične prakse. V potrjevanju preskušanja tako igra pomembno vlogo etična komisija, vključitev udeležencev je možna le na podlagi prostovoljnega pristanka udeleženca, tako imenovane privolitve po poučitvi (angl. *informed consent*) (21, 22).

Pri farmakokinetičnih študijah testno zdravilo primerjamo s primerjalnim zdravilom na nekaj deset zdravih odraslih prostovoljcih. Ti prejmejo odmerek (ali več odmerkov) zdravila, nato jim v določenih časovnih presledkih odvzemajo biološke vzorce (najpogosteje kri) in jih analizirajo. Študija je najpogosteje navzkrižna, kar pomeni, da po ustreznem obdobju izpiranja isti prostovoljec dobi še drugo zdravilo.

V klinične študije so vključeni bolniki, kar je glavna razlika glede na farmakokinetične študije. V klinične študije za dokazovanje terapevtske ekvivalence generikov je skoraj vedno vključenih celo več bolnikov kot v podobni klinični študiji faze III, ki jo je za pridobitev dovoljenja za promet

zdravila izvedel originator na enaki indikaciji (12, 24). Po trajanju so daljše, ker želimo izmeriti določen klinični učinek, in ne časovni potek koncentracij učinkovine. Ravno zaradi opazovanja kliničnega učinka (ki lahko pomeni tudi ozdravljenje) navzkrižni načrt študije najpogosteje ni mogoč in zato prevladuje vzporedni. To pomeni, da bolnik prejema le testno ali le primerjalno zdravilo. Poleg testnega in primerjalnega zdravila pri kliničnih študijah lahko testiramo tudi placebo, kadar je njegova uporaba etično sprejemljiva. Pri kliničnih študijah gre v nasprotju s farmakokinetičnimi študijami večinoma za subjektivno ocenjevanje kliničnih izidov, zato je pomembno, da so študije dvojno slepe. Pri teh niti udeleženci niti zdravniki in preostali vpleteni do konca študije ne vedo, kakšno zdravljenje je bilo dodeljeno določenemu bolniku (23).

Regulatorne zahteve glede zasnove farmakokinetičnih preskušanj so jasne, pri kliničnih študijah pa pogosto ni regulatornih zahtev glede zasnov študij pri določenih indikacijah. Takrat se je z regulatornimi organi priporočljivo posvetovati glede glavnih parametrov študije (tako imenovani *scientific advice* pri Evropski agenciji za zdravila).

Pravila statistične analize pri kliničnih študijah so jasna, a ne tako specifična kot pri farmakokinetičnih, pri katerih so metode natančneje predpisane in standardizirane.

Farmakokinetične študije najpogosteje izvajamo v pogodbeni raziskovalni (klinični) organizaciji, ki ima prostore in opremo posebej prilagojene takšnemu raziskovanju. Prostovoljci ostanejo v taki pogodbeni organizaciji ves čas izvajanja kliničnega dela farmakokinetične študije, zato to stopnjo študije zelo dobro nadzoruje osebje pogodbene organizacije.

Bolniki, ki so vključeni v klinične študije, se navadno zdravijo v domačem okolju po navodilih zdravnika, ki sodeluje pri študiji. Zdravilo, ki ga dobijo pri zdravniku (v zdravstvenem domu ali na kliniki), odnesejo domov. Tu ga jemljejo redno, tako kot jih je podučil zdravnik oziroma je zapisano v protokolu študije. Bolnik ostaja z zdravnikom v stalnem stiku do konca študije, v določenih časovnih razmikih zdravnika ponovno obišče zaradi ocenjevanja kliničnega učinka in varnosti. Ker je pri takem načinu izvajanja študije neposreden nadzor veliko manjši kot pri farmakokinetični študiji, je bolnikovo sodelovanje zelo pomembno.

Farmakokinetično študijo navadno izvajamo v enem centru (ki je del pogodbene raziskovalne organizacije). Pri klinični študiji sodeluje več centrov, zdravstvenih ustanov, ki so lahko v več regijah ali državah. Ker tudi vsak bolnik z določeno boleznijo ni primeren za vključitev v raziskavo (ustrezati mora namreč kriterijem določenim v protokolu), je treba imeti dovolj veliko število razpoložljivih bolnikov. Redkejša ko je določena bolezen, bolj je zato treba razširiti področje, v katerem se študija izvaja.

Ker gre za proučevanje delovanja zdravila na bolnikih, v študijo ne moremo vključiti vseh udeležencev naenkrat kot pri farmakokinetični študiji, zato je to postopno in traja nekaj mesecev (lahko celo več let).

Klinične študije za dokazovanje terapevtske ekvivalence so torej v večini primerov dolgotrajnejše, kompleksnejše in veliko dražje kot farmakokinetične študije. Glavne značilnosti in razlike so povzete v preglednici 1.

5 Sklep

Terapevtsko ekvivalenco lokalno delujočih zdravil najpogosteje preverjamo s kliničnimi študijami, ki jih načrtujemo odvisno od vrste zdravila in indikacije. Poznamo tudi druge načine, ki bi lahko bili še bolj točni, občutljivi, ponovljivi, bolj učinkoviti in stroškovno ugodnejši, a tu gre za vprašanje ustrezne argumentacije, validacije in ne nazadnje odprtosti regulatornih organov. Jasnih smernic, ki bi opredelile primeren pristop za čisto vsa lokalno delujoča zdravila, ni. Odločitev o izbiri primerne metode oziroma njihovih kombinacijah je izredno pomembna, saj z njimi posredno dokazujemo učinkovitost in varnost zdravila pred njegovim prihodom na trg.

Preglednica 1: *Glavne razlike v dokazovanju terapevtske ekvivalence s farmakokinetičnimi oziroma kliničnimi študijami*

Table 1: *Main differences between assessment of therapeutic equivalence with pharmacokinetic and clinical studies*

	Farmakokinetične študije	**Klinične študije**
mesto delovanja preskušanega zdravila	na mesto(-a) delovanja se porazdeli s krvnim obtokom	delovanje neposredno na mestu aplikacije, sistemska absorpcija ni zaželena (lokalno delujoča zdravila)
terapevtska ekvivalenca	primerjamo predpisane farmakokinetične parametre	neposredno primerjamo učinkovitost in varnost
faza preskušanja	I	III
udeleženci	zdravi prostovoljci	bolniki z določeno boleznijo
tip študije	večinoma navzkrižne	večinoma vzporedne
vrsta terapije	testno, primerjalno zdravilo	testno, primerjalno zdravilo, (placebo)
vključevanje	naenkrat	postopno
število udeležencev	število udeležencev manjše, običajno 24 do 48	število udeležencev večje, običajno 100 do 1000
jemanje zdravil	nadzorovano	v domačem okolju
trajanje	kratek čas, udeleženci največkrat dobijo en odmerek	daljši čas, potrebnih je več odmerkov

6 Literatura

1. The Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the investigation of bioequivalence, CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **. European Medicines Agency 2010.
2. Mrhar A. Zakaj so bistveno podobna zdravila med seboj zamenljiva? Zdrav Vestn 2003; 72: 345-346.
3. CHMP. Clinical Investigation of Corticosteroids Intended for Use on the Skin, 3CC26A. 1987.
4. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for guidance on the Clinical Requirements for Locally Applied, Locally Acting Products containing Known Constituents, CPMP/EWP/239/95. 1995.
5. CPMP. Points to Consider on the Requirements for Clinical Documentation for Orally Inhaled Products (OIP), CPMP/EWP/4151/00. 2004.
6. CHMP. Questions and answers on guideline title: clinical investigation of corticosteroids intended for use on the skin, CHMP/EWP/21441/2006. 2006.
7. CPMP. Requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents, CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1. 2009.
8. U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Bioavailability and Bioequivalence Studies for Nasal Aerosols and Nasal Sprays for Local Action, draft guidance. 2003.
9. U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Topical dermatologic corticosteroids: in vivo bioequivalence. 1995.
10. U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research CDER. Topical Dermatological Drug Product NDAs and ANDAs — In Vivo Bioavailability, Bioequivalence, In Vitro Release, and Associated Studies. 1998.
11. Fed. Regist. US FDA. Guidance for industry on special protocol assessment. 2002.
12. Lionberger RA. FDA critical path initiatives: opportunities for generic drug development. AAPS J 2008. 10 (1): 103-109.
13. Code of Federal Regulations (CFR). Title 21; Food And Drugs, Chapter I; Food And Drug Administration, Department of Health And Human Services, Subchapter D; Drugs For Human Use, Part 320 Bioavailability and Bioequivalence Requirements. 2009.
14. Shah VP. Progress in Methodologies for Evaluating Bioequivalence of Topical Formulations. Am J Clin Dermatol 2001; 2(5): 275-280.
15. Au WL. Investigations of the bioavailability/bioequivalence of topical corticosteroid formulations containing clobetasol propionate using the human skin blanching assay, tape stripping and microdialysis. PhD thesis, Rhodes University. 2010.
16. Benfeldt E, Hansen SH, Vølund A et al. Bioequivalence of topical formulations in humans: evaluation by dermal microdialysis sampling and the dermatopharmacokinetic method. J Invest Dermatol 2007; 127 (1):170-178.
17. N'Dri-Stempfer B, Navidi WC, Guy RH et al. Optimizing metrics for the assessment of bioequivalence between topical drug products. Pharm Res 2008; 25 (7):1621-1630.
18. Pershing LK, Nelson JL, Corlett JL et al. Assessment of dermatopharmacokinetic approach in the bioequivalence determination of topical tretinoin gel products. J Am Acad Dermatol 2003; 48 (5): 740-751.
19. FDA US. Center for Drug Evaluation and Research. Interim guidance: cholestyramine powder in vitro bioequivalence. 1993.
20. Silkoff PE, McClean P, Spino M et al. Dose-Response Relationship and Reproducibility of the Fall in Exhaled Nitric Oxide After Inhaled Beclomethasone Dipropionate Therapy in Asthma Patients. Chest 2001; 119 (5):1322-1328.
21. Uradni list RS, št. 54/2006. Pravilnik o kliničnih preskušanjih zdravil, Stran 5872. 2006.
22. The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guideline For Good Clinical Practice. E6(R1). 1996.
23. ICH. Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials. ICH E9.1998.
24. Peters JR, Hixon DR, Conner DP et al. Generic drugs-safe, effective, and affordable. Dermatol Ther 2009; 22 (3): 229-240.

Raziskava javnega mnenja prebivalcev Slovenije o izdelkih za samozdravljenje ter načinu informiranja glede njihove uporabe

Public opinion study on medicinal products for self-treatment and ways of informing about their use among Slovenian inhabitants

Nina Pisk, Marjetka Pal, Helena Pavšar

Povzetek: Samozdravljenje z uporabo zdravil brez recepta je razširjena oblika lajšanja zdravstvenih težav brez posveta z zdravnikom, pri čemer ima osrednjo vlogo lekarniški farmacevt. Namen te presečne raziskave (v obliki anonimne ankete po pošti) je bil pridobiti mnenje prebivalcev Slovenije: (i) o načinih samozdravljenja, (ii) o izdelkih, namenjenih samozdravljenju, (iii) o načinih informiranja glede njih, (iv) o svetovanju v lekarnah in (v) o informiranju farmacevtske industrije o zdravilih. Podatke smo statistično analizirali s pomočjo programa SPSS 14.0. Ugotovili smo, da sta najbolj razširjeni obliki samozdravljenja uporaba zdravil brez recepta in zdravilnih zelišč. Z vidika varnosti je najbolj sporna pretirana uporaba zdravil na recept, ki jih sami opredelijo kot smiselna. Razveseljivo je, da ljudje najpogosteje poiščejo informacije o samozdravljenju pri zdravniku ali farmacevtu v lekarni. Večina jih je menila, da lekarniški farmacevti izvajajo ustrezno svetovanje pri izdaji zdravil. Med najbolj pogrešanimi nasveti sta nasveta o interakcijah med zdravili in o možnih neželenih učinkih zdravila. Anketiranci so mnenja, da je med zdravniki in lekarniškimi farmacevti premalo sodelovanja. Menimo, da so izsledki te raziskave lahko uporabni pri načrtovanju dviga kakovosti lekarniških storitev.

Ključne besede: *samozdravljenje, lekarniški farmacevt, presečna raziskava, zdravilo brez recepta*

Abstract: Use of prescription free medicine is a prevalent option for treating health problems without consulting a doctor and a pharmacist has a central role in this process. In the present cross-sectional study an anonymous questionnaire was randomly sent to Slovenian residents to gain insight into public opinion on: (i) use of different self-treatment options, (ii) self-treatment products use, (iii) sources of information on self-treatment, (iv) pharmacy consulting and (v) drug information presented by pharmaceutical industry. SPSS 14.0 software was used to analyze the data. The most prevalent self-treatment options among respondents were the use of prescription free medicines and herbs. The expanded use of prescription medicines for self-treatment without consulting a doctor is irresponsible and potentially even dangerous concerning safety. On the other hand, it is encouraging that the majority often seek the advice of a physician or pharmacist about self-treatment. The majority of the respondents were satisfied with pharmacists' advice, but they missed advices on drug interactions and possible adverse effects. According to respondents' opinion cooperation between doctors and pharmacists is insufficient. Some observations of this study can be used to improve pharmacy services quality.

Key words: *self-treatment, pharmacist, cross-sectional study, prescription free medicine*

1 Uvod

1.1 Samozdravljenje

Samozdravljenje ožje opredelimo kot uporabo zdravil brez recepta (BRp) za lajšanje zdravstvenih težav brez posveta z zdravnikom, z možno pomočjo ali nasvetom lekarniških farmacevtov ali drugih zdravstvenih oseb. Odgovornost za potek zdravljenja nosi bolnik sam in ne več zdravnik. Pravica do dajanja zdravniške diagnoze pa je omejena na zdravnike. Obdobje, za katero je samozdravljenje primerno, se lahko spreminja glede na okoliščine, vendar običajno ne sme biti daljše od treh do sedem dni.

mag. Nina Pisk, mag. farm; Gorenjske lekarne,
Marjetka Pal, mag. farm., Lekarne Ptuj
Helena Pavšar, mag. farm., spec., Lekarna Maribor

Širše pojem samozdravljenja vključuje tudi uporabo drugih pripravkov, zdravilskih metod in vse dejavnosti (tudi telesno aktivnost, sprostitev, zdrav način prehranjevanja …) posameznika, ki zase in/ali za svoje družinske člane skrbi za ohranjanje zdravja in odpravo manjših zdravstvenih težav (1).

1.2 Tveganja samozdravljenja

Pomembno je, da se v družbi ustvari ustrezna »kultura samozdravljenja«. Ta vključuje zavedanja o tem: (i) da samozdravljenje v vseh primerih ni primerno, zlasti pri določenih skupinah (otroci, nosečnice, doječe matere, starostniki, osebe s kroničnimi boleznimi), (ii) kdaj obiskati zdravnika in (iii) kje dobiti učinkovito in varno zdravilo ter strokoven nasvet. Največja tveganja pri samozdravljenju izhajajo iz napačnih odločitev pacientov v zvezi z oceno resnosti zdravstvenih težav, napačno izbiro zdravil ali napačno uporabo izbranih zdravil. S svojim znanjem o zdravstvenih težavah in še posebej o zdravilih, lahko lekarniški farmacevt s pravilnim svetovanjem pomaga pacientu pri odločanju pri samozdravljenju in zmanjša tveganja, ki nastanejo zaradi napačnih ocen in odločitev pacientov. Pri tem je odgovoren za pravilnost svetovanja, ne pa za izid zdravljenja z zdravilom (1).

1.3 Razširjenost samozdravljenja v Sloveniji

Samozdravljenje v zadnjih desetletjih po svetu in v Sloveniji ponovno pridobiva na pomenu, predvsem zaradi naraščajočih stroškov zdravljenja, ki jih zdravstvene zavarovalnice vse težje obvladujejo, kot tudi zaradi vse večjega zavedanja ljudi o nujnosti skrbi za lastno zdravje. Samozdravljenje je lahko učinkovita metoda za obvladovanje stroškov zdravil, ki mora biti predvsem varna (2). Trg z zdravili BRp se je od leta 2007 do leta 2009 v Sloveniji povečal z 8,2 % na 10,7 % celotne prodaje zdravil, brez porabe v bolnišnicah (3). Glede na to, da je v Sloveniji manj kot 10 % vseh zdravil z režimom izdaje BRp, v ZDA pa okrog petkrat več zdravil BRp kot na recept (2, 4), lahko sklepamo, da bo samozdravljenje z zdravili pri nas doseglo še večjo rast, če bo Slovenija sledila trendom zahodnega sveta.

Po podatkih zadnje nacionalne presečne raziskave o samo-oskrbi in samozdravljenju med 410 odraslimi prebivalci Slovenije je 51 % vprašanih v preteklem letu uporabilo eno od oblik samozdravljenja, pri čemer je bila uporaba zdravil BRp na prvem mestu in večina (83,1 %) je zdravila oz. druge pripravke za samozdravljenje kupila v lekarni (4). V Sloveniji je poleg prej omenjene raziskave narejenih malo obširnih raziskav o samozdravljenju na splošni populaciji. Narejene so bile med drugimi: raziskava o samozdravljenju med študenti (5), nekaj raziskav o uporabi zdravilnih rastlin (6, 7), raziskava Ministrstva za zdravje o uporabi prehranskih dopolnil (8) ter več raziskav o alternativnih (zdravilskih) oblikah zdravljenja (9, 10, 11). Glede na rezultate teh in drugih raziskav lahko sklepamo, da je samozdravljenje (predvsem z zdravili) v Sloveniji dokaj razširjeno, zato je smiselno in nujno spremljanje tega področja. Lekarniški farmacevt ima pri samozdravljenju z zdravili bistveno vlogo, zato smo se v okviru Sekcije farmacevtov javnih lekarn odločili za raziskavo o samozdravljenju z vidika lekarniškega farmacevta.

2 Namen

Z raziskavo smo želeli pridobiti mnenje prebivalcev Slovenije o načinih samozdravljenja, o izdelkih, namenjenih za samozdravljenje, o načinih informiranja glede njih ter tudi o tem, kaj menijo o svetovanju v lekarnah in informiranju farmacevtske industrije o zdravilih. Osredotočili smo se tudi na morebitne statistično pomembne razlike v odgovorih glede na osebne in socialno-ekonomske razlike med posamezniki.

Ugotovitve raziskave bi nam omogočile vpogled v želje in potrebe ljudi in s tem nadaljnje oblikovanje lekarniških storitev na področju samozdravljenja oziroma dvig njihove kakovosti.

3 Materiali in metode

3.1 Razvoj anketnega vprašalnika

Anonimno, presečno raziskavo smo izvedli s pomočjo pisnega anketnega vprašalnika, ki smo ga razvili sami. Razumljivost vprašalnika smo predhodno testirali na manjšem vzorcu uporabnikov lekarniških storitev. Na osnovi zbranih informacij smo pripravili končno verzijo vprašalnika.

Vprašalnik je vključeval vprašanja zaprtega in polodprtega tipa, ki so navedena v poglavju rezultati. Stopnjo strinjanja z navedenimi trditvami so anketiranci ovrednotili s pomočjo 4- stopenjske Likertove lestvice (se ne strinjam; deloma se ne strinjam; deloma se strinjam; se strinjam) ali izbrali odgovor ne vem.

3.2 Izvedba raziskave

Randomiziran vzorec 1000 polnoletnih prebivalcev Slovenije, ki smo ga pridobili s pomočjo Statističnega urada RS, je bil izbran s pomočjo računalniškega programa iz Telefonskega imenika Republike Slovenije. Vprašalnik smo anketirancem poslali po pošti na dom, izpolnjenega pa so anketiranci vložili v priloženo kuverto in ga oddali v poštni nabiralnik. Vsem anketirancem smo po dveh tednih poslali opomnik, s katerim smo jih želeli še dodatno spodbuditi k izpolnjevanju ankete. V statistično analizo smo vključili vprašalnike, vrnjene v šestih tednih po začetku raziskave.

3.2 Metode analize podatkov

Dobljene podatke smo obdelali z metodo deskriptivne statistike s pomočjo programa SPSS 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Vpliv spremenljivk (spol, starost, končana izobrazba, mesečni prihodek, redno jemanje zdravil na recept (Rp), ocena zdravstvenega stanja) smo ugotavljali s χ^2 testom. Pri analizi smo upoštevali za statistično značilno vrednost $p < 0,05$.

4 Rezultati

V anketiranje je bilo vključenih 1000 oseb, odgovore pa smo dobili od 222 anketiranih. Med anketiranimi je bilo 10 naslovov vrnjenih kot nepoznan naslovnik.

Rezultati v nadaljevanju članka prikazujejo socialno-demografske značilnosti anketirancev (Preglednica 1) ter njihove odgovore glede načinov samozdravljenja, ki so jih uporabili v zadnjem letu, virov informacij o samozdravljenju ter svetovanju in informiranju o zdravilih. Prikazan je tudi statistično značilen vpliv socialno-demografskih značilnosti anketirancev pri posameznih odgovorih.

Preglednica 1: *Socialno-demografske značilnosti anketirancev.*

Tabel 1: *Social-demographic characteristics of respondents.*

	Frekvenca	Odstotek (%)
SPOL		
ženski	138	62,2
moški	81	36,5
niso želeli odgovoriti	3	1,4
STAROST (leta)		
PV ± SD (51,3 ± 18,2) min-18 let, max-88 let		
razredi		
18 – 25	17	7,6
26 – 35	34	15,3
36 – 45	24	10,8
46 – 55	34	15,3
55 – 65	36	16,2
66 – 75	33	14,9
nad 75	20	9,0
manjkajoči podatki	24	10,8
KONČANA IZOBRAZBA		
nedokončana osnovna	6	2,7
osnovna	24	10,8
poklicna oz. srednja	115	51,8
višja oz. visoka	34	15,3
univerzitetna ali več	40	18,0
niso želeli odgovoriti	3	1,4
MESEČNI PRIHODEK (EUR)		
brez oz. manj kot 500	53	23,9
med 500 in 800	63	28,4
med 800 in 1100	33	14,9
med 1100 in 1400	16	7,2
več kot 1400	21	9,5
niso želeli odgovoriti	36	16,2
REDNO JEMANJE ZDRAVIL		
da	110	49,5
ne	105	47,3
niso želeli odgovoriti	7	3,2
OCENA ZDRAVSTVENEGA STANJA		
slabo	9	4,1
zadovoljivo	59	26,6
dobro	66	29,7
prav dobro	50	22,5
odlično	35	15,8
niso želeli odgovoriti	3	1,4

PV – povprečna vrednost; SD – standardna deviacija

4.1 Načini samozdravljenja

Preglednica 2 prikazuje pogostost uporabe posameznih navedenih načinov samozdravljenja v obdobju enega leta nazaj. Anketiranci so lahko po potrebi dopisali druge načine samozdravljenja.

Preglednica 2: *Uporaba različnih načinov samozdravljenja.*

Table 2: *Use of different self-treatment options.*

Načini samozdravljenja (deleži odgovorov)	ne, nikoli	da, enkrat	da, večkrat	ne vem
Zdravila brez recepta	7	14	**76,2**	2,8
Zdravila na recept, ki ste jih sami opredelili kot smiselna	**43,1**	16,3	**34,9**	5,7
Prehranska dopolnila	**46,0**	16,1	**31,8**	6,2
Zdravilna zelišča	21,5	13,1	**61,7**	3,7
Homeopatska zdravila	**83,8**	3,6	4,6	8,1

Samozdravljenje z zdravili BRp statistično značilno bolj pogosto uporabljajo ženske (p=0,027). Zdravila Rp, ki jih sami opredelijo kot smiselna, statistično značilno pogosteje uporabljajo anketiranci, katerih zdravstveno stanje zahteva redno jemanje zdravil (p=0,003). Starejši so statistično značilno manj uporabljali kot način samozdravljenja zdravila Rp, ki so jih sami opredelili kot smiselna (p=0,017). Izobrazba, mesečni dohodek, trenutno zdravstveno stanje niso pokazali statistično značilnega vpliva na odgovore.

Drugi načini samozdravljenja, ki so jih po svoji izbiri lahko dopisali anketiranci

Poleg podanih odgovorov so anketiranci imeli možnost navesti še dva druga načina samozdravljenja, ki so jih uporabili v zadnjem letu. Anketiranci so navedli 108 odgovorov, ki smo jih smiselno združili in si sledijo v padajočih odstotkih: uporaba čajev (21,3 %), različne masaže (14,8 %), uporaba mazil, krem in gelov (5,5 %), uporaba različnih domačih pripravkov kot so jabolčni kis, olivno olje, limonin sok, arnika na žganju (5,5 %), inhalacije (4,6 %), zdrav način prehranjevanja (4,6 %), različne sprostitvene tehnike npr. avtogeni trening, meditacija, joga (4,6 %), alternativne metode zdravljenja npr. bioenergija, akupunktura, akupresura (4,6 %), različne oblike telesne aktivnosti (4,6 %) ter čebelji izdelki (3,7 %).

4.2 Viri informacij o samozdravljenju

Preglednica 3 prikazuje vire informacij o samozdravljenju. Anketiranci so označili verjetnost, da bodo v primeru samozdravljenja uporabili v anketnem vprašalniku navedene vire. Po potrebi so lahko dopisali druge vire informacij.

Ženske statistično značilno pogosteje uporabljajo kot vir informacij farmacevtskega tehnika v lekarni (p=0,014) ter prijatelje in znance (p=0,013). Anketiranci z nedokončano osnovno šolo ali osnovno šolo pogosteje kot vir uporabljajo osebje v specializirani prodajalni (p= 0,039), za pridobivanje informacij pa ne uporabljajo interneta (p=0,000). Osebe, ki redno jemljejo zdravila, statistično značilno nikoli ne uporabljajo interneta (p=0,027) in zdravilca oziroma izvajalca alternativne medicine (p=0,044). Internet kot vir informacij statistični značilno pogosteje uporabljajo mlajši anketiranci (p=0.000). Starejši statistično značilno manj uporabljajo zdravilca kot vir informacij o samozdravljenju (p=0,008).

Preglednica 3: *Viri informacij o samozdravljenju.*

Table 3: *Sources of information on self-treatment.*

Vir informacij (deleži odgovorov)	ne, nikoli	da, a malo verjetno	da, verjetno	da, skoraj zagotovo	ne vem
Zdravnik	8,6	15,8	**43,1**	30,1	2,4
Lekarniški farmacevt, magister farmacije	7,9	16,3	**41,1**	31,7	3,0
Farmacevtski tehnik v lekarni	11,7	23,0	**38,3**	23,5	3,6
Medicinska sestra	21,0	31,3	**31,3**	10,8	5,6
Osebje v specializirani trgovini	20,5	32,0	**31,0**	11,0	5,5
Zdravilec oz. izvajalec alternativne medicine	**45,8**	24,0	17,2	6,3	6,8
Knjige in priročniki	8,4	31,7	**35,6**	21,3	3,0
Internet	24,9	20,2	**30,6**	20,7	3,6
Prijatelji in znanci	9,7	28,6	**42,9**	16,8	2,0

Mesečni dohodek in trenutno zdravstveno stanje nista pokazala statistično značilnega vpliva na odgovore.

Drugi viri informacij, ki so jih po svoji izbiri lahko dopisali anketiranci

Poleg podanih odgovorov so anketiranci imeli možnost navesti še druge vire informacij. V 222 vrnjenih anketah je samo deset anketirancev navedlo drug vir informacij, med odgovori pa se jih je 5 nanašalo na javne medije (revije, televizija, radio).

4.3 Svetovanje in informiranje o zdravilih

Preglednica 4 (glej stran 188) prikazuje stopnje strinjanja anketirancev s trditvami glede svetovanja in informiranja o zdravilih, ki so bila navedena v anketnem vprašalniku.

Ženske so se statistično značilno pogosteje strinjale, da mora ob izdaji zdravil Rp vedno svetovati magister farmacije (p=0,032). Osebe, ki redno jemljejo zdravila, se strinjajo, da mora ob izdaji zdravila BRp vedno svetovati magister farmacije (p=0,034). Te osebe so tudi pogosteje odločitev za zdravilo BRp, ki so ga nazadnje kupili v lekarni, sprejele po nasvetu lekarniškega farmacevta (p=0,018). Osebe z nedokončano osnovno šolo ali dokončano osnovno šolo se pogosteje ne strinjajo ali se deloma ne strinjajo, da v praksi ločijo med izdelki, ki so zdravila BRp in izdelki, ki so prehranska dopolnila (p=0,000). Te osebe se tudi pogosteje ne strinjajo, da odločitev za zdravilo BRp sprejmejo že pred obiskom lekarne (p=0,020). Mesečni dohodek in trenutno zdravstveno stanje nista pokazala statistično značilnega vpliva na odgovore.

Starost statistično značilno vpliva na odgovore pri vprašanju lekarniški farmacevt mora biti seznanjen z mojo diagnozo, da lahko ustrezno svetuje o zdravilih na Rp (p=0,002) in vprašanju Lekarniški farmacevt mora biti seznanjen z vsemi zdravili, ki jih uporabljam, da lahko ustrezno svetuje o zdravilih BRp (p=0,041).

Preglednica 5 prikazuje nasvete lekarniškega farmacevta, ki so jih anketiranci pogrešali ob zadnjem nakupu zdravila BRp. Anketiranci so lahko označili enega ali več navedenih nasvetov ali navedli pod drugo.

Osebe, ki redno jemljejo zdravila, so statistično značilno manj pogosto pogrešale nasvet o vplivu drugih zdravil, ki jih sočasno jemljejo, na delovanje zdravila BRp (p=0,040).

Starost, izobrazba, mesečni dohodek, trenutno zdravstveno stanje niso pokazali statistično značilnega vpliva na odgovore.

Preglednica 6 prikazuje razloge, ki so pri anketirancih najbolj vplivali na izbiro izdelka, ki so ga nazadnje kupili v lekarni. Izbrali so lahko le enega od navedenih razlogov ali po potrebi navedli drugega.

Osebe, katerih zdravstveno stanje ne zahteva rednega jemanja zdravil, so kot razloge, ki najbolj vplivajo na izbiro izdelka v lekarni, pogosteje navedli osebne izkušnje (p=0,005) in obvestila v medijih (p=0,037). Osebe, ki imajo boljše zdravstveno stanje, so pogosteje kot razlog navedle osebne izkušnje (p=0,044); osebe, ki imajo slabše zdravstveno stanje, pa nasvet zdravnika (p=0,001). Izobrazba in mesečni dohodek nista pokazali statistično značilnega vpliva na odgovore.

Mlajši so pogosteje kot starejši kot razlog izbire zdravila BRp navedli osebne izkušnje (p=0,004). Starejši so pogosteje kot mlajši izbrali zdravilo BRp na podlagi nasveta zdravnika (p=0,036).

5 Razprava

5.1 Načini samozdravljenja

Na osnovi pridobljenih podatkov lahko sklepamo, da je uporaba zdravil BRp pri prebivalcih Slovenije najpogostejši način zdravljenja zdravstvenih težav, ki ne zahtevajo posvetovanja z zdravnikom (preglednica 2). Uporaba zdravil BRp je statistično bolj razširjena pri ženskah, podobno je pokazala tudi podobna predhodna raziskava (4). Pogosta uporaba zdravilnih zelišč kaže na vpliv tradicionalnih vrednot pri Slovencih. Približno polovica anketirancev je enkrat ali večkrat kot način samozdravljenja uporabila zdravila Rp, ki so jih sami opredelili kot smiselna in so jim ostala od prejšnjega zdravljenja, ali pa so jim jih dali prijatelji, znanci ali sosedi. To kaže na zanimiv in hkrati neustrezen vzorec pri prebivalcih Slovenije. Tak način samozdravljenja so statistično značilno (p=0,003) pogosteje izbrali anketiranci, ki redno jemljejo zdravila, v primerjavi s tistimi, katerih zdravstveno stanje ne zahteva rednega jemanja zdravil. Statistično manj pogosto (p=0,017) so ta način samozdravljenja uporabljali starostniki. Razmeroma pogost način samozdravljenja je po mnenju anketirancev tudi uporaba prehranskih dopolnil. Samozdravljenje s homeopatskimi zdravili še ne predstavlja pogostega načina samozdravljenja v Sloveniji. Glavni vzrok je verjetno v tem, da ta zdravila do nedavnega niso bila dosegljiva na slovenskem tržišču. Podobne rezultate je pokazala raziskava o razširjenosti

Preglednica 4: *Stopnje strinjanja anketirancev s trditvami navedenimi v anketnem vprašalniku.*

Table 4: *The degrees of the respondents'approval with the listed statements in the questionnaire.*

Trditev(deleži odgovorov)	Se ne strinjam	Deloma se ne strinjam	Deloma se strinjam	Se strinjam	Ne vem
ZDRAVILA NA RECEPT (oznaka v preglednici - Rp)					
Ob izdaji zdravila Rp mora vedno svetovati magister farmacije.	11,7	8,9	29,1	**46,9**	3,3
Lekarniški farmacevt mora biti seznanjen z mojo diagnozo, da lahko ustrezno svetuje o zdravilih na Rp.	14,9	11,2	28,8	**43,3**	1,9
Lekarniški farmacevti izvajajo ustrezno svetovanje pri izdaji zdravil na Rp.	2,8	6,1	25,4	**63,8**	1,9
Zakonodaja utemeljeno omejuje oglaševanje zdravil na Rp.	10,7	10,2	18,5	**41,4**	19,0
Zakonodaja ne bi smela omejevati informiranja laične javnosti s strani farmacevtske industrije glede zdravil na Rp.	17,9	9,4	18,9	**42,9**	10,8
ZDRAVILA BREZ RECEPTA (oznaka v preglednici - BRp)					
Ob izdaji zdravila BRp mora vedno svetovati magister farmacije.	14,0	11,2	30,4	**40,7**	3,7
Ob izdaji zdravila BRp lahko svetuje tudi farmacevtski tehnik.	3,8	9,9	32,1	**52,8**	1,4
Lekarniški farmacevt mora biti seznanjen z mojo diagnozo, ki jo opredeli zdravnik, da lahko ustrezno svetuje o zdravilih BRp.	15,7	11,0	26,7	**44,3**	2,4
Lekarniški farmacevt mora biti seznanjen z vsemi zdravili, ki jih uporabljam, da lahko ustrezno svetuje o zdravilih BRp	8,9	7,5	20,2	**60,6**	2,8
Lekarniški farmacevti izvajajo ustrezno svetovanje pri izdaji zdravil BRp.	0,9	4,2	30,2	**60,5**	4,2
Zakonodaja utemeljeno omejuje oglaševanje zdravil BRp.	17,5	14,2	20,8	**28,3**	19,3
Zakonodaja ne bi smela omejevati informiranja laične javnosti s strani farmacevtske industrije glede zdravil BRp.	13,3	10,9	27,5	**36,0**	12,3
Odločitev za zdravilo BRp, ki sem ga nazadnje kupil v lekarni, sem sprejel sam že pred obiskom lekarne.	6,8	3,9	22,2	**59,4**	7,7
Odločitev za zdravilo BRp, ki sem ga nazadnje kupil v lekarni, sem sprejel po nasvetu lekarniškega farmacevta.	26,8	7,2	29,2	**32,5**	4,3
V praksi ločim med izdelki, ki so zdravila BRp in izdelki, ki so prehranska dopolnila.	3,4	3,8	13,5	**68,3**	11,1
ZDRAVSTVENO OSEBJE					
Farmacevt je strokovnjak, ki največ ve o zdravilih.	5,7	5,7	34,9	**50,9**	2,8
V lekarni ne ločim med magistrom farmacije in farmacevtskim tehnikom.	25,5	5,6	23,1	**36,1**	9,7
Med lekarniškim farmacevtom in mojim izbranim zdravnikom je premalo sodelovanja	13,6	11,2	21,5	**34,1**	19,6

Preglednica 5: *Nasvet lekarniškega farmacevta, ki so ga anketiranci pogrešali ob zadnjem nakupu zdravila brez recepta*

Table 5: *Pharmacists' advice, which respondents missed at last purchase of presciption free medicine.*

Pogrešan nasvet	Frekvenca	Odstotek (%)
Odmerjanje zdravila	11	5,0
Kako se zdravilo uporabi	17	7,7
Trajanje zdravljenja z zdravilom	30	13,5
Možni neželeni učinki zdravila	61	27,5
Vpliv drugih zdravil, ki jih sočasno jemljem, na delovanje zdravila	63	28,4
Vpliv hrane in pijače na delovanje zdravila	40	18,0
Ne spomnim se oziroma ne morem odgovoriti	73	32,9

Preglednica 6: *Razlog, ki je najbolj vplival na izbiro izdelka v lekarni.*

Table 6: *The reason which most influenced the respondents choice for choosing a medicinal product in pharmacy.*

Razlog	Frekvenca	Odstotek (%)
Osebne izkušnje	97	44,5
Nasvet prijatelja in znanca	16	7,3
Obvestilo v medijih	11	5,0
Nasvet lekarniškega farmacevta	44	20,2
Nasvet zdravnika	28	12,8
Cena zdravila	3	1,4
Izdelek sem izbral naključno	2	0,9
Ne spomnim se oziroma ne morem odgovoriti	11	5,0

samooskrbe in samozdravljenje med prebivalci Slovenije (4). S stališča varnosti samozdravljenja bo potrebno v našem okolju spodbujati odgovorno samozdravljenje z uporabo izdelkov, ki so priglašena kot zdravila Brp, in s spremembami v načinu življenja, ki izboljšajo zdravstveno stanje. Hkrati bo potrebno opozarjati na pasti in tveganja, ki jih prinašajo tudi v naši raziskavi potrjene, sicer poznane tradicionalne navade Slovencev. Širiti je potrebno vedenje o napačnem in zelo razširjenem mnenju o bolj varni uporabi zdravilnih zelišč, zlasti tistih, ki jih ljudje naberejo sami in jih uporabljajo po izkušnjah ljudske medicine. Poudariti je potrebno pomen racionalnega predpisovanja zdravil Rp ter opozarjati na tveganja, ki jih prinaša uporaba zdravil, ki so bila predpisana na recept za točno določeno indikacijo, bolniki pa jih hranijo v domačih lekarnah in jih pogosto uporabljajo v smislu samozdravljenja pri podobnih znakih in simptomih, ki jih imajo sami ali jih izberejo za druge družinske člane, sorodnike in prijatelje.

V zadnjem letu je prehransko dopolnilo kot način samozdravljenja večkrat uporabilo 30,2 % anketirancev, sicer manjkrat kot zdravila in zdravilna zelišča. Sorazmerno velik delež, kar 68,3 % anketirancev, se strinja, da pozna razliko med zdravilom BRp in prehranskim dopolnilom, pričakovano na to statistično značilno vpliva izobrazba (preglednica 4). Podobne rezultate so dobili tudi v Raziskavi javnega mnenja o uporabi prehranskih dopolnil (8), kjer so ugotovili, da kar dve tretjini prebivalcev Slovenije po lastni izjavi ve, kaj so prehranska dopolnila in da jih dobra polovica kupuje v lekarnah in kar 40 % jih je menilo, da prehranska dopolnila lahko zdravijo bolezen. Naloga lekarniškega farmacevta naj bo torej predvsem kritično spremljanje področja prehranskih dopolnil zaradi njegove vse večje razsežnosti, saj so ta v prvi vrsti vendarle namenjena dopolnjevanju zdrave in raznovrstne prehrane in ne lajšanju zdravstvenih težav kot jih ljudje velikokrat dojemajo.

5.2 Viri informacij o samozdravljenju

Najpogostejši trije viri informacij o samozdravljenju, če združimo odgovora "da, verjetno" in "da, skoraj zagotovo" so: zdravnik, magister farmacije in farmacevtski tehnik v lekarni (preglednica 3). Sledijo jim: prijatelji in znanci (59,7 %), knjige in priročniki (56,9 %) ter internet (51,3 %). Tem sledijo medicinska sestra (42,1 %), osebje v specializirani trgovini (42,0 %), zdravilec (23,5 %). To kaže na zaupanje v zdravnika in lekarniške delavce in da anketiranci večji pomen pripisujejo nasvetu prijateljev in znancev kot internetu. Zanimiva je ugotovitev, da ženske kot vir informacij statistično značilno pogosteje uporabljajo farmacevtskega tehnika v lekarni (p=0,014) ter prijatelje in znance (p=0,013). Za uporabo interneta (p=0,027) in iskanje informacij pri zdravilcu oz. izvajalcu alternativne medicine (p=0,044) po raziskavi sodeč značilno manj odločajo bolniki, ki zaradi zdravstvenega stanja redno uporabljajo zdravila Rp. Pričakovano statistično značilneje internet kot vir informacij uporabljajo mlajši anketiranci, pri drugih virih pa starost ni imela vpliva na izbor odgovora. V eni od prejšnjih raziskav med 3680 mladimi v osnovnih in srednjih šolah so ti navedli, da internet pri iskanju informacij o zdravju uporabljajo le v 26,9 %, pri iskanju informacij o zdravilih pa v 15,6 % (12).

Naslednja zanimiva ugotovitev v naši študiji je, da smo pri vprašanjih o informiranju farmacevtske industrije o zdravilih dobili glede na vsa vprašanja največji delež odgovora ne vem. To si lahko razlagamo s tem, da so ljudje s tem področjem manj seznanjeni, jih ne zanima ali pa ne občutijo pritiska farmacevtske industrije glede informiranja, ki je za zdravila Rp omejeno. 60 % se deloma ali popolnoma strinja, da zakonodaja utemeljeno omejuje oglaševanje zdravil Rp in 48 % pri zdravilih BRp. Hkrati pa se jih 62 % strinja, da zakonodaja ne bi smela omejevati informiranja laične javnosti s strani farmacevtske industrije glede zdravil Rp in 63 % glede zdravil BRp.

5.3 Svetovanje in informiranje o zdravilih

Zanimive so ugotovitve, ki se nanašajo na oceno dela lekarniških farmacevtov. Skoraj 90 % anketiranih se deloma ali popolnoma strinja, da farmacevti izvajajo ustrezno svetovanje pri izdaji zdravil in več kot 80 % se deloma ali popolnoma strinja, da je farmacevt strokovnjak, ki ve največ o zdravilih. Iz teh rezultatov, ki odražajo zadovoljstvo z lekarniškimi storitvami, lahko deloma sklepamo na kakovost dela v naših lekarn, ki je glede na te izsledke visoka in skladna z rezultati predhodne študije (13).

Anketirani se zavedajo nujnosti spremljanja interakcij med zdravili, saj se jih okrog 80 % deloma ali popolnoma strinja, da mora farmacevt poznati vsa zdravila, ki jih bolnik uporablja, da lahko ustrezno svetuje o zdravilih BRp. Po drugi strani pa je nasvet o interakcijah med zdravili med najbolj pogrešanimi pri svetovanju, pogrešalo ga je 28 % vprašanih. Drugi najbolj pogrešan nasvet je o možnih neželenih učinkih zdravila. Večina anketiranih je bila zadovoljna z nasvetom lekarniškega farmacevta glede odmerjanja in uporabe zdravila BRp ter trajanja zdravljenja z njim. Podobne ugotovitve kažeta tudi raziskava o zadovoljstvu pacientov z lekarniškimi storitvami (13) in raziskava o navadah slovenskih starostnikov pri uporabi zdravil (14).

Razveseljivo je, da so nasvet o vplivu drugih zdravil, ki jih bolnik sočasno jemlje, statistično značilno (p=0,040) manj pogrešali tisti anketiranci, ki redno jemljejo zdravila Rp. Prav ti anketiranci so se statistično značilno (p=0,034) bolj strinjali, da mora ob izdaji zdravila BRp vedno svetovati magister farmacije in so tudi pogosteje sprejeli odločitev za zdravilo BRp po nasvetu lekarniškega farmacevta (p=0,018). Analiza odgovorov je tudi pokazala, da se starostniki statistično značilno bolj strinjajo, da mora biti lekarniški farmacevt seznanjen z diagnozo (p=0,002) da lahko ustrezno svetuje o zdravilih na Rp in z vsemi zdravili (p=0,041), ki jih bolnik uporablja, da lahko ustrezno svetuje o zdravilih BRp. Menimo, da se tu deloma odraža stanje polifarmacije v Sloveniji. V letu 2004 je po podatkih ZZZS kar 13.091 ljudi starejših od 65 let jemalo 10 in več zdravil, v letu 2009 pa že 23.693 (15). Ljudje se v množici zdravil pogosto ne znajdejo. Zato je potrebno večjo pozornost posvečati prav prepoznavanju interakcij in izdaji zdravil BRp bolnikom, ki že redno uporabljajo zdravila. Smiselno bi bilo natančneje določiti vlogo magistra farmacije in farmacevtskega tehnika pri samozdravljenju kroničnih bolnikov. 60 % anketrianah je namreč izjavilo, da se deloma ali popolnoma strinja, da ne loči med magistrom farmacije in farmacevtskim tehnikom, po drugi strani pa se jih okrog 80 % deloma ali popolnoma strinja, da bi ob izdaji kateregakoli zdravila moral vedno sodelovati magister farmacije. V večji meri se s tem strinjajo ženske (p=0,032). Ljudje se torej bolj zavedajo samega pomena izobrazbe, vendar očitno te razlike v praksi manj občutijo. Znotraj procesnega modela za svetovanje pri samozdravljenju, ki ga je kot izhodišča za zagotavljanje kakovosti pri postopkih svetovanja v lekarnah leta 2004 obravnaval in potrdil Razširjeni strokovni kolegij za lekarniško farmacijo (16) bi bilo smiselno natančneje določiti vlogo magistra farmacije in farmacevtskega tehnika pri samozdravljenju kroničnih bolnikov. S tem bi v lekarnah zagotavljali kakovost lekarniške storitve v procesu samozdravljenja in varno rabo zdravil BRp.

Glede na rezultate študije je potrebno izboljšati tudi sodelovanje med lekarniškim farmacevtom in zdravnikom, ki ni zadovoljivo, kot so opazili tudi anketiranci, saj se jih več kot polovica (55,6 %) deloma ali popolnoma strinja, da je med obema premalo sodelovanja. Kot pripomoček je lahko v veliko korist osebna kartica zdravil, kjer pa se poleg zdravil na Rp navede tudi zdravila BRp. Ugotovitve naše raziskave so pomembne tudi za razvoj e-zdravja in elektronskega recepta v Sloveniji.

5.4 Razlog, ki je najbolj vplival na izbiro zdravila brez recepta, ki so ga nazadnje kupili v lekarni

Na osnovi zbranih podatkov ugotavljamo, da na izbiro zdravila BRp v največji meri vplivajo osebne izkušnje (preglednica 6). Za ta odgovor so se v večji meri odločili anketiranci, ki ne jemljejo redno zdravil na Rp (p=0,005) in anketiranci, ki so ocenili, da imajo boljše zdravstveno stanje (p=0,044). Pogost razlog je tudi nasvet zdravstvenega osebja, v nekoliko večji meri nasvet lekarniškega farmacevta. Anketiranci, ki so svoje zdravstveno stanje ocenili kot le zadovoljivo, pogosteje izberejo izdelek po nasvetu zdravnika (p=0,001) v primerjavi z anketiranci, ki ne jemljejo redno zdravil na Rp. Razveseljivo je, da lahko na osnovi raziskave sklepamo, da bolniki zdravila BRp ne izbirajo naključno in da na to odločitev tudi nimajo pomembnega vpliva nasveti prijateljev in znancev, obvestila v medijih in cena zdravila. Obvestila v medijih so statistično značilno pogosteje navedle ženske (p=0,041) in osebe, ki ne jemljejo redno zdravil na Rp (p=0,037). Dohodek in starost nista statistično značilno vplivala na noben razlog za nakup izdelka. Razlogi, ki vplivajo na nakup zdravila se deloma skladajo z viri informacij o zdravilu (preglednica 3). Ljudje v večji meri povprašajo tudi znance in prijatelje, ob nakupu pa pretehtajo osebne izkušnje in nasvet farmacevta.

6 Sklep

Rezultati naše študije potrjujejo, da je uporaba zdravil BRp pri prebivalcih Slovenije najpogostejši način samozdravljenja. Pomembna ugotovitev je, da je približno polovica anketirancev enkrat ali večkrat kot način samozdravljenja uporabila zdravila Rp, ki so jih sami opredelili kot smiselna. V prihodnje bi bilo torej smiselno podrobneje proučiti ta način samozdravljenja: katera tovrstna zdravila največ uporabljajo, kje jih dobijo, katera zdravila jim ostajajo doma. Glede na rezultate Slovenci iščejo informacije o samozdravljenju predvsem pri zdravstvenem osebju in skoraj 90 % se deloma ali popolnoma strinja, da lekarniški farmacevti izvajajo ustrezno svetovanje pri izdaji zdravil. Med najbolj pogrešanimi nasveti sta nasveta o interakcijah med zdravili in možnih neželenih učinkih zdravila. Lekarniško svetovanje bo torej potrebno še bolj razširiti tudi s temi informacijami, saj prav to pogosto predstavlja bistven doprinos k varnem samozdravljenju, hkrati pa bomo tako tudi izpolnili želje in pričakovanja ljudi. Pri tem naj poudarimo, da v Sloveniji nimamo obsežne, relevantne raziskave o dejanski pojavnosti klinično pomembnih interakcij med zdravili, izdanimi v slovenskih lekarnah. Na koncu naj poudarimo še, da več kot polovica anketiranih meni, da sodelovanje med zdravnikom in farmacevtom ni zadovoljivo. Torej bi bila smiselna podrobnejša raziskava o tem odnosu in možnostih izboljšanja.

7 Zahvala

Za pomoč pri pripravi vprašalnika in izvedbi raziskave se zahvaljujemo sodelavcem Katedre za socialno farmacijo na Fakulteti za farmacijo.

8 Literatura

1. Pisk N. et. al. Samozdravljenje – priročnik za bolnike. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo, 2011: 14-18.
2. Smogavec M, Softič N. Razširjenost samozdravljenja v slovenski populaciji. [raziskovalna naloga]. Maribor: Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta, 2009.
3. Economic and Legal Framework for Non-Prescription Medicines. AESGP. Edition June 2010.
4. Smogavec M, Softič N, Kersnik J, Klemenc-Ketiš Z. Razširjenost samooskrbe in samozdravljenja med prebivalci Slovenije. Zdrav Vestn 2010;79: 757–763.
5. Klemenc-Ketis Z, Hladnik Z, Kersnik J. Self-Medication among Healthcare and Non-Healthcare Students at University of Ljubljana, Slovenia. Med Princ Pract. 2010; 19: 395-401.
6. Klemenc-Ketiš Z, Verovnik F. Uporaba zdravilnih rastlin med prebivalci Velenja. Zdrav Vestn 2004; 73: 59–62.
7. Kralj M. Ovrednotenje uporabe in odnosa uporabnikov do zdravilnih rastlin in njihovih pripravkov pri samozdravljenju [diplomska naloga]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2001.
8. Raziskava javnega mnenja o uporabi prehranskih dopolnil. Ministrstvo za zdravje. 2010, Ljubljana.
9. Rajtmajer M. Odnos bolnikov Zdravstvenega doma Celje do uporabe in učinkovitosti alternativnih metod zdravljenja. Zdrav var 1997; 36: 255-65.
10. Židov N. Alternativna medicina v Sloveniji [doktorsko delo]. Ljubljana; Filozofska fakulteta; Univerza v Ljubljani; 1996.
11. Cvetko T. Vpliv zdravnika na uporabo dopolnilnih oblik zdravljenja [diplomsko delo]. Ljubljana; Katedra za javno zdravje; Univerza v Ljubljani; 2003.
12. Pisk N, Pal M, Stiplovšek T. Zdravila in mladostniki. Farm. vestn 2009; 60:205-210.
13. Horvat N, Kos M. Zadovoljstvo pacientov z lekarniškimi storitvami. Farm Vestn 2009; 60: 135-140.
14. Pisk N. Navade slovenskih starostnikov pri uporabi zdravil. Farm Vest 2010; 61: 213-219.
15. Bilten Recept, Letnik 7 / št. 2 / 19. november 2009.
16. Procesni model za svetovanje pri samozdravljenju, Lekarništvo 3-4/2004:34-39.

Dovoljenje za promet z zdravili brez recepta

Marketing authorisation of non-prescription medicinal products

Alenka Vilfan Gobec, Barbara Razinger

Povzetek: Zdravila so povsod po svetu eno najstrože urejenih področij, ker poleg koristi prinašajo tudi tveganja. Pred začetkom trženja je zanje treba pridobiti dovoljenje za promet. Čeprav se med zdravila brez recepta razvrščajo tista zdravila, ki imajo ugodnejši varnostni profil in ob pravilni uporabi prinašajo manj tveganj kot zdravila na recept, je postopek pridobitve dovoljenja za promet zanje enak kot pri zdravilih na recept. Tudi struktura dokumentacije in zahteve za kakovost, varnost in učinkovitost so enake kot za zdravila na recept. Pomemben delež med zdravili brez recepta predstavljajo zdravila rastlinskega izvora. Imamo dve skupini zdravil rastlinskega izvora: tista s klinično dokazano učinkovitostjo, ki izpolnjujejo enaka merila kot druga zdravila, ter tradicionalna zdravila rastlinskega izvora, pri katerih je dovolj, da je učinkovitost verjetna na podlagi farmakoloških podatkov in dolgoletnih izkušenj. Dovoljenje za promet z zdravilom pomeni zagotovilo za njegovo kakovost, varnost in učinkovitost ter preverjene informacije, kar zdravila bistveno razlikuje od drugih izdelkov (prehranskih dopolnil, kozmetičnih izdelkov).

Ključne besede: *zdravila brez recepta, dovoljenje za promet, zdravila rastlinskega izvora, tradicionalna zdravila rastlinskega izvora, HMPC monografije*

Abstract: Medicinal products are one of the most strictly regulated fields all over the world because besides benefits they bring also risks. Before placing them on the market they need to obtain marketing authorisation. Although as non-prescription medicinal products are classified those medicinal products which have favourable safety profile and, when used properly, have less risks than prescription medicinal products, the procedure for obtaining marketing authorisation is the same as for prescription medicinal products. The structure of documentation and requirements for quality, safety and efficacy are the same as for prescription medicinal products. Important part of non-prescription medicinal products present herbal medicinal products. There are two groups of herbal medicinal products: those with clinically proven efficacy which fulfil the same criteria as other medicinal products and traditional medicinal products for which it is enough that their efficacy is plausible on the basis of pharmacological data and long-term experiences. Marketing authorisation of medicinal product is the guaranty for its quality, safety and efficacy and verified information what differentiates medicinal products from other products (food supplements, cosmetics).

Key words: *non-prescription medicinal products, marketing authorisation, herbal medicinal products, traditional herbal medicinal products , HMPC monographs*

1 Uvod

Direktiva 2001/83/ES Evropskega parlamenta in Sveta z vsemi spremembami in Zakon o zdravilih takole opredeljujeta zdravilo:

»Zdravilo je vsaka snov ali kombinacija snovi, ki so predstavljene z lastnostmi za zdravljenje ali preprečevanje bolezni pri ljudeh ali živalih. Za zdravilo velja tudi vsaka snov ali kombinacija snovi, ki se lahko uporablja pri ljudeh ali živalih ali se daje ljudem ali živalim z namenom, da bi se ponovno vzpostavile, izboljšale ali spremenile fiziološke funkcije prek farmakološkega, imunološkega ali presnovnega delovanja ali da bi se določila diagnoza« (1, 2).

Prvi del definicije se nanaša na predstavitev izdelkov: če je izdelek na embalaži, v navodilu za uporabo, promocijskih materialih, na spletnih straneh, ustno ali kakorkoli drugače predstavljen z lastnostmi za zdravljenje ali preprečevanje bolezni in bolezenskih stanj tako, da dobi povprečni potrošnik vtis zdravila, se razvršča med zdravila. Drugi del definicije pa se nanaša na funkcijo izdelka, ki je odvisna od njegove sestave: če ima izdelek pomembno farmakološko, imunološko ali presnovno delovanje, se razvršča med zdravila. Prvi in drugi del definicije se lahko uporabljata posamezno, največkrat pa se pri razvrščanju izdelka upoštevata oba dela.

Ker so zdravila namenjena preprečevanju, zdravljenju in ugotavljanju bolezni in zadevajo zdravje kot najvišjo vrednoto, poleg koristi pa prinašajo tudi tveganja, so povsod po svetu eno najstrože urejenih področij.

2 Merila, ki jih morajo izpolnjevati zdravila brez recepta

Zdravila brez recepta ne smejo predstavljati neposredne ali posredne nevarnosti za bolnika, če se uporabljajo brez zdravniškega nadzora.

mag. Alenka Vilfan Gobec, mag. farm., spec., Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke
mag. Barbara Razinger, mag. farm., Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke

Neposredna nevarnost zajema toksičnost, neželene učinke in interakcije. Posredna nevarnost pomeni, da četudi se zdravilo uporablja pravilno, obstaja možnost, da simptomatsko zdravljenje z njim zakrije klinično sliko bolezni, podaljša čas do postavitve pravilne diagnoze, podaljša čas zdravljenja in zmanjša možnost uspešnejšega zdravljenja. Zato so zdravila, ki se izdajajo brez recepta, namenjena predvsem za krajša obdobja samozdravljenja (3).

Zdravila brez recepta ne morejo biti tista, ki predstavljajo tveganje za nastanek odvisnosti (3).

Zdravila brez recepta smejo vsebovati le učinkovine, ki so dovolj preizkušene. Zanje mora obstajati dovolj kliničnih podatkov po začetku trženja o varni uporabi zdravila na splošni populaciji, brez izključitve določenih skupin uporabnikov - sicer so za te skupine potrebna posebna opozorila (3). Zdravila brez recepta ne morejo biti zdravila z novimi učinkovinami, za katera je bilo šele pred kratkim izdano dovoljenje za promet ali zaradi omejenih izkušenj, npr. majhne porabe.

Zdravila brez recepta praviloma ne morejo biti zdravila, ki so v farmacevtskih oblikah za parenteralno uporabo zaradi dodatnih tveganj in kompleksnosti načina uporabe (3).

Zdravila, ki se izdajajo brez recepta, morajo imeti taka navodila za uporabo in morajo biti tako označena, da omogočajo varno samozdravljenje. Standardni uvodni del navodil za uporabo zdravil brez recepta poudarja, da je treba uporabljati zdravilo brez recepta enako skrbno kot zdravila na recept, da je namenjeno lajšanju blažjih težav in opozorilo, naj bolnik obišče zdravnika, če se znaki bolezni ne izboljšajo v določenem času. Navodila morajo vsebovati dovolj podatkov in biti morajo dovolj jasna za uporabnika, da je z njimi mogoče nadomestiti posvet z zdravnikom. Pravilna uporaba zdravila mora biti obrazložena še bolj razumljivo kot pri zdravilih na recept. Poudarjeno morajo biti navedeni podatki, kdaj je zdravilo kontraindicirano in ni varno za uporabo. Stanja, pri katerih se zdravilo ne sme uporabljati, morajo biti navedena vsaj tako podrobno in izrazito kot stanja, za katera je zdravljenje namenjeno. Navedena morajo biti navodila, kako naj bolnik ukrepa, če zdravilo ne bo imelo želenega učinka ali bo povzročilo neželene učinke (3).

3 Razvrstitev zdravil brez recepta

Zdravila, ki se izdajajo brez recepta, se glede na mesto izdajanja razvrstijo na:
- zdravila, ki se izdajajo v lekarnah;
- zdravila, ki se izdajajo v lekarnah in specializiranih prodajalnah (2).

Zdravila, ki se izdajajo brez recepta v lekarnah, vsebujejo zdravilne učinkovine sinteznega, polsinteznega in/ali naravnega izvora ter anorganske zdravilne učinkovine, pri katerih je za varno samozdravljenje potreben nadzor in svetovanje v lekarnah (3).

Zdravila, ki se izdajajo brez recepta v lekarnah in specializiranih prodajalnah, vsebujejo zdravilne učinkovine predvsem naravnega izvora, redkeje pa tudi sinteznega, polsinteznega ali biosinteznega izvora. Imajo zmerno jakost farmakodinamičnega učinka in zanje je značilna relativna neškodljivost. Uporabljajo se za odpravljanje blažjih simptomov in zdravstvenih težav (3).

4 Zdravila rastlinskega izvora

Pomemben delež med zdravili brez recepta predstavljajo zdravila rastlinskega izvora.

Po slovenski in evropski zakonodaji so to izdelki, namenjeni zdravljenju, preprečevanju in ugotavljanju bolezni, ki kot učinkovino vsebujejo eno ali več rastlinskih snovi, pripravkov rastlinskega izvora ali kombinacijo iz njih (1, 2).

Rastlinske snovi so lahko cele, razkosane, zdrobljene ali razrezane rastline, deli rastlin, alge, glive, lišaji v neobdelanem stanju, običajno so posušene, včasih tudi sveže. Rastlinske snovi so tudi nekateri rastlinski izločki, ki niso posebej obdelani. Največkrat jih pridobivamo iz gojenih, redkeje pa iz samoniklih rastlin, ki so točno definirane z botaničnim znanstvenim imenom po dvojnem poimenovanju (rod, vrsta, varieteta in avtor). Izraz rastlinske snovi ustreza izrazu rastlinske droge v Evropski farmakopeji (4).

Imamo dve skupini zdravil rastlinskega izvora: **tista s klinično dokazano učinkovitostjo**, ki izpolnjujejo enaka merila kot ostala zdravila, ter **tradicionalna zdravila rastlinskega izvora**, pri katerih je dovolj, da je učinkovitost verjetna na podlagi farmakoloških podatkov in dolgoletnih izkušenj.

Med **tradicionalna zdravila** se uvrščajo le tista zdravila, ki izpolnjujejo naslednja merila:
- imajo indikacije, primerne za samozdravljenje;
- so za peroralno, zunanjo uporabo ali za vdihavanje;
- obdobje tradicionalne uporabe je poteklo, za kar štejejo dokazi, da je bilo zdravilo v medicinski uporabi najmanj 30 let pred datumom vloge, od tega najmanj 15 let v Evropski uniji;
- podatki o tradicionalni uporabi zdravila so zadostni: izdelek dokazano ni škodljiv v določenih pogojih uporabe;
- farmakološki učinki ali učinkovitost zdravila so verjetni na podlagi dolgotrajne uporabe, izkušenj (4).

Zahteva za medicinsko uporabo v obdobju 30 let je izpolnjena tudi, kadar trženje izdelka ne temelji na posebnem dovoljenju ali če je bilo število ali količina sestavin zdravila v navedenem obdobju zmanjšano (4).

5 Pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom brez recepta

V skladu z zakonodajo morajo tudi vsa zdravila brez recepta pred prihodom na trg pridobiti dovoljenje za promet z zdravilom.

Pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom lahko poteka po:
- nacionalnem postopku,
- postopku z medsebojnim priznavanjem ali decentraliziranem postopku (Republika Slovenija je lahko referenčna država članica ali zadevna država članica Evropske unije),
- centraliziranem postopku.

Nacionalni postopek je postopek za pridobitev dovoljenja za promet s tistimi zdravili, za katera ni obvezen centralizirani postopek in ki bodo pridobila dovoljenje za promet le v Republiki Sloveniji.

Postopek z medsebojnim priznavanjem je postopek za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, ki se po odobritvi v referenčni državi članici začne v zadevnih državah članicah Evropske unije in je obvezen

za zdravila, ki se ne obravnavajo po centraliziranem ali decentraliziranem postopku in ki bodo na trgu v več kakor eni državi članici Evropske unije.

Decentralizirani postopek je postopek za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, ki se začne hkrati v referenčni in v zadevnih državah članicah Evropske unije. Obvezen je za zdravila, ki se ne obravnavajo po centraliziranem postopku in še niso pridobila dovoljenja za promet z zdravilom v Evropski uniji in ki bodo na trgu v več kakor eni državi članici Evropske unije.

Centralizirani postopek je postopek pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom, kakor ga določa Uredba 726/2004/ES (5). Poteka pri Evropski agenciji za zdravila, po koncu postopka pa Evropska Komisija izda dovoljenje za promet z zdravilom za vse države članice Evropske unije. Za zdravila brez recepta se centralizirani postopek ne uporablja pogosto.

Postopek za izdajo dovoljenja za promet z zdravilom se začne z vlogo predlagatelja, ki je pravna oseba ali samostojni podjetnik posameznik s sedežem v Evropski uniji (1, 2).

Vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom brez recepta mora biti v obliki skupnega tehničnega dokumenta (CTD), ki obsega pet modulov:

- modul 1: administrativni podatki, vključno z informacijami o zdravilu (povzetek glavnih značilnosti zdravila-SmPC, navodilo za uporabo, označevanje zdravila),
- modul 2: povzetki o kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravila,
- modul 3: podatki o kakovosti,
- modul 4: podatki o varnosti in
- modul 5: podatki o učinkovitosti zdravila (6).

Dovoljenje za promet je mogoče pridobiti:

- na podlagi lastnih podatkov izdelovalca o kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravila;
- na podlagi podatkov o kakovosti in bioekvivalenci ter sklica na referenčno zdravilo originatorja;
- na podlagi podatkov iz literature – za zdravila z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo, ki imajo sestavine s priznano učinkovitostjo in sprejemljivo ravnjo varnosti in morajo biti najmanj 10 let na trgu Evropske unije;
- na podlagi podatkov o tradicionalni uporabi, varnosti in verjetni učinkovitosti – poenostavljen postopek za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora (1, 2).

Poenostavljen postopek za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora pomeni, da se namesto običajne farmakološko-toksikološke in klinične dokumentacije predložijo dokazila o tradicionalni uporabi in pregled podatkov o varnosti in verjetnem učinku. Ta poenostavljeni postopek se lahko uporablja samo, kadar ni mogoče pridobiti »običajnega« dovoljenja za promet, ker ni zadovoljive znanstvene literature, ki bi dokazovala dobro uveljavljeno medicinsko uporabo s priznano učinkovitostjo in sprejemljivo ravnjo varnosti (4).

Natančnejša oblika in vsebina modulov ter posebnosti za posamezne vrste vlog in zdravil so opisane v Prilogi 1 Direktive 2001/83/ES z vsemi spremembami oziroma v Pravilniku o načinu in postopku analiznega, farmakološko-toksikološkega in kliničnega preskušanja zdravil za uporabo v humani medicini (7).

Organ, pristojen za izdajo dovoljenja za promet z zdravilom v Republiki Sloveniji je Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP), ki preveri dokazila o kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravila. Samo če ugotovi, da zdravilo izpolnjuje predpisane pogoje in ima ugodno razmerje med koristjo in tveganjem, izda dovoljenje za promet. Dovoljenje za promet z zdravilom se praviloma izda za obdobje petih let (1, 2, 6).

Del dovoljenja za promet so tudi potrjen povzetek glavnih značilnosti, navodilo za uporabo in označevanje zdravila, ki vsebujejo vse potrebne, verodostojne podatke za pravilno in varno uporabo zdravil brez recepta.

Zdravstveni delavci bi se morali v večji meri opirati nanje, kajti oglaševalski materiali in druge informacije farmacevtske industrije pogosto vsebujejo prirejene in tržno obarvane podatke.

6 Vzdrževanje dovoljenja za promet z zdravilom

Po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom mora imetnik vzdrževati dovoljenje za promet z zdravilom, kar vključuje spremembe pogojev dovoljenja za promet z zdravilom in podaljšanje dovoljenja za promet z zdravilom.

Spremembe pogojev dovoljenja za promet z zdravilom opredeljuje 46. člen Zakona o zdravilih, ki določa, da mora imetnik po izdaji dovoljenja za promet z zdravilom upoštevati znanstveni in tehnični napredek ter uvajati vse potrebne spremembe (2). JAZMP mora sporočiti vse nove informacije, ki lahko vplivajo na spremembo dovoljenja za promet z zdravilom ali na spremembo dokumentacije o zdravilu.

Podaljšanje dovoljenja za promet z zdravilom opredeljuje 47. člen Zakona o zdravilih, ki določa, da se veljavnost dovoljenja za promet z zdravilom lahko podaljša po izteku petih let na podlagi vloge za podaljšanje dovoljenja za promet z zdravilom in ponovne ocene razmerja med tveganjem in koristjo zdravila (2). Ko je dovoljenje za promet z zdravilom prvič podaljšano, je veljavno praviloma za nedoločen čas, razen če se organ, pristojen za zdravila v interesu varovanja javnega zdravja odloči, da je potrebno še eno podaljšanje.

7 Kakovost zdravil brez recepta

Za varnost in učinkovitost zdravil je ključnega pomena njihova kakovost, ki mora biti zagotovljena od vhodnih snovi do končnega izdelka.

Dokumentacija o kakovosti mora vsebovati podatke o razvoju zdravila (sestavi in ustrezni farmacevtski obliki), o učinkovini, končnem izdelku in pomožnih snoveh (nomenklaturi, strukturi, izdelovalcih, postopkih izdelave in kontrolah postopka izdelave, specifikacijah, analiznih postopkih, validaciji analiznih postopkov, serijah in rezultatih analiz, referenčnih standardih, ovojnini in stabilnosti) (7).

Predloženi morajo biti podatki o potencialnih nečistotah, ki lahko izvirajo iz sinteze učinkovine ali izdelave zdravila (7), pri zdravilih rastlinskega izvora pa se velika pozornost posveča mikrobiološki kakovosti, aflatoksinom, pesticidom, težkim kovinam, fumigantom, morebitni radioaktivni kontaminaciji (4).

Zaradi variabilnosti rastlinskih materialov lahko ponovljivo kakovost rastlinskih snovi in zdravil rastlinskega izvora dosežemo le z ustreznim sistemom zagotavljanja kakovosti vseh stopenj proizvodnje pred izdelavo zdravilne učinkovine (ustrezno izbiro semenskega materiala, izbiro najustreznejšega mesta gojenja oziroma z ustreznim geografskim izvorom, nadzorovano (ne)uporabo kemičnih zaščitnih sredstev, izbiro časa setve, žetve oziroma spravila, sušenja in shranjevanja zdravilnih rastlin) (8).

Vsi postopki izdelave in preskušanj morajo biti validirani. Vsi vključeni izdelovalci vhodnih snovi in končnega izdelka morajo imeti dovoljenje za izdelavo zdravil in vpeljan sistem vodenja kakovosti izdelave v skladu z načeli dobre proizvodne prakse za zdravila.

Pri pripravi dokumentacije o kakovosti je treba upoštevati znanstveni in tehnični napredek ter posebnosti za posamezne vrste zdravil (7).

Zavedati se je treba, da so izdelki, ki vsebujejo enako zdravilno rastlino, lahko glede vsebnosti učinkovin popolnoma različni in zaradi tega tudi neprimerljivi glede učinkovitosti. Zamenjave med njimi so mogoče le, če je ugotovljeno, da imajo enake ali zelo podobne specifikacije (9).

8 Varnost in učinkovitost zdravil brez recepta

Pri zdravilih brez recepta z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo se je mogoče sklicevati na podatke o varnosti in učinkovitosti iz literature (1, 2). V bibliografski vlogi je treba ugotoviti bistveno podobnost med izdelkom, preskušanim v kliničnih študijah, in zdravilom, ki je v presoji. Predložiti je treba točno sestavo in specifikacije izdelka, ki je bil preskušan. Pri tem je treba oceniti skladnost objavljenih podatkov s sodobnimi načeli za izvajanje farmakološko-toksikoloških in kliničnih študij. Učinkov izdelka, uporabljenega v kliničnih študijah, ni mogoče ekstrapolirati na izdelek, ki je v presoji, dokler ni dokazano in preverjeno, da je oba izdelka mogoče šteti za identična oziroma da so razlike med njima dovolj majhne (9).

V primeru dvoma je treba opraviti dodatna preskušanja. Na splošno velja, da naj bo neklinično preskušanje dobro znanih in uveljavljenih zdravil brez recepta usmerjeno zlasti v študije škodljivih učinkov, ki jih je težko ali nemogoče klinično ugotoviti: to so študije genotoksičnosti, kancerogenosti in škodljivih vplivov na razmnoževanje (10, 11).

Bibliografski podatki o učinkovitosti lahko vključujejo rezultate kontroliranih kliničnih študij, drugih kliničnih študij, kohortnih študij, opazovalnih (neintervencijskih) študij, študij posameznih primerov, druge zbirke posameznih primerov ali znanstveno dokumentirane medicinske izkušnje. Pri tem je treba upoštevati število vključenih bolnikov, specifične diagnoze, vrsto uporabljenega zdravila, odmerjanje, trajanje zdravljenja, merila ocenjevanja učinkovitosti, uporabljene statistične analize ter skladnost rezultatov primerljivih študij.

Za dokazila o učinkovitosti zdravil rastlinskega izvora se zahteva vsaj ena kontrolirana študija dobre kakovosti, izvedena v skladu s sodobnimi standardi (9).

9 Monografije HMPC

Na ravni Evropske unije Odbor za zdravila rastlinskega izvora (HMPC) pri Evropski agenciji za zdravila (EMA) pripravlja monografije za zdravila rastlinskega izvora v smislu povzetkov glavnih značilnosti zdravila. Seznam in monografije skupaj s poročilom o oceni in seznamom uporabljene literature predstavljajo verodostojen, znanstveno kritičen pregled podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravil rastlinskega izvora. Doslej je sprejetih ~70 monografij, veliko pa jih je v pripravi (12).

Če HMPC ugotovi, da posamezna rastlinska snov ali pripravek rastlinskega izvora nima ugodnega razmerja med koristjo in tveganjem, monografije in predloga za vpis v seznam Skupnosti ne pripravi, objavi pa izjavo za javnost, v kateri opiše razloge za svojo odločitev. Tak primer je na primer eterično olje žajblja, ki vsebuje toksični tujon. Uživanje tega eteričnega olja predstavlja visoko tveganje prekoračitve največjih dovoljenih odmerkov tujona, ki lahko povzroča konvulzije (13).

Seznam in monografije so namenjeni harmonizaciji zdravil rastlinskega izvora v Evropski uniji in tudi olajšanju dela tako predlagateljem kot tudi pristojnim organom za zdravila.

10 Sklep

Dovoljenje za promet z zdravilom pomeni zagotovilo za njegovo kakovost, varnost in učinkovitost ter preverjene informacije (povzetek glavnih značilnosti zdravila, navodilo za uporabo, označevanje), kar zdravila bistveno razlikuje od drugih izdelkov (prehranskih dopolnil, kozmetičnih izdelkov).

11 Literatura

1. Direktiva 2001/83/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 6. novembra 2001 o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini, z vsemi dopolnitvami. Evropska komisija. EU zakonodaja. Eudralex. http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-3/index_en.htm. Dostop 25-9-2011.
2. Zakon o zdravilih. Uradni list RS, št. 31/06 in 45/08.
3. Pravilnik o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil za uporabo v humani medicini. Uradni list RS, št. 86/08 in 45/10.
4. Pravilnik o tradicionalnih zdravilih rastlinskega izvora. Uradni lis RS, št. 55/06.
5. Uredba (ES) št. 726/2004 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 31. marca 2004 o postopkih Skupnosti za pridobitev dovoljenja za promet in nadzor zdravil za humano in veterinarsko uporabo ter o ustanovitvi Evropske agencije za zdravila. Evropska komisija. EU zakonodaja. Eudralex. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726_cons/reg_2004_726_cons_sl.pdf. Dostop 26-9-2011.
6. Pravilnik o dovoljenju za promet z zdravilom za uporabo v humani medicini. Uradni list RS, št. 109/10.
7. Pravilnik o načinu in postopku analiznega, farmakološko-toksikološkega in kliničnega preskušanja zdravil za uporabo v humani medicini. Uradni list RS št. 86/08.
8. Annex 7 to EU Guidelines to Good Manufacturing Practice: Manufacture of Herbal Medicinal Products, EudraLex. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, European Commision. http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm. Dostop 25-9-2011.
9. Guideline on the assessment of clinical safety and efficacy in the preparation of community herbal monographs for well-established and of community herbal monographs/entries to the community list for traditional herbal medicinal products/substances/preparations EMEA/HMPC/104613/05. European medicines agency. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003644.pdf. Dostop: 26-9-2011.
10. Guideline on Non-Clinical Documentation for Herbal Medicinal Products in Applications for Marketing Authorisation (Bibliographical and Mixed Applications) and in Applications for Simplified Registration EMEA/HMPC/32116/05. European medicines agency. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003576.pdf. Dostop: 26-9-2011.
11. Guideline on the assessment of genotoxicity of herbal substances/preparations EMEA/HMPC/107079/2007. European medicines agency. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003569.pdf. Dostop: 26-9-2011.
12. Herbal products. European medicines agency. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000208.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800240cf. Dostop: 26-9-2011.
13. Public statement on *Salvia officinalis* L., aetheroleum. EMA/HMPC/41843/2009. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2010/10/WC500098002.pdf. Dostop: 26-9-2011.

Medsebojno delovanje zdravil brez recepta z drugimi zdravili

Drug-drug interactions of prescription free medicines

Mojca Kerec Kos

Povzetek: Za lajšanje blažjih težav z zdravjem ljudje pogosto posegamo po zdravil brez recepta. Splošno mnenje ljudi je, da so zdravila brez recepta varna, skoraj brez neželenih učinkov in omejitev pri uporabi. Vendar je tudi pri zdravilih brez recepta možno medsebojno delovanje z drugimi zdravili, na recept ali brez recepta, pri čemer so lahko posledice nekaterih interakcij resne. V prispevku so podane pomembnejše interakcije učinkovin, ki so pri nas na voljo v zdravilih brez recepta in se pogosteje uporabljajo.

Ključne besede: *zdravila brez recepta, medsebojno delovanje, interakcije*

Abstract: For minor health problems prescription free medicines are often being used. In general these medicines are regarded as safe, almost without any side-effects and precautions for use. However, prescription free medicines can also interact with other drugs and some drug interactions can have serious outcomes. In the article the most important drug-drug interactions for frequently used prescription free medicines are presented.

Key words: *prescription free medicines, drug-drug interactions*

1 Uvod

Uporaba zdravil brez recepta je dokaj pogosta. V Sloveniji so leta 2010 izvedli raziskavo o razširjenosti samooskrbe in samozdravljenja pri odraslih. 69% anketirancev je v zadnjem letu uporabilo vsaj eno zdravilo brez recepta (1). Uporaba zdravil brez recepta je razširjena tudi v pediatrični populaciji. Na Finskem so leta 2007 v raziskavo vključili 6000 otrok mlajših od 12 let. 17% otrok je v času raziskave uporabljajo zdravilo brez recepta (vitamini niso vključeni), najpogosteje analgetike/antipiretike ter zdravila za zdravljenje kašlja in prehlada. Sočasno uporabo zdravil brez recepta in na recept so ugotovili pri štirih odstotkih otrok (2).

Zdravila brez recepta načeloma vsebujejo učinkovine, ki se že dlje časa varno uporabljajo in ne predstavljajo nevarnosti za bolnika. Vendar je tudi pri njihovi uporabi potrebna previdnost, saj lahko sočasno jemanje z drugimi zdravili (brez recepta ali na recept) vpliva na farmakokinetiko ali farmakodinamiko ene ali obeh učinkovin in s tem tudi na njuno varnost in učinkovitost. V prispevku so podane najpomembnejše interakcije za učinkovine, ki so pri nas na voljo v zdravilih brez recepta in se pogosteje uporabljajo. Interakcije z drugimi zdravili so možne tudi pri zdravilih brez recepta, ki se redkeje uporabljajo, vendar le-te zaradi omejenega obsega prispevka niso obravnavane.

2 Zdravila za kislinsko pogojene bolezni

2.1 Antacidi

Antacidov nikoli ne jemljemo sočasno z drugimi zdravili, priporoča se vsaj dvourni zamik med zdraviloma. Antacidi namreč spremenijo pH v želodcu, kar vpliva na topnost in absorpcijo nekaterih učinkovin, npr. zaviralcev angiotenzinske konvertaze, bisfosfonatov, levotiroksina, ketokonazola, deloma itrakonazola (ne pa flukonazola in posakonazola), azitromicina, fenitoina, gabapentina in železovih soli. Vpliv antacidov na pH želodčnega soka je kratkotrajnejši kot pri inhibitorjih protonske črpalke ali antagonistih H_2 receptorjev. Kinoloni in tetraciklini tvorijo v prisotnosti antacidov kelate, ki so slabo topni in se ne absorbirajo iz prebavnega trakta. Višji pH v želodcu lahko tudi raztopi gastrorezistentno oblogo farmacevtskih oblik (3, 4). Antacidi lahko dvignejo pH urina, kar poveča izločanje acetilsalicilne kisline. Natrijev hidrogenkarbonat lahko zmanjša plazemske koncentracije litija, saj se pri večji koncentraciji natrija v plazmi reabsorpcija litija in natrija v ledvicah zmanjša (3-5).

2.2 Pantoprazol in ranitidin

Klinično pomembnejše interakcije pantoprazola in ranitidina so prikazane v preglednici 1. Večina navedenih interakcij je posledica povečanega pH v želodcu zaradi delovanja pantoprazola oz. ranitidina, kar zmanjša absorpcijo učinkovin, ki se normalno raztopijo v kislem želodčnem soku (4, 6).

Poleg interakcij, navedenih v preglednici 1, lahko pantoprazol zmanjša učinkovitost bisfosfonatov. Mehanizem interakcije ni natančno poznan, možen je direktni vpliv pantoprazola na kosti ali indirekten vpliv preko zmanjšane absorpcije Ca, Mg in vitamina B12. Pri ljudeh, ki jemljejo bisfosfonat se priporoča manjši odmerek ali krajši čas jemanja pantoprazola oz. še bolj smiselna je zamenjava inhibitorja protonske črpalke z antagonistom H_2 receptorjev (8). Tako kot ostali inhibitorji protonske črpalke lahko tudi pantoprazol poveča plazemske koncentracije zaviralcev 3-hidroksi-3-metil-glutaril (HMG) koencim A

doc. dr. Mojca Kerec Kos, mag. farm., Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Katedra za biofarmacijo in farmakokinetiko

reduktaze, kar poveča tveganje za neželene učinke, zlasti rabdomiolizo (6). Pantoprazol se metabolizira preko encima CYP2C19, zato lahko močni induktorji tega encima (karbamazepin, fenitoin, lopinavir, rifampicin) povečajo metabolizem pantoprazola in s tem zmanjšajo njegove plazemske koncentracije. Hkrati je pantoprazol zmeren inhibitor encima CYP2C19 in lahko ob sočasnem jemanju poveča plazemske koncentracije učinkovin, ki so substrati za CYP2C19 (diazepam, citalopram, escitalopram, fenitoin, klomipramin, moklobemid ...) (6).

Ranitidin je substrat za P-glikoprotein. Ker je ta efluksni prenašalec najbolj izražen v intestinalnem epiteliju, lahko induktorji P-glikoproteina (karbamazepin, deksametazon, rifampicin, doksorubicin, trazodon, šentjanževka) zmanjšajo koncentracije ranitidina v plazmi ter omejijo njegovo distribucijo v tkiva, ki so bogata s P-glikoproteinom (možgani, T-limfociti, ...). Pri inhibitorjih P-glikoproteina (amiodaron, atorvastatin, karvedilol, eritromocin, klaritromicin, itrakonazol, ketokonazol, ciklosporin, nikardipin, verapamil) je vpliv na ranitidin ravno obraten. Posamezna klinična poročila navajajo povečano nevarnost krvavitev ob sočasni uporabi ranitidina in varfarina ter pojav hipoglikemije ob sočasnem jemanju sulfonamidnih antidiabetikov (4-6).

3 Zdravila za zmanjševanje telesne mase

Brez recepta je na voljo orlistat, ki lahko zmanjša absorpcijo in s tem plazemske koncentracije ciklosporina, levotiroksina, lipidotopnih vitaminov (A, D, E, K) in analogov vitamina D (kalcitriol, alfakalcidol…). Interakcije so manj verjetne, če vzamemo drugo zdravilo 2 uri pred ali po orlistatu, pri levotiroksinu se priporoča celo štiriurni zamik. Orlistat lahko poveča antikoagulantni učinek varfarina, kar ni posledica spremenjene farmakokinetike varfarina, pač pa najverjetneje spremenjene absorpcije lipidotopnih vitaminov, predvsem vitamina K (4-6).

4 Analgetiki

4.1 Paracetamol

Paracetamol je z vidika interakcij z drugimi zdravili relativno varen, saj vstopa v interakcije z majhnim številom učinkovin (preglednica 2). Poleg interakcij navedenih v preglednici se lahko pri sočasnem jemanju paracetamola z adsorbenti žolčnih kislin ali aktivnim ogljem zmanjša absorpcija paracetamola iz prebavnega trakta (3, 4).

Preglednica 1: *Pomembnejše interakcije ranitidina in pantoprazola (4-8).*

Table 1: *More important drug interactions of ranitidine and pantoprazole (4- 8).*

Učinkovina	Tveganje	Posledice interakcije	Mehanizem interakcije	Ukrepanje
Erlotinib	X	• ↓ plaz. konc. erlotiniba/ nelfinavirja/ posakonazola/ dasatiniba/ atazanavirja/ itrakonazola/ ketokonazola/ • pantoprazol ↓ plaz. konc. aktivnega metabolita nelfinavirja • pantoprazol ↓ plaz. konc. aktivnega metabolita klopidogrela • ketokonazol ↑ plaz. konc. pantoprazola	• ↓ topnost in absorpcija erlotiniba/ nelfinavirja/ posakonazola/ dasatiniba/ atazanavirja/ itrakonazola/ ketokonazola/ v želodcu • pantoprazol ↓ metabolizem nelfinavirja s CYP2C19 • pantoprazol ↓ metabolizem klopidogrela, predvsem CYP2C19 • ketokonazol ↓ metabolizem pantoprazola s CYP3A4	kombinaciji se skušamo izogniti
Nelfinavir**				
Posakonazol	X/D*			• kombinacija ni priporočljiva • ↓ verjetnost interakcije pri peroralni raztopini posakonazola
Dasatinib	D			zamenjava ranitidina oz. pantoprazola z antacidi (2h zamik pri jemanju obeh zdravil)
Atazanavir				• pri ljudeh okuženih s HIV kombinacija atazanavirja in pantoprazola ni sprejemljiva • atazanavir vzamemo 10h po ranitidinu oz. 12h po pantoprazolu • uporaba čim ↓ odmerkov ranitidina oz. pantoprazola
Itrakonazol				• če je možno, se tej kombinaciji izognemo • ↓ verjetnost interakcije, če namesto kapsul uporabimo peroralno raztopino itrakonazola ali zaužijemo itrakonazol s kislimi pijačami • interakcija izrazita zlasti pri ↑ odmerkih pantoprazola
Ketokonazol				• jemanje ketokonazola s kislimi pijačami lahko ↑ njegovo absorpcijo • ketokonazol vzamemo 2h pred ranitidinom
Klopidogrel**				• spremljanje učinkovitosti klopidogrela • zamenjava inhibitorjev protonske črpalke s H_2 antagonisti ali antacidi

Tveganje X: kombinacija je odsvetovana
Tveganje D: smiselna je zamenjava ene izmed interagirajočih učinkovin
* pri pantoprazolu tveganje X, pri ranitidinu D
** učinkovina interagira le s pantoprazolom

Preglednica 2: *Pomembnejše interakcije paracetamola (3, 4, 6, 10).*

Table 2: *More important drug interactions of acetaminophen (3, 4, 6, 10).*

Učinkovina	Tveganje	Posledice interakcije	Mehanizem interakcije	Ukrepanje
INHIBITORJI TIROZIN KINAZE (imatinib, sunitinib, sorafenib, dasatinib)	D	• ↑ hepatotoksičnost inhibitorjev tirozin kinaze • ↑ plaz. konc. paracetamola	• *in vitro* inhibitorji tirozin kinaze ↓ glukuronidacijo paracetamola • dasatinib *in vitro* tvori visoko reaktiven intermediat (podobno kot paracetamol)	• redkejše odmerjanje ali ↓ dnevni odmerki paracetamola (pri sočasni terapiji z imatinibom je priporočen dnevni odmerek največ 1300 mg) • spremljanje simptomov hepatotoksičnosti, zlasti pri ↑ odmerkih paracetamola
ANTAGONISTI VITAMINA K (acenokumarol, varfarin)	C	↑ antikoagulantni učinek antagonistov vitamina K	ni znan	• spremljanje antikoagulantnega učinka • klinično značilne interakcije so verjetnejše pri ↑ odmerkih paracetamola ali pri dolgotrajnejšem zdravljenju (> 1300 mg dnevno, dlje kot 1 teden)
ANTIEPILEPTIKI – DERIVATI HIDANTOINA (fenitoin, etotoin, fosfenitoin) BARBITURATI (tiopental, fenobarbital) Karbamazepin		• ↓ učinek paracetamola • ↑ tveganje za hepatotoksičnost	• derivati hidantoina/ barbiturati/ karbamazepin lahko ↑ očistek paracetamola za več kot 40% (posledica indukcije CYP izoencimov in UDP-glukuronil transferaze) • hepatotoksičnost je posledica presežene vezavne kapacitete glutationa in posledičnega kopičenja toksičnih metabolitov paracetamola	• klinično značilne interakcije so verjetnejše pri bolnikih, ki jemljejo ↑ odmerke paracetamola ali se dlje časa zdravijo z njim
Izoniazid		↑ tveganje za neželene učinke paracetamola	ni znan	• spremljanje simptomov hepatotoksičnosti • zamenjava paracetamola z drugim analgetikom/antipiretikom
Rifampicin		↓ učinek paracetamola	↑ metabolizem paracetamola (glukuronidacija)	• spremljanje učinkovitosti paracetamola • obe učinkovini sta potencialno hepatotoksični ⇒ spremljanje simptomov jetrnih poškodb

Tveganje D: smiselna je zamenjava ene izmed interagirajočih učinkovin
Tveganje C: spremljanje izidov zdravljenja

4.2 Acetilsalicilna kislina (ASK)

Interakcije ASK, pri katerih je priporočljiva zamenjava ene izmed interagirajočih učinkovin so navedene v preglednici 3. V večini primerov je tveganje za interakcije večje pri kronični uporabi večjih odmerkov ASK (11). ASK ima poleg analgetičnih, antipiretičnih in protivnetnih učinkov še antitrombotične učinke. In ravno zaviranje agregacije trombocitov je pogost vzrok za interakcije ASK z drugimi učinkovinami. Sočasno jemanje ASK z drugimi učinkovinami, ki prav tako vplivajo na koagulacijo ali delujejo trombolitično, poveča tveganje za gastrointestinalne in intrakranialne krvavitve (6). Med takšne učinkovine sodijo antagonisti vitamina K (varfarin, acenokumarol), derivati heparina, zaviralci agregacije trombocitov (npr. klopidogrel, tiklopidin, dipiridamol), antitrombotskimi encimi (alteplaza, reteplaza), rivaroksaban in dabigatran (6). Previdnost je potrebna tudi pri sočasnem jemanje ASK z učinkovinami, pri katerih vpliv na koagulacijo ni primaren farmakološki učinek: nesteroidne protivnetne in protirevmatične učinkovine, selektivni zaviralci prevzema serotonina, neselektivni zaviralci prevzema monoaminov (predvsem klomipramin), venlafaksin, duloksetin, diltiazem in verapamil. Navedeni antidepresivi zmanjšajo koncentracijo serotonina v trombocitih in s tem zavirajo njihovo agregacijo. Če se uporabi ASK ne moremo izogniti, je potrebno skrbno spremljati znake krvavitve, smiselna pa je tudi uporaba gastroprotektivnih učinkovin, npr. inhibitorjev protonske črpalke (6). Na strjevanje krvi lahko vplivajo tudi nekatere zdravilne rastline, npr. zeleni čaj, ginko, ginseng, česen, kamilica, zelena, ingver, hren, janež in divji kostanj. Priporoča se, da vsaj 2 tedna pred operacijami ali drugimi invazivnimi posegi prekinemo jemanje navedenih rastlin (4, 6). ASK zmanjša sintezo vazodilatornih prostaglandinov, zato lahko kronična uporaba ASK v odmerkih večjih kot 300 mg značilno zmanjša antihipertenzivni učinek ACE inhibitorjev. Ob sočasnem jemanju z ASK se zmanjša tudi učinek beta blokatorjev na srce in krvni tlak (4, 6). Večji odmerki ASK lahko zmanjšajo tudi diuretični učinek diuretikov Henlejeve zanke (furosemid, torasemid), omenjeni diuretiki pa lahko povečajo plazemske koncentracije ASK. ASK tekmuje s furosemidom za vezavna mesta na prenašalcih organskih kislin v proksimalnih ledvičnih tubulih in posledično se zmanjša izločanje ASK preko ledvic. Na interakcijo vpliva tudi manjša sinteza ledvičnih prostaglandinov (6).

Preglednica 3: *Pomembnejše interakcije acetilsalicilne kisline (ASK) (3, 4, 6).*

Table 3: *More important drug interactions of acetylsalicylic acid (ASK) (3, 4, 6).*

Učinkovina	Tveganje	Posledice interakcije	Mehanizem interakcije	Ukrepanje
ANTAGONISTI VITAMINA K (acenokumarol, varfarin)	D	↑ antikoagulantni učinek antagonistov vitamina K	ASK inhibira agregacijo trombocitov, pri ↑ odmerkih povzroča tudi hipoprotrombinemijo	• spremljanje antikoagulantnega učinka ter znakov krvavitve (GIT in CŽS) - zlasti pri uporabi več kot 325 mg ASK dnevno • uporaba paracetamola namesto ASK
Rivaroksaban		↑ antikoagulantni učinek rivaroksabana	ASK vpliva na agregacijo trombocitov	spremljanje znakov krvavitve
NESELEKTIVNE NESTEROIDNE PROTIVNETNE UČINKOVINE (NSAID)		• ↑ tveganje za GIT krvavitve • ↓ kardioprotektiven učinek ASK • ↓ plaz. konc. NSAID	• izpodrivanje NSAID iz vezavnih mest na plaz. proteinih ⇒ ↑ eliminacija NSAID • tekmovanje ASK in NSAID za vezavo na COX	• spremljanje znakov krvavitve • pri uporabi ASK zaradi kardioprotektivnih učinkov se kronična uporaba NSAID odsvetuje • varnejši analgetik je paracetamol
Metotreksat		↑ plaz. konc. metotreksata ⇒ ↑ tveganje za neželene učinke, zlasti metabolno acidozo	• ASK ↓ ledvično perfuzijo ⇒ ↓ izločanje metotreksata • tekmovanje obeh učinkovin za ledvično tubularno sekrecijo	• spremljanje znakov metabolne acidoze (zaspanost, bruhanje, zmedenost, hiperventilacija) • problematični so zlasti ↑ odmerki metotreksata • odmerki ASK, ki se uporabljajo za kardiovaskularno profilakso niso problematični • selektivni COX-2 inhibitorji so boljša izbira
ZAVIRALCI KARBOANHIDRAZE (topiramat, zonisamid)		↑ tveganje za neželene učinke ASK in zaviralcev karboanhidraze	↓ vezava zaviralcev karboanhidraz na plaz. proteine in ↓ izločanje z urinom	• spremljanje pojava metabolne acidoze • odmerki ASK, ki se uporabljajo za profilakso kardiovaskularnih dogodkov, niso problematični
Cepivo proti ošpicam, mumpsu in rdečkam		↑ tveganje za Reyev sindrom	Reyev sindrom se lahko razvije, če jemljemo ASK med akutno virusno infekcijo (npr. z virusom noric)	priporoča se, da 6 tednov po cepljenju ne uporabljamo ASK
Cepivo proti noricam				

Tveganje D: smiselna je zamenjava ene izmed interagirajočih učinkovin

Poročajo tudi, da lahko sočasno jemanje ASK in sistemskih kortikosteroidov poveča tveganje za gastrointestinalne ulceracije in krvavitve, hkrati se lahko zmanjšajo plazemske koncentracije ASK. Kortikosteroidi najverjetneje povečajo jetrni metabolizem ter ledvični očistek ASK (3, 4, 6). Kronična uporaba večjih odmerkov ASK lahko poveča hipoglikemični učinek sulfonamidnih antidiabetikov (glibenklamid, gliklazid, glimepirid, ...), kar je najverjetneje posledica aditivnega vpliva obeh učinkovin na nižanje koncentracije glukoze v plazmi. ASK namreč zmanjša bazalni nivo glukoze, poveča izločanje inzulina ter zmanjša akutni odziv inzulina na glukozo. Poleg tega ASK izpodriva sulfonamidne antidiabetike z vezavnih mest na plazemskih proteinih (6). Pri sočasni uporabi ASK in alendronata poročajo o pogostejšem pojavu neželenih učinkov v zgornjem prebavnem traktu (5, 6).

5 Zdravila za lajšanje težav pri prehladu in gripi

Pri prehladu in gripi se lahko uporabljajo kombinirana zdravila, ki poleg paracetamola ali ASK najpogosteje vsebujejo še askorbinsko kislino, dekstrometorfan, efedrin, psevdoefedrin, kofein ali fenilefrin. Interakcije paracetamola in ASK so že obravnavane v poglavjih 4.1 in 4.2. Dekstrometorfan blaži dražeč kašelj. Učinkovine, ki povečajo aktivnost serotonina (zaviralci monoaminooksidaz, selektivni zaviralci prevzema serotonina) lahko povečajo serotonergično delovanje dektrometorfana in nastane lahko serotoninski sindrom. Poleg farmakodinamične interakcije paroksetin in sertralin inhibirata metabolizem dekstrometorfana in s tem povečata njegove plazemske koncentracije (4, 6).

Fenilefrin je alfa-1 adrenergični agonist, ki izboljša prehodnost nosne sluznice. V primeru sočasne uporabe z zaviralci monoaminooksidaz (predvsem tranilcipromin, fenelzin in izokarboksazid) se lahko poveča krvni tlak. Interakcija je izrazitejša pri peroralni aplikaciji alfa-1 agonistov, previdnost pa je potrebna tudi pri nazalni aplikaciji alfa-1 agonistov ksilometazolina, nafazolina in oksimetazolina (dekongestivi za lokalno zdravljenje nosne sluznice), zlasti pri njihovem prekomernem odmerjanju. Neselektivni zaviralci monoaminoksidaz povzročijo kopičenje noradrenalina v adrenergičnih nevronih, tudi tistih, ki oživčujejo arterije. Sočasno aplikaciran alfa-1 agonist sprosti nakopičen noradrenalin, kar prekomerno skrči krvne žile in poviša krvni tlak. Do podobne interakcije lahko pride med alfa-1 agonisti in tricikličnimi antidepresivi (klomipramin, doksepin, imipramin, …) (6).

Vazokonstriktorja efedrin in psevdoefedrin sodita med alfa/beta adrenergične agoniste. Sočasna uporaba zaviralcev prevzema serotonina in noradrenalina (venlafaksin, duloksetin) potencira adrenergične učinke in pojavijo se lahko povečan krvni tlaka in tahikardije. Do povečanega krvnega tlaka lahko pride tudi pri sočasni uporabi efedrina oz. psevdoefedrina in zaviralcev monoaminooksidaz, sočasna uporaba s fenotiazinskimi antipsihotiki (klorpromazin, flufenazin) pa poveča tveganje za aritmije. Vse zgoraj navedene kombinacije učinkovin so odsvetovane (4, 6).

6 Zdravila s protivnetnim in protirevmatičnim učinkom

6.1 Nesteroidne protivnetne in protirevmatične učinkovine (NSAID)

Brez recepta so na voljo ibuprofen, naproksen in diklofenak. Interakcije NSAID z drugimi učinkovinami so številne, je pa v večini primerov problematična predvsem kronična uporaba večjih odmerkov teh učinkovin (11, 12). Interakcije, pri katerih je smiselna zamenjava NSAID ali interagirajoče učinkovine, so navedene v preglednici 4. NSAID vstopajo v interakcije še z drugimi učinkovinami, pri čemer pa ni potrebna zamenjava zdravil, pač pa skrbnejše spremljanje izidov zdravljenja. Tako kot ASK tudi NSAID zavirajo agregacijo trombocitov in je potrebna previdnost pri sočasnem jemanju učinkovin, ki tudi vplivajo na strjevanje krvi (seznam učinkovin glej pri ASK v poglavju 4.2). Sočasno jemanje teh učinkovin namreč potencira antitrombotski učinek in poveča se tveganje za krvavitve, predvsem v prebavnem traktu, kar je posledica zmanjšane sinteze gastroprotektivnih prostaglandinov pod vplivom NSAID. Če se uporabi zgoraj navedenih kombinacij ne moremo izogniti, je smiselna sočasna uporaba gastroprotektivnih učinkovin, kot so npr. inhibitorji protonske črpalke (3, 4, 6).

NSAID zmanjšajo sintezo vazodilatornih ledvičnih prostaglandinov, kar vpliva na žilni tonus in homeostazo telesnih tekočin. Sočasno jemanje NSAID z ACE inhibitorji, antagonisti angiotenzina II ali beta blokatorji zmanjša antihipertenziven učinek slednjih. Problematična je predvsem kronična terapija z NSAID, a tudi po posameznih odmerkih lahko krvni tlak naraste. NSAID lahko značilno zmanjšajo tudi ledvično funkcijo, zaradi česar se lahko pri sočasnem jemanju zmanjša farmakološki učinek diuretikov. Pri sočasnem jemanju NSAID in spironolaktona se poveča tudi tveganje za hiperkaliemijo, zlasti pri ljudeh z zmanjšanim delovanjem ledvic. Manjši terapevtski učinek hidroklorotiazida v prisotnosti NSAID je posledica vpliva NSAID na transport klorida v ledvičnih distalnih tubulih, ki je primarno mesto delovanja hidroklorotiazida (6). Ob sočasni terapiji NSAID z antihipertenzivi in diuretiki je potrebno pogostejše spremljanje krvnega tlaka ter ledvične funkcije (3, 4, 6).

NSAID lahko povečajo neželene učinke bisfosfonatov, zlasti gastrointestinalne ulceracije ter nefrotoksičnost. V primeru sočasne terapije je pomembna zadostna hidracija bolnika ter spremljanje ledvične funkcije (4, 6). Gastrointestinalne težave se pogosteje pojavljajo tudi pri sočasnem jemanju NSAID in sistemskih kortikosteroidov. Vzrok je zmanjšana sinteza prostaglandinov v kombinaciji z manjšim izločanjem zaščitne sluzi v prebavnem traktu (6).

Poročajo tudi o interakcijah NSAID s protimikrobnimi učinkovinami, pri čimer je incidenca teh interakcij majhna. NSAID lahko povečajo plazemske koncentracije kinolonov ter aminoglikozidov. Pri kinolonih poročajo predvsem o povečanem tveganju za nevrološke neželene učinke (3, 4, 6).

Vorikonazol in flukonazol sta inhibitorja CYP2C9 in lahko ob sočasni uporabi povečata plazemske koncentracije diklofenaka in ibuprofena (3, 4, 6).

6.2 Glukozamin

Glukozamin lahko poveča absorpcijo in plazemske koncentracije tetraciklinov (15, 16). Tako glukozamin kot hondroitin sta po kemijski strukturi sorodna heparinu in imata blag antikoagulantni učinek. Glukozamin inhibira agregacijo trombocitov ter zmanjša nastajanje tromboksana A2 v plazmi. Večji odmerki glukozamina ali hondroitina lahko povečajo antikoagulantni učinek varfarina oz. acenokumarola. Tveganje za krvavitve se poveča tudi pri sočasnem jemanju glukozamina z drugimi učinkovinami, ki zavirajo agregacijo trombocitov, npr. klopidogrel, dipiridamol, tiofiban, NSAID... (6, 15). Previdnost pri uporabi glukozamina je potrebna tudi pri ljudeh s sladkorno boleznijo tipa II. Dokazali so, da lahko visoki odmerki glukozamina, aplicirani v obliki intravenske infuzije, zmanjšajo občutljivost organizma na inzulin. Pri zdravih ljudeh, ki jemljejo do 1500 mg glukozamina dnevno, učinek inzulina ni moten, pri ljudeh s sladkorno boleznijo tipa II pa se ob jemanju glukozamina svetuje pogostejša kontrola glukoze v plazmi ali zamenjava glukozamina s hondroitinom, ki naj ne bi vplival na delovanje inzulina (15-17). Uporaba glukozamina je pri posameznikih povečala nivo holesterola v plazmi, zato se ob dolgotrajni uporabi glukozamina svetuje spremljanje plazemskih koncentracij holesterola. Po prekinitvi jemanja glukozamina so se koncentracije holesterola vrnile na normalo (16).

7 Antihistaminiki za sistemsko zdravljenje

Zaviralca H_1 receptorjev loratadin in cetirizin v manjši meri vstopata v interakcije z drugimi učinkovinami (preglednica 5). Obe učinkovini sta substrata za P-glikoprotein, zato lahko induktorji P-glikoproteina (karbamazepin, deksametazon, doksorubicin, trazodon, šentjanževka) zmanjšajo plazemske koncentracije cetirizina oz. loratadina, medtem ko so njune koncentracije v plazmi večje v prisotnosti inhibitorjev P-glikoproteina (amiodaron, atorvastatin, karvedilol, eritromicin, klaritromicin, itrakonazol, ketokonazol, nikardipin, verapamil). Inhibitorji oz. induktorji P-glikoproteina spremenijo tudi porazdelitev cetirizina oz. loratadina po organizmu (6, 18). Cetirizin in loratadin delujeta tudi blago sedativno in antiholinergično. Sočasna uporaba z alkoholom ali učinkovinami, ki delujejo zaviralno na CŽS (opioidni analgetiki, antiepileptiki, antipsihotiki, anksiolitiki, hipnotiki, sedativi, ...), poveča tveganje za depresijo CŽS in pojav zmedenosti, zaspanosti in depresije dihanja (3, 6). Previdnost je potrebna tudi pri sočasni uporabi zaviralcev H_1 receptorjev z učinkovinami z antiholinergičnim delovanjem (lahko tudi kot neželeni učinek). Med te učinkovine sodijo antipsihotiki, dimenhidrinat in nekateri antidepresivi, npr. doksepin, amitriptilin, klomipramin, maprotilin in moklobemid. Zaradi aditivnega antiholinergičnega učinka se poveča tveganje za pojav neželenih učinkov kot so suha usta, suhe oči, zamegljen vid, retenca urina in zaprtje (6).

Preglednica 4: *Pomembnejše interakcije diklofenaka, ibuprofena in naproksena (v tabeli označeni z NSAID) (3, 4, 6, 13, 14).*

Table 4: *More important drug interactions of diclofenac, ibuprofen and naproxen (in the table indicated as NSAID) (3, 4, 6, 13, 14).*

Učinkovina	Tveganje	Posledice interakcije	Mehanizem interakcije	Ukrepanje
Ciklosporin	D	↑ plaz. konc. in nefrotoksičnost. ciklosporina	ni natančno znan - ↓ sinteza prostaglandinov bi lahko ↑ nefrotoksičnost ciklosporina	kombinacija ni priporočljiva
ADSORBENTI ŽOLČNIH KISLIN (holesevelam, holestiramin, holestipol)		↓ plaz. konc. NSAID	↓ absorpcija ter motena enterohepatična cirkulacija NSAID zaradi vezave na adsorbente žolčnih kislin	jemanje NSAID 1h prej ali 4h po adsorbentih žolčnih kislin omili interakcijo
ANTAGONISTI VITAMINA K (acenokumarol, varfarin)		↑ antikoagulantni učinek antagonistov vitamina K /rivaroksabana	NSAID vplivajo na agregacijo trombocitov	• spremljanje antikoagulantnega učinka ter znakov krvavitve • uporaba paracetamola namesto NSAID
Rivaroksaban				
SELEKTIVNI INHIBITORJI PREVZEMA SEROTONINA-SSRI (citalopram, escitalopram ...)		• ↑ vpliv NSAID na agregacijo trombocitov • ↓ terapevtski učinek SSRI	↓ sinteza prostaglandinov (NSAID) in ↓ agregacija trombocitov (NSAID in SSRI)	• spremljanje učinkovitosti terapije s SSRI in znakov krvavitve • uporaba paracetamola namesto NSAID ali uporaba gastroprotektivnih učinkovin (za ↓ krvavitev)
Acetilsalicilna kislina - ASK		• ↑ nevarnost krvavitev v GIT • ↑ verjetnost neželenih učinkov ASK • ↓ kardioprotektivni učinek ASK • ↓ plaz. konc. NSAID	• NSAID in ASK inhibirata ciklooksigenazo, a z različno afiniteto • ASK izpodriva NSAID iz plazemskih proteinov	• spremljanje znakov krvavitve • uporaba paracetamola namesto NSAID
Metotreksat		↑ tveganje za nefrotoksičnost in hematološke neželene učinke	• ↓ ledvična perfuzija • izločanjem z istim prenašalcem v ledvicah (OAT3)	• spremljanje neželenih učinkov metotreksata • problematični so zlasti ↑ odmerki metotreksata • selektivni COX-2 inhibitorji so boljša izbira
Litij		↑ plaz. konc. litija	↓ izločanje litija preko ledvic	• spremljanje neželenih učinkov litija • prilagoditev odmerka litija

Tveganje D: smiselna je zamenjava ene izmed interagirajočih učinkovin

8 Zdravilne rastline

8.1 Ameriški slamnik/ehinaceja

Ameriški slamnik deluje imunostimulativno, saj aktivira makrofage ter poveča proliferacijo limfocitov B. Sočasno jemanje z imunosupresivnimi učinkovinami lahko zmanjša učinkovitost slednjih, čeprav so klinični dokazi pomanjkljivi (6, 20, 21).

8.2 Ginko

Zavira strjevanje krvi, zato je potrebna previdnost pri sočasnem jemanju z učinkovinami, ki prav tako vplivajo na koagulacijo krvi, npr. varfarinom in ASK (20, 22). V literaturi najdemo primer sočasnega jemanja ginka in trazodona, ki se je končal s komo bolnika (21, 22). Ginko lahko poveča metabolizem nikardipina in s tem zmanjša njegov farmakološki učinek (20). Ginko lahko omili simptome spolne disfunkcije pri sočasnem jemanju z antidepresivi (21).

8.3 Zdravilna špajka/baldrijan

Raziskave na živalih kažejo, da baldrijan zavira razgradnjo gama amino maslene kisline in lahko potencira učinke barbituratov, najverjetneje tudi benzodiazepinov in opiatov (20, 21).

8.4 Šentjanževka

Šentjanževka inducira CYP3A4 ter P-glikoprotein, zato je potrebna previdnost pri sočasnem jemanju učinkovin, ki se metabolizirajo s CYP3A4 in/ali prenašajo s P-glikoproteinom (20-23). Farmakokinetične interakcije šentjanževke na nivoju CYP3A4 in P-glikoproteina so številne, vendar imajo različno klinično pomembnost (preglednica 6). V

Preglednica 5: *Pomembnejše interakcije cetirizina in loratadina (3, 5, 6, 19).*

Table 5: *More important drug interactions of cetirizine and loratadine (3, 5, 6, 19).*

Učinkovina	Tveganje	Posledice interakcije	Mehanizem interakcije	Ukrepanje
Amiodaron	D	↑ plazemske konc. loratadina ⇒ motnje srčnega ritma	najverjetneje inhibicija metabolizem loratadina s CYP3A4	zamenjava loratadina z alternativno učinkovini
Betahistin	C	↓ terapevtski učinek betahistina	betahistin je agonist H_1 in H_3 receptorjev, cetirizin in loratadin pa antagonista H_1 receptorjev	spremljanje učinkovitosti terapije
SELEKTIVNI INHIBITORJI PRIVZEMA SEROTONINA-SSRI (citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin, vilazodon)		↑ tveganje za pojav neželenih učinkov SSRI, predvsem zmanjšane psihomotorične sposobnosti	mehanizem ni naveden	• spremljanje neželenih učinkov • previdnosti pri vožnji in upravljanju s stroji
ANTIHOLINESTERAZE (donepezil, galantamin, rivastigmin)		↓ terapevtski učinek antiholinesteraz	antiholinergično delovanje cetirizina oz. loratadina nasprotuje učinku antiholinesteraz	spremljanje učinkovitosti terapije
FENOTIAZINSKI ANTIPSIHOTIKI (flufenazin, promazin, levomepromazin)		↑ tveganje za motnje srčnega ritma (predvsem ventrikularne aritmije)	mehanizem ni naveden	relativno redka interakcija, ki pa se lahko konča s smrtjo

Tveganje D: smiselna je zamenjava ene izmed interagirajočih učinkovin
Tveganje C: potrebno je spremljanje izidov zdravljenja

Preglednica 6: *Pomembnejše interakcije šentjanževke (6, 20-22).*

Table 6: *More important drug interactions of St John's Wort (6, 20-22).*

Vzrok interakcije			Ukrepanje
Indukcija CYP3A4	**Indukcija P-GP**	**Indukcija CYP3A4 in P-GP**	
• dronedaron • ZAVIRALCI NENUKLEOZIDNE REVERZNE TRANSKRIPTAZE (efavirenz, nevirapin ...)	dabigatran	• everolimus • ZAVIRALCI PROTEAZ (sakvinavir, nelfinavir ...)	kombinacija je odsvetovana
• peroralni kontraceptivi • acenokumarol, varfarin • imatinib • NESELEKTIVNI ZAVIRALCI PRIVZEMA MONOAMINOV (klomipramin, doksepin ...)		• ciklosporin • rivaroksaban	smiselna je zamenjava ene izmed učinkovin
• benzodiazepini • teofilin • ZAVIRALCI HMG KOENCIM A REDUKTAZE (atorvastatin, lovastatin, simvastatin; NE: fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin)	• digoksin • atorvastatin, lovastatin	verapamil, diltiazem	spremljanje učinkovitosti terapije oz. neželenih učinkov

farmakokinetični študiji so npr. potrdili, da šentjanževka zmanjša plazemske koncentracije benzodiazepinov za 25-50%, vendar te spremembe niso bile klinično pomembne (22). V literaturi so opisani tudi primeri neželenih nosečnosti pri sočasnem jemanju šentjanževke in peroralnih kontraceptivov, vendar ni povsem jasno ali so nosečnosti v teh primerih posledica farmakokinetične interakcije ali izpuščenih odmerkov kontraceptivov (20, 21). Šentjanževka poveča aktivnost serotonina in sočasna uporaba z antidepresivi lahko privede do serotoninskega sindroma (vznemirjenje, tremor, prebavne težave, znojenje, hiperrefleksija) (6, 20-22).

8.5 Ginseng

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili je pogostejše pri azijskem ginsengu *(Panax ginseng)* kot pri ameriškem ginsengu *(Panax quinquefolius)*. Sestavine ginsenga inhibirajo agregacijo trombocitov, zato lahko sočasno jemanje z varfarinom zmanjša protrombinski čas (20, 22). Pri sočasnem jemanju z zaviralcem monoaminskih oksidaz fenelzinom so se pogosteje pojavljali glavobol, nespečnost, drhtenje in manični simptomi (20, 22). Ginseng lahko poveča plazemske koncentracije digoksina (22). Pri ljudeh s sladkorno boleznijo deluje ginseng hipoglikemično, kar lahko potencira učinek peroralnih hipoglikemikov ali inzulina (21, 22).

8.6 Glog

Potrebna je previdnost pri jemanju gloga s katerokoli učinkovino, ki vpliva na srce. Glog lahko potencira učinek digitalisovih glikozidov ter poveča dilatacijo koronarnih arterij ob sočasnem jemanju s teofilinom in kofeinom (20, 22). Pri sočasnem jemanju z beta blokatorji lahko pride do hipertenzije (20).

9 Zaključek

V prispevku so za pogosteje uporabljene učinkovine brez recepta podane najpomembnejše interakcije. Za navedene interakcije neredko obstajajo le posamezna klinična poročila ali pa se sumi na interakcijo glede na mehanizem delovanja učinkovin. Dejanski klinični pomen interakcij je redko ovrednoten na širši populaciji. Vsekakor pa je tudi pri potencialnih interakcijah med zdravili potrebno pozornejše spremljanje varnosti in učinkovitosti terapije.

10 Literatura

1. Smogavec M, Softič N, Kersnik J, et al. An overview of self-treatment and self-medication practice among Slovenian citizens. Zdrav Vestn 2010; 79: 757-763.
2. Ylinen S, Hameen-Anttila K, Sepponen K, et al. The use of prescription medicines and self-medication among children—a population-based study in Finland. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2010; 19 (10): 1000-1008.
3. British National Formulary BNF 59. BMJ Group and Pharmaceutical Press, 2010.
4. Tatro DS (ed.). Drug Interaction Facts. Wolters Kluwer Health, 2010.
5. Baxter K (ed). Stockley's Drug Interactions. 8th ed. Pharmaceutical Press, 2008.
6. LexiComp Online: Lexi-Interact (www.lexi.com/online). Dostopano: avgust 2011.
7. Tsai YW, Wen YW, Huang WF, et al. Cardiovascular and gastrointestinal events of three antiplatelet therapies: clopidogrel, clopidogrel plus proton-pump inhibitors, and aspirin plus proton-pump inhibitors in patients with previous gastrointestinal bleeding. J Gastroenterol 2011; 46 (1): 39-45.
8. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Proton pump inhibitor use and the anti-fracture efficacy of alendronate. Arch Intern Med 2011; 171 (11): 998-1004.
9. Duong S, Leung M. Should the concomitant use of erlotinib and acid-reducing agents be avoided? The drug interaction between erlotinib and acid-reducing agents. J Oncol Pharm Pract 2010 (Epub ahead of print).
10. Liu Y, Ramirez J, Ratain MJ. Inhibition of paracetamol glucuronidation by tyrosine kinase inhibitors. Br J Clin Pharmacol 2011; 71 (6): 917-920.
11. Fries JF, Bruce B. Rates of serious gastrointestinal events from low dose use of acetylsalicylic acid, acetaminophen, and ibuprofen in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2003; 30 (10): 2226-2233.
12. Bjarnason I. Ibuprofen and gastrointestinal safety: a dose-duration-dependent phenomenon. J R Soc Med 2007; 100 Suppl 48: 11-14.
13. Phelan KM, Mosholder AD, Lu S. Lithium interaction with the cyclooxygenase 2 inhibitors rofecoxib and celecoxib and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. J Clin Psychiatry 2003; 64 (11): 1328-1334.
14. Maeda A, Tsuruoka S, Kanai Y, et al. Evaluation of the interaction between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and methotrexate using human organic anion transporter 3-transfected cells. Eur J Pharmacol 2008; 596 (1-3): 166-172.
15. Dahmer S, Schiller RM. Glucosamine. Am Fam Physician 2008; 78 (4): 471-476.
16. http://www.glucosamine.com/eu/glucosamine-7. Dostopano: avgust 2011.
17. Kirkham SG, Samarasinghe RK. Review article: Glucosamine. J Orthop Surg (Hong Kong) 2009; 17 (1): 72-76.
18. Chen C, Hanson E, Watson JW, et al. P-glycoprotein limits the brain penetration of nonsedating but not sedating H1-antagonists. Drug Metab Dispos 2003; 31 (3): 312-318.
19. Atar S, Freedberg NA, Antonelli D, et al. Torsades de pointes and QT prolongation due to a combination of loratadine and amiodarone. Pacing Clin Electrophysiol 2003; 26 (3): 785-786.
20. Kac J, Mlinarič A. Pomembne interakcije nekaterih zdravilnih rastlin z zdravili. Zdrav Vestn 2004; 73: 667-671.
21. Blumenthal M (ed). The ABC Clinical Guide to Herbs. 1st ed. The American Botanical Council 2003.
22. Gardiner P, Phillips R, Shaughnessy AF. Herbal and dietary supplement—drug interactions in patients with chronic illnesses. Am Fam Physician 2008; 77 (1): 73-78.
23. Markowitz JS, Donovan JL, DeVane CL, et al. Effect of St John's wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme. JAMA 2003; 290 (11): 1500-1504.

Neželeni učinki in zastrupitve zaradi samozdravljenja

Adverse effects and poisoning due to self-medication

Miran Brvar

Povzetek: Samozdravljenje je uporaba zdravil in ostalih pripravkov ter metod za zdravljenje ali lajšanje zdravstvenih težav brez nadzora zdravnika. V prispevku je predstavljenih nekaj primerov neželenih učinkov in zastrupitev zaradi samozdravljenja, ki smo jih obravnavali v Centru za zastrupitve na Interni kliniki Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani. Predstavljeni primeri prikazujejo samozdravljenje z zdravili na recept in recepta prostimi zdravili, ki lahko povzročijo neželene učinke, predvsem zaradi medsebojnega delovanja zdravil. Neželene učinke in zastrupitve lahko povzroči tudi samozdravljenje z zdravilnimi rastlinami in njihovimi ekstrakti zaradi uživanja prevelikih odmerkov, napačne uporabe rastlin in njihovega vplivanja na zdravila ter zamenjave zdravilnih in strupenih rastlin. Nevarno je lahko tudi samozdravljenje s tradicionalnimi pripravki, ki lahko vsebujejo strupene snovi. Zaključimo lahko, da samozdravljenje lahko povzroči življenjsko nevarne zaplete in odvrne bolnike od uživanja predpisanih zdravil. Pretirano zagovarjanje, priporočanje in prodajanje pripravkov za samozdravljenje lahko vodi v izkoriščanje nemočnih in obupanih bolnikov.

Ključne besede: *neželeni učinki zdravil, zastrupitve, samozdravljenje, zdravila na recept, recepta prosta zdravila, zdravilne rastline, tradicionalna zdravila*

Abstract: Self-medication is use of medicines and other products and methods to treat or alleviate health problems without doctor supervision. The manuscript presents adverse effects and poisoning due to self-medication that were managed by the Poison Control Centre in the Division of Internal Medicine of the University Medical Centre in Ljubljana. Self-medication with prescription drugs and non-prescription drugs may cause adverse drug effects particularly due to drug-drug interaction. Self-medication with medicinal plants and their extracts can also result in adverse effects and poisoning due to plants overdoses, incorrect use of plants, plants interactions with drugs and erroneous identification of the medical and poisonous plants. Self-medication with traditional preparations can be hazardous as well, since they might contain toxic substances. In conclusion, the use of self-medication can cause life-threatening complications and discourage patients from taking prescribed drugs. Excessive promotion, recommending and selling products for self-medication can lead to the abuse of vulnerable and desperate patients.

Key words: *adverse drug reactions, poisoning, self-medication, prescription drugs, non-prescription drugs, medical plants, traditional medicinals*

1 Uvod

Samozdravljenje je uporaba zdravil in ostalih pripravkov ter metod za zdravljenje ali lajšanje zdravstvenih težav brez nadzora zdravnika (1). Pri samozdravljenju lahko uporabljamo recepta prosta zdravila, zdravilne rastline in njihove ekstrakte oziroma zdravila rastlinskega izvora, prehranska dopolnila, tradicionalna zdravila in homeopatske pripravke (2). Poleg tega pri samozdravljenju uporabljamo tudi zdravila, ki se izdajajo na recept, in jih imajo bolniki shranjene doma oziroma si jih medsebojno podarjajo, posojajo, preprodajajo, itn. Samozdravljenju v širšem pomenu besede lahko prištejemo tudi uživanje dovoljenih in nedovoljenih psihotropnih učinkovin, saj si lahko njihovi uživalci z njimi vsaj prehodno blažijo raznovrstne psihične in socialne težave.

V letu 2009 je bila v Sloveniji izvedena presečna raziskava o samozdravljenju, ki je pokazala, da je 97% anketirancev v preteklem letu uporabilo vsaj eno metodo samozdravljenja (1, 3).

V Sloveniji je poleg samozdravljenja z zdravili pogosta tudi uporaba zdravilnih rastlin in zdravil rastlinskega izvora, saj naj bi jih pri samozdravljenju uporabljalo kar tri četrtine anketirancev (1). Zdravilne rastline in zdravila rastlinskega izvora vsebujejo farmakološko aktivne učinkovine, zaradi česar lahko povzročijo neželene učinke samozdravljenja, kar pa ne velja za tradicionalne in homeopatske pripravke, ki nimajo potrjene učinkovitosti (2). V Sloveniji samozdravljenje s homeopatskimi pripravki še ni razširjeno (4), zato pa je razširjena uporaba prehranskih dopolnil, ki so namenjena predvsem dopolnjevanju običajne prehrane (2).

V zadnjih letih postaja samozdravljenje v Sloveniji vse pogostejše zaradi vse večje dostopnosti do zdravil, ki se izdajajo brez recepta, pričetka prodaje homeopatskih izdelkov, širjenja miselnost »nazaj k naravi« in posledičnega samozdravljenja z zdravilnimi rastlinami in zdravili rastlinskega izvora, itn. Hkrati z naraščanjem obsega samozdravljenja verjetno narašča tudi pojavnost neželenih učinkov, vendar epidemioloških podatkov o tem še nimamo. V Centru za zastrupitve

doc. dr. Miran Brvar, dr. med., Center za zastrupitve, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

(*Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana*) zdravimo bolnike z resnimi neželenimi učinki oziroma zastrupitvami, ki se pojavijo med samozdravljenjem, še pogosteje pa se s takšnimi bolniki srečujemo pri opravljanju 24-urne toksikološke konzultativno informativne službe.

Namen prispevka je predstaviti nekaj primerov neželenih učinkov in zastrupitev zaradi samozdravljenja, ki smo jih obravnavali v Centru za zastrupitve na Interni kliniki Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani.

2 Predstavitev primerov

Primer 1

73-letna ženska je na dan sprejema v bolnišnico zaradi bolečin v roki zaužila tableto tramadola (100 mg), ki ji ga je dala prijateljica. Približno eno uro po zaužitju tablete se ji je pričelo temniti pred očmi in izgubila je zavest. Ob prihodu reševalcev je bila somnolentna in se je prehodno prebudila po vbrizgu 0,4 mg naloksona. Nato je bolnica prejela še aktivno oglje in tekom naslednjega dne se je postopno prebudila. Bolnica je naknadno povedala, da redno jemlje bromazepam, kar je potrdila tudi toksikološka preiskava krvi odvzete ob sprejemu v bolnišnico, saj je bil nivo bromazepama 0,5 mg/L in nivo tramadola 0,2 mg/L. Izguba zavesti je bila pri bolnici tako verjetno posledica sinergističnega delovanja tramadola in bromazepama, za katerega pa je bolnica verjetno že imela razvito toleranco.

Primer 2

33-letni moški je bil sprejet zaradi nepojasnjenih epileptičnih napadov. Bolnik je povedal, da se resno ukvarja z »bodybuildingom« in redno jemlje številna prehranska dopolnila in zdravila, ki jih kupi v trgovini, preko spleta ali pri »dobrih znancih«: MaXXimum glutamine (L-glutamin), Ultra burner II (ekstrakt zelenega čaja, L-tirozin, vitamin B6), Maxxium BCCA PLUS with pyridoxine (L-levcerin, L-valin, L-izolevcin, vitamin C, vitamin B6), NOX3 (maltodekstrin, stearinska kislina, kalcijev fosfat, celuloza, inulin, magnezijev stearat), magnezij, Testovis (testosteron), CUT-STACK 150 (testosterin propionat, drostanolon propionat, trenbolon acetat), Novorapid (insulin) 8-10 E podkožno po vsaki vadbi, rastni hormon (5 enot intramuskularno vsak drugi dan), T3 Cytomel (liotironin), Tamixifen NIHFI (tamoksifen), Tramadol (tramadol), Cialis (tadalafil), efedrin, kofein, klenbuterol, Relpax (eletriptan) in Nexium (esomeprazol). Pri bolniku smo izmerili nivoje hormonov in ugotovili, da ima motene vse hormonske osi. Na primer, nivo kortizola v krvi je bil povišan in nadledvična žleza se ni več odzivala na spodbudo z ACTH. Nivoji spolnih hormonov testosterona in estradiola so bili prav tako previsoki, ob tem pa je imel znižane nivoje LH in FSH. Povišan je imel tudi nivoje prolaktina, insulinu podobnega rastnega faktorja-1 in rastnega hormona, ki si ga je redno vbrizgaval. Motnja zavesti in epileptični krči so bili najverjetneje posledica hipoglikemije ob vbrizgavanju insulina, ki je bil ob sprejemu prav tako povišan nad normalni nivo (nivo insulina 64 mE/L). Seveda pa bi lahko bila vzrok motnje zavesti tudi druga zdravila, ki jih je zlorabljal med in po vadbi (npr. tramadol, efedrin, tadalafil, itn.). Bolniku smo svetovali opustitev uživanja vseh prehranskih dopolnil in zdravil. Ob kontrolnem pregledu čez en mesec ni imel več motenj zavesti ali epileptičnih krčev, še vedno pa so bile prisotne motnje hormonskih osi, kar bi lahko bila posledica depo učinka eksogenih hormonov. Ob pregledu pol leta kasneje so bili izvidi hormonskih osi normalni in bolnik je bil brez težav, vendar pa je imel tudi manj mišične mase.

Primer 3

78-letni bolnik je dva tedna pred sprejemom v bolnišnico postajal vse bolj oslabel, zadnji teden pa ga je pričelo tudi dušiti ob vse manjšem naporu. Ob sprejemu v bolnišnico smo ugotovili simptomatsko anemijo (nivo hemoglobina je bil 56 g/L) zaradi krvavitve v želodec ob moteni koagulaciji krvi (protrombinski čas je bil 0,11). Bolnik je naknadno povedal, da je ob rednem zdravljenju z varfarinom zadnjih nekaj tednov zaradi bolečin v hrbtenici vsakodnevno jemal naproksen, ki ga je dobil v lekarni brez recepta. Ob ureditvi koagulacije s svežo zmrznjeno plazmo in vitaminom K ter ukinitvijo varfarina se je krvavitev ustavila in bolnikovo stanje se je ob transfuziji eritrocitov izboljšalo.

Primer 4

33-letni moški se je zaradi občasne pekoče bolečine ob odvajanju urina posvetoval s farmacevtko v lekarni, ki mu je svetovala lastni magistralni pripravek. Bolnik je po zaužitju žlice pripravka z veliko usedline postal razigran, omotičen in vrtoglav, nato mu je postalo slabo in večkrat je bruhal. Postopno je postajal vse bolj zaspan in po nekaj urah so ga odpeljali v bolnišnico, kjer so mu izprali želodec in dali aktivno oglje, vendar so opisane težave izzvene šele četrti dan hospitalizacije. Pri bolniku je verjetno šlo za zastrupitev z natrijevim bromidom in fenobarbitonom, kar smo potrdili tudi s toksikološko preiskavo krvi. Naknadno smo pridobili sestavo magistralnega pripravka, ki naj bi je vseboval: Radix valeriane (zdravilna rastlina špajka), natrijev bromid in natrijev barbiton.

Primer 5

58-letna ženska je po opisu v knjigi nabrala zdravilno rastlino kijasti lisičjak in glede na recept skuhala čaj za »proti revmi«. Po zaužitju prvega odmerka ni čutila nobenih učinkov, zato je naslednji dan skuhala malo več vejic kijastega lisičjaka. 20 minut po zaužitju 1 dcl takšnega »čaja« se ji je pričelo megliti pred očmi, postala je vrtoglava, bilo ji slabo in večkrat je bruhala ter odvajala tekoče blato, nato je postala še omotična in brez moči. Opisane težave so izzvenele tekom enodnevnega zdravljenja v bolnišnici.

Primer 6

65-letna ženska je zvečer hotela popiti zdravilni luštrek, vendar je zamenjala steklenički in pomotoma popila doma pripravljen pripravek iz cvetov arnike, namočenih v alkoholu, ki je bil sicer namenjen mazanju kože. Bolnica je bila naslednje jutro vrtoglava, omotična in je vsaj 10-krat bruhala. Težave so preko dneva postopno izzvenele.

Primer 7

48-letni moški je popil 0,5 dcl kupljene zdravilne žgane pijače z encijanom »Encijan«. Po dveh urah mu je postalo slabo in pričel je bruhati. V prsnem košu je čutil tiščečo bolečino in mravljince po ustnicah. Ob prihodu dežurne zdravnice je bil znojen, imel je ozki zenici in počasen pulz 40/min. Prejel je tietilperazin in atropin. Srčni utrip je prehodno porasel in bolnika so s helikopterjem pripeljali v UKC Ljubljana zaradi suma na akutni koronarni dogodek. Skoraj istočasno so se podobne težave pojavile tudi pri 71 letni mami in 43 letnem bratu, ki sta prav tako pila isto kupljeno žgano pijačo z encijanom. Opisane težave so izzvenele tekom 12 urnega zdravljenja z atropinom, tietiperazinom in infuzijami natrijevega klorida. V steklenici zdravilne pijače »Encijan« je bila namesto

korenine encijana ugotovljena korenina bele čmerike, kar smo naknadno potrdili tudi s toksikološko preiskavo vzorca.

Primer 8

49-letna ženska je obiskala bioenergetika zaradi alergije na sonce. Bioenergetik ji je predpisal pripravek, ki naj bi vseboval ekstrakte več različnih rastlin. Pri njemu je morala takoj spiti 3 dcl pripravka, nato pa doma še vsak dan dva polna zamaška. Tekom naslednjih dni je postajala vse bolj omotična in upočasnjena ter »čudna v glavo«, saj je vse težje mislila. Ob tem je opazila še, da vse slabše vidi in da ima suhe oči in usta. Posvetovala se je z bioenergetikom, ki je svetoval, da naj zaužije 3 kg medu, kalcij in Cedevito, vendar je bolnica kljub temu postajala vse bolj zmedena in je zato poklicala zdravniško pomoč. Ob sprejemu v bolnišnico je bila bolnica somnolentna in imela laboratorijske in ultrazvočne znake akutne okvare jeter, ki so po prenehanju jemanja bioenergetskega zvarka postopno izzveneli do kontrolnega pregleda čez 2 tedna.

Primer 9

82-letna ženska je 2 tedna pred sprejemom v bolnišnico opazila bolečine v mišicah meč in stegen, ki so postajale vse močnejše. Ob tem je bolnica postajala tudi vse bolj utrujena. Zadnjih nekaj dni pred sprejemom v bolnišnico je opazila še, da odvaja temen seč. Ob sprejemu smo ugotovili laboratorijske znake akutne ledvične odpovedi in rabdomiolize. Bolnica je povedala, da poleg ostalih zdravil redno jemlje fluvastatin zaradi hiperlipidemije. Zadnji mesec pa je uživala tudi sok granatnega jabolka, ker naj bi imela zdravilne učinke. Rabdomioliza in posledična akutna ledvična odpoved sta bili tako verjetno posledici neželenega medsebojnega delovanja fluvastatina in soka granitnega jabolka, saj le ta lahko vpliva na presnovo statina.

Primer 10

32-letna nosečnica je pripravila namaz iz 20 gramov muškatnega oreščka (½ stekleničke), ki naj bi blažil slabost.. Kmalu po zaužitju vsega pripravljenega namaza ji je začelo hitro in močno razbijati srce, pričelo jo je dušiti in postalo ji je slabo, nato je postala še vrtoglava in oslabela. Ob pregledu v bolnišnici je bolnica imela sinusno tahikardijo 130/min. Muškatni orešček vsebuje miristicin, iz katerega v našem telesu nastane derivat amfetamina (MMDA, 3-metoksi-4,5-metilendioksiamfetamin). Bolnica je prejela benzodiazepin in težave so tekom 12 ur zdravljenja izzvenele. Opravila je tudi pregled v porodnišnici, kjer niso ugotovili nenormalnosti v poteku nosečnost ali pri plodu.

Primer 11

70-letni moški s Parkinsonovo boleznijo se je več let zdravil s tradicionalnimi azijskimi zdravili, predvsem je užival preparate narejene iz indijskega fižola (*Macuna pruriens*), ki vsebuje levodopo. Ob sprejemu v bolnišnico zaradi pljučnice je pri bolniku izstopala izrazito sivkasto modra barva kože. Zaradi podatka o uživanju tradicionalnih azijskih zdravil je bila narejena toksikološka preiskava krvi na 14 elementov oziroma kovin in izkazalo se je, da ima bolnik v krvi 400-krat povišano koncentracijo srebra (Ag). Sivkastomodra obarvanost koža je bila tako argirija, kjer pride do kopičenjem zrnc srebra v predelih bazalnih membran, predvsem kožnih eksokrinih žlez, kar smo prikazali tudi s histološko preiskavo vzorca kože. Poskus izplavljnanja srebra s kelatorjem DMPS (2,3-dimerkapto-1-propansulfonska kislina) ni bil uspešen. Najverjetnejši vzrok kopičenja srebra v koži je bilo večletno uživanje tradicionalnih azijskih zdravil, ki so vsebovala srebro, vendar nam tega ni uspelo potrditi.

Primer 12

16 letna srednješolka je pred ali med poukom pogosto zaužila ½ tabletke ekstazija, da se je boljše počutila, lažje vzpostavljala stike s sošolci in bila bolj priljubljena. Ob nesrečni ljubezni pa je v samomorilne namene zaužila 6 tabletk ekstazija. Ob tem je postala anksiozna, imela je midriazo, tremor, tahikardijo, hipertenzijo, povišano telesno temperaturo in hiponatremijo zaradi neustreznega izločanja vazopresina. Psihiater je naknadno ugotovil, da ima bolnica depresivno motnjo.

3 Razprava

Predstavljeni bolniki z resnimi neželenimi učinki oziroma zastrupitvami med samozdravljenjem nakazujejo nevarnosti in pasti samozdravljenja. V Sloveniji naj bi se samozdravilo z zdravili, ki se izdajajo na recept, kar 42% odraslih (4). Prvi predstavljeni primer tako prikazuje bolnico, ki je doživela resen neželen učinek zdravil zaradi medsebojnega delovanja zdravila, ki ji ga je predpisal zdravnik in ga je redno jemala (*bromazepam*), in zdravilom, ki ji je ga dala prijateljica (*tramadol*). Z zdravili, ki se izdajajo na recept, se pogosto samozdravijo tudi športniki oziroma rekreativci. Športniki poskušajo s samozdravljenjem preprečiti oziroma ublažiti posledice zlorabljenih zdravil, ki jih jemljejo za povečanje mišične mase. Drugi predstavljeni primer tako prikazuje športnika, ki je zlorabljal spolne hormone, ki lahko privedejo do ginekomastije. Zato se je pričel samozdraviti s tamoksifenom, ki je antagonist estrogenskih receptorjev. Samozdravljenje s tadalafilom pa je potreboval, ker so poživila in hormoni, ki jih je zlorabljal, motili erekcijo. Predstavljena bolnika prikazujeta samozdravljenje z zdravili, ki so bila izdana na recepte, in so bila predpisana drugim bolnikom, na primer prijateljem in sorodnikom. Športniki zdravila pogosto dobijo tudi z nakupom pri preprodajalcih zdravil ali nakupom v tujini preko spleta. Najpogosteje pa bolniki za samozdravljenje z zdravili uporabljajo zdravila, ki so jim bila izdana na recept ob kakšni drugi priložnosti oziroma bolezni ter so jih imeli shranjene doma.

Še pogosteje kot zdravila, ki se izdajajo na recept, se za samozdravljenje uporabljajo recepta prosta zdravila in jih bolniki lahko kupijo v lekarnah ali specializiranih trgovinah. Ob širjenju proste prodaje zdravil bi se država morala zavedati, da lahko recepta prosta zdravila povzročajo resne neželene učinke zdravil, predvsem zaradi medsebojnega delovanja z drugimi zdravili, ki jih bolniki sicer redno jemljejo. Primer neželenega učinka zaradi medsebojnega delovanja zdravila na recept in recepta prostega zdravila je prikazan v tretjem primeru, kjer je hkratno jemanje varfarina in nesteroidnega antirevmatika povzročilo krvavitve, zaradi draženje prebavnega trakta, podaljšanje protrombinskega časa ter zavrtja adhezije in agregacije trombocitov. Pogostnost podobnih neželenih učinkov recepta prostih zdravil v Sloveniji ni znan, vendar je verjetno glede na obseg prodaje zdravil v lekarnah velik in bo verjetno še naraščal (5). V Sloveniji je bilo namreč leta 2009 prodanih za 64 milijonov EUR takšnih zdravil, kar je predstavljalo 10,7% celotne prodaje zdravil zunaj bolnišnic (3, 5).

V lekarnah lahko bolniki kupijo tudi številne magistralne pripravke, ki jih naredijo farmacevti sami. Tako četrti predstavljeni primer prikazuje bolnika, ki se je samozdravil in zastrupil z enim od magistralnih pripravkov, narejenih v krajevni lekarni, ki je vseboval celo v humani medicini opuščeni bromid in zdravilo fenobarbiton, ki se izdaja le na recept. Glede na predstavljeni primer bi bilo tudi v prihodnje potrebno izvajati oziroma celo izboljšati nadzor nad izdelki narejenimi v lekarnah.

V Sloveniji je poleg samozdravljenja z različnimi zdravili zelo razširjeno tudi samozdravljenje z zdravilnimi rastlinami in njihovimi ekstrakti (4). V Centru za zastrupitve opažamo, da lahko samozdravljenje z rastlinskimi pripravki privede do hudih zapletov. Peti predstavljeni primer tako prikazuje bolnico, ki je v želji po zdravju zaužila prevelik odmerek zdravilne rastline, kar je privedlo do zastrupitve in zdravljenja v bolnišnici. Pogosto bolniki pripravke zdravilnih rastlin uporabljajo napačno, kot prikazuje šesti predstavljeni primer, kjer je bolnica pomotoma zaužila pripravek arnike, sicer namenjen mazanju kože. Poleg nevarnosti uživanja prevelikih odmerkov in napačne uporabe pa obstaja pri samozdravljenju z rastlinami še velika nevarnost zamenjave zdravilnih in strupenih rastlin s strani bolnika in tudi proizvajalca zdravilnih rastlinskih napitkov. V prikazanem sedmem primeru je nadobudni mladi samostojni podjetnik pri pripravljanju zdravilnega pripravka zamenjal koreniki encijana in bele čmerike. Na srečo so njegove prve stranke ob bolnišničnem zdravljenju preživele začetek njegove poslovne poti. Iz prikazanih primerov lahko vidimo, da je zdravljenje z zdravilnimi rastlinami lahko zelo nevarno, vendar še večjo nevarnost za bolnike predstavlja nevarnost, da zaradi samozdravljenja z zdravilnimi rastlinami in njihovimi ekstrakti opustijo zdravljenje z zdravili, ki jim jih je svetoval zdravnik. Naivnost in nesrečo bolnih ljudi lahko izkoristijo tudi razni zdravilci, ki običajno pripravljajo in preprodajajo ekstrakte rastlin, katerih imena in količine zaradi »poslovne skrivnosti« nočejo izdati ne bolnikom ne zdravnikom. Osmi predstavljeni primer tako prikazuje »bioenergetika«, ki je z ekstraktom neznanih rastlin zdravil alergijo na sonce in pri bolnici povzročil akutno jetrno okvaro. Na koncu pa se je še malo pošalil iz nesrečne ženske in ji svetoval naj poje 3 kilograme medu. Samozdravljenje pa lahko, poleg z zgoraj omenjenim medom, poteka tudi s prehranskimi dopolnili. Žal lahko tudi uživanje prehranskih dopolnil vpliva na delovanje zdravil in privede do neželenih učinkov, kot je prikazano v devetem primeru, kjer je neželen učinek zdravil, ki je ogrozil bolničino življenje, najverjetneje povzročilo uživanje soka granatnega jabolka. Prehranska dopolnila lahko, poleg vplivanja na zdravila, tudi sama povzročijo neželene učinke oziroma zastrupitve, če jih zaužijemo v prevelikem odmerku, kar je prikazano v desetem primeru. Uživanje muškatnega oreščka naj bi bil zmanjšalo slabost in bruhanje, uravnovesilo črevesno delovanje, odstranilo vetrove in pomagalo pri prebavi. Pri bolnici, ki je zaužila prevelik odmerek muškatnega oreščka, je prišlo do prevelike spodbude simpatičnega živčevja, ker se je miristicin iz muškatnega oreščka presnovil v 3-metoksi-4,5-metilendioksiamfetamin (MMDA), lahko pa bi prišlo tudi do težav v poteku nosečnosti.

Zanimivo pa je, da lahko pri samozdravljenju bolniki poleg farmakološko zelo aktivnih pripravkov uporabljajo tudi pripravke brez dokazane učinkovitosti. Takšna so na primer nekatera tradicionalna zdravila in homeopatski pripravki, kar pa je odlična priložnost za različne goljufe, ki lahko izkoristijo nesrečo bolnih in obupanih ljudi za lastno bogatenje. Proizvajalci in prodajalci tradicionalnih in homeopatskih pripravkov se pogosto zavedajo, da njihovi pripravki niso učinkoviti in jim zato dodajajo zdravila (npr. kortikosteroide) in tudi kovine, kot je prikazano v enajstem primeru. Zdravljenje s pripravki s pridihom magičnih sil in čarovništva z zdravniškega vidika ni upravičeno, vendar ga je težko omejiti oziroma preprečiti, saj so lahko želja prodajalcev po bogastvu ter nepoučenost, naivnost in obupanost bolnikov neizmerne. Žal uporabo tradicionalnih in homeopatskih pripravkov v Sloveniji tudi nekritično in nerazumljivo širijo novinarji, ki ne razumejo za kaj v resnici gre, saj smo se Centru za zastrupitve že večkrat srečali z novinarji, ki pišejo prispevke o homeopatskih pripravkih in jih zanima, kakšni so znaki zastrupitve in koliko zastrupljencev s homeopatskimi pripravki smo zdravili.

Na koncu je potrebno omeniti še samozdravljenje z dovoljenimi in prepovedanimi drogami oziroma psihotropnimi učinkovinami, ki se ga poslužujejo ljudje s socialnimi in psihičnimi težavami ter tudi bolniki s psihiatričnimi boleznimi. V Sloveniji je problem samozdravljenja z alkoholnimi pijačami zelo velik, prav tako pa je prisotno tudi samozdravljenje z drogami, na primer s kanabisom in raznimi sinteznimi amfetamini. Zadnji primer tako prikazuje srednješolko z depresivno motnjo, ki se je »samozdravila« z ekstazijem, da je lažje vzpostavljal stik s sovrstniki in bila na splošno bolj uspešna v družbi. Ekstazi je sintezni 3,4-metilendioksimetamfetamin, ki v možganih zviša nivo serotonina in vsaj prehodno izboljša simptome depresije, podobno kot na primer antidepresivi iz skupine zaviralcev ponovnega prevzema serotonina. Ob samozdravljenju z drogami se samo po sebi postavlja vprašanja, zakaj so prodajalci takšnih »zdravil«, kot je na primer marihuana, strogo preganjani, preprodajalci farmakološko neučinkovitih ali celo škodljivih »zdravilnih pripravkov« pa ne, saj tudi to pogosto spominja na prevaro in norčevanje iz šibkejših, neredko gre že za pravo kriminalno dejanje.

4 Sklep

Samozdravljenje lahko povzroči življenjsko nevarne zaplete in lahko odvrne bolnike od uživanja predpisanih zdravil. Pretirano zagovarjanje, priporočanje in prodajanje pripravkov za samozdravljenje lahko vodi v izkoriščanje nemočnih in obupanih bolnikov.

5 Literatura

1. Klemenc-Ketiš Z. Kaj bolnike spodbuja k samozdravljenju in kje so meje? Farm vestn 2011; 62: 110-111.
2. Kreft S. Zakonska ureditev zdravil za samozdravljenje rastlinskega in kemijskega izvora ter prehranskih dopolnil. In Klemenc-Ketiš Z, Tušek-Bunc K. Samozdravljenje : učno gradivo za 25. učne delavnice za zdravnike družinske medicine (Družinska medicina, Supplement, 2008, 6, 4). Ljubljana: Zavod za razvoj družinske medicine, 2008: 13-20.
3. Mlinarič A. Perspektive samozdravljenja in preklopljena zdravila. Farm vestn 2011; 62: 112-113.
4. Smogavec M, Softič N, Kerstnik J, Klemenc-Ketiš Z. An overview of self-tratment and self-medication practices among Slovenian citizens. Zdrav vest 2010; 79: 757-763.
5. Economic and Legal Framework for Non-Prescription Medicines. AESGP. Edition June 2010.

Mnenje laične javnosti glede izvajanja ter plačevanja storitev farmacevtske skrbi v Sloveniji

Public view on performance and willingness to pay for pharmaceutical care services.

Mitja Kos

Povzetek: Namen raziskave je bil ovrednotiti mnenje laične javnosti glede izvajanja ter plačevanja storitev farmacevtske skrbi v Sloveniji. Po pošti smo naključno izbranemu vzorcu slovenske populacije (starost ≥ 18 let), poslali 1100 vprašalnikov. Po mnenju laične javnosti (odziv=21%) se storitve farmacevtske skrbi v Sloveniji še ne izvajajo v zadostni meri kljub temu, da obstaja velika verjetnost uporabe takšnih storitev. Magister farmacija v lekarni je prepoznan kot kompetenten strokovnjak, ki bi lahko izvajal nadgradnje storitev iz obstoječe prakse. Obenem je večina elementov farmacevtske skrbi prepoznana kot relativna novost med storitvami slovenskih lekarn. Podobna stališča so anketiranci izrazili tudi za paket storitev farmacevtske skrbi, ki so ga nekateri pripravljeni plačati tako preko neposrednih plačil: delež pripravljenih plačati je 22,6% in sicer mediano 30 EUR na letni ravni; kot preko povišanja premije zdravstvenega zavarovanja: delež pripravljenih plačati je 37,1% in sicer mediano dodatnih 6 EUR na mesečni ravni.

Ključne besede: *farmacevtska skrb, storitve, mnenje, laična javnost, pripravljenost za plačilo*

Abstract: Aim of the study was to assess the Slovenian public view on performance and willingness to pay for pharmaceutical care services. Questionnaires have been sent by mail to a random sample of Slovenian general population (age ≥ 18 years, N=1100). According to lay public view (response rate= 21%) the pharmaceutical care services in Slovenia have not yet been sufficiently implemented, although there is a high likelihood for use of such services. At the same time a pharmacist (M. Pharm.) is recognized as a competent expert that could upgrade services from current practice. Moreover, most elements of pharmaceutical care are recognized as a relative novelty among Slovenian community pharmacy services. Similar views were expressed by respondents towards the package of pharmaceutical care services, which at least some people are willing to pay either through direct payments (the proportion of respondents willing to pay was 22.6%, median was 30 EUR per year), or through increase of health insurance premium (the proportion of respondents willing to pay was 37.1%, median of additional increase of premium was 6 EUR per month).

Key words: *pharmaceutical care, services, opinion, public, willingness to pay*

1 Uvod

Do sredine 20. stoletja je bila tradicionalna vloga lekarniškega farmacevta v preskrbi, izdelavi in izdaji zdravil (1). V zadnjih letih pa se je vloga farmacevta skladno z novimi koncepti zdravstvenega varstva začela spreminjati. Strokovno delovanje se je začelo še bolj usmerjati k bolniku, razširjena vloga pa poleg oskrbe zdravil obsega tudi sodelovanje pri zagotavljanju varne in učinkovite rabe zdravil. V lekarniško prakso se je tako začel uvajati koncept farmacevtske skrbi, ki se v slovenski zakonodaji prvič omenja leta 2006 v Pravilniku o pogojih za opravljanje lekarniške dejavnosti (2, 3). Definirana je kot odgovorno zagotavljanje zdravljenja z zdravili za dosego pozitivnih končnih izidov, katerih namen je optimizirati bolnikovo kakovost življenja, povezano z zdravjem. Kljub številnim strokovnim podlagam, ta zaradi številnih ovir, ki vključujejo finančni vidik njene implementacije, v praksi še ni zaživela v polni meri.

2 Namen

Namen raziskave je bil ovrednotiti mnenje laične javnosti glede izvajanja in plačevanja storitev farmacevtske skrbi v Sloveniji.

3 Metode

Opredelitev elementov farmacevtske skrbi

Za namen raziskave smo najprej opredelili storitve, ki so sestavni elementi programov farmacevtske skrbi. Te smo opredelili na podlagi pregleda nekaterih pomembnejših dokumentov v mednarodnem prostoru, ki opredeljujejo nadgradnjo osnovnih lekarniških storitev, in sicer:

- programov farmacevtske skrbi, ki jih je postavil EuroPharm Forum. Ti se med seboj razlikujejo glede na vrsto kronične bolezni, ki jo obravnavajo. Skupno in bistveno pa jim je, da imajo tri nivoje delovanja (4, 5, 6, 7).

Doc. dr., Mitja Kos, mag. farm., Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Katedra za socialno farmacijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana, Slovenija

Pregled zdravljenja z zdravili z namenom prepoznavanja, preprečevanja in reševanja težav povezanih z zdravili kot so npr.: neželeni učinki, neustrezno sočasno jemanje zdravil, neustrezen odmerek in način uporabe zdravila.

	SE NE strinjam	Deloma SE NE strinjam	Deloma SE strinjam	SE strinjam
Storitev se v Sloveniji izvaja v **zadostni meri.**	1	2	3	4
Storitev **bi glede na trenutno zdravstveno stanje zagotovo uporabil/a.**	1	2	3	4
Farmacevt v lekarni *(magister farmacije)* je **primeren** zdravstveni delavec za izvajanje storitve.	1	2	3	4
Storitev predstavlja **novost med storitvami v lekarni.**	1	2	3	4

Slika 1: *Primer načina vrednotenja storitev farmacevtske skrbi.*

Figure 1: *Approach to evaluation of pharmaceutical care services example.*

- programa Medication Therapy Management in Pharmacy Practice: Core Elements of an MTM Service Model, version 2.0 (2008), ki sta ga razvila American Pharmacists Association in National Association of Chain Drug Stores Foundation (8),
- dokumentacija projekta Mednarodne farmacevtske federacije FIP »The PharmValue Project, ki je med drugim opredelil elemente dodane vrednosti v lekarniški dejavnosti (9).

Opredelili smo naslednje elemente, ki zelo pogosto sestavljajo storitve farmacevtske skrbi:

- Storitev 1: Svetovanje pri spreminjanju življenjskega sloga z namenom ohranjanja oz. izboljšanja zdravja.
- Storitev 2: Svetovanje o zdravilu: kaj je zdravilo, za kaj in kako se uporablja, kako deluje, kakšne koristi lahko pričakujemo od zdravila, kakšna tveganja so povezana z zdravilom, katere ukrepe je potrebno izvajati za zagotovitev varne uporabe zdravila in druge informacije o zdravilu.
- Storitev 3: Svetovanje o načinu uporabe medicinskih pripomočkov (npr.: merilnik krvnega tlaka, insulinska črpalka, ortopedski pripomočki idr.), ki so namenjeni diagnosticiranju, preprečevanju, spremljanju, zdravljenju ali lajšanju bolezni.
- Storitev 4: Odkrivanje dejavnikov tveganja, ki povečujejo verjetnost nastanka bolezni, njihovo ovrednotenje ter naknadno ukrepanje: strokovno svetovanje oz. napotitev k drugemu ustreznemu zdravstvenemu delavcu.
- Storitev 5: Pregled zdravljenja z zdravili z namenom prepoznavanja, preprečevanja in reševanja težav povezanih z zdravili kot so npr.: neželeni učinki, neustrezno sočasno jemanje zdravil, neustrezen odmerek in način uporabe zdravila.
- Storitev 6: Spremljanje pacienta, ki je imel ugotovljene težave povezane z zdravili kot je npr. obravnava ob ponovnem srečanju, naknadni telefonski pogovor.
- Storitev 7: Zapis navodila za uporabo zdravila, njegove namembnosti ter morebitnih opozoril pri zdravljenju, ki je prilagojen specifičnim značilnostim in zdravstvenemu stanju posameznika.
- Storitev 8: Dostava zdravil na dom s svetovanjem o zdravilu.

Za vsak element farmacevtske skrbi smo ovrednotili zadostnost njegovega izvajanja, gotovost njegove uporabe glede na trenutno zdravstveno stanje pacienta, primernost (kompetentnost) magistra farmacija za izvajanje storitve z vidika laične javnosti ter opredelitev ali storitev predstavlja novost v ponudbi slovenskih lekarn. Na sliki 1 je prikazan primer vrednotenja storitev. Ta prikazuje trditve v povezavi z navedeno storitvijo, ki jih anketiranci ovrednotijo s stopnjo strinjanja na Likertovi lestvici od 1 do 4. Stopnja 1 pomeni, da se s trditvijo ne strinjajo, stopnja 4 pa da se s trditvijo strinjajo.

Paket storitev farmacevtske skrbi

Posebej smo opredelili tudi paket storitev farmacevtske skrbi, ki bi predstavljal novost med storitvami v lekarni in imel osnovni potencial za trženje. Paket storitev, ki bi jih izvajal magister farmacije v lekarni je prikazan na sliki 2.

Paket storitev:

Individualno spremljanje zdravljenja z zdravili z namenom doseganja čim večje možne učinkovitosti in varnosti zdravljenja.

Paket storitev vključuje:

- Redne preglede zdravljenja z zdravili z namenom:
  - spemljanja uspešnosti zdravljenja ter
  - prepoznavanja težav povezanih z zdravili.
- Svetovanje z namenom:
  - doseganja čim večje uspešnosti zdravljenja ter
  - preprečevanja in reševanja težav povezanih z zdravili.

Individualno spremljanje zdravljenja z zdravili bi se izvedlo vsakič, ko bi Vam izdali zdravilo na recept.

Slika 2: *Paket storitev farmacevtske skrbi, ki bi ga izvajal magister farmacije v lekarni.*

Figure 2: *Package of pharmaceutical care services performed by a pharmacist (M. Pharm.) in a community pharmacy.*

Podobno kot za posamezne elemente farmacevtske skrbi smo tudi za paket storitev ovrednotili zadostnost izvajanja, gotovost uporabe, primernost magistra farmacija za izvajanje ter novost paketa storitev v ponudbi slovenskih lekarn. Edina razlika je bila v tem, da smo pri prvi trditvi dodali, da se navedeni paket storitev v Sloveniji izvaja v zadostni meri, ne glede na zdravstvenega delavca, ki ga izvaja.

Vrednotenje pripravljenost za plačilo za paket storitev farmacevtske skrbi

Pripravljenost za plačilo za paket storitev farmacevtske skrbi smo ovrednotili na dva načina. Pri verziji vprašalnika A, smo kot način plačila izbrali *neposredno enkratno plačilo*. Najprej smo zastavili vprašanje glede pripravljenosti plačila. Podali smo tri možne odgovore: *»Da«*, *»Ne«* in *»Ne vem«*. Izbor prvega in zadnjega odgovora je vodil na vprašanje o najvišjem enkratnem znesku, ki bi ga anketiranci še bili pripravljeni plačati. Za lažjo odločitev glede plačila, smo navedli tudi približne cene nekaterih dobrin, ki so bile v razponu od 1 EUR do 100 EUR. Sledilo je vprašanje glede prepričanosti v plačevanje, s katerim smo želeli preveriti veljavnost navedenega zneska. Za veljavne zneske smo namreč upoštevali zneske tistih anketirancev, ki so bili dokaj ali popolnoma prepričani v to, da bi navedeni znesek dejansko plačali. Posebej smo ovrednotili tudi razloge za odločitev pri anketirancih, ki niso bili pripravljeni plačevati navedenega paketa storitev.

Zasnova vprašanj, vrstni red in možni odgovori, so bili pri verziji vprašalnika B skoraj enaki kot pri verziji vprašalnika A. Razlika je bila v tem, da smo tu kot možnost plačila za paket storitev farmacevtske skrbi ponudili *dvig premije zdravstvenega zavarovanja*.

Sociodemografske značilnosti

Z vprašalnikom smo opredelili tudi sociodemografske značilnosti anketirancev: spol, starost, stopnjo dokončane izobrazbe, regijo v kateri živi, mesečni neto dohodek in oceno zdravstvenega stanja.

Pilotna raziskava

Vprašalnik smo testirali v pilotni raziskavi na 10 osebah s katerimi smo se po izpolnitvi vprašalnika tudi pogovorili, da smo preverili razumljivost, zahtevnost ter morebitne druge vidike laične javnosti, ki bi lahko vplivali na rezultate raziskave. Na podlagi povratne informacije smo pripravili končno verzijo vprašalnika.

Izvedba raziskave

Po pošti smo naključno izbranemu vzorcu splošne slovenske populacije, starejše od 18 let, poslali 1100 vprašalnikov. Od tega 550 vprašalnikov verzije A in 550 vprašalnikov verzije B. Podatke za pošiljanje, ki so bili zajeti iz Centralnega registra prebivalstva, nam je posredoval Statistični urad Republike Slovenije (10). Poštnino za povratno pošto je krila Fakulteta za farmacijo. Raziskava je potekala en mesec, in sicer od 8. 12. 2010 do 7. 1. 2011.

Obdelava podatkov

Izpolnjene ankete smo vnesli v MS Excell ter statistični program SPSS s katerim smo večinoma izvajali opisno statistiko, posebej pa preverjali tudi vpliv sociodemografskih značilnosti anketirancev na mnenje glede posameznih elementov farmacevtske skrbi (stopnja tveganja: 0,05). Pri tem smo uporabili tri neparametrične teste, in sicer: Mann - Whitney U test v primeru dveh neodvisnih spremenljivk, Kruskal – Wallis H test v primeru treh ali več neodvisnih spremenljivk in Hi kvadrat test v primerih, kjer ni bilo stopenjskih lestvic.

3 Rezultati

Od 1100 poslanih vprašalnikov, je bilo vrnjenih 227, kar predstavlja 21% odziv. Od tega je bilo 109 vprašalnikov verzije A in 118 verzije B. Sociodemografski podatki anketirancev so prikazani v preglednici 1.

Preglednica 1: *Sociodemografski podatki anketirancev.*

Table 1: *Socio-demographic characteristics of study subjects.*

Demografske karakteristike		Frekv.	Odstotek (%)
Spol	Ženski	142	64,3
	Moški	79	35,7
Starostne skupine	18 – 30	40	18,9
	31 – 40	27	12,7
	41 – 50	42	19,8
	51-65	62	29,2
	več kot 65	41	19,3
Stopnja dokončane izobrazbe	Nedokončana osnovna	2	0,9
	Osnovna	27	12,3
	Poklicna oz. srednja	109	49,8
	Višja oz. visoka	46	21
	Univerzitetna ali več	35	16
Status zaposlitve	Nezaposlen/a	21	9,5
	Zaposlen/a	86	39,1
	Samozaposlen/a	7	3,2
	Študent/ka	24	10,9
	Upokojenec/ka	82	37,3
Regija	Gorenjska	27	12,7
	Goriška	16	7,5
	Jugozahodna Slovenija	17	8
	Koroška	7	3,3
	Notranjsko – kraška	9	4,2
	Obalno – kraška	11	5,2
	Osrednjeslovenska	40	18,8
	Podravska	32	15
	Pomurska	18	8,5
	Savinjska	20	9,4
	Spodnjeposavska	8	3,8
	Zasavska	8	3,8
Mesečni neto dohodek	Brez ali manj kot 500	67	32,5
	Med 500 – 800	58	28,2
	Med 800 – 1100	46	22,3
	Med 1100 – 1400	21	10,2
	Več kot 1400	14	6,8
Jemanje zdravil na recept	Da	101	45,3
	Ne	122	54,7
Trenutno zdravstveno stanje	Slabo	16	7,2
	Zadovoljivo	51	23
	Dobro	71	32
	Prav dobro	54	24, 3
	Odlično	30	13,5

Strinjanje anketirancev s trditvami glede izbranih zdravstvenih storitev je prikazano v preglednici 2.

Preglednica 2: *Strinjanje anketirancev s trditvami glede izbranih zdravstvenih storitev (predstavljeni so odstotki veljavnih odgovorov).*

Table 2: *Agreement of study subjects with statements regarding selected health care services. Presented is the share of answers for each degree of agreement.*

Storitev	Trditev	SE NE strinjam	Deloma SE NE strinjam	Deloma SE strinjam	SE strinjam	N
Svetovanje pri spreminjanju življenskega sloga	Zadostnost izvajanja	17,5	24,7	46,6	11,2	223
	Gotovost uporabe	9,1	9,6	41,6	39,7	219
	Primernost mag. farm.	4,5	11,8	44,3	39,4	221
	Novost med storitvami	7,7	14,9	37,6	39,8	221
Svetovanje o zdravilu	Zadostnost izvajanja	14,3	115,7	43,5	26,5	223
	Gotovost uporabe	5,4	10,4	31,7	52,5	221
	Primernost mag. farm.	3,6	5,9	23,5	67,0	221
	Novosti med storitvami	21,2	21,6	32,4	24,8	222
Svetovane o načinu uporabe medicinskih pripomočkov	Zadostnost izvajanja	8,4	23,1	44,9	23,6	225
	Gotovost uporabe	12,9	12,4	31,1	43,6	225
	Primernost mag. farm.	0,9	9,8	32,4	56,9	225
	Novosti med storitvami	16,1	22,8	38,8	22,3	224
Odkrivanje dejavnikov tveganja	Zadostnost izvajanja	25,8	32,9	30,7	10,7	225
	Gotovost uporabe	10, 7	13,4	32, 6	43,3	224
	Primernost mag. farm.	15,1	19,6	34,2	31,1	225
	Novosti med storitvami	13,8	19,1	29,6	27,6	225
Pregled zdravljenja z zdravili	Zadostnost izvajanja	25,7	26,1	30,1	18,1	226
	Gotovost uporabe	13,8	12,1	33,0	41,1	224
	Primernost mag. farm.	5,8	11,6	35,1	47,6	225
	Novost med storitvami	14,7	21,0	27,5	26,8	224
Spremljanje pacienta	Zadostnost izvajanja	35,0	29,6	21,5	13,9	223
	Gotovost uporabe	14,9	16,7	28,4	40,1	222
	Primernost mag. farm.	14,3	15,6	33,5	36,6	224
	Novost med storitvami	14,0	16,7	31,1	38,3	222
Zapis navodila za uporabo zdravila	Zadostnost izvajanja	15,6	16,1	37,1	31,3	224
	Gotovost uporabe	11,4	13,2	28,2	47,3	220
	Primernost mag. farm.	5,0	8,1	30,6	56,3	222
	Novosti med storitvami	17,7	24,5	33,6	24,1	220
Dostava zdravil na dom	Zadostnost izvajanja	58,5	19,8	15,7	6,0	217
	Gotovost uporabe	29,8	14,2	28,0	28,0	218
	Primernost mag. farm.	12,3	10,9	33,6	43,2	220
	Novost med storitvami	11,9	7,8	21,5	58,9	219

Na grafikonih od 1 do 4 je predstavljane strinjanje s trditvami glede paketa storitev farmacevtske skrbi.

Grafikon 1: *Ovrednotenje zadostnosti izvajanja paketa storitev farmacevtske skrbi, ne glede na zdravstvenega delavca, ki ga izvaja. Naveden je delež odgovorov posamezne stopnje strinjanja glede na podano trditev (N = 222).*

Graph 1: *Assessment of pharmaceutical care package sufficent performance in the system, regardless from the health care professional that would perform it. Presented is the share of answers for each degree of agreement with the presented statement (N=222).*

■ Trditev: Navedeni paket storitev se v Sloveniji izvaja v zadostni meri, ne glede na zdravstvenega delavca, ki ga izvaja.

Grafikon 2: *Ovrednotenje gotovosti uporabe paketa storitev farmacevtske skrbi glede na trenutno zdravstveno stanje anketiranca. Naveden je delež odgovorov posamezne stopnje strinjanja glede na podano trditev (N = 225).*

Graph 2: *Assessment of pharmaceutical care package certainty to be used by taking into account the health care status of the respondent. Presented is the share of answers for each degree of agreement with the presented statement (N=225).*

■ Trditev: Navedeni paket storitev se v Sloveniji izvaja v zadostni meri, ne glede na zdravstvenega delavca, ki ga izvaja.

Grafikon 3: *Ovrednotenje primernosti magistra farmacije za izvajanje paketa storitev farmacevtske skrbi. Naveden je delež odgovorov posamezne stopnje strinjanja glede na podano trditev (N = 223).*

Graph 3: *Assessment of pharmacist's (M. Pharm.) competency for performance of pharmaceutical care package. Presented is the share of answers for each degree of agreement with the presented statement (N=223).*

■ Trditev: Farmacevt v lekarni (magister farmacije) je primeren zdravstveni delavec za izvajanje navedenega paketa storitev.

Grafikon 4: *Ovrednotenje novosti paketa storitev med storitvami v lekarni. Naveden je delež odgovorov posamezne stopnje strinjanja glede na podano trditev (N = 222).*

Graph 4: *Assessment of the novelty of pharmaceutical care package among all the community pharmacy services. Presented is the share of answers for each degree of agreement with the presented statement (N=222).*

■ Trditev: Navedeni paket storitev predstavlja novost med storitvami v lekarni.

Pripravljenost za plačevanje paketa storitev farmacevtske skrbi je prikazan na grafikonu 5 glede na način plačila. V primeru neposrednega enkratnega plačila so bili anketiranci pripravljeni plačati mediano 30 EUR na letni ravni (min= 1, max= 210) , v primeru povišanja premije zdravstvenega zavarovanja pa mediano dodatnih 6 EUR na mesec (min= 1, max= 50).

Grafikon 5: *Pripravljenost plačevanja paketa storitev farmacevtske skrbi glede na način plačila: neposredno enkratno plačilo na letni ravni (N= 106), povišanje premije zdravstvenega zavarovanja na mesečni ravni (N= 116), ter skupno uteženo povprečje (N=222).*

Graph 5: *Willingness to pay for pharmaceutical care services package in regards to the type of payment: one direct payment on a yearly basis (N= 106), increase of monthly health insurance premium (N= 116), together weighted average (N=222).*

Razlogi za nepripravljenost dodatnega plačevanja paketa storitev, ki so jih navedli anketiranci pod drugimi razlogi in niso bili navedeni v vprašalniku, so bili (N = 15):

Nesprejemljivost dodatnih stroškov:
- Plačujem zdravstveno zavarovanje.
- Že sedaj preveč plačujem za zdravstvo.
- Ga že plačujem v okviru zdravstvenega zavarovanja oz. bi moral biti vključen v storitve dodatnega zdravstvenega zavarovanja
- Za zdravstvene stroške že plačujem dovolj.
- Glede na to koliko plačujemo, dobimo premalo.
- Če želiš, da si na vrsti za pregled v doglednem času, se pravi čim prej, si lahko pregled v celoti plačaš sam. Pri nizki pokojnini pa si res ne moreš privoščiti še dodatnih stroškov.
- Vsak mesec plačujem dodatno zdravstveno zavarovanje.
- Ker plačujem Vzajemno 30 let pa še enkrat nisem koristila.

Že obstoječa zdravnikova naloga:
- To je naloga zdravnikov v okviru obveznega zdravstvenega zavarovanja.
- Menim, da osnovno zdravljenje poteka že pri osebnem zdravniku. Farmacevte spoštujem, vendar si ne predstavljam, da bi prevzeli zdravljenje, ki ga zdaj opravlja osebni zdravnik, pa še ta ne vedno dobro. Nimam najboljših izkušenj.

Grafikon 6: *Razlogi anketirancev za nepripravljenost plačila za paket storitev farmacevtske skrbi in sicer posebej za odgovore v primeru, da gre za neposredno enkratno plačilo na letni ravni (N=38), povišanje premije zdravstvenega zavarovanja na mesečni ravni (N=48), ter skupni uteženi razlog (N=86).*

Graph 6: *Reason for not being willing to pay for pharmaceutical care services package in regards to the type of payment: one direct payment on a yearly basis (N= 38), increase of monthly health insurance premium (N= 48), together weighted average (N=86).*

Že obstoječa farmacevtova naloga:
- Menim, da spada v delokrog farmacevta, za kar je že plačan.

Dvom v ustrezno izvedbo:
- Lahko si ga privoščim, vendar menim, da paket ne bi bil kakovostno izveden, ker je to v Sloveniji še v razvoju.
- Ker se bo denar uporabil za druge namene. Nimamo več zaupanja v oblast in državo, enako v farmacijo, ki želi dosegati čim večje dobičke. Zato so zdravila že sedaj dovolj draga ali celo predraga.
- Prevelik vpliv proizvajalcev na lekarno oziroma farmacevte! Prisotno v Sloveniji. Je in bo!

Drugo:
- Sem za zdravljenje brez zdravil.

Na vrednotenje paketa storitev farmacevtske skrbi vplivajo sociodemografske spremenljivke: starostna skupina, stopnja dokončane izobrazbe, status zaposlitve, mesečni dohodek, redno jemanje zdravil in zdravstveno stanje. Na pripravljenost plačevanja pa vpliva spremenljivka stopnja dokončane izobrazbe.

4 Diskusija

V Sloveniji se le za polovico izbranih zdravstvenih storitev strinja več kot 50% anketirancev, da se storitev izvaja v zadostni meri. Temu se najbolj približa svetovanje o zdravilu in načinu uporabe medicinskih pripomočkov ter zapis navodila za uporabo zdravila.

Najmanj se v zadostni meri izvaja dostava zdravil na dom s svetovanjem o zdravilu, ki sama po sebi pomeni rešitev za stranke, ki so težje mobilne. Temu sledi spremljanje pacienta v primeru ugotovljenih težav povezanih

z zdravili ter odkrivanje dejavnikov tveganja, ki povečujejo verjetnost nastanka bolezni, njihovo ovrednotenje ter naknadno ukrepanje. Če temu dodamo še nezadovoljivo izvajanje pregleda zdravljenja z zdravili z namenom prepoznavanja, preprečevanja in reševanja težav povezanih z zdravili, lahko ugotovimo, da je izvajanje ključnih elementov farmacevtske skrbi v Sloveniji še vedno na razmeroma nizki ravni. Farmacevtska skrb se je namreč od samega začetka oblikovala predvsem z namenom ustrezne obravnave težav povezanih z zdravili, te pa v večji meri laična javnost ne prepoznava v praksi.

Glede na trenutno zdravstveno stanje ljudi, se kaže velika gotovost uporabe vseh osem zdravstvenih storitev. Največjo gotovost uporabe so anketiranci izrazili za svetovanje o zdravilu, najmanjšo pa za storitev dostave zdravil na dom, kar je na nek način razumljivo. Magister farmacije v lekarni je po mnenju laične javnosti primeren, temu bi lahko rekli kompetenten zdravstveni delavec za izvajanje vseh navedenih storitev. Najbolj primeren je za izvajanje svetovanja o zdravilu, najmanj pa za odkrivanje dejavnikov tveganja. Vseh osem zdravstvenih storitev po mnenju laične javnosti predstavlja relativno novost med storitvami v lekarni, vključujoč svetovanje o zdravilu. Pri tem posebej izstopa dostava zdravil na dom za katere so se anketiranci najbolj strinjali, da predstavlja novost med storitvami lekarne.

Paket storitev farmacevtske skrbi se po mnenju laične javnosti ne izvaja v zadostni meri. Glede na trenutno zdravstveno stanje bi paket storitev gotovo uporabila večina anketirancev. Glede na to, da anketiranci menijo, da je magister farmacije v lekarni primeren strokovnjak za izvajanje navedenega paketa storitev ter da predstavlja paket storitev relativno novost med storitvami v lekarni, lahko zaključimo, da gre za velik neizkoriščen potencial magistra farmacije oz. lekarn.

Ljudje so bili za paket storitev farmacevtske skrbi pripravljeni plačati tako neposredno (delež pripravljenih plačati= 22,6%) kot preko zvišanja premije zdravstvenega zavarovanja (delež pripravljenih plačati= 37,1%). Nekaj več kot četrtino jih je bilo v obeh primerih neodločenih, kar je v veliki meri posledica hipotetičnega opisa paketa storitev. Z izvajanje takšne storitve v praksi, bi se tudi ljudje laže opredeljevali. Mediana pripravljenosti za plačilo preko neposrednih enkratnih zneskov je znašala 30 EUR na letni ravni, mediana zneskov za povišanje premije zdravstvenega zavarovanja pa 6 EUR na mesečni ravni. Glede na pripravljenost plačevanja in višino zneska, bi bilo kot rešitev za povrnitev stroškov izvajanja storitev farmacevtske skrbi tako bolj smiselno uporabiti sistem premij zdravstvenega zavarovanja.

Najpomembnejši razlog, ki so ga navedli za nepripravljenost plačila je bil, da se paket storitev farmacevtske skrbi ne bi smel zaračunati. To je najverjetneje posledica narave zdravstvenega varstva v Sloveniji iz preteklih let, ki je skoraj v celoti krila stroške zdravstvenega varstva, v zadnjih dveh desetletjih pa iz naslova velikega deleža oseb, ki imajo poleg obveznega zdravstvenega zavarovanja urejeno tudi dopolnilno zdravstveno zavarovanje.

Zaradi premajhnega vzorca izvedba testov, ki bi dokazovali potencialno povezavo med sociodemografskimi spremenljivkami ter pripravljenostjo plačevanja oz. razlogi za neplačevanje, skoraj nikjer ni bila mogoča. Edina povezava, ki smo jo dokazali je bila pri neposrednem enkratnem plačilu med spremenljivkama stopnja dokončane izobrazbe in prepričanostjo v plačilo. Očitna razlika je bila v tem, da so bili tisti, ki imajo dokončano višjo stopnjo izobrazbe, v večji meri prepričani v to, da bi navedeni znesek dejansko plačali.

Glede na nekatere rezultate v primerjavi z dejanskim izvajanjem elementov farmacevtske skrbi v praksi sklepamo, da si anketiranci niso pravilno interpretirali vseh zdravstvenih storitev in vprašanj. Še posebej to velja za storitev zapis navodila za uporabo zdravila za katero sklepamo, da so jo anketiranci predvsem razumeli kot t.i. signaturo na škatlico zdravila, ne pa individualizirane in poglobljene informacije za posameznega pacienta. Takšna storitev se v praksi skoraj ne izvaja. Kljub temu 68,4% anketirancev meni, da se v praksi storitev izvaja v zadostni meri.

Nizek odziv anketirancev na vprašanje glede višine zneska, ki bi ga bili pripravljeni plačati za paket storitev farmacevtske skrbi, omejuje možnost ekstrapolacije rezultatov na celotno slovensko populacijo.

5 Sklepi

Po mnenju laične javnosti se storitve farmacevtske skrbi v Sloveniji še ne izvajajo v zadostni meri kljub temu, da obstaja velika verjetnost uporabe takšnih storitev. Obenem lahko ugotavljamo prepoznavnost magistra farmacija v lekarni kot kompetentnega strokovnjaka, ki bi lahko izvajal nadgradnje storitev iz obstoječe prakse. Večina elementov farmacevtske skrbi je namreč prepoznana kot relativna novost med storitvami slovenskih lekarn.

6 Zahvala

Zahvaljujem se Maji Babnik, diplomantki Fakultete za farmacijo, za njen prispevek pri raziskavi mnenja laične javnosti glede izvajanja in plačevanja storitev farmacevtske skrbi v Sloveniji.

7 Literatura

1. Hepler CD, Strand LM: Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. Am J Hosp Pharm 1990; 47: 533-534.
2. Pavšar H. Kongnitivne storitve v lekarniški službi: Farmacevtske intervencije in pregled terapije. Farm Vestn 2009; 60: 127-133.
3. Pravilnik o pogojih za opravljanje lekarniške dejavnosti, Uradni list RS, št.39/2006.
4. Pharmacy-Based Asthma Services - Protocol and Guidelines. EuroPharm Forum 1998; URL: http://www.europharmforum.org/file/13921 (dostop: september 2010).
5. Improved Quality in Diabetes Care - The Pharmacist in the St Vincent team: Protocol and Guidelines. EuroPharm Forum 2001; URL: https://files.pbworks.com/download/lQByJjdRc8/europharm/19341757/diabetes.pdf?Id=1 (dostop: september 2010).
6. Pharmacy-Based Hypertension Management Model: Protocol and Guidelines. EuroPharm Forum 2005; URL: https://files.pbworks.com/download/lJhbNfdm2w/europharm/19341776/hypertension.pdf (dostop: september 2010).
7. Metabolic Syndrome Pharmaceutical Care Programme. EuroPharm Forum 2009; URL: http://www.europharmforum.org/file/12596 (dostop: september 2010).
8. Medication Therapy Management in Pharmacy Practice, Core Elemets of an MTM Service Model, Version 2.0, marec 2008: URL: http://www.pharmacist.com/AM/Template.cfm?Section=Home2&TEMPLATE=/CM/ContentDisplay.cfm&CONTENTID=15496 (dostop: september 2010).
9. Foppe JW van Mil, Mobach MP, Tromp TFJ: The PharmValue Project. Project report v 7.0 resulting in Questionnaires V 3.0A and B. Quality Institute for Pharmaceutical care, Kampen, The Netherlands 2000; 8-16.
10. Statistični urad RS. URL: http://www.stat.si/ (dostop avgust 2011)

Komunikacija v lekarni pri samozdravljenju

Pharmacy communication for self-treatment

Irena Vrhovnik

Povzetek: Dobra in učinkovita komunikacija je veščina uspešnih ljudi, tako pri delu kot v osebnem življenju. Pravzaprav sta gradnja učinkovitih komunikacijskih odnosov in učenje komunikacijskih veščin nikoli povsem dokončana naloga. Vsaka komunikacija zajema dva dejavnika, en je vsebina in drug je – odnos. Pri delu farmacevta v lekarni je potrebno veliko pozornosti nameniti ravno odnosni komunikaciji.Ko govorimo o komunikaciji v lekarni pri samozdravljenju, je odnos med farmacevtom in bolnikom ključnega pomena. Vsak dober odnos se začne z dobrim stikom. Dober stik je predpogoj učinkovite komunikacije.

Ključne besede: *samozdravljenje, komunikacija, strateška komunikacija, zaupanje, odnosne pozicije*

Abstract: Good and efficient communication is a common characteristic of successful men and women, in professional and in personal fields of their life. The construction ofefficient communication relations and the learning of communicational skills is an on-going process. Each communication process is composed of two parts: the content of the communication and the relation to the partner in communication. In communication related to the pharmacist's work, the latter part should be emphasised. The relation between the pharmacist and the patient is of vital importance, when referring to communication for self-treatment. A good relation is normaly initiated by a good first contact. Therefore, a good first contact is a base for efficient communication.

Keywords: *self-treatment, communication, strategic communication, trust, relational positions*

1 Uvod

Kaj pravzaprav je komunikacija? Največkrat slišimo definicijo, da je komunikacija prenos podatkov, informacij med oddajnikom in sprejemnikom, ki služi medsebojnemu sporazumevanju.Ustrezna komunikacija med farmacevtom in bolnikom pri samozdravljenju, pa tudi zdravljenju z zdravili na recept, je vedno dvosmeren proces, kjer izmenjujeta mnenja, vprašanja in dejstva. Cilj tovrstne komunikacije je pomagati bolniku, pridobiti prave informacije za svetovanje, ga pravilno razumeti, svetovati pravilna zdravila in izboljšati njegovo kvaliteto življenja. Cilj je hkrati tudi pridobiti bolnika, ki se bo zaradi kvalitetne storitve in odličnega svetovanja vračal v lekarno.

2 Komunikacija pri delu farmacevta z bolnikom pri samozdravljenju

Komunikacija pa je tudi interaktivni proces, kjer besedna komunikacija, parabesedna komunikacija (jakost, hitrost, ritem govora, barva glasu, mašila…), nebesedna komunikacija (geste, očesni pogledi, drža telesa…) in »extrabesedna«(obleka,okoliščine) sovplivajo druga na drugo in so v neprestani interakciji.V komunikaciji farmacevta z bolnikom tako niso pomembne samo izgovorjene besede, pač pa tudi način, kako so le-te izgovorjene, očesni stik, razdalja med farmacevtom in bolnikom ter drža telesa obeh.

Slika 1: *Interaktivni model komunikacije (1).*

Figure 1: *Interactive model ofcommunication (1).*

3 Nekatere tehnike komuniciranja pri delu farmacevta z bolnikom

Sporočilo naj bo oblikovano celostno in specifično. Vključevati mora vse nujne informacije, ki jih bolnik potrebuje za razumevanje sporočila. Cilj dobre komunikacije je **čiščenje in usklajevanje sporočil**, da se sporočil ne bi razumelo na preveč različnih načinov.

Včasih so bolniki pri opisovanju svojih težav nedorečeni, v zadregi in premalo natančni pri opisu simptomov. Za pridobitev dobrih informacij, ki resnično prikazujejo stanje bolnika, mora farmecevt vešče uporabiti **tehniko postavljanja ustreznih vprašanj odprtega tipa.** Primeri takih vprašanj so:

- Za koga je zdravilo? Kdo je bolnik? (starost, spol...)
- Kakšne so težave?
- Kdaj so se težave pojavile? Kako dolgo trajajo?
- Ali ste že kdaj zdravili podobne težave, s katerimi zdravili?
- Ali sočasno že jemljete tudi kakšna druga zdravila?

Farmacevt na koncu preveri svoje sporočilo pri bolniku in se pogovarja z njim, dokler se ne dosežeta soglasja o pomenu sporočila. Vztrajnost, potrpežljivost, empatija, sposobnost dobrega poslušanja in učinkovitega postavljanja vprašanj pripeljejo do dobrega razumevanja v komunikaciji.

Na tem mestu bi omenila še **tehniko dobrega poslušanja**, oz. značilnosti le-tega. Velikokrat v življenju precej več govorimo in manj poslušamo, čeprav imamo dve ušesi in samo ena usta. Pri poslušanju naj farmacevt uporablja nebesedno vedenje, ki podpira dober stik: kimanje z glavo, ohranjanje očesnega stika, podoben ritem in hitrost telesnih gibov kot bolnik (proces zrcaljenja). Z rahlo nagnjenostjo naprej, držo rok v odprtem - radovednem položaju, farmacevt izkazuje zanimanje za bolnika.Kolikor se le da, naj se farmacevt vživi v bolnika in spremlja njegovo nebesedno govorico.

Farmacevt v komunikaciji z bolnikom uporablja tudi **tehniko parafraziranja**, s svojimi besedami ponovi, kako je razumel bolnika. Primer uporabe tehnike parafraziranja: "Če vas prav razumem, imate težave z .../ vas boli.../ se kaže...". Cilj parafraziranja je razumeti sogovornikovo sporočilo. S parafraziranjem ugotovimo, ali je bilo sporočilo pravilno sprejeto in ali smo izločili vse psihološke in semantične ovire (motnje, šume, filtre v komunikaciji).

Pomemben element pri poslušanju bolnika je **empatija**. Empatija pomeni, da se postavimo v življenjsko situacijo drugega in si predstavljamo, kako bi se počutili na njegovem mestu. Prava empatija izhaja iz osnovne psihološke predpostavke, da smo ljudje različni, da se drugi razlikujejo od nas. Zato je treba na ljudi gledati v njihovi različnosti, razumeti njihovo gledanje na stvari in njihove vrednote. Bolniki včasih težko opišejo svoj problem z besedami. Farmacevt mora tako včasih skoraj začutiti posameznika v njegovih hotenjih, željah in pričakovanjih. Velikokrat je čas za bolnika v lekarni skopo odmerjen. Zaradi velike časovne obremenitve je potrebno povečati pozornost do takih bolnikov, tako s komunikacijo kot tudi na druge načine, saj so v takšnih trenutkih ljudje še posebej občutljivi in ranljivi. Stres je tudi v lekarni eden izmed osnovnih sprožilcev konfliktov med bolnikom in farmacevtom. Konflikti pa so velikokrat posledica slabe komunikacije med obema udeležencema, ki nimata neposrednega dobrega stika.

Tehnika neposrednega stika je model, ki razlaga, kako ljudje doživljajo in dojemajo svet okoli sebe; nauči nas, kako lahko z njimi komuniciramo tako, da uporabimo njihov specifični vzorec dojemanja, zato, da nas povsem in jasno razumejo (2). Vzpostavljanje stika je spretnost, ki se jo učimo od rojstva dalje. Tako kot vsako drugo naučeno spretnost, jo lahko razvijamo in izpopolnjujemo.

Neposreden stik postavlja na glavo fizikalni zakon: namesto, da bi se privlačila nasprotja, se privlačijo podobnosti (2). Ena izmed tehnik, ki nam omogoča neposredni stik, je zrcaljenje. Pri **tehniki zrcaljenja** z drugimi komuniciramo z njihovimi nebesednimi sporočili. Proces zrcaljenja je navzkrižen. Pomembno je, da osebo zrcalimo, ne pa oponašamo. Zrcalimo lahko katerikoli del vedenja: dinamiko glasu, telesne gibe, jakost govora, izraz obraza, dihanje, značilne kretnje. Tehnika zrcaljenja je del drugega koraka v t.i. strateški komunikaciji. Strateško komuniciranje imenujemo tudi PRLL (**P**acing, **R**apport, **L**eading, **L**eading) strategija.

Z uporabo strategije Strateške komunikacije, ki vsebuje predkorak kalibriranje (kar pomeni opazovanje in zaznavanje večplastnih dejavnikov v procesu komunikacije), ki mu sledi spremljanje, dober stik ter nebesedno in besedno vodenje (3) bomo bolniku vzbudili občutek, da smo z njim na isti valovni dolžini, tako nam bo lažje in prej zaupal svojo težavo.

Slika 2: *Strateška komunikacija (4).*

Figure 2: *Thestrategiccommunication (4).*

4 Različni zaznavni načini/tipi

Ko farmacevt bolniku svetuje in mu izbere zdravilo za samozdravljenje, mora biti kongruenten. Nujna je skladna oblika besednega in nebesednega sporočila. To skladnost imenujemo tudi kongruentnost v komunikaciji. Nekongruentno sporočilo povzroči zmedo, nerazumevanje ali celo zaneti konflikt.

Bolj kot je sporočilo bogato, boljše je komuniciranje. Sporočilo, ki se ga ponovi na več načinov (redundantnost v komunikaciji), ob uporabi večjega števila kanalov, pomaga bolniku hitreje razumeti vsebino sporočila. Ko omenjam večje število kanalov, govorim o naših zaznavnih

načinih, o tem , kako sprejemamo, dajemo, skladiščimo informacije, izkušnje, spomine… Kanali naših čutil skrbijo za sprejemanje informacij: vizualni kanal skrbi za vid, avditivni za sluh, kinestetični za otip in občutke, olfaktorični za vonj, gustatorični kanal pa za okus (5).

Skladnost besedne in telesne govorice, ki je pogoj za ustvarjanje dobrega stika s samim seboj in z drugimi ljudmi, je v veliki meri odvisna od tega, kako v notranjosti zaznavamo svoje življenje in izkušnje. Pri doživljanju sveta smo namreč v celoti odvisni od petih čutov, ki nam posredujejo sliko resničnosti. Čuti so namreč edini vir naše resničnosti, ta pa je kombinacija vsega, kar naše oči vidijo, naša ušesa slišijo, kaj čuti naš otip in kako se počutimo v svoji notranjosti; v manjši meri pa tudi od tega, kaj okuša naš jezik in voha naš nos. V odvisnosti od vsega naštetega si vsakdo oblikuje svojo resničnost – svoj model sveta in tako svet izkuša na drugačen način.

Ko odraščamo,sčasoma postane eden izmed čutov prevladujoč. Nanj se začnemo bolj zanašati in zaznavanje sveta preko njega postane primarni zaznavni način, čeprav si izkušnje še naprej pridobivamo preko vseh čutov.Čeprav imamo pet zaznavnih kanalov, največkrat govorimo o treh, ker sta olfaktorni in gustatorni kanal tako malokrat v vlogi primarnega zaznavnega tipa, da se največkrat omenja le tri:

1. **V**izualen = slike, podobe

2. **A**vditiven = zvoki, toni

3. **K**inestetičen = otip, občutki (2)

Slika 3: *Zaznavni kanali(6).*

Figure 3: *Perceptual channels(6).*

Tisti zaznavni način, ki ga uporabljamo najbolj pogosto, je naš primarni zaznavni način.Med našim zaznavnim načinom ter našim biokemičnim in fiziološkim stanjem je neposredna povezava (2).Različnost primarnega zaznavnega tipa vpliva na način dihanja, glas, mišičevje in očesne premike. Naš primarni zaznavni tip (čutni kanal) vpliva na to, kako se pogovarjamo z ljudmi, kako izražamo mnenja, kako dajemo navodila, kako hvalimo, kako grajamo, vpliva celo na izbiro besed.

5 Vloga odnosnih pozicij v komunikaciji med bolnikom in farmacevtom pri samozdravljenju

Vsaka komunikacija zajema dva dejavnika, en je vsebina in drugi je – odnos. Vsepovsod, še posebej pa pri delu farmacevta v lekarni, je potrebno veliko pozornosti nameniti ravno odnosni komunikaciji. Ko govorimo o komunikaciji v lekarni pri samozdravljenju, je odnos med farmacevtom in bolnikom ključnega pomena.

Pri razumevanju procesa označevanja naravnanosti, nam lahko pomaga okvir, znotraj katerega lahko razvrstimo svoja opažanja. Lahko bi ga poimenovali naše okno v svet. Okvirji naših oken v svet so naši referenčni okvirji – naša prepričanja in osrednje naravnanosti v zvezi z nami samimi, drugimi in svetom okoli nas (7).

Poznamo štiri referenčne okvirje:

1. Jaz sem v redu, ti nisi v redu: pozicija superiornosti **+ -**

2. Jaz nisem v redu, ti si v redu: pozicija manjvrednosti **- +**

3. Jaz nisem v redu, ti nisi v redu: logika obupa, pozicija **- -**

4. Jaz sem v redu, ti si v redu: realistična logika, pozicija **+ +**

Vsi profesionalci, vsi, ki delamo z ljudmi, jih vodimo, jim svetujemo… smo dolžni delati v odnosni poziciji + +.Odnosna pozicija + + skriva v sebi realistično logiko, to pomeni, da vemo, da:

- so ljudje različni,
- vedenje NI isto kot oseba,
- imamo veščino prepoznavanja različnosti,
- uporabljamo različne vedenjske strategije.

V odnosni poziciji + + doživljamo vsa čustva, pomembno je le, da so skladna s situacijo in da jih pokažemo na socialno sprejemljiv način. Farmacevt, ki bo v tej odnosni poziciji obravnaval bolnika, si bo na široko odprl vrata v komunikaciji z njim. To je hkrati tudi edina odnosna pozicija, ki zgradi **trden temelj zazaupanje** med bolnikom in farmacevtom.

6 Zaupanje v komunikaciji med bolnikom in farmacevtom pri samozdravljenju

Zaupanje je ključen in je zelo pomemben element, ki ima prednost pred vsemi ostalimi vidiki v komunikaciji bolnika in farmacevta.Več intimnosti kot je potrebne, večje mora biti zaupanje. Komunikacija z nekom, ki mu ne zaupamo, je težka in to, v kolikšni meri smo se pripravljeni nekomu razkriti, je odvisno od naše stopnje zaupanja vanj. Bolniki pri samozdravljenju doživljajo različna čustva, različnih jakosti: sram, strah, zaupanje, dvom, zaskrbljenost… Če farmacevt vzpostavi z bolnikom neposredni stik, bo bolnik začutil zaupanje, lažje premagal neprijetna čustva in spregovoril o svoji težavi.

7 Sklep

Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) je opredelila zdravila za samozdravljenje kot farmacevtske izdelke, ki jih izdelujemo, distribuiramo in prodajamo predvsem z namenom, da bi jih porabniki uporabili na svojo lastno odgovornost, z možno pomočjo ali nasvetom farmacevtov ali drugih zdravstvenih strokovnjakov (8). Omejeno je na pomoč, preprečevanje in zdravljenje simptomov in zdravstvenih težav, ki ne zahtevajo posvetovanja z zdravnikom, zelo zaželen in neredko nujen pa je posvet s farmacevtom. Kako svetovati po strokovni vsebinski plati, se farmacevt nauči v procesu formalnega izobraževanja. Kako vzpostaviti

dober, neposreden prvi stik, kako poslušati, kako vliti zaupanje bolniku, kako mu povedati, kako ga »prebrati«, kako razbrati nebesedne znake njegove komunikacije, kako mu postavljati prava vprašanja, kako mu zagotoviti zasebnost, kadar bolnik občuti sram in nelagodje, … pa je nemalokrat prepuščeno nam samim in naši večji ali manjši sposobnosti učinkovitega komuniciranja.

Spoštovanje človeka v komunikaciji, pa naj si bo to bolnik pri samozdravljenju v lekarni, naš otrok, naš partner, naš prijatelj, sodelavec ali neznanec, bi moralo biti aksiomv naši komunikaciji.

Konfucij, staro kitajski filozof (551 - 479 pr. n. št.) je davno tega zapisal: »***Pot, dolga tisoč kilometrov*, se *začne z enim samim korakom.***« Pot do odličnosti v komunikaciji je zelo dolga in tako kot vsaka druga pot, se tudi pot k odličnosti v komunikaciji – začne s prvim korakom.

8 Literatura

1. Vrhovnik I. Interaktivni model komunikacije. 2007.
2. Brooks M. Zbližanje in ujemanje. Ganeš. 1996: 20.
3. Karsten Andersen K. Izobraževanje odraslih v praksi. Glotta Nova 2007: 29-32
4. Vrhovnik I. Strateška komunikacija. 2008.
5. Schwarz A. Moč podzavesti, nevrolingvistično programiranje. Mladinska knjiga 2005:15.
6. Vrhovnik I. Zaznavni kanali. 2007.
7. Hay J. Uspešni na delu: razumevanje naravnanosti in gradnja odnosov. Potrditev 1999: 23.
8. Šimić B. Trženje zdravil brez recepta preko interneta. 2006: 8.

Novosti iz sveta farmacije

Poskus kitajske farmacevtske družbe, da bi registrirala svoj izdelek kot tradicionalno OTC zdravilo

dr. Petra Slanc Može, mag. farm.

FociPharmaceutical bi lahko postala prva farmacevtska družba, ki bi ji uspelo registrirati *tradicionalno kitajsko zdravilo* v EU po shemi za registracijo tradicionalnih herbalnih zdravil. Omenjena kitajska farmacevtska družba naj bi pred kratkim na Švedskem vložila vlogo za registracijo *tradicionalnega kitajskega zdravila*, ki vsebuje Angeliko.

Vsa herbalna zdravila za samozdravljenje je bilo potrebno ob vstopu v EU »preregistrirati« oziroma ponovno pripraviti dokumentacijo glede na novo regulativo, ki jo je sprejela tudi Slovenija. Herbalna zdravila je tako možno registrirati kot *zdravila z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo*, v primeru kadar pa to ni mogoče pa kot *tradicionalna zdravila* v odvisnosti od poznanih dejstev o učinkovitosti in varnosti zdravilne rastline oziroma

Preglednica 1: *Število vlog na podlagi Art.16a Direktive 2001/83/EC v državah članicah od uveljavitve Direktive 2001/24/EC do 31.decembra 2010.*

Država članica	Prejete vloge	Vloge v obravnavi	Odobrene vloge	Zavrnjene vloge	Umaknjene vloge
Skupaj	**1351**	**898**	**359**	**53**	**43**
Avstrija	100	57	43	0	1
Belgija	16	8	6	2	4
Bolgarija	7	5	1	1	0
Ciper*	-	-	-	-	-
Češka	9	4	1	2	1
Danska	3	2	0	0	1
Estonija	6	3	3	0	0
Finska	5	3	2	0	0
Francija	116	113	0	0	3
Grčija	25	15	3	5	2
Irska	35	35	0	0	0
Italija	10	4	5	1	0
Latvija	23	12	6	5	0
Lihtenštajn**	-	-	-	-	-
Litva	11	3	7	0	1
Luksemburg***	-	-	-	-	-
Madžarska	30	19	11	0	0
Malta	0	0	0	0	0
Nemčija	384	270	58	33	23
Nizozemska	27	13	11	0	3
Poljska	215	147	60	3	3
Romunija	22	22	0	0	0
Slovaška	4	2	2	0	0
Slovenija	17	9	8	0	0
Španija	49	25	22	1	1
Švedska	44	18	26	0	0
Velika Britanija	183	100	83	0	0
(Islandija)	0	0	0	0	0
(Norveška)	7	7	0	0	0

* podatki niso bili poslani, **Sprejetje le tradicionalni zdravil, ki so registrirana v Švici,
***Enaka kot tista zdravila, ki so odobrena iz strani Avstrije, Belgije, Francije in Nemčije

pripravkov. EU regulativa klasificira tradicionalne herbalne pripravke kot pripravke, ki so v uporabi najmanj 30 let od tega 15 let na EU trgih in so namenjena za uporabo brez zdravnikovega nadzora in se jih ne daje z injekcijo. EU direktive (Direktiva 2004/24/EC) – »herbalna direktiva«, ki je stopila v veljavo 31. Marca 2004, s sedemletnim prehodnim obdobjem, je bila sprejeta zaradi specifičnih lastnosti herbalnih pripravkov, katerih uporaba temelji na dolgi tradicionalni uporabi. Zaradi omenjenega je EU uvedla posebno shemo registracije takšnih pripravkov, ki pa vseeno zagotavlja kvaliteto, varnost in učinkovitost pripravkov. Enostavnejši postopek registracije tradicionalni herbalnih pripravkov omogoča registracijo brez določenih zahtev, ki so zahtevane v primeru, ko gre za postopek *zdravila z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo*. Predvsem so zahteve milejše v smislu predkliničnih in kliničnih testiranj. Namreč dolgotrajna uporaba omenjenih pripravkov omogoča zmanjšano potrebo po omenjenih testiranjih, ki jih je mogoče nadomestiti z dokumentacijo, ki potrjuje dejstvo, da pripravek v določenih okoliščinah ni škodljiv in da je na osnovi dolgotrajnih izkušenj tudi verjetno učinkovit.V sklopu EMA obstaja tudi posebna skupina, ki posamezne zdravilne rastline razvršča in postavljanja kriterije, katerim mora biti zadoščeno, da je lahko pripravek registriran po eni oziroma drugi shemi. Po vsaki obravnavi skupina za herbalna zdravila izda *monografijo*, ki velja kot priporočilo v državah članicah. Do sedaj je skupina zaključila obravnavo 76 monografij.

Kljub vsemu, da so lahko kot tradicionalni pripravki smatrani tudi kitajski in ajurvedski herbalni pripravki pa so se že pred iztekom prehodnega obdobja pojavljala vedno pogostejša mnenja, da so bili tradicionalni pripravki iz področja Kitajske in Indije nekako izpuščeni. Gre seveda za pripravke, ki so že bili na trgu ob uveljavitvi direktive. Kljub vsemu na Agenciji (EMA) zagotavljajo, da omenjena regulativa ni zmanjšala možnosti dostopa do Kitajskih oziroma Indijskih pripravkov.

Medtem pa je EMA naredila tudi pregled nad vsemi vlogami za registracijo pripravkov po t. i. shemi za tradicionalna herbalna zdravila in ugotovila, da je bila odobrena v povprečju le ena na štiri vloge do konca leta 2010. Večina ostalih pa je še vedno v obravnavi na nacionalnih agencijah. V analizi so bile prvič objavljene številke vseh prispelih vlog, vlog, ki so še v obravnavi, odobrenih vlog, zavrnjenih vlog in vlog, ki so jih vlagatelji sami umaknili (Preglednica 1).

V poročilu je zanimiv tudi pregled zdravilnih rastlin, ki so bile predmet vlog po tradicionalni shemi v momo-komponetnih pripravkih (Preglednica 2) in število vlog glede na terapevtsko uporabo (Preglednica 3).

Preglednica 2: *Zdravilne, ki so bile predmet vlog za registracijo pripravkov po shemi za tradicionalna herbalna zdravila v momo-komponentnih pripravkih.*

Droga	Število vlog
Pelargonii radix	29
Hyperici herba	18
Harpagophyty radix	18
Valerianae radix	13
Passiflorae herba	9
Visci albi herba	9
Echinaceae purpureae radix	8
Salviae folium	8
Rhodiolae roseae rhizoma	7
Cimicifugae rhizoma	6
Echinaceae purpureae herba	6
Hippocastani semen	5
Melissae folium	5
Thymi herba	5
Arnicae flos	4
Crataegi foliumcom flore	4
Equiseti herba	4
Sabalisserrulatae fructus	4
Tanacetiparthenii herba	4
Cynarae folium	3
Agnicastii fructus	3
Calendulae flos	3
Matricariae flos	3
Echinaceae purpureae herbae radix	3
Eleutherocci radix	3
Lupuli flos	3
Mentha pipritae folium	3
Myrtilli fructus	3
10 drugih drog z dvema vlogama	10 x 2
47 drugih drog z eno vlogo	47 x 1
Skupaj (85)	260

Preglednica 3: *Število vlog glede na terapevtsko uporabo.*

Terapevtska uporaba	Skupaj	Momokomponentni pripravki	Kombinacije
Stresno povzročena stanja nemira in napetosti	80	56	24
Kašelj in prehlad	78	58	20
Bolezni urinarnega trakta in ginekološke težave	58	35	23
Bolezni gastrointestinalnega trakta	50	39	11
Motnje spanja	44	26	18
Ostalo	35	16	19
Blaženje bolečine in vnetja	33	32	1
Utrujenost in oslabelost	26	12	14
Bolezni kože in manjše rane	24	19	5
Motnje venskega obtoka	14	12	2
Bolezni ust in žrela	13	13	0
Zmanjšan apetit	3	1	2
Zaprtje	1	1	0
Neugoden občutek v očeh	1	1	0
Skupaj*	**460**	**321**	**139**

*Lahko zajetih tudi več indikacij na vlogo (skupaj 460 indikacij za 353 pripravkov)

Novo poročilo o napredku na področju vlog na dan 31. december 2011 bo na voljo naslednje leto.

Viri:

- OTC Bulletin: EMA Takesshnapshotofherbalsuptake, 10 Junij 2011
- EMA: Uptakeofthetraditionaluseregistrationscheme in EU MemberStates http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/05/WC500106706.pdf

Nacionalna strategija vključevanja lekarniške dejavnosti in lekarniških farmacevtov v nadaljnji razvoj slovenskega zdravstvenega sistema

Uvod

Dokument je namenjen Vladi RS, Ministrstvu za zdravje in drugim odgovornim organom za zagotavljanje optimalnega zdravstvenega varstva v Republiki Sloveniji, da jih seznanimo o strokovni presoji farmacevtske stroke glede nadaljnjega razvoja zdravstvene dejavnosti in s predlogom, kako je treba vključiti človeške, strokovne, tehnične in infrastrukturne potenciale lekarništva in lekarniških farmacevtov v programe zdravstvenega varstva in razvoj zdravstvenega sistema za zagotovitev napredka in racionalne uporabe javnih virov.

Načrtovana reforma oziroma razvoj zdravstvene dejavnosti mora vključiti vse razpoložljive potenciale v zdravstvu, če želi doseči optimalne rezultate in izpolniti pričakovanja javnosti.

Lekarniški farmacevti lahko in želijo intenzivneje prispevati k boljšemu zdravstvenemu varstvu ljudi v okviru sistema zdravstvenega varstva, zato predlagajo vključitev vrste njihovih storitev v zdravstvene programe za povečanje kapacitet, kakovosti, dostopnosti in produktivnosti zdravstvenih storitev in s tem zadovoljstva uporabnikov.

Predlog je tudi posledica v preteklosti spregledanih znanj, kompetenc in zmogljivosti lekarniških farmacevtov v bolnišnicah in javnih lekarnah za izboljšanje zdravstvenega varstva ljudi. Ob zdravstveni reformi je priložnost za temeljitejšo presojo in vključitev novih storitev za doseganje boljših rezultatov.

Dokument je nastal na podlagi avtonomne presoje (za zdravljenje z zdravili najbolj kompetentne) farmacevtske stroke, da so za ustrezno, kakovostno in ekonomsko optimalno zdravstveno varstvo nujni novi pristopi, vezani na izbiro, uporabo in spremljanje učinkov zdravil na vseh področjih.

Slovensko farmacevtsko društvo (SFD) kot stanovska organizacija farmacevtov daje pobudo za vključitev predlogov v tem dokumentu v razvoj zdravstvenega varstva, da pokaže na intelektualne potenciale in znanje, ki v zdravstvu niso primerno vključeni, in tako ne le opozori na izboljšanje izkoriščanja virov in družbenih investicij v razvoj ljudi in znanja, temveč tudi poveča poklicne in karierne možnosti za lekarniške in druge farmacevte. Večje prehajanje farmacevtov iz drugih dejavnosti in s tem novega znanja, idej in ob tem tudi najboljših talentov v zdravstveno-lekarniško dejavnost bi nedvomno okrepilo napore zdravstva za povečanje dostopnosti, kakovosti in produktivnosti sistema.

Cilj dokumenta je tudi, da ga MZ uvrsti med svoje strateške dokumente in se s tem zaveže za njegovo načrtno, dosledno in dolgoročno izvajanje in doseganje opredeljenih ciljev.

Povzetek

Lekarniška stroka ugotavlja, da lahko svoje temeljne cilje, to je zagotovitev učinkovitega, varnega in kakovostnega zdravljenja z zdravili, doseže le z novimi pristopi, vezanimi na preprečevanje, odkrivanje in reševanje z zdravili povezanih problemov na vseh področjih. S tem želimo odpraviti pomanjkljivosti, ki vplivajo na kakovost zdravstvenih storitev (višjo smrtnost, pogostejše hospitalizacije in intervencije zaradi z zdravili povezanimi neželenimi učinki) in posledično neracionalno porabo javnih sredstev za zdravstvo.

Potencial znanja, človeških zmogljivosti in infrastrukture v lekarniški dejavnosti ni primerno zaznan, umeščen in izkoriščen v slovenskem zdravstvenem sistemu. Trenutni sistem neracionalno sili lekarniške farmacevte v povečevanje izvajanja manj zahtevnih aktivnosti z nižjo dodano vrednostjo, pri čemer jih prisiljuje, da delajo pod časovnim pritiskom in velikimi obremenitvami v primerjavi s farmacevti v drugih razvitih državah. Takšen način dela povečuje možnost nastanka strokovnih napak in resno ogroža razvoj sodobne lekarniške dejavnosti, kar bi posledično lahko pomenilo slabšo kakovost zdravstvenih storitev in manjšo učinkovitost zdravstvenega sistema v celoti.

Zdravstveni sistem v Sloveniji mora zaradi težav s financiranjem, organiziranjem, zmogljivostjo strokovnjakov, (ne)zadovoljstvom uporabnikov in drugimi izzivi racionalno vključiti vse razpoložljive človeške, strokovne, infrastrukturne in materialne kapacitete, z lekarniškimi vred, da bo lahko upravičil pričakovanja uporabnikov. To je posebej pomembno tudi zaradi dejstva, da brez ustreznega vključevanja in organiziranja lekarniške dejavnosti zdravstvene ustanove ne bodo mogle pridobiti ustreznih mednarodno veljavnih akreditacij, kar pa bi pomenilo popolno nekonkurenčnost našega zdravstva v evropskem prostoru zdravstevnih storitev že od leta 2014 dalje.

Lekarniški farmacevti s svojim programom storitev lahko pomembno vplivamo na znižanje stroškov oziroma racionalnejšo porabo 500 milijonov evrov, ki jih namenimo za zdravila in tudi na stroške vseh zdravstvenih storitev, vezane na uporabo zdravil in preventivo, torej večino skupin izdatkov za zdravstveno varstvo. Potencialni prihranki so veliko večji, kot jih zagotavlja sedanji koncept delovanja. Nevključevanje lekarniških farmacevtov in njihovih storitev je torej napaka, ki ima posledice v neustrezni kakovosti zdravstvenega varstva in neracionalni porabi javnih sredstev za zdravstvo.

Lekarniški farmacevti zavračamo napačne zaznave, ki, poenostavljeno povedano, umeščajo lekarne med trgovsko dejavnost s posebnim blagom (zdravili) in promovirajo deregulacijo, popolno izpostavljenost trgu (vstopu nekvalificiranih v dejavnost), prestrukturiranje v pridobitno dejavnost in ločitev povezave z zdravstvenim sistemom. Nekateri tuji zgledi za nas večinoma niso izziv ter ne smejo in ne morejo biti izključna referenca.

Lekarniška dejavnost je zdravstvena dejavnost, ki zagotavlja strokovnjake, prostore in tehnične možnosti za celovito, kakovostno in etično posredovanje informacij, znanja in storitev povezanih z zdravili in zdravljenjem. Omogoča tudi izvajanje drugih ukrepov za ohranjanje zdravja in izboljšanje kakovosti življenja uporabnikov, skladnih z najvišjimi standardi in dognanji farmacevtske in drugih zdravstvenih znanosti.

Razvoj farmacevtske znanosti v zadnjih desetletjih zagotavlja trdne temelje za rutinsko uvedbo novih storitev lekarniške obravnave za uporabnike, lekarniškega svetovanja (tudi) za zdravstvene strokovnjake ter za razvoj sekundarne in terciarne lekarniške dejavnosti v obliki klinične farmacije. Fakulteta za farmacijo že izvaja programe in je za začetek rutinske izvedbe že zagotovila zadostno število izobraženih farmacevtov in farmacevtov specialistov za prevzem novih vlog v zdravstvenem sistemu.

V mreži javnih in bolnišničnih lekarn bodo lekarniški farmacevti izvajali zdravstvene programe v dosedanji vsebini in jih dodatno dopolnili z novimi storitvami, ki so jih doslej izvajali predvsem prostovoljno, v majhnem obsegu in jih financirali s sredstvi ustvarjenimi na trgu. Te storitve naj bi v prihodnje postale temelj sodobne lekarniške dejavnosti. Lekarništvo torej vključuje skupine kognitivnih storitev, ki so nadgradnja osnovne dejavnosti – preskrbe z zdravili na vseh treh nivojih, primarnem, sekundarnem in terciarnem:

- Lekarniški farmacevt s stalno komunikacijo o obvladovanju zdravja in zdravljenja z uporabniki izvaja aktivno triažo za vstop v nadaljnje zdravstvene obravnave, posledično se zmanjša število neracionalnih obiskov pri zdravnikih.
- Na podlagi znanj in stalnega stika s populacijo se lekarniški farmacevti sistematičneje vključujejo v nacionalne preventivne programe (npr. debelost, kajenje, ..).
- Z aktivno vlogo pri odgovornem samozdravljenju skladno s protokoli prevzamejo vlogo ključnega svetovalca uporabnikom.
- Z osebno kartico zdravil, pregledi terapij pacientov in farmacevtskimi intervencijami zmanjšajo tveganja uporabe zdravil in povečajo varnost bolnikov ter zmanjšujejo potrebo po zdravstvenih intervencijah, hospitalizacijah in s tem višjih stroških.
- Lekarniški farmacevt z obnovljivimi Rp zmanjša pogostnost obiskov kroničnih bolnikov pri zdravniku.
- Lekarniški farmacevti izvajajo programe obvladovanja kroničnih bolezni (hipertenzija, diabetes, astma), povečujejo sledenje navodilom zdravnika, izboljšujejo izide zdravljenja in znižujejo tveganja za pojav neželenih učinkov zdravil.
- Vključujejo sistematično merjenje učinkov zdravljenja in zadovoljstva uporabnikov lekarniških storitev.
- Neodvisno strokovno svetujejo zdravnikom in ostalim zdravstvenim delavcem v zvezi z novostmi v farmakoterapiji, promovirajo racionalno farmakoterapijo in farmakoterapevtske smernice ter usmeritve ZZZS.
- Poglobijo in izboljšajo sistem farmakovigilance.
- Pripravljajo farmakoekonomske ocene za institucije in v timu (za večje obsege in posamične primere) ter se vključujejo v HTA time.
- Delujejo v zdravstvenem timu pri obravnavi pacienta, v referenčnih ambulantah, kot tudi na sekundarnem in terciarnem nivoju in zagotavljajo najboljšo izbiro zdravil.
- Svetujejo strokovnjakom, ustanovam in tvorcem zdravstvene politike o usmeritvah farmakoterapije na osnovi farmakoepidemioloških in farmakoekonomskih analiz.
- Povečajo multidisciplinarnost timov in z znanji pripomorejo pri izdelavi terapevtskih smernic in list zdravil.
- Vključijo se v timski multidisciplinarni pristop v terciarni dejavnosti.
- Sooblikujejo zdravstveno politiko in razvoj zdravstvenega sistema.

V razvoj zdravstvene dejavnosti v Sloveniji je zato nujno vključiti lekarniški/farmacevtski del zdravstvenih kapacitet, jih primerno umestiti in zagotoviti sodobno vrednotenje lekarniške dejavnosti.

Predlog je utemeljen z dokazi o signifikantno pozitivnih učinkih takšnih ukrepov, tako v neposredni koristi za uporabnike storitev, strokovnem in ekonomskem smislu za posameznike in državo, s številnimi raziskavami v Sloveniji in tujini, kakor tudi s presojo in ukrepi zdravstvene politike številnih evropskih in drugih razvitih držav.

V dokumentu so opredeljeni namenski cilji, strateški cilji, strategija, nosilci izvedbe in roki.

Namenski cilji:

1. Izboljšati učinkovitost, varnost in kakovost zdravljenja z zdravili
2. Povečati dostopnost lekarniških in drugih zdravstvenih storitev
3. Povečati ekonomsko učinkovitost zdravljenja
4. Izboljšati izrabo človeških potencialov in znanj lekarniških farmacevtov
5. Izboljšati razvoj sistema zdravstvenega varstva

Da bi dosegli zgornji namen, so opredeljeni strateški cilji, strategija, nosilci izvedbe in roki za izboljšanje zdravstvenega sistema s sistematičnim vključevanjem lekarniške dejavnosti.

Strateški cilj 1: Zagotovitev sistemskih pogojev za delovanje sodobne lekarniške dejavnosti kot integralnega dela zdravstvenega varstva.

Strateški cilj 2: Prenos kognitivnih storitev lekarn iz omejenega izvajanja v sistemsko podprto in redno izvajanje ter optimiranje kapacitet.

Strateški cilj 3: Sodobno vrednotenje zdravstvenih (lekarniških) storitev in normativov ter vključevanje v nacionalne zavarovalne sheme.

Lekarniški farmacevti bodo s svojimi storitvami med najbolj dostopnimi partnerji za uporabnike zdravstvenih storitev in nepogrešljivi člani zdravstvenih timov pri vzdrževanju in vzpostavljanju zdravja ljudi.

S strategijo vključevanja lekarniških farmacevtov v razvoj zdravstvene dejavnosti spodbujamo nastanek pogojev za celovitejše, multidisciplinarno in timsko delovanje več strok v zdravstvenem sistemu in s tem zagotavljamo boljše sistemske rešitve in višjo kakovost storitev.

Dokument je pripravila Sekcija farmacevtov javnih lekarn pri SFD v sodelovanju s predstavniki Lekarniške zbornice Slovenije, Fakultete za farmacijo in JAZMP, potrdila pa 36. skupščina SFD, 14. maja 2011.

Celotna vsebina dokumenta je objavljena na: http://www.sfd.si/uploads/datoteke/nacionalna_strategija_vkljucevanja_lekarnistva10.junij2011.pdf

SALUS

odzivno, kakovostno, učinkovito

oskrbujemo lekarne,
bolnišnice,
zdravstvene domove,
veledrogerije
ter druge, ki opravljajo
zdravstveno
in veterinarsko
dejavnost
širom Slovenije

že polna
štiri desetletja

SALUS, Ljubljana, d.d.
Mašera-Spasićeva ulica 10
SI - 1000 Ljubljana

telefon
+386 (0)1 589 91 00
telefaks
+386 (0)1 568 10 22

e-pošta
info@salus.si
splet
www.salus.si

SIQ
ISO 9001
Q-530

IQNet

Pot do zdravja

Naš cilj so zdravi in srečni ljudje. Smo veledrogerija za prodajo zdravil z najširšo ponudbo izdelkov za humano in veterinarsko medicino v Sloveniji. Odlikujejo nas hitrost, varnost in zanesljivost. Svoje delo opravljamo srčno in predano. Prav zaradi tega nam zaupajo številne lekarne in bolnišnice ter druge zdravstvene in veterinarske ustanove.

Zavedamo se, da nam prihodnost ponuja nešteto izzivov. Premagamo jih lahko z nenehnim izpopolnjevanjem. S kakovostnimi storitvami in s široko izbiro zdravil ter drugih izdelkov bomo zaupanje svojih kupcev opravičevali tudi v prihodnje!

01 470 98 00 | www.kemofarmacija.si

KEMOFARMACIJA