



FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 2

OSREDNJE TEME:
FITOTERAPIJA
ASTMA
FARMACEVTSKE KOGNITIVNE STORITVE



Pred spolnim odnosom



ne pozabite na
kontracepcijo!

pozabite na vse ...



Po spolnem odnosu



ESCAPELLE®
1,5 mg tableta levonorgestrela

Tabletka po, ESCAPELLE®, je nujna kontracepcija, ki jo je treba vzeti v 72 urah po spolnem odnosu, če ni bila uporabljena ustrezna zaščita ali izbrana metoda kontracepcije ni bila uspešna. **ESCAPELLE®** vsebuje 1,5 mg levonorgestrela in je na voljo brez recepta. Pri ženskah mlajših od 16 let se uporaba brez zdravniškega nadzora ne priporoča.



GEDEON RICHTER

Za dodatne informacije se lahko obrnete na:
tel: +386 8 205 68 70, e-pošta: info@richter.si



STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE | PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA

FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 2 | maj 2013 | letnik 64

ODGOVORNI UREDNIK:
Borut Štrukelj

GLAVNA UREDNICA:
Petra Slanc Može

UREDNIŠKI ODBOR:
Tomaž Bratkovič
Mitja Kos
Janja Marc
Andrijana Tivadar
Matjaž Tuš
Tomaž Vovk

IZDAJATELJSKI SVET:
Miroslava Abazovič
Mitja Kos
Polonca Fiala
Katja Razinger
Sonja Rupret
Tanja Šegula
Anamarija Ziga

NASLOV UREDNIŠTVA /
ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE:
Slovensko farmacevtsko društvo,
Dunajska 184a, 1000 Ljubljana
T.: +386 (01) 569 26 01
Transakcijski račun pri Novi LB d.d. Ljubljana:
02010-0016686585.

Izhaja petkrat 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 5 times a year by the Slovenian Pharmaceutical Society, Subscription rate in inland 70 EUR other countries US\$ 100.

Farmacevtski vestnik is regularly abstracted in:
BIOLOGICAL ABSTRACTS, CHEMICAL ABSTRACTS, PHARMACEUTICAL ABSTRACTS, MEDICAL & AROMATIC PLANTS ABSTRACTS AND INBASE / Excerpta Medica

Letošnji simpozij SFD v Portorožu je že osemintrideseti po vrsti, odkar to vsakoletno druženje farmacevtov organizira Slovensko farmacevtsko društvo. Osrednji simpozij je namenjen sodobni obravnavi astme, satelitska simpozija pa sta : »Sodobni vidiki uporabe zdravilnih rastlin« in »Farmacevtske kognitivne storitve pri zdravljenju z zdravili«. Vsa predavanja so v obliki preglednih znanstvenih in strokovnih člankov objavljena v tej številki Farmacevtskega vestnika.

*Poleg predavanj bo na letošnjem simpoziju predstavljena tudi nova strokovna monografija: »**Sodobna fitoterapija, z dokazi podprta uporaba zdravilnih rastlin**«, ki smo jo pripravili sodelavci Fakultete za farmacijo Univerze v Ljubljani, izdalo pa Slovensko farmacevtsko društvo. Avtorji so knjigo pripravljali nekaj let. V poglavje o posameznih zdravilnih rastlinah so vključili najnovejša spoznanja in izvlečke smernic ter monografij s klinično dokazanim delovanjem, ki jih je v zadnjem letu izdala Evropska agencija za zdravila EMA.*

Zopet vam torej nudimo pestro strokovno dogajanje, ki bo obogatilo našo zakladnico znanja. Ne morem pa mimo dejstva, da se recesija pozna tudi v številu udeležencev, tega za farmacevte največjega letnega srečanja. Naj ponovim stavek, ki sem ga ob priliki izrekel na znanstvenem srečanju pri prejšnji vladi RS: »Razumemo, če bomo zaradi ekonomske krize imeli nekaj odstotkov nižje plače, a ne vzemite nam »semenskega« krompirja, torej denarja za strokovno in znanstveno delo in izpopolnjevanje!« Tako si farmacevti kljub recesiji ne smemo privoščiti reza v strokovno izpopolnjevanje, saj se bo to dolgoročno bistveno poznalo pri celokupnem delu in ugledu farmacije v Sloveniji! Če nisem bil dovolj razumljen, naj vam namignem: kupite knjigo, berite Farmacevtski vestnik, udeležite se strokovnih srečanj. Vlade se menjajo, politiki odidejo, stroka pa ostane!

V imenu Slovenskega farmacevtskega društva se veselim srečanja z vami v Portorožu,

*Prof. dr. Borut Štrukelj
Odgovorni urednik*



VSEBINA / CONTENT

PREGLEDNI TEMATSKI ZNANSTVENI ČLANKI – THEMATIC REVIEW SCIENTIFIC ARTICLES

- 91 **Damjan Janeš:**
Sodobna uporaba zdravilnih rastlin v Evropski uniji / *Modern use of medicinal herbs in EU*
- 94 **Barbara Razingar:**
Regulativa izdelkov iz zdravilnih rastlin / *Regulation of products derived from medicinal herbs*
- 103 **Jasna Kočever Nared:** Zdravilne rastline in vpliv regulatornih zahtev na javno zdravje – izziv ali priložnost / *Impact of regulatory requirements for herbals to public health – Challenge or opportunity*
- 112 **Nina Kočever Glavač, Katja Stojilkovski:**
Klinične raziskave v fitoterapiji / *Clinical trials in phytotherapy*
- 118 **Mojca Kerec Kos:**
Glukozamin - kritičen pogled z vidika delovanja in biološke uporabnosti / *Glucosamine – a critical review of its efficacy and bioavailability*
- 124 **Tina Morgan:**
Astma - osnovne značilnosti bolezni in temelji zdravljenja
- 129 **Danijel Kikelj:**
Sodobna sintezna zdravila za zdravljenje astme / *Modern synthetic drugs for treatment of asthma*
- 137 **Aleš Berlec:**
Sodobna biološka in rastlinska zdravila za zdravljenje astme / *Modern biological and plant drugs for the treatment of asthma*
- 143 **Igor Locatelli, Janja Trček, Mitja Kos:**
Stroškovna učinkovitost zdravil za zdravljenje astme / *Cost-effectiveness of drugs for asthma treatment*
- 146 **Borut Štrukelj:**
Pljučne bolezni in cigarete: ali trošarina pokrije zdravljenje? / *Lung diseases and smoking: does excise duty cover all health expenses?*

PREGLEDNI TEMATSKI ZNANSTVENI ČLANKI – THEMATIC REVIEW SCIENTIFIC ARTICLES

- 151 **Mitja Kos:**
Farmacevske kognitivne storitve osnovane na pregledu zdravil / *Pharmaceutical cognitive services based on medication review*
- 156 **Nina Pisk, Alenka Ilešič:** Farmacevske kognitivne storitve - Pogled farmacevta v lekarni / *Pharmaceutical cognitive services from the community pharmacist's perspective*
- 161 **Maja Petre:** Farmacevske kognitivne storitve pri zdravljenju z zdravili - Pogled farmacevta na kliničnem oddelku bolnišnice / *Pharmaceutical cognitive services in pharmacotherapy - Pharmacist's perspective at a hospital ward*
- 165 **Alenka Premuš Marušič:** Farmacevske kognitivne storitve pri zdravljenju z zdravili - Pogled farmacevta svetovalca v ambulanti / *Pharmaceutical cognitive services in pharmacotherapy – Pharmacist's consultant perspective at an ambulance*

PRIMERI IZ PRAKSE – CASE REPORT

- 169 **Lea Knez:**
Klinični primeri bolnikov z astmo v bolnišnični praksi / *Asthma patients in a hospital setting – case reports*
- 174 **Janez Toni:** Klinični primeri bolnikov z astmo v bolnišnični praksi; težave pri vodljivosti bolnikov / *Asthma patients in a hospital settings – case report of a patient with poor compliance*
- 178 **Milan Balaban, Nataša Okretič Likovič:**
Astma - klinični primeri iz lekarniške prakse / *Asthma: clinical cases in pharmacy practice*

PREDSTAVITEV KNJIGE

- 187 **Samo Kreft:**
Predstavitel knjige Sodobna fitoterapija

SODOBNA UPORABA ZDRAVILNIH RASTLIN V EVROPSKI UNIJI

MODERN USE OF MEDICINAL HERBS IN EU

AVTOR / AUTHOR:

doc. dr. Damjan Janeš, mag. farm.

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Katedra za farmacevtsko biologijo,
Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: damjan.janes@ffa.uni-lj.si

POVZETEK

Priljubljenost in uporaba zdravilnih rastlin v svetu strmo narašča in temu sledi tudi Evropska unija (EU). Medtem, ko uporaba zdravil rastlinskega izvora z dobro uveljavljeno uporabo in tradicionalnih zdravil rastlinskega izvora zaradi ustreznega nadzora v EU zagotavlja kakovost, varnost in učinkovitost, to ne velja za prehranska dopolnila, zelo veliko tveganje za zdravje pa zlasti predstavlja uporaba nelegalno distribuiranih izdelkov iz rastlin, ki so z razvojem spletnih storitev postali zelo lahko dostopni. Problematičen je tudi odnos pacientov do izdelkov rastlinskega izvora, saj menijo, da so varni in brez neželenih učinkov, ker so naravni, zato pogosto ne spoštujejo priporočenih odmerkov, indikacij in trajanje zdravljenja. V porastu je tudi nabiranje zdravilnih rastlin v naravi, ki zaradi množičnosti lahko ogrozi krhke ekosisteme, poleg tega pa so zaradi pomanjkljivega botaničnega znanja nabiralec pogosto zamenjave zdravilnih rastlin s strupenimi, kar je lahko smrtno nevarno. V sodobni informacijski družbi z velikim pritiskom oglaševanja izdelkov je za kakovostno, varno in učinkovito uporabo zdravil rastlinskega izvora nujna ustrezna informiranost pacientov, pri kateri igra strokovno svetovanje farmacevtov izredno pomembno vlogo.

KLJUČNE BESEDE:

zdravilne rastline, zdravila rastlinskega izvora, Evropska unija, odnos pacientov

SUMMARY

Popularity and use of medicinal herbs rises rapidly in the world and this trend is also followed by European Union (EU). The use of regulated herbal medicinal products ensures quality, safety and efficacy due to strict control protocols in EU, but this does not apply to food supplements. The use of unregulated and illegally distributed herbal products, which became easy accessible by rapidly developing internet services, can be a serious threat to health. There is also a problem of patients' attitude toward medicinal herbs. Since herbal medicines are of natural origin, patients are convinced, they are safe and without any adverse effects; therefore they frequently don't follow recommended dosage and duration of the treatment. Great popularity of medicinal herbs also stimulates the patients to collect plants from the natural environment which can damage

fragile ecosystems. On the other hand frequent lack of adequate botanical knowledge results in confusion with toxic plants, sometimes with fatal consequences. In the era of modern information society, being under pressure of advertising, patients must be adequately informed to ensure they use herbal medicinal products of high quality, safety and efficacy. In this process a professional advice from a pharmacist is extremely important.

KEY WORDS:

medicinal herbs, herbal medicines, European Union, patients' attitude

1 ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA V ŠTEVILKAH

Izjemno priljubljenost zdravil rastlinskega izvora (fitofarmakov) je pokazala raziskava, ki so jo naredili v Nemčiji, kjer je npr. leta 1994 alternativno medicino in zdravila rastlinskega izvora uporabljalo 65 odstotkov prebivalcev! V Franciji so leta 2002 iz zdravstvenega zavarovanja delno krili stroške v višini 70 milijonov evrov za zdravila rastlinskega izvora iz ginka, žagastolistne palme in afriškega pigeja, katerih skupna vrednost je dosegla ceno 151 milijonov evrov, medtem, ko je zdravstveno zavarovanje v Nemčiji leta 2003 pokrilo stroške za zdravila rastlinskega izvora z ginkom, šentjanževko, žagastolistno palmo, glogom, koprivo in bučnimi semeni v vrednosti 218 milijonov evrov. Ti podatki ne vključujejo fitofarmakov, ki niso bili predpisani na recept, znano pa je, da je bil leta 2003 promet z njimi v EU vreden 5 milijard evrov (1).

2 ODNOS PACIENTOV DO ZDRAVIL RASTLINSKEGA IZVORA

Veliko pacientov, ki uporabljajo zdravila rastlinskega izvora, meni, da so popolnoma varna in neškodljiva, ker so naravnega izvora, zato tudi pogosto ne upoštevajo priporočenih odmerkov in trajanja zdravljenja, zlasti takrat, ko želijo pospešiti delovanje, saj se zdravilni učinki nekaterih zdravilnih rastlin razvijejo postopoma. Težava je tudi v tem, da 80 odstotkov pacientov večino informacij o zdravilu dobi pri pri-

jateljih in sorodnikih. Če se pojavijo neželeni učinki, jih navadno ne pripisujejo fitofarmakom, drugi pa uporabo zatajijo zdravniku v strahu pred neodobravanjem. Stvari se lahko dodatno zapletejo ob hkratni uporabi sinteznih zdravil zaradi medsebojnega delovanja učinkovin. Nekatera zdravila rastlinskega izvora imajo tudi večji potencial zlorabe, predvsem v smislu uporabe za nedovoljeno indikacijo. Najpogostejši primer je zagotovo uporaba odvajalnih rastlinskih drog z antranoidnimi glikozidi ali zdravil z njihovimi ekstrakti za hujšanje (1, 2).

3 TEŽAVE Z NENADZOROVANIMI IZDELKI IZ ZDRAVILNIH RASTLIN

Za izdelavo in nadzor zdravil rastlinskega izvora z dobro uveljavljeno uporabo in tradicionalnih zdravil rastlinskega izvora veljajo enako strogi predpisi kot za zdravila sinteznega izvora, kar zagotavlja visoko kakovost, varnost in učinkovitost. To pa ne velja za prehranska dopolnila, zato obstaja večje tveganje za slabšo kakovost in manjšo varnost izdelkov. Mejo med obema skupinama pri pacientih briše dejstvo, da je večina prehranskih dopolnil v enakih farmacevtskih oblikah kot zdravila, zato je ustrezno informiranje pacienta zelo pomembno. Poleg tega se v poplavi informacij sodobne družbe pacienti težko znajdejo, zato nujno potrebujejo ustrezen strokovni nasvet (2).

Največje tveganje predstavlja uporaba nelegalno distribuiranih izdelkov iz rastlin, ki so postali lahko dostopni z razvojem spletnih storitev in pred katerim nismo varni niti v sodobnem svetu. Uporaba teh izdelkov ima lahko hude posledice za zdravje uporabnika zaradi resnih neželenih učinkov. Ti so lahko posledica zamenjave zdravilnih rastlin ali prisotnosti toksičnih spojin, ki so lahko dodane namerno ali pa izvirajo iz okolja. Znan je primer iz Belgije, kjer so okoli leta 1993 imeli več kot 100 primerov ireverzibilnih nefropatij zaradi zastrupitve z vrstami podraščca (*Aristolochia* sp.), ki so bile prisotne v čajni mešanici za hujšanje. Med toksičnimi spojinami so najpogostejše prisotne soli težkih kovin (živo srebro, svinec, arzen), zlasti v rastlinskih drogah tradicionalne kitajske in indijske medicine. V rastlinskih drogah s področja Azije so znani tudi primeri dodajanja sinteznih učinkovin za okrepitev učinka, npr. antihistaminikov, nesteroidnih antirevmatikov, analgetikov, kortikosteroidov, simpatomimetikov, bronhodilatatorjev, diuretikov in antidiabetikov (2).

4 NABIRANJE ZDRAVILNIH RASTLIN V NARAVI

Zaradi velike priljubljenosti zdravilnih rastlin, jih mnogi ljudje tudi sami nabirajo v naravi, kar je lahko zelo nevarno, če rastline slabo poznajo. Nabiralci s pomanjkljivim znanjem botanike najpogosteje zamenjajo rastline s podobnimi listi, zlasti, če jih nabirajo v času, ko rastline ne cvetijo. Takšna primera sta zamenjava čemaža s šmarnico ali jesenskim podleskom ali pa rumenega svišča z belo čmeriko (3).

Kadar ljudje zelo slabo poznajo rastline, lahko zamenjajo tudi posamezne rastlinske organe, kot so npr. korenine ali korenike, kljub veliki različnosti nadzemnih delov rastlin, ki jih sicer vidijo najprej, kot npr. pri zdravilni špajki in beli čmeriki. Za večino strupenih rastlin nimamo specifičnega protistrupa, zato lahko zastrupljencu nudimo samo podporno zdravljenje, ki pa v primer hujših zastrupitev žal ne zadoštuje (3).

5 SKLEP

Človeška populacija je zelo heterogena mešanica, zato se posamezniki ne odzivajo enako na učinke zdravilnih rastlin, kar pomeni, da izida pri prvem dajanju zdravila rastlinskega izvora nikoli ne moremo v celoti predvideti. Hiter razvoj farmacevtskih in medicinskih znanosti nam omogoča dostop do novih podatkov, ki nam olajšajo odločitve pri svetovanju pacientom. Odločitev o tem ali svetovati pacientu jemanje zdravila je vedno tehtanje med koristjo in tveganjem, ki vključuje vedenje o starosti pacienta, splošnem zdravstvenem stanju in zdravilih, ki jih že uživa, pozorni pa moramo biti predvsem na učinkovine z ozkim terapevtskim oknom, splošno farmakologijo učinkovin in zmanjšane metabolne funkcije starejših pacientov (1, 2).

V poplavi izdelkov in oglaševanja na trgu EU je bistveno ustrezno informiranje pacientov, ločevanje fitofarmakov od prehranskih dopolnil, strokovni nasvet zdravstvenih delavcev, spodbujanje uporabe kakovostnih, varnih in učinkovitih zdravil rastlinskega izvora in opozarjanje na to, da je uporaba nelegalno distribuiranih izdelkov iz rastlin lahko zelo nevarna (1, 2).

6 LITERATURA

1. Williamson E, Driver S, Baxter K. General Considerations. In: *Stockley's Herbal Medicines Interactions, Second edition. Pharmaceutical Press, 2013: 1-10.*
2. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. Introduction. In: *Herbal Medicines, Fourth edition. Pharmaceutical Press, 2013: 4-26.*
3. Frohne D, Pfänder HJ. Problems arising from poisoning by plants. In: *Poisonous Plants, Second edition. Manson Publishing, 2005: 1-19.*



REGULATIVA IZDELKOV IZ ZDRAVILNIH RASTLIN

REGULATION OF PRODUCTS DERIVED FROM MEDICINAL HERBS

AVTOR / AUTHOR:

Mag. Barbara Razinger, mag. farm.

*Javna agencija RS za zdravila in medicinske
pripomočke, Einspielerjeva 6, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: barbara.razinger@jazmp.si

POVZETEK

Izdelki iz zdravilnih rastlin so lahko na trgu kot zdravila rastlinskega izvora, prehranska dopolnila ali kozmetični proizvodi. Razvrstitev v eno od teh skupin in s tem zahteve za trženje so odvisne predvsem od tega, ali izdelek pomembno vpliva na fiziološke funkcije in od njegove predstavitve namembnosti potrošnikom. Zdravila so namenjena zdravljenju, preprečevanju ali ugotavljanju bolezni. Prehranska dopolnila so vrsta živil, ki so namenjena za dopolnjevanje običajne prehrane zdravih ljudi. Kozmetični proizvodi so namenjeni čiščenju, lepotečenju in ohranjanju v dobrem stanju zunanjih delov telesa. O razvrstitvi izdelkov iz zdravilnih rastlin je v nekaj primerih odločalo Evropsko sodišče.

Zdravila rastlinskega izvora ureja stroga zakonodaja, ki predpisuje, da se smejo začeti tržiti šele po tem, ko pristojni organ za zdravila preveri dokazila o njihovi kakovosti, varnosti in učinkovitosti. Za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora je mogoč poenostavljen postopek pridobitve dovoljenja za promet. Tudi vsa zdravila rastlinskega izvora morajo biti vključena v sistem farmakovigilance.

Za prehranska dopolnila in kozmetične proizvode zakonodaja ne predpisuje, da jih morajo, preden pridejo v promet, preveriti neodvisni državni organi. Prepovedano jih je predstavljati z lastnostmi za zdravljenje ali preprečevanje bolezni.

Farmacevti bi pri svojem delu morali dosledno upoštevati zakonodajo, ki je predpisana za posamezno vrsto navedenih izdelkov.

KLJUČNE BESEDE:

*zdravilne rastline, zdravila rastlinskega izvora,
tradicionalna zdravila rastlinskega izvora,
prehranska dopolnila, kozmetični proizvodi*

SUMMARY

Products derived from medicinal herbs may be placed on the market as herbal medicinal products, food supplements or cosmetic products. Classification of products into one of these groups, and thereby, requirements for their marketing depends on whether the product significantly affects the physiological functions and on presentation of their purpose to consumers. Medicinal products are intended for treating or preventing disease or making medical diagnosis. Food supplements are foodstuffs the purpose of which is to supplement the

normal diet of healthy people. Cosmetic products are designed to clean, beautify or keep in good condition external parts of the body. There are some European court cases on the classification of products derived from medicinal herbs.

Herbal medicinal products are regulated by strict legislation, which stipulates that they may be put on the market only if the competent authority for medicinal products examines evidence of their quality, safety and efficacy. A simplified procedure is possible for obtaining marketing authorisation for traditional herbal medicinal products. All herbal medicinal products should be subject to pharmacovigilance system.

No authorisation by an independent national authority is required by the legislation for food supplements and cosmetic products before they are put on the market. It is prohibited to present them as having properties for treating or preventing disease. Pharmacists' work should comply with the legislation that is provided for different categories of the above mentioned products.

KEY WORDS:

medicinal herbs, herbal medicinal products, traditional herbal medicinal products, food supplements, cosmetic products.

1 UVOD

‘Za vsako bolezen raste rož’ca’ - rek naših babic in mam, poznan tudi iz Kekčevih filmov, je močno zasidran v zavesti ljudi. Spretno ga uporabljajo tudi trgovci pri oglaševanju in predstavljanju izdelkov iz zdravilnih rastlin. Po podatkih raziskave v letu 2006 več kot 70 odstotkov Slovencev uporablja zdravila rastlinskega izvora, pri čemer kot zdravila rastlinskega izvora pojmujejo vse tisto, kar je naravnega izvora in za kar štejejo, da jim bo pomagalo pri odpravi bolezni in zdravstvenih težav (1).

Uporaba izdelkov iz zdravilnih rastlin v farmacevtskih oblikah narašča v vsem razvitem svetu (2). Poleg množičnega oglaševanja in razpoložljivosti informacij na svetovnem spletu, lahko razloge za vse večjo uporabo izdelkov iz zdravilnih rastlin najdemo tudi v želji ljudi po naravnem življenjskem slogu in po njihovem tvornem vključevanju v

zdravljenje ter v holističnem pojmovanju zdravja in bolezni (vera v pomembnost celovitosti telesa, razuma in duha pri ohranjanju zdravja) (3, 4).

Ker ljudje izdelke iz zdravilnih rastlin uporabljajo pretežno za zdravljenje in preprečevanje bolezni, bi bilo z vidika varovanja javnega zdravja pravilno, da bi se jih večina obravnava kot zdravila. Svetovna zdravstvena organizacija je že v letu 1991 izdala smernice za oceno zdravil rastlinskega izvora in hkrati pozvala vlade članic, naj vzpostavijo ustrezne sisteme za registracijo zdravil rastlinskega izvora (5). Tak je bil tudi namen sprejetja Direktive 2004/24/ES o tradicionalnih zdravilih rastlinskega izvora (6). Vendar je bila v Evropski uniji v letu 2002 sprejeta tudi Direktiva o prehranskih dopolnilih, ki omogoča trženje izdelkov iz zdravilnih rastlin v farmacevtskih oblikah kot prehranska dopolnila (7). Zdravilne rastline se lahko uporabljajo tudi v kozmetičnih proizvodih.

2 RAZVRSTITEV IZDELKOV

Razvrstitev posameznega izdelka iz zdravilnih rastlin, kakor tudi kateregakoli drugega izdelka, je odvisna od tega, kateri od spodaj navedenih definicij ustreza.

Zdravilo je po Direktivi 2001/83/ES in Zakonu o zdravilih 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 farmacevtskega, imunološkega ali presnovnega delovanja, ali da bi se določila diagnoza (8, 9).

Prehranska dopolnila so po zakonodajni definiciji živila, katerih namen je dopolnjevati običajno prehrano. So koncentrirani viri posameznih ali kombiniranih hranil ali drugih snovi s hranilnim ali fiziološkim učinkom, ki se dajejo v promet v obliki kapsul, pastil, tablet in drugih podobnih oblikah, v vrečkah s praškom, v ampulah s tekočino, v kapalnih stekleničkah in v drugih podobnih oblikah s tekočino in praškom, ki so oblikovane tako, da se jih lahko uživa v odmerjenih majhnih količinskih enotah (7).

Kozmetični proizvodi so po zakonodajni definiciji snovi ali pripravki, ki so namenjeni nanašanju na zunanje dele človeškega telesa (povrhnjico, lasišče, nohte, ustnice ali zunanja



spolovila) ali na zobe in sluznico v ustni votlini, da jih očistijo, odišavijo ali zaščitijo, jih ohranijo v dobrem stanju, spremenijo njihov videz ali odpravijo neprijeten telesni vonj (10).

Evropska in slovenska zakonodaja tudi določata, da če izdelek po definiciji in ob upoštevanju vseh njegovih značilnosti lahko hkrati sodi v opredelitev zdravila in v opredelitev izdelka, ki je predmet drugih predpisov, se v primeru dvoma uporabi zakonodaja o zdravilih (8, 9).

Evropsko sodišče je odločalo v vrsti zadev glede razvrstitve izdelkov z zdravilnimi rastlinami.

V zadevi **C-319/05** je Evropsko sodišče odločilo, da zahteva za razvrstitev kapsul z ekstraktom česna med zdravila in posledična zahteva za dovoljenje za promet z zdravilom pred začetkom trženja pomeni oviro za prost pretok blaga, ki ni upravičena z razlogi varovanja javnega zdravja. Svojo odločitev je utemeljilo z naslednjim: izdelek pri trženju ni bil prestavljen z lastnostmi za zdravljenje in preprečevanje bolezni, farmacevtska oblika ni specifična za zdravila (temveč tudi za prehranska dopolnila), izdelek ne vsebuje nobene druge snovi, ki je ne bi vseboval surovi česen, in nima dodatnih učinkov v primerjavi z učinki, ki izhajajo iz uživanja surovega česna (11).

V zadevi **C-88/07** je Evropsko sodišče odločilo, da zgolj dejstvo, da izdelek sestavlja ena ali več zdravilnih rastlin, ne zadostuje za njegovo razvrstitev med zdravila. Mogoče je namreč, da izdelek iz zdravilnih rastlin vsebuje tako majhne količine učinkovin ali da zaradi načina uporabe ne vpliva na fiziološke funkcije oziroma da njegov učinek ni zadosten, da bi bil izdelek zdravilo glede na sestavo oziroma zdravilno učinkovino. Zato je Evropsko sodišče Kraljevini Španiji naložilo plačilo kazni, ker je na podlagi svojega predpisa o razvrstitvi zdravilnih rastlin pavšalno razvrstila vse izdelke z določenimi zdravilnimi rastlinami med zdravila in zanje prepovedala trženje, ker niso imeli dovoljenja za promet z zdravilom. (12).

V zadevi **C-140/07** je Evropsko sodišče v zvezi z izdelkom z zelo nizkimi odmerki kvasovk rdečega riža z monakolinim K odločilo, da se izdelek glede na sestavo oziroma zdravilno učinkovino ne razvršča med zdravila. Zadevni izdelek je v priporočenem dnevnem odmerku vseboval 3,99 mg monakolina K (ki je drugo ime za lovastatin), ki se sicer uporablja za znižanje holesterola v zdravilih na recept, najnižji terapevtski odmerek lovastatina pa je 10 mg. Sodišče je obrazložilo, da se Direktiva 2001/83/ES o zdravilih glede na sestavo oziroma zdravilno učinkovino ne uporablja za izdelke, za katere ni znanstveno ugotovljeno, da lahko bi-

stveno izboljšajo ali spremenijo fiziološke funkcije s farmakološkim, imunološkim ali presnovnim delovanjem, čeprav tako delovanje ni izključeno (13).

V zadevi **C 27/08** je Evropsko sodišče presojalo, ali se izdelek, ki v eni tableti vsebuje 400 mg ekstrakta indijskega kadila, s priporočenim odmerjanjem 1 tableto dnevno, razvršča med zdravila. V odmerkih 800 do 1600 mg ekstrakt indijskega kadila na dan deluje protivnetno, pri majhnih odmerkih, za kakršne gre zadevnem pri izdelku, pa lahko vnetje pospeši. Sodišče je odločilo, da se izdelek glede na sestavo oziroma zdravilno učinkovino ne razvršča med zdravila, ker ne more vzpostaviti, izboljšati ali bistveno spremeniti fizioloških funkcij pri ljudeh. V odmerkih 400 mg dnevno gre za običajno uporabo ekstraktov kadila kot parfuma in kot začimbe v prehrani. Pri tej presoji je treba upoštevati običajno uporabo zadevnega izdelka, pri čemer pa dejstvo, da ima lahko bistven fiziološki učinek, če se uporablja v večjem odmerku, kot je priporočeno v navodilih za uporabo, glede tega ni pomembno. Te ugotovitve tudi ne spremenijo dejstva, da lahko zadevni izdelek povzroči tveganje za zdravje. Tveganje za zdravje namreč ni dejavnik, ki bi izkazoval, da je izdelek farmakološko učinkovit (14).

V združenih zadevah **C-211/03, C-299/03 in od C-316/03 do C-318/03** je Evropsko sodišče med drugim razsodilo, da se izdelek, ki je zdravilo v smislu Direktive 2001/83/ES, lahko uvozi v drugo državo članico samo, če ima v tej državi članici dovoljenje za promet z zdravilom, čeprav se to v drugi državi članici zakonito trži kot živilo. Sodišče je ugotovilo, da ni izključeno, da neka država članica šteje lastnost zdravila glede na zdravilno učinkovino za ugotovljeno, medtem ko druga država članica meni, da na podlagi sedanjih znanstvenih ugotovitev ni dokazano, da gre za zdravilo glede na zdravilno učinkovino. Prav tako sodišče dodaja, da je treba pri odločanju o razvrstitvi izdelka med zdravila upoštevati merila, kot so način uporabe izdelka, njegova razširjenost, poznavanje pri uporabnikih in tveganja, povezana z njegovo uporabo (15).

V zadevi **C-219/91** glede predstavitve izdelkov je Evropsko sodišče ugotovilo, da se izdelek, ki se priporoča za preventivne in zdravilne namene ali se mu pripisujejo profilaktične ali terapevtske lastnosti, zdravilo, četudi se v splošnem šteje za živilo in glede na tekoče strokovno znanje nima znanih zdravilnih učinkov. Izdelek, katerega terapevtske lastnosti so navedene zgolj v publikaciji, kot je brošura, ki jo pošlje na zahtevo kupcu izdelovalec, prodajalec ali tretja oseba, pri čemer tretja oseba ne deluje povsem neodvisno od izdelovalca ali prodajalca, se lahko šteje za zdravilo v okviru zgoraj navedenih določb (16).

Vse navedeno je upoštevano v 21. členu Pravilnika o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil za uporabo v humani medicini, ki določa, da je pri razvrščanju treba obravnavati vsak izdelek posebej in pri tem upoštevati sestavo izdelka, njegovo možno farmakološko delovanje, pripisovanje učinkov in predstavitev izdelka, možne neželene učinke in povezana tveganja, poznavanje izdelka pri potrošnikih ter najnovejša znanstvena spoznanja (17).

Od razvrstitve med zdravila, prehranska dopolnila ali kozmetične proizvode so odvisne regulativne zahteve, ki jim morajo ustrezati posamezni izdelki iz zdravilnih rastlin.

Razvrstitev posameznega izdelka iz zdravilnih rastlin je odvisna od tega, definiciji katere skupine izdelkov ustreza: zdravilom, prehranskim dopolnilom ali kozmetičnim proizvodom.

Pri tem je pomembno zlasti, ali izdelek pomembno vpliva na fiziološke funkcije preko farmakološkega, imunološkega ali presnovnega delovanja in od njegove predstavitve namembnosti potrošnikom.

3 REGULATIVA ZDRAVIL RASTLINSKEGA IZVORA

3.1. DOVOLJENJE ZA PROMET Z ZDRAVILOM RASTLINSKEGA IZVORA

Tudi za vsa zdravila rastlinskega izvora velja, da se smejo začeti tržiti šele po tem, ko je zanje pridobljeno dovoljenje za promet v Republiki Sloveniji. To pomeni, da pristojni organ za zdravila (Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP)) pred začetkom trženja 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.

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 rastlinskega izvora (18). 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.

Dovoljenje za promet z zdravilom rastlinskega izvora je mogoče pridobiti:

- na podlagi lastnih podatkov proizvajalca o kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravila;
- na podlagi podatkov iz literature – za zdravila z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo, ki imajo sestavine s priznано učinkovitostjo in sprejemljivo ravno 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.

V vseh treh primerih mora biti kakovost zdravila dokazana in preverjena v skladu z znanstvenim in tehničnim napredkom, pri čemer je treba upoštevati posebnosti za zdravila rastlinskega izvora. Dokumentacija mora biti pripravljena v obliki skupnega tehničnega dokumenta (CTD) (9, 18, 19).

Samo tiste izdelke iz zdravilnih rastlin, ki imajo dovoljenje za promet z zdravilom, pred začetkom trženja preverijo neodvisni pristojni organi za zdravila.

3.1.1. Kakovost zdravil rastlinskega izvora

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

Zato ponovljivo kakovost rastlinskih snovi in zdravil rastlinskega izvora lahko dosežemo le z ustreznim sistemom zagotavljanja kakovosti vseh stopenj proizvodnje pred izdelavo zdravilne učinkovine (ustrezno izbiro semenskega materiala, izbiro najustrežnejšega mesta gojenja oziroma z ustreznim geografskim izvorom, nadzorovano (ne)uporabo kemičnih zaščitnih sredstev, izbiro časa setve, žetve oziroma spravila, sušenja in shranjevanja zdravilnih rastlin). Pravila gojenja in nabiranja zdravilnih rastlin, njihovega sušenja in shranjevanja skupaj z ustreznimi higienskimi standardi in zagotavljanjem sledljivosti določa **smernica o dobri kmetijski ter nabiralni praksi zdravilnih rastlin (GACP)**, ki opredeljuje tudi zaščito ogroženih rastlinskih vrst ter okolja na splošno (20). Z upoštevanjem navodil v tej smernici se je mogoče izogniti tudi nepravilnemu prepoznavanju rastlin in s tem morebitnim tragičnim posledicam za zdravje.

Za vzdrževanje stalne kakovosti zdravil rastlinskega izvora je pogosto treba uporabljati rastlinske droge različnih žetev in geografskih izvorov. Brez umerjanja bi dobili širok razpon sestave izdelkov.

Izpopolnjeni klasični tehnološki postopki (na primer remaceracija, reperkolacija) in tudi novejši postopki (na primer ekstrakcija s superkritičnimi fluidi) omogočajo izdelavo pripravkov iz zdravilnih rastlin z visoko vsebnostjo zdravilnih sestavin, ki jih vgrajujemo v ustrezne farmacevtske oblike. Kakovost pripravkov in vsebnost zdravilnih sestavin v njih sta odvisni tudi od uporabljenih ekstrakcijskih topil in razmerij med rastlinsko drogo in pripravkom iz nje (21).

Za analize namene se razvijajo HPLC in GC kromatografske tehnike, ki z vse zmogljivejšo opremo omogočajo specifično in selektivno vrednotenje posameznih rastlinskih sestavin v vgrajenih pripravkih in v končnem izdelku (22, 23).

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.

Vse to omogoča izdelavo kakovostnih in dobro nadzorovanih zdravil rastlinskega izvora s stalno vsebnostjo sestavin z zdravilnim učinkom.

V dokazilih za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom rastlinskega izvora je treba upoštevati vse naštet in predložiti podatke o razvoju zdravila (sestavi in ustrezni farmacevtski obliki), o kakovosti in kontroli uporabljenih rastlinskih drog, pripravkov iz njih, pomožnih snovi, metodah izdelave, kakovosti in kontroli končnega izdelka in njegove stabilnosti (18, 24).

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.

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

Izdelki, ki vsebujejo enako zdravilno rastlino, so lahko glede vsebnosti učinkovin popolnoma različni in zaradi tega tudi neprimerljivi glede učinkovitosti.

3.1.2. Varnost in učinkovitost zdravil rastlinskega izvora

Pri zdravilih rastlinskega izvora z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo se je mogoče sklicevati na podatke o varnosti in učinkovitosti iz literature. 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 (25).

V primeru dvoma je treba opraviti dodatna preskušanja. Na splošno velja, da naj bo neklinično preskušanje dobro znanih in uveljavljenih zdravil rastlinskega izvora usmerjeno zlasti v študije škodljivih učinkov, ki jih je težko ali nemogoče klinično ugotoviti: to so študije genotoksičnosti, kancerogenosti in škodljivih vplivov na razmnoževanje (25).

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. Na splošno se za dokazila o učinkovitosti zahteva vsaj ena kontrolirana študija dobre kakovosti, izvedena v skladu s sodobnimi standardi (26).

Za mnoga zdravila rastlinskega izvora ni opravljenih ustreznih kliničnih študij, ki bi dokazovale njihovo učinkovitost. Zaradi kompleksne sestave in zaradi blagega učinka mnogih zdravil rastlinskega izvora sta načrtovanje in izvajanje

kakovostnih kliničnih študij zanje težavni in zapleteni. Poleg tega imajo nekatera zdravila rastlinskega izvora (na primer eterična olja) močan vonj, kar onemogoča dvojno slepe klinične študije.

Farmacevtska industrija je zaradi zelo majhne možnosti patentne zaščite za zdravila iz rastlin, ki so v uporabi že stoletja, mnogo manj sredstev pripravljena vlagati v njihovo raziskovanje, državne institucije pa za to nimajo dovolj sredstev.

3.2. TRADICIONALNA ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA

Zaradi problematike dokazov učinkovitosti in zaradi tega, ker mnoga zdravila rastlinskega izvora, ki se uporabljajo že desetletja, ne izpolnjujejo zahtev za farmakološko-toksikološki in klinični del dokumentacije ter da bi olajšali promet z zdravili rastlinskega izvora med državami članicami Evropske unije in zaščitili zdravje ljudi, je Evropski parlament in Svet v letu 2004 sprejel Direktivo 2004/24/ES o tradicionalnih zdravilih rastlinskega izvora.

Direktiva je uvedla kategorijo tradicionalnih zdravil rastlinskega izvora in poenostavljen postopek pridobitve dovoljenja za promet, ki pomeni, da je namesto običajne farmakološko-toksikološke in klinične dokumentacije treba predložiti 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 ravno varnosti.

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.

Med tradicionalna zdravila rastlinskega izvora se po zakonodaji uvrščajo tista zdravila, ki so v medicinski uporabi najmanj 30 let, so primerna za samozdravljenje in katerih učinkovitost ni klinično dokazana, temveč je le verjetna na podlagi dolgotrajne uporabe.

Pri označevanju in oglaševanju tradicionalnih zdravil rastlinskega izvora je obvezna navedba, da gre za tradicionalno zdravilo rastlinskega izvora, katerega uporaba pri navedenih indikacijah temelji izključno na dolgoletnih izkušnjah (6, 19).

Na ravni Evropske unije Odbor za zdravila rastlinskega izvora (HMPC) pri Evropski agenciji za zdravila (EMA) pripravlja seznam tradicionalnih rastlinskih drog, rastlinskih pripravkov in kombinacij iz njih (s terapevtskimi indikacijami, jakostjo in odmerjanjem, načinom uporabe in drugimi informacijami, potrebnimi za varno uporabo) ter monografije za zdravila rastlinskega izvora v smislu povzetkov glavnih značilnosti zdravila. Seznam in monografije skupaj s poročilom o oceni in seznamom uporabljenih literature predstavljajo verodostojen, znanstveno kritičen pregled podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravil rastlinskega izvora. Doslej je sprejetih več kot 100 monografij, veliko pa jih je v pripravi (27).

Monografije Odbora za zdravila rastlinskega izvora (HMPC) pri Evropski agenciji za zdravila (EMA) skupaj s poročilom o oceni in seznamom uporabljenih literature predstavljajo enega v svetu najbolj cenjenih virov zanesljivih, verodostojnih podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravilnih rastlin in pripravkov iz njih. Seznam in monografije so namenjeni harmonizaciji zdravil rastlinskega izvora v Evropski uniji in tudi olajšanju dela tako predlagateljem kot tudi pristojnim organom za zdravila.

Direktivo o tradicionalnih zdravilih rastlinskega izvora smo leta 2006 vnesli v slovensko zakonodajo z Zakonom o zdravilih in Pravilnikom o tradicionalnih zdravilih rastlinskega izvora (19).

Tako imamo dve kategoriji zdravil rastlinskega izvora: tiste 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.

Imamo dve kategoriji zdravil rastlinskega izvora: tiste 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.

3.3. FARMAKOVIGILANCA ZDRAVIL RASTLINSKEGA IZVORA

V laični, pogosto pa tudi v strokovni javnosti, vlada zmotno prepričanje, da je vse, kar je naravnega izvora, tudi varno.

V zadnjih desetletjih so za nekatere od rastlin, ki so dolga desetletja veljale za varne, ugotovili pomembno toksičnost (hepatotoksičnost rastlin s pirolizidinskimi alkaloidi, nefrotoksičnost aristolohije ...). Vedno več je podatkov o interakcijah zdravil rastlinskega izvora s sintezni zdravili (česen, ginko, šentjanževka ...) (28, 29).

Potrošniki so pogosto napačno informirani s promocijskimi informacijami o nekaterih rastlinah ali njihovih sestavinah, ki zatemnijo tveganja, povezana z njihovo uporabo ali navajanjem pretirane učinkovitosti.

Ob neželenih učinkih je na kot možen vzrok treba pomisliti tudi na uporabo zdravil in izdelkov iz zdravilnih rastlin (28). Poročila o neželenih učinkih ali sumu nanje je treba posredovati na uradnem obrazcu centru za spremljane neželenih škodljivih učinkov zdravil in medicinskih pripomočkov.

Ob neželenih učinkih je na kot možen vzrok treba pomisliti tudi na uporabo izdelkov iz zdravilnih rastlin in o njih poročati na predpisanem obrazcu.

4 REGULATIVA PREHRANSKIH DOPOLNIL

Prehranska dopolnila v EU sodijo med živila (hrano) in morajo ustrezati splošni zakonodaji o živilih, kar pomeni, da morajo biti zdravstveno ustrezna oziroma varna: biti morajo mikrobiološko in radiološko neoporečna, ne smejo vsebovati pesticidov, težkih kovin, nedovoljenih oziroma neustreznih aditivov, ne smejo biti mehanično onesnažena s

primesmi, ki so lahko škodljive za zdravje ljudi, itd. Proizvodnja in promet živil se morata izvajati skladno z načeli higiene živil, v skladu HACCP (Hazard Analysis Critical Control Point) sistemom, ki omogoča identifikacijo oziroma prepoznavanje, oceno, ukrepanje in nadzor nad morebitno prisotnimi škodljivimi agensi v živilih, ali stanji, ki lahko ogrožajo zdravje človeka (30).

V zakonodaji je predpisano, da se prehranskim dopolnilom pri označevanju, predstavljanju in oglaševanju ne sme pripisovati lastnosti preprečevanja, zdravljenja ali ozdravljenja bolezni pri ljudeh. Označevanje, predstavitev in oglaševanje prehranskih dopolnil ne sme vsebovati navedb, ki bi navajale ali pomenile, da uravnotežena in raznovrstna prehrana ne more zagotoviti ustreznih količin hranil (31).

Prehranska dopolnila praviloma nimajo opozoril, previdnostnih ukrepov za bolnike, ker se pričakuje, da so namenjena zdravim ljudem za dopolnjevanje prehrane in ne za zdravljenje in lajšanje bolezni in bolezenskih stanj.

Pri živilih ni predhodnega preverjanja pri neodvisnih državnih organih, ampak je za izdelke odgovoren proizvajalec. Zakonodaja zahteva le obvestilo (notifikacijo) Ministrstvu za zdravje, da bo dal prehransko dopolnilo na trg (31).

Prve prijave oziroma notifikacije prehranskega dopolnila ne smemo enačiti z dovoljenjem za prodajo ali katero drugo vrsto dovoljenja, saj živilska zakonodaja ne predvideva izdajanja tovrstnih dovoljenj. Pri prvi prijavi gre zgolj za obvestilo in seznanitev Ministrstva za zdravje, da je prehransko dopolnilo dano v promet na območju Republike Slovenije. Na podlagi prve prijave Zdravstveni inšpektorat RS lažje preverja skladnost prehranskih dopolnil z zakonodajo.

Glede na splošno zakonodajo o živilih je vsak člen v verigi od proizvajalca do prodajalca končnemu potrošniku odgovoren za to, da daje v promet izdelke, ki so skladni z zakonodajo – varni in ustrezno označeni (30).

Prva prijava prehranskih dopolnil in kozmetičnih proizvodov ne pomeni skladnosti izdelka z zakonodajo, temveč je le evidenca izdelkov za opravljanje nadzora na trgu.

5 REGULATIVA KOZMETIČNIH PROIZVODOV

Kozmetični proizvodi morajo izpolnjevati predpisane zahteve ustreznosti za človekovo zdravje. Ob običajnih pogojih uporabe in ob upoštevanju navodil ter drugih informacij za uporabnika ne smejo škodovati človekovemu zdravju.

Pred dajanjem kozmetičnih proizvodov v promet mora dobavitelj zagotoviti oceno njihove ustreznosti za človekovo zdravje. Ocena ustreznosti mora biti izdelana na podlagi rezultatov opravljenih preskusov in študij, pri čemer je potrebno upoštevati splošne toksikološke lastnosti uporabljenih sestavin, njihovo kemijsko strukturo in izpostavljenost uporabnika.

Za ustreznost kozmetičnega proizvoda je odgovoren dobavitelj. Za upoštevanje navodil za pravilno ravnanje, s katerimi je opremljen kozmetični proizvod, pa je odgovorna tudi vsaka druga pravna ali fizična oseba, ki opravlja promet z njimi.

Proizvodnja kozmetičnih proizvodov mora potekati v skladu z načeli dobre proizvodne prakse za kozmetične proizvode (10).

Kozmetični proizvodi ne smejo vsebovati mikroorganizmov in snovi, ki so na seznamih prepovedanih snovi Evropske unije (32).

Na podlagi 9. člena Zakona o kozmetičnih proizvodih morajo dobavitelji kozmetičnih proizvodov prigrasiti svojo dejavnost, na podlagi 13. člena zakona pa mora dobavitelj pred prvim dajanjem kozmetičnega proizvoda v promet sporočiti podatke o novem kozmetičnem proizvodu (10).

Niti evropska niti slovenska zakonodaja ne predpisujeta, da morajo neodvisni državni organi preveriti dejansko sestavo in označevanje kozmetičnega proizvoda, preden ta pride v promet.

6 SKLEP

Strokovni delavci v lekarnah bi morali jasno razlikovati med zdravili rastlinskega izvora in drugimi skupinami izdelkov iz zdravilnih rastlin ter pri svojem delu upoštevati zakonodajo, ki je predpisana za posamezno vrsto izdelkov. Pacientom

bi za lajšanje zdravstvenih težav morali ponuditi zdravila in ne prehranskih dopolnil oziroma kozmetičnih proizvodov, kajti samo zdravila imajo ustrezno dokazano in preverjeno kakovost, varnost in učinkovitost.

Zavedati bi se morali, da so soodgovorni za pravilno označevanje in predstavitev prehranskih dopolnil. Nuditi bi morali samo izdelke, ki so kakovostni, varni in strokovno utemeljeni ter ustrezajo določbam zakonodaje glede označevanja in predstavitve.

Hkrati z drugimi institucijami in zdravstvenim osebjem bi morali prispevati k ozaveščanju ljudi o razlikovanju in pravilni uporabi posameznih vrst izdelkov iz zdravilnih rastlin.

7 LITERATURA

1. Razingar Mihovec B. Vpliv socialno-demografskih značilnosti in zdravstvenega stanja populacije na uporabo zdravil rastlinskega izvora v Sloveniji. Magistrsko delo. Ljubljana: Univerza v Ljubljani. Fakulteta za farmacijo, 2007.
2. Traditional medicine. World Health Organization, Fact sheet No 134, Revised May 2003.
3. Astin JA. Why patients use alternative medicine: results of a national study. JAMA 1998; 279: 1548-53.
4. Vickers KA, Jolly KB, Greenfield SM. Herbal medicine: women's views, knowledge and interactions with doctors. BMC Complement Altern Med 2006; 6: 40.
5. WHO Guidelines for the assessment of herbal medicines, World Health Organization, Geneva, 1991.
6. Direktiva 2004/24/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 31. marca 2004 o spremembi Direktive 2001/83/ES o Kodeksu Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini glede tradicionalnih zdravil rastlinskega izvora.
7. Direktiva 2002/46/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 10. junija 2002 o približevanju zakonodaj držav članic o prehranskih dopolnilih.
8. Direktiva 2001/83/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 6. novembra 2001 o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini.
9. Zakon o zdravilih. Uradni list RS, št. 31/06 in 45/08.
10. Zakon o kozmetičnih proizvodih. Uradni list RS, št. 66/2000, 65/2003, 47/2004.
11. Zadeva C-319/05 Komisija Evropskih skupnosti proti Zvezni republiki Nemčiji. <http://curia.europa.eu/juris/celex.jsf?celex=62005CC0319&lang=1&sl&lang2=EN&type=NOT&ancre=.> Dostop: 19-4-2013.
12. Zadeva C-88/07 Komisija Evropskih skupnosti proti Kraljevini Španiji. <http://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=&docid=75651&pageIndex=0&doclang=SL&mode=req&dir=&occ=first&part=1&cid=1342087>. Dostop: 19-4-2013.
13. Zadeva C-140/07 Sodba Sodišča (prvi senat) z dne 15. januarja 2009. Hecht-Pharma GmbH proti Staatliches Gewerbeaufsichtsamt Lüneburg.



- <http://curia.europa.eu/juris/celex.jsf?celex=62007CJ0140&lang1=en&lang2=SL&type=NOT&ancre=.> Dostop: 19-4-2013.
14. Zadeva C-27/08 Sodba Sodišča (peti senat) z dne 30. aprila 2009. BIOS Naturprodukte GmbH proti Saarland.
<http://curia.europa.eu/juris/celex.jsf?celex=62008CJ0027&lang1=en&lang2=SL&type=NOT&ancre=.> Dostop: 19-4-2013.
 15. Sodba Sodišča (prvi senat) z dne 9. junija 2005 v združenih zadevah C-211/03, C-299/03 in od C-316/03 do C-318/03.
<http://ws500.mzdr.sigov.si/cgi-bin/patience.cgi?id=5e16a89e-030c-435e-aded-7d8f867f5f2f>. Dostop: 19-4-2013.
 16. Judgment of the Court (Fifth Chamber) of 28 October 1992. Criminal proceedings against Johannes Stephanus Wilhelmus Ter Voort.
http://eur-lex.europa.eu/smartapi/cgi/sga_doc?smartapi!celexplus!prod!CELEXnumdoc&lg=en&numdoc=61991J0219. Dostop: 19-4-2013.
 17. Pravilnik o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil za uporabo v humani medicini. Uradni list RS, št. 86/08, 45/10 in 38/12.
 18. Pravilnik o dovoljenju za promet z zdravilom za uporabo v humani medicini. Uradni list RS, št. 109/10.
 19. Pravilnik o tradicionalnih zdravilih rastlinskega izvora. Uradni list RS, št. 55/2006.
 20. Guideline on Good Agricultural and Collection Practice (GACP) for Starting Materials of Herbal Origin, EMEA/HMPC/246816/2005.
 21. Bauer K., Fröning K. H., Führer C. Lehrbuch der Pharmaceutischen Technologie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2002: 397-412.
 22. Kristl J, Srčič S. Novosti v oblikovanju zdravil naravnega izvora, Zdravila naravnega izvora in sodobna fitoterapija, Podiplomsko strokovno izobraževanje 2003, Fakulteta za farmacijo, Ljubljana 2003: 19-33.
 23. Schmidt P.C. Technologische Aspekte der Entwicklung und Herstellung pflanzlicher Extracte. Pharm Ind 1997; 59: 69-77.
 24. Quality of Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products CPMP/QWP/2819/00 Rev. 2
 25. 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.
 26. Guideline on the assessment of clinical safety and efficacy in the reparation 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.
 27. 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: 19-4-2013.
 28. De Smet PA: Towards safer herbal medicines, The European Phytojournal, Issue 1, Edited proceedings of the 5th International ESCOP Symposium: »Phytomedicines: Quality, Safety and Efficacy«, London October 15-16th 1998.
 29. WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems World Health Organization, Geneva, 2004: 1-15.
 30. Zakon o zdravstveni ustreznosti živil in izdelkov ter snovi, ki prihajajo v stik z žvili. Uradni list RS, št. 52/00, 42/02 in 47/2004.
 31. Pravilnik o prehranskih dopolnilih. Uradni list RS, št. 82/2003, 44/2004, 72/2005, 22/2007.
 32. List of substances banned for use in cosmetic products as from 1 December 2010.
http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/files/pdf/banned_cm_r_en.pdf. Dostop: 19-4-2013.

ZDRAVILNE RASTLINE IN VPLIV REGULATORNIH ZAHTEV NA JAVNO ZDRAVJE – IZZIV ALI PRILOŽNOST

IMPACT OF REGULATORY REQUIREMENTS FOR HERBALS TO PUBLIC HEALTH – CHALLENGE OR OPPORTUNITY

AVTOR / AUTHOR:

mag. Jasna Kočevar Nared, mag. farm., spec.

Lek d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: jasna.kocevar_nared@sandoz.com

Telefon služba: 01 580 21 86

POVZETEK

Zdravilne rastline in njihovi pripravki postajajo vse bolj priljubljeni. Uporabljajo se kot hrana, začimbe, prehransko dopolnilo, zdravilo ali kozmetični izdelek. Za vse navedene izdelke velja, da morajo biti varni. Pred prvim dajanjem v promet prehranskega dopolnila, zdravila ali kozmetike je izdelek potrebno prijaviti zdravstvenim oblastem, po natančno predpisanem postopku upoštevajoč kategorijo izdelka. Pridobitev dovoljena za promet z zdravilom zahteva številne dokaze o kakovosti, varnosti in učinkovitosti izdelka. Te se po predpisanem postopku in v predpisani obliki predloži zdravstvenim oblastem. Enako stroge zahteve glede dokazovanja kakovosti, učinkovitosti in varnosti velja tudi za zdravila rastlinskega izvora. Prav v primeru rastlinskih zdravil pogosto, kljub dolgoletni uporabi, učinkovitosti, po principu dobro uveljavljene medicinske uporabe, ne moremo zadostno utemeljiti. S tem razlogom je bila spremenjena evropska direktiva o zdravilih. »Direktiva o tradicionalnih zdravilih«, prinaša nekoliko poenostavljen postopek za pridobitev dovoljenja za promet tovrstnih izdelkov. Registracijo zdravila pridobimo na osnovi podatkov o tradicionalni uporabi, s katero dokažemo neškodljivost zdravila, učinkovitost zdravila pa je verjetna na podlagi dolgotrajne uporabe. Kakovost rastlinskega zdravila je potrebno podpreti z vsemi zahtevanimi dokazili o kakovosti, kot to velja za konvencionalna zdravila. Nasprotno temu, na trgu najdemo veliko število prehranskih dopolnil, ki vsebujejo enake rastlinske pripravke, kot so vgrajeni v zdravilu. Pridobitev posebnega dovoljenja za promet s prehranskim dopolnilom ni potrebno. Za njihovo prodajo zadostuje le dokaj enostaven postopek notifikacije na Ministrstvu za zdravje. Prehransko dopolnilo mora izpolnjevati zahteve splošne živilske zakonodaje, navkljub dejstvu, da je dovoljena uporaba sicer dovoljenih prehranskih in zdravstvenih trditev in v postopku nostrifikacije prehransko dopolnilo ni ovrednoteno.

KLJUČNE BESEDE:

zdravilo rastlinskega izvora, rastlinski izvleček, tradicionalna uporaba, zakonodajni predpisi, kakovost

SUMMARY

Herbal plants and their preparations become more and more attractive for consumers. They are used



as food, spice or incorporated in medicinal or cosmetic products. All products mentioned should be safe. Prior food supplement, medicine or cosmetic products is marketed for the first time product authorization to health authority is mandatory according to predetermined procedure defined by legal category of the product. Huge quantity of evidence about the quality, efficacy and safety of medicine should be provided to get marketing authorization for medicinal product. Application for authorization should be provided to health authorities according to defined procedure and defined form of documents. Equally strict rules regarding quality, efficacy and safety are also applied for herbal medicinal products. Often in case of medicinal products of herbal origin is very difficult to prove sufficient evidence of efficacy based on well-established medicinal use although product is in use for decades. "Traditional medicine directive" amending European directive relating to human medicine provide simplification of marketing authorization procedure for herbal medicines. Authorization is issued based on safety data related to traditional use and efficacy data based on long-term use. There is no simplification regarding the quality of herbal medicines and complete quality dossier should be provided as requested for conventional medicines.

On opposite huge number of food supplements containing herbal plants also used in herbal medicinal products are on the market. Authorisation for food supplement is not necessary. Relative simple notification procedure is necessary by the authority prior placing product on the market. Food supplement as a category of food should comply with general food legislation despite the fact that can bear health and nutrition claims, in accordance with register of nutrition and health claims and no evaluation is made by authority during notification procedure.

KLJUČNE BESEDE:

herbal medicinal product, tradicional use, plant extracts, legislation, kakovost

1 UVOD

Narava je neizmerna in še ne v popolnosti raziskana zakladnica zdravil. Rastline so najprej pomenile hrano in šele kasneje, sredstvo za lajšanje različnih bolezenskih težav. Znanja o uporabi zdravilnih zelišč in njihovih pripravkov so se prenašala iz roda v rod skozi stoletja. V Evropi so s sistematskim popisom uporabe in učinkovanja zdravilnih rastlin začeli že Grki (De Materia Medica), nadaljevali Rimljani in kasneje nadgradili menihi v samostanih (1). Vladar Karel Veliki (742-814) je gojenje zdravilnih rastlin celo uredil z državno odločbo imenovano »Kapitularije«, kjer med drugim najdemo »Predpise in navodila za gojenje zeli in dišavnice« (1).

Širom sveta je še danes, kljub uveljavljenim metodam zdravljenja s konvencionalnimi zdravili, uporaba zdravilnih rastlin in njihovih pripravkov zelo razširjena. V nekaterih državah Azije in Afrike je kar 80% zdravil, ki se za zdravljenje uporabljajo v primarnem zdravstvu, rastlinskega izvora (2). Trg rastlinskih zdravil je v letih 2003 in 2004, samo v zahodni Evropi, pomenil letni promet v višini 5 bilijonov ameriških dolarjev (2). V Evropi imata največji prodajo zdravil rastlinskega izvora Nemčija (39% tržni delež) in Francija (29% tržni delež) glede na vrednost prodaje (3). Med države kjer je uporaba zdravilnih rastlin in njihovih pripravkov za samozdravljenje del tradicije, sodi tudi Slovenija.

Zdravilne rastline oziroma izdelke pripravljene iz zdravilnih rastlin na trgu lahko kupimo kot zdravilo, prehransko dopolnilo ali kozmetični izdelek. Posamezno skupino sicer izdelkov ureja različna zakonodaja. Skupna točka vsem trem skupinam je, da sodijo v skupino reguliranih izdelkov. To med drugim pomeni, da jih je potrebno pred prvim dajanjem v promet izdelka, prijaviti pristojnim organom.

2 ZAKONODAJNA OKVIR REGULACIJE ZDRAVILNIH RASTLIN IN PRIPRAVKOV

2.1 PREHRANSKA DOPOLNILA

Prehranska dopolnila so živila, katerih namen je dopolnjevati običajno prehrano. Predstavljajo koncentriran vir posameznih ali kombiniranih hranil ali drugih snovi s hranilnim ali fiziološkim učinkom. V prometu se dajejo v obliki kapsul, pastil, tablet in drugih podobnih oblikah, v vrečkah s pra-

škom, v ampulah s tekočino, v kapalnih stekleničkah in v drugih podobnih oblikah s tekočino in praškom, ki so oblikovane tako, da se jih lahko uživa v odmerjenih majhnih količinskih enotah. Prehranska dopolnila lahko vsebujejo tudi aminokisline, maščobne kisline, vlaknine, rastline in rastlinske izvlečke, mikroorganizme ter druge snovi s hranilnim ali fiziološkim učinkom, pod pogojem, da je njihova varnost v prehrani ljudi znanstveno utemeljena (4). Prehranska dopolnila smejo vsebovati le rastline oziroma rastlinske izvlečke, ki so upoštevali Pravilnik o razvrstitvi zdravilnih rastlin, razvrščeni v kategorijo H (6). V primeru, da zdravilne rastline ni na seznamu, je za razvrstitev pristojna Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) (5).

Skladno z zakonodajo je potrebno, pred dajanjem v promet, prehransko dopolnilo prijaviti (nostrificirati) na Ministrstvu za zdravje (MZ) (7). Postopek prijave je relativno enostaven. Za uspešno nostrifikacijo mora nosilec živilske dejavnosti na Ministrstvo za zdravje (Sektor za varno prehrano) predložiti naslednje dokumente:

- spremni dopis s podatki prijavitelja in imenom prehranskega dopolnila ter izvorno embalažo
- izvirno označbo in kopijo izvirnega potrdila o prvi prijavi, če izdelek ni proizveden v Republiki Sloveniji ali proizvodno specifikacijo, če je izdelek proizveden v Sloveniji,
- predlog označbe v slovenskem jeziku (deklaracijo)
- če se uvaža prehransko dopolnilo iz države, kjer nimajo sistema prijavljanja izdelkov, tudi potrdilo države izvoznice, da gre za prehransko dopolnilo (7).

V primeru sprememb, je potrebno sporočiti le podatke, ki so povezani s spremembo imena prijavitelja, spremembo hranil ali drugih snovi s hranilnim oziroma fiziološkim učinkom ter spremembo imena prehranskega dopolnila. Enako je potrebno sporočiti prenehanje trženja prehranskega dopolnila (8).

Ob prvi prijavi (nostrifikaciji) prehranskega dopolnila se lega vpiše na Seznam prehranskih dopolnil, ki so v prometu v Republiki Sloveniji (4, 5). Seznam trenutno šteje več kot 3800 prehranskih dopolnil (9). Poudariti je potrebno, da s prijavo prehranskega dopolnila na Ministrstvo za zdravje, ni opravljeno vrednotenje dokumentacije oziroma proizvoda v smislu kakovosti ali varnosti. Skrb za kakovost in varnost prehranskega dopolnila je v pristojnosti proizvajalca. Prehransko dopolnilo mora ustrezati splošni zakonodaji, ki velja za živila (10). Namen prve prijave je evidenca prehranskih dopolnil, ki so v prometu v Sloveniji, za namene lažjega nadzora s strani Zdravstvenega inšpektorata (ZIRS).

Pogled v register prehranskih dopolnil razkrije, da je med prehranskimi izdelki veliko takih, ki vsebujejo izvlečke zdravilnih rastlin. Med temi so pogosto zastopani tudi izvlečki, ki jih pogosto srečujemo v zdravilih rastlinskega izvora, kot so ameriški slamnik, aloja, česen, ginseng, palmeto, ingver, ginseng, idr.

2.2 ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA

Zakonodajni predpisi v državah Evropske Skupnosti dovoljujejo prodajo zdravila le v primeru, ko le-ta poseduje veljavno dovoljenja za promet z zdravilom izdano s strani pristojnega organa. V okvir te zakonodaje sodijo tudi zdravila rastlinskega izvora (11, 12).

V poročilu Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) iz leta 2005, ki raziskuje zakonodajne politike v državah članicah, o načinu urejanja področje tradicionalne medicine in zdravil rastlinskega izvora, najdemo podatek, da imajo predpise, ki regulirajo zdravila rastlinskega izvora kar v 92 (65%) državah. V 47 od 92 držav za zdravila rastlinskega izvora veljajo enaki zakonodajni predpisi, kot za konvencionalna zdravila, medtem ko v 48 državah zakonodaje, ki bi urejala zdravila rastlinskega izvora, nimajo (13).

V Sloveniji je bila zahteva po dovoljenju za promet z zdravilom, ki vsebujejo zdravilne učinkovine rastlinskega izvora, prvič predpisana z Zakonom o prometu zdravil leta 1965 (14).

Področje uporabe zdravil rastlinskega izvora je bilo v evropskih državah različno zakonsko urejeno. V nekaterih državah, kot so Nemčija, Francija in Italija je bila fitoterapija del uradne medicine in zato tudi zakonsko urejena. Nasprotno, pa je bila v Veliki Britaniji in na Nizozemskem večina rastlinskih zdravil uvrščena v kategorijo prehranskih dodatkov, brez navajanja zdravilnih učinkov (15). Razlike v nacionalnih predpisih posameznih držav so predstavljale oviro v trgovini s tradicionalnim zdravili rastlinskega izvora med državami članicami (16). S sprejemom Evropske Direktive 2001/83/EU, ki se nanaša na zdravila za uporabo v humani medicini, je bila postavljena zahteva, da je za pridobitev veljavnega dovoljenja za promet potrebno predložiti dokumentacijo, s katero dokažemo:

- kakovost (fizikalno, kemijske, biološko in mikrobiološko vrednotenje),
- učinkovitost (klinično vrednotenje) in
- varnost (farmakološko-toksikološko vrednotenje) zdravila (11, 12).

Zgoraj navedena direktiva zadeva tudi zdravila, ki kot aktivno učinkovino vsebujejo zdravilno rastline ali njihove pri-

pravke. Direktiva 2001/83/EU sicer omogoča registracijo zdravila po principu dobro uveljavljene medicinske uporabe (well-established medicinal use). V praksi to pomeni, da dodatne klinične študije niso potrebne, ampak za dokaz učinkovitosti zdravila s sprejemljivo s priznano učinkovitostjo in mero varnosti utemeljimo s pomočjo znanstvene literature (11). Za veliko število zdravil rastlinskega izvora, ki jih najdemo na trgu, kljub dolgoletni uporabi, učinkovitosti, po principu dobro uveljavljene medicinske uporabe s pomočjo strokovne literature, ni mogoče zadostno utemeljiti. Posledično, dovoljenja za promet za tako zdravilo ni možno pridobiti. Da bi bilo za rastlinska zdravila, kjer literaturnih podatkov ni dovolj, oziroma so bila le-ta registrirana kot prehransko dopolnilo, bi bilo za pridobitev registracije po zahtevah direktive 2001/83/EU, potrebno opraviti številna dodatna toksikološka in klinična testiranja (3). Nee-notnost v urejenosti področja zdravil rastlinskega izvora znotraj evropskega prostora, morebitni vpliv na javno zdravje ter potreba po novih toksikoloških in kliničnih testiranjih, je botrovala spremembi Direktive 2001/83/EU v točki, ki se nanaša na postopke registracije rastlinskih zdravil, ki jih uvrščamo med tradicionalna. Direktiva 2004/24/ES, ki ureja tradicionalna zdravila rastlinskega izvora, je bila prenesena v slovensko zakonodajo leta 2006 (17).

30. aprila 2011 je potekel sedem letni prehodni rok, v katerem je bilo potrebno dokumentacijo za zdravila rastlinskega izvora, ki so bili v prometu v času sprejetja direktive, uskladiti z novimi zahtevami v vseh državah članicah Evropske Skupnosti (16). Poenostavljen postopek registracije, se nanaša le na zdravila rastlinskega izvora, kjer dokažemo dovolj dolgo medicinsko uporabno (obdobje 30-ih let) (17). Dolga tradicija zdravila omogoča registracijo z manj oziroma brez dodatnega toksikološkega in kliničnega testiranja. Navkljub temu je, na zahtevo agencije za potrebe dokazovanja varnosti, potrebno predložiti zahtevane podatke. Dokaze glede kakovosti izdelka je potrebno predložiti v enakem obsegu in formatu, kot za konvencionalna zdravila (17, 18).

3 ZAHTEVE ZA KAKOVOST ZDRAVIL RASTLINSKEGA IZVORA OZIROMA TRADICIONALNEGA ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA

Pridobitev dovoljenja za promet zdravil rastlinskega izvora, kljub poenostavljenem postopku, ostaja zahtevna naloga. Zahteve za dokazovanje kakovosti rastlinskega zdravila se

v ničemer ne razlikujejo od zahtev za kakovost ostalih zdravil (17). Zelo natančno so opredeljene in opisane v evropski zakonodaji in številnih smernicah, ki jih je izdala Evropska Agencija za zdravila (11, 16, 17, 18).

Zdravilo rastlinskega izvora je tisto zdravilo, ki kot učinkovino vsebuje izključno eno ali več rastlinskih snovi, enega ali več rastlinskih snovi, enega ali več pripravkov rastlinskega izvora. Med zdravilne učinkovine rastlinskega izvora uvrščamo:

- rastlinske snovi (rastline, alge, glive, lišaji)
- pripravke rastlinskega izvora (uprašene in zdrobljene rastlinske snovi, tinkture, ekstrakti, eterična olja, stisnjeni sokovi in pridobljene izločki) (17).

Vse informacije, ki se nanašajo na kakovost zdravila, vključno z vhodnimi materiali, morajo biti za potrebe registracije zdravila podrobno opisane v glavnem dosjeju o zdravilni učinkovini (Active Substance Master File – ASMF) oziroma v glavnem dosjeju o zdravilu (modul 3) (18). Le-ta morata biti pripravljena v obliki in strukturi skupnega tehničnega dokumenta (Common Technical Document – CTD). Dokumentacija obsega najmanj dva glavna dosjeja o zdravilni učinkovini. Enega pripravi proizvajalec zdravilne učinkovine, drugega proizvajalec zdravila. Dosje o zdravilni učinkovini vsebuje informacije o rastlinskem pripravku, vključno s podatki o zdravilni rastlini, proizvodnem postopku, specifikacijah z validiranimi preskusnimi metodami, potrebnimi referenčnim standardi, ovojnjino ter podatki o stabilnosti (17, 18).

Priprava dosjeja o kakovosti zdravilne učinkovine za marsikatero, tudi veliko podjetje, ki proizvaja sestavine rastlinskega izvora prvenstveno za potrebe živilske ali kozmetično industrijo, predstavlja velik zalogaj. Vzrok temu je pomanjkanje usposobljenih strokovnjakov, ki slabo ali sploh ne poznajo postopkov registracije zdravil, niti zahtev za pripravo dosjeja o zdravilni učinkovini. Pomanjkljiva dokumentacija pa vodi v dolgotrajne postopke ali celo zavrnitve izdaje dovoljenja za promet.

3.1 ZAHTEVE ZA KAKOVOST ZDRAVILNE UČINKOVINE

Kakovost rastlinskih snovi – Rastlinske snovi, kot vstopne surovine, bistveno prispevajo k kakovosti končnega izdelka. Od tod zahteva, da je vsaka rastlinska snov opredeljena z delom rastline, ki se uporablja in poimenovana z latinskim imenom, ki je skladen z binominalnim sistemom (rod, vrsta, varieteta in avtor). Rastlinske snovi je

potrebno natančno opisati z vidika botanične značilnosti rastlinskega materiala, geografskim poreklom, opisati pogoje gojenja, čas žetve, pogoje shranjevanja in uporabljeno ovojnino (17).

Pomembnost navedenega najlepše prikažemo z izsledki raziskave, ki je bila narejena na Fakulteti za farmacijo v Ljubljani (Katedra za farmacevtsko biologijo). Šestim različnim vrstam krčnic, med katerimi je bila tudi šentjanževka (*Hypericum perforatum*), z nahajališč po Slovenije, ki so ležala na različnih nadmorskih višinah, določili vsebnost 10 različnih učinkovin, ki prispevajo k zdravilnem učinku. Nekatere med njimi so tudi pokazatelji kakovosti rastlinske droge. Izsledki raziskave so pokazali naslednje:

- od vseh krčnic šentjanževka vsebuje najvišje količine hipericina, pseudohipericina, hiperforina, kvercitrina ali I3, I18-biapigenina, to je spojini, ki imajo zdravilni učinek in je zato terapevtska uporaba te vrste najbolj smiselna
- vsebnost rutina v zeli šentjanževke je odvisna od nadmorske višine. Količina rutina je bila višja pri rastlinah, ki rastejo na višjih nadmorskih višinah. V drogah iz nižje ležečih rastišč rutina niso identificirali. V primeru, da bi bila predmet kontrole droga, pridelana iz rastline, ki je rastle na nižje ležečih rastiščih, bi lahko prišlo do reklamacije vhodne surovine, zaradi neustrezne kakovosti (19).

Zaradi zagotavljanja ponovljive kakovosti rastlinskih pripravkov od serije do serije je potrebno ob registraciji v dokumentaciji predložiti dokaz o upoštevanju načel dobre kmetijske in nabiralske prakse, ki ga ima vzpostavljen pridelovalec zdravilnih zelišč. Kot narekuje smernica Evropske Agencije za zdravila, ki se nanaša na dobro kmetijsko prakso »Guideline on Good Agriculture and Collection Practice (GACP) for starting materials of Herbal Origin«, morata imeti pridelovalec rastlinskih snovi materiala in proizvajalec zdravilnih pripravkov podpisan medsebojni sporazum o kakovosti rastlinske snovi (20).

Rastlinske snovi bistveno prispevajo h kakovosti končnega izdelka, zato je v dosje potrebno predložiti dokazila o kakovosti vhodnega materiala. Kakovost rastlinskih snovi mora biti ovrednotena po najmanj naslednjih parametrih:

- ime rastlinskega pripravka (botanično ime rastline, rastlinski del in stanje)
- videz in identifikacija (mikroskopska, makroskopska, fitokemična),
- vsebnost,
- čistost (mikrobiološka, anorganske nečistote, težke kovine, mikotoksini, pesticidi, razkužila, tuje primesi, celokupni pepel, v klorovodikovi kislini netopen pepel,

nečistote in vhodnega materiala, onesnaževalci, razgradni produkti in zaostala topila, radioaktivnost),
• velikost delcev, vsebnost vode (21).

Pri postavljanju specifikacij so nam v pomoč monografije zdravilnih rastlin v Evropski in drugih farmakopejah. S stališča kakovosti zdravilne učinkovine je določevanje istovetnosti, poleg vsebnosti in mikrobiološke čistosti najpomembnejši parameter, s katerim vrednotimo kakovost. Zaradi specifičnosti uporabljenega vhodnega materiala, je za potrditev kakovosti in posredno varnosti potrebno predložiti dokaze o preskušanju dodatnih, za zdravilne učinkovine rastlinskega izvora, specifičnih parametrov, kot so mikotoksini, pesticidi, razkuževalci,...(21).

V primeru, da monografije za neko rastlino ali izvleček ne najdemo v farmakopeji, moramo standard kakovosti zanj postaviti sami. Le-ta mora biti mora biti izdelana po enakem principu, kot monografije evropske farmakopeje. V primeru, da imamo lasten standard kakovosti, je potrebno v celoti razviti preskusne metode, jih validirati, kot narekujejo smernice za validacijo preskusnih metod v farmacevtski industriji. Dodaten izziv nam predstavlja priprava in vrednotenje referenčnih standardov. To je lahko sama rastlinska droga ali rastlinski pripravek (ekstrakt, tinktura). Glede tega je zakonodaja zelo stroga. V registracijsko dokumentacijo je potrebno vključiti podrobne informacije glede vrednotenja strukture sestavin v referenčnem standardu in seveda njihovo čistost, skladno z zahtevami Evropske farmakopeje (poglavje 5.12) (22).

Kontrola pesticidov v rastlinskem materialu sodi med najbolj zahtevne preskuse. Problem testiranja pesticidov predstavlja nizka količina prisotnih snovi, ki so kemijsko zelo različne in težavna priprava vzorcev. V primeru, da metoda, ki je predpisana v evropski farmakopeji, ne omogoča določevanja pesticida, je potrebno poiskati drugo primerno metodo. Pri tem se nemalokrat znajdejo tudi pred problemom, najti verificiran analitični laboratorij, ki je zmožen izvesti tovrstne analize. S podobna problematiko se srečamo tudi pri kontroli mikotoksinov, ki se v rastlinskem materialu pojavijo bodisi, zaradi neustreznih razmer med sušenjem, skladiščenjem ali kot posledica neugodnih razmer v času rasti (21).

Kakovost rastlinskih pripravkov je definirana z vhodnim materialom ter tehnološkim postopkom. Iz tega izhaja zahteva glede poimenovanja rastlinskih pripravkov, kot zdravilnih učinkovin v dokumentaciji zdravila. Skladno s smernico Evropske agencije za zdravila ki opredeljuje zahteve glede kakovosti zdravil rastlinskega izvora (EMA/CPMP/WWP/

2819/00 Rev. 2), je zdravilna učinkovina definirana z imenom rastline, vrsto pripravka, vrsto topila in njegovo koncentracijo ter razmerjem med drogo in pripravkom (kot na primer Sennae, folii extractum siccum, ethanolicum 60% (v/v), ((a-b) : 1)) kar je bistveno drugače od zdravilnih učinkovin sinteznega ali polysinteznega izvora (21).

Izdelava rastlinskih pripravkov mora potekati skladno z načeli dobre proizvodne prakse (DPP), kar proizvajalec dokaže z ustreznim dokumentom – t.i. Certifikatom o izvajanju dobre proizvodne prakse. Lahko se zgodi, kot smo že omenili pri pripravi glavnega dosjeja o zdravilni učinkovini, da proizvajalec tega dokumenta nima (23).

Ključni parametri, ki opredeljujejo kakovost rastlinskih pripravkov in so obvezni del specifikacije rastlinskega pripravka so: razmerje med uporabljenimi rastlinskimi drogami in topilom (Drug extract ratio - DER), vrsta topila in njegova koncentracija, način ekstrakcije ter postopki čiščenja. Tudi v primeru pripravkov rastlinskega izvora je potrebno slediti zahtevam monografije za rastlinski pripravek ter vodilom Evropske Agencije za zdravila. Enako, kot za rastlinske snovi specifikacija zdravilnega pripravka vključuje naslednje parametre: videz (makroskopsko in mikroskopsko vrednotenje), istovetnost, vrednotenje čistosti (tuje primesi, celokupni pepel, vsebnost vode, celokupni pepel, v klorovodikovi kislini netopen pepel), velikost delcev, vsebnost, nečistote in dodatnim parametrom, ki jih predpisujejo splošne monografije evropske farmakopeje (Ph. Eur.) za rastlinske pripravke. Tudi za rastlinske droge je potrebno predložiti dokaze glede preverjanja mikrobiološke kakovosti, težkih kovin, aflatoksinov in pesticidov in tudi v posebnih primerih radioaktivnost.

Med najpogostejše uporabljene rastlinske pripravke so prav gotovo ekstrakti. Sestavine v rastlinskem ekstraktu,

ki imajo terapevtski učinek niso vedno znane. S tem razlogom pripravke rastlinskega izvora glede na njihovih sestavin razdelimo v več kategorij:

- **Rastlinski pripravki s sestavinami, ki izkazujejo klinične učinke - standardizirane rastlinske snovi oziroma standardizirani rastlinski pripravki** vsebujejo sestavine z znano terapevtsko učinkovitostjo. So kemično definirane sestavine oziroma skupine sestavin in zanje velja, da pomembno prispevajo k učinkovitosti. Vsebnost terapevtsko aktivnih snovi se uravnja na predpisano vsebnost, z dodajanjem pomožnih snovi ali mešanjem različnih serij rastlinskih drog.
- **Rastlinski pripravki s sestavinami, ki vsebujejo farmakološko aktivne označevalce (markerje) – kvantificirane rastlinske snovi oziroma kvantificirani rastlinski pripravki** vsebujejo sestavine ali skupine sestavin, za katere je v splošnem sprejeto, da prispevajo k učinkovitosti zdravila.
- **Rastlinski pripravki z znanimi analitskimi označevalci (markerji) – ostale rastlinske snovi ali ostali rastlinski pripravki.** V to skupino uvrščamo vse pripravke, kjer terapevtsko aktivne učinkovine niso znane. Pripravki vsebujejo sestavine ali skupine sestavin, ki služijo kot sestavine, pomembne za opredelitev kakovosti (23, 24).

V preglednici 1 je predstavljenih nekaj najbolj poznanih rastlin, ki so pogoste v samozdravljenju. Preglednica vključuje rastlino, poimenovano po binominalnem sistemu, odgovarjajoč rastlinski pripravki, in glavno sestavino, ki opredeljuje kakovost izdelka, kot to narekujejo monografije Evropske farmakopeje za izbrane rastline oziroma pripravke.

Zdravilne učinkovine rastlinskega izvora lahko vsebujejo tudi snovi z neželenimi učinki, kot so alergeni, toksini, sestavine, ki vplivajo na absorpcijo idr. Imenujemo jih **negativni**

Preglednica 1: Rastlinska snov, rastlinski pripravek in pripadajoče sestavine, s katero je opredeljena kakovost rastlinske snovi oziroma pripravka v Ph. Eur. monografijah

Table 1: Herbal substance, herbal preparation and quality determining ingredients as determined by Ph. Eur. Monographs.

Rastlinski pripravki s sestavinami, ki izkazujejo klinične učinke		
Rastlinska snov	Rastlinski pripravek	Označevalec (kakovosti)
<i>Cassia senna</i> L. (<i>C. acutifolia</i> Delile)	Sennae fructus acutifoliae	Hidroantracenski glikozidi (senozidi)
<i>Cassia senna</i> L. (<i>C. acutifolia</i> Delile) ali <i>Cassia angustifolia</i> Vahl	Sennae folium	Hidroksiantracenski glikozidi (senozidi)
Sennae folium	Sennae, folii extractum siccum normatum	Hidroksiantracenski glikozidi (senozidi)
<i>Silybum marianum</i> L. Gaertner	Silybi mariani fructus	Silibinin
<i>Aloe barbadensis</i> Miller	Koncentriran in posušen sok listov	Hidroksiantracenski glikozidi (barbaloin)
<i>Aloe capensis</i>	Koncentriran in posušen sok listov	Hidroksiantracenski glikozidi (barbaloin)

Rastlinski pripravki s sestavinami, ki izkazujejo terapevtske učinke (aktivni označevalci)		
Rastlinska snov	Rastlinski pripravek	Označevalec (kakovosti)
<i>Crataegusmonogyna</i> Jacq.(Lindm.) ali <i>C. laevigata</i> (Poir.) DC. (syn. <i>C. oxyacantha</i> L.)	Crategi fructus	Procianidini (cianidin klorid)
<i>Crataegusmonogyna</i> Jacq.(Lindm.) ali <i>C. laevigata</i> (Poir.) DC. (syn. <i>C. oxyacantha</i> L.), <i>C. pentagyna</i> Waldst. et Kit. exWilld., <i>C. nigra</i> Waldst. et Kit. and <i>C. azarolus</i> L.	Crategi folium con flore	Flavonoidi (hiperozid)
Crategi folium con flore	Crategi folii cum flore extractum siccum	Flavonoidi (hiperozid)
Crategi folium con flore	Crategi folii cum flore extractum quantificatum	Flavonoidi (hiperozid)
<i>Ginkgo biloba</i> L.	Ginkgonis folium	Flavon glikozidi
<i>Allium sativum</i> L	Allii sativi bulbi pulvis	alicin
<i>Hypericum perforatum</i> L.	Hyperici herba	Celokupni Hipericini (hipericin)
<i>Serenoa repens</i> (W. Bartram)	Sabalıs serrulatae fructus	Maščobne kisline
Rastlinski pripravki s sestavinami, ki vsebujejo analitske označevalce		
Rastlinska snov	Rastlinski pripravek	Označevalec (kakovosti)
<i>Valerianaofficinalis</i> L	Valerianae radix	Eterično olje in seskviterpenske kisline
<i>Valerianaofficinalis</i> L	Valerianae radix minutata	Eterično olje in seskviterpenske kisline
Valerian radix	Valerianae extractum aquosum siccum	Seskviterpenske kisline (Valerenska kislina)
Valerian radix	Valerianae extractum hydralcoholicum siccum	Seskviterpenske kisline (Valerenska kislina)
Valerian radix	Valerianae tincture	Seskviterpenske kisline (Valerenska kislina)
<i>Melissa officinalis</i> L	Melissae folium	Rožmarinska kislina
Melissae folium	Melissae folium extractum siccum	Rožmarinska kislina
<i>Echinacea pallida</i> Nutt.	Echinaceae pallidae radix	ehinakozyd
<i>Echinacea angustifolia</i> (D.C.).	Echinaceae angustifolia radix	ehinakozyd
<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench	Echinaceae purpurea herba	Kafeinska kislina, cikorna kislina
<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench	Echinaceae purpurea radix	Kafeinska kislina, cikorna kislina
<i>Panax ginseng</i> C. A. Meyer.	Ginseng radix	Ginsenozyd Rg1 in Rb1
<i>Panaxpseudoginseng</i> Wall.var. <i>notoginseng</i> (Burk.) Hooet Tseng [<i>Panaxnotoginseng</i> (Burk.) F.H. Chen ex C.Y. Wu et K.M. Feng]	Notoginseng radix	Ginsenozyd Rg1 in Rb1
<i>Ginseng</i>	Ginseng extractum siccum	Ginsenozidi Rb1, Rb2, Rc, Rd, Re, Rf, Rg1, Rg2 (ginsenozyd Rb1)
<i>Urtica dioica</i> L ali <i>Urtica urens</i> L	Urticae folium	Kafeomalična kislina in klorogena kislina (klogena kislina)

tivni označevalci. Primer takih substanc, ki predstavljajo nevarnost toksikološkega stališča, so valepotriati (Valeriana officinalis), ginkgolna kislina (Ginkgo biloba) in drugi (24). V takem primeru je, zaradi morebitne prisotnosti negativnih označevalcev v fitofarmaku potrebno za dokazovanje varnosti narediti dodatne toksikološke teste.

3.2 ZAHTEVE ZA KAKOVOST KONČNE FARMACEVTSKE OBLIKE

Enako, kot velja za rastlinske snovi oziroma rastlinske pripravke, je tudi za končno farmacevtsko obliko v vrednotenje pristojnim organom potrebno predložiti celoten modul 3 s podatki o kakovosti izdelka. Kot že povedano, so zahteve za kakovost rastlinskega zdravila izvora so enake, kot za zdravila, ki vsebujejo zdravilne učinkovine sinteznega izvora (16, 17).

Kakovost končne farmacevtske oblike je opredeljena s specifikacijo zdravila (21, 23). Ponovljiva kakovost posredno potrjuje varnost zdravila. Znanstvene smernice za kakovost Evropske Agencija za zdravila predpisujejo, da morajo specifikacije vključevati naslednje preskuse z mejami sprejemljivosti:

- Splošni preskusi:
 - organoleptične lastnosti,
 - identifikacija,
 - vsebnost,
 - nečistote,
 - mikrobiološko kakovost
- Specifični preskusi, upoštevajoč farmacevtsko obliko
 - Trdne farmacevtske oblike: raztapljanje ali razpadnost, trdnost/krušljivost, enakomernost odmerka, vsebnost vode
 - peroralne tekočine: enakomernost odmerka, pH, vsebnost konzervansov in antioksidantov, vsebnost alkohola, raztapljanje, porazdelitev delcev, redisperzibilnost, reološke lastnosti, specifična teža, čas rekonstitucije, vsebnost vode, izločanje iz ovojnine
 - zdravilni čaji: izguba pri sušenju, enakomernost mase/povprečna masa, velikost delcev (23).

Identifikacija zdravilne učinkovine rastlinskega izvora mora biti določena s specifično testno metodo (21, 23). To pomeni, da je potrebno določiti profil sestavin (»fingerprint«), ki jih vsebuje izvleček ali droga.

S preverjanjem stabilnost dokazujem rok uporabnosti fitofarmaka. Istovetnost, običajno ni parameter, ki se preskuša tekom stabilnostnih študij. To ne velja za rastlinska zdravila.

Preverjanje profila sestavin, torej določevanje istovetnosti je obvezen parameter, ki ga je potrebno spremljati skozi celoten rok uporabnosti. Prikaz profila komponent (navadno TLC kromatogram) je obvezni sestavni del stabilnostnega poročila. Enaka zahteva, velja za stabilnost rastlinskih drog oziroma rastlinskih ekstraktov (26).

Meje za vsebnost morajo imeti omejen obseg. Zamejene so z deklarirano vsebnostjo in odstopom $\pm 5\%$ ob sproščanju. Dovoljen odstop od deklarirane vsebnosti ob koncu roka uporabnosti je širši (npr. $10\% + 5\%$). Meje sprejemljivosti so enake za vse rastlinske ne glede na skupino komponent, ki jih vsebuje zdravilna učinkovina v smislu terapevtskega učinka (26).

4 SKLEP

Kakovost in posledično varnost zdravila rastlinskega izvora je določena s kvaliteto rastlinske snovi, rastlinskega izvlečka in na koncu zdravila samega. Kljub poenostavitvi, ki jo glede registracije tradicionalnih zdravil rastlinskega izvora omogoča evropska zakonodaja, se izkaže, da pridobitev dovoljenja za promet vsakič znova predstavlja poseben izziv. V vseh stopnjah izdelave zdravila od pridelave zdravilnih rastlin, zdravilnih učinkovin, proizvodnje zdravil je potrebno veliko specifičnega znanja. Poseben izziv vsekakor predstavlja analizo preskušanja in kontrola kakovosti rastlinskih zdravil. Pridobiti dovoljenje za promet z zdravilom vsakič pomeni velik izziv torej, ki obenem pomeni tudi priložnost.

5 LITERATURA

1. Willfort R. Zdravilne rastline in njih uporaba. Založba obzorja Maribor, 1971, str. 6-8.
2. World Health Organization. Traditional medicine. Fact sheet No. 134. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs134/en/> Dostopano 03-03-2013.
3. Silano M., DeVicenzi M., DeVicenzi A., Sillano V. The New European legislation on traditional herbal medicines: main features and perspectives. *Fitoterapia* 75 (2004), 107-116.
4. Pravilnik o prehranskih dopolnilih. Uradni list RS, Ljubljana 2003; 13(82): 12227-12230.
5. Ministrstvo za zdravje. Prehranska dopolnila. www.mz.gov.si/si/delovna_podrocja/javno_zdravje/varnost_zivil_in_hrane/prehranska_dopolnila/ Dostopano 16-03-2013.

6. Pravilnik o razvrstitvi zdravilnih rastlin. Uradni list RS, Ljubljana 2008; 18(103): 13637-13651.
7. Ministrstvo za zdravje. Postopek prve prijave (notifikacije) prehranskih dopolnil. http://www.mz.gov.si/si/delovna_podrocja/javno_zdravje/varnost_zivil_in_hrane/prehranska_dopolnila/postopek_prve_prijave_notifikacije_prehranskih_dopolnil/ Dostopano 16-03-2013.
8. Pravilnik o spremembah in dopolnitvah Pravilnika o prehranskih dopolnilih. Uradni list RS, Ljubljana 2010; 20 (104): 16210 - 16212.
9. Ministrstvo za zdravje. Seznam prehranskih dopolnil. http://www.mz.gov.si/si/delovna_podrocja/javno_zdravje/varnost_zivil_in_hrane/seznam_prehranskih_dopolnil/ Dostopano 03-03-2013.
10. Pravst I., Blaznik U. et al. Priporočila zagotavljanja kakovosti prehranskih dopolnil. Farm Vestn 2012; 63: 2016-224.
11. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and the Council of 6 November 2012 on the Community code relating to medicinal product for human use. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32001L0083:SL:NOT> Dostopano 03-03-2013.
12. Zakon o zdravilih in medicinskih pripomočkih (ZZdr-1). Uradni list RS, Ljubljana 2006; 16(31): 3217-3240.
13. World Health Organization. National policy on traditional medicine regulation of herbal medicine. Report of WHO global survey. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js7916e/> Dostopano 03-03-2013.
14. Zakon o prometu zdravil. Uradni list SFRJ. Beograd 1965, (65): 700 – 703.
15. Umek A. Fitoterapija danes. Zdravila naravnega izvora - Zbornik predavanj. 13. simpozij Sekcije farmacevtskih tehnologov. Ljubljana 2001; 17-21.
16. Directive 2004/24/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community Code relating to medicinal products for human use. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0085:0090:en:PDF> Dostopano 03-03-2013.
17. Pravilnik o tradicionalnih zdravilih rastlinskega izvora. Uradni list RS, Ljubljana 2006; 16(55): 5955-5959.
18. Commision Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on theCommunity code relating to medicinal product for human use. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:159:0046:0094:en:PDF> Dostopano 17-03-2013.
19. Kreft S. Primerjava vsebnosti učinkovin. Herbika 2000; julij/avgust: 8-9.
20. European Medicine Agency. Guideline on Good Agricultural and collection practice (GACP) for starting materials of herbal origin. EMEA/HMPC/24816/2005. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000365.jsp&mid=WC0b01ac0580029569 Dostopano 03-03-2013.
21. European Medicine Agency. Guideline on specifications: test procedures and acceptance criteria and herbal medicinal products/traditional herbal medicinal product. EMA/CPMP/QWP/2820/00 Rev 2. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000365.jsp&mid=WC0b01ac0580029569 Dostopano 03-03-2013.
22. European Medicine Agency. Concept paper on non-pharmacopoeial reference standards forherbal substances, herbalpreparations and herbal medicinal products / traditional herbal medicinal products. EMA/HPMC/312890/2012. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000365.jsp&mid=WC0b01ac0580029569 Dostopano 17-03-2013.
23. European Medicine Agency. Guideline on quality of herbal medicinal products /traditional herbal medicinal product. CPMP/QWP/2819/00 Rev 1. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000365.jsp&mid=WC0b01ac0580029569 Dostopano 17-03-2013.
24. Busse W. Thesignificance ofquality for efficacy and safety of herbal medicinal products. Drug Information Journal 2000; Vol 34: 15-23.
25. European Medicine Agency. Guideline on specifications: test procedures and acceptance criteria and herbal medicinal products/traditional herbal medicinal product. CPMP/QWP/2820/00 Rev 1. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000365.jsp&mid=WC0b01ac0580029569 Dostopano 03-03-2013.
26. European Medicine Agency. Reflection paper on stability testing ofherbal medicinalproduct and traditional herbal medicinal products. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000365.jsp&mid=WC0b01ac0580029569 Dostopano 03-03-2013.

KLINIČNE RAZISKAVE V FITOTERAPIJI

CLINICAL TRIALS IN PHYTOTHERAPY

AVTORJA / AUTHORS:

Doc. dr. Nina Kočever Glavač, mag. farm.

Asist. Katja Stojilkovski, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Katedra za farmacevtsko biologijo,
Tržaška cesta 32, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: Nina.KocevarGlavac@ffa.uni-lj.si

1 ZGODOVINSKI MEJNIKI KLINIČNIH RAZISKAV

Zgodovina zakonodaje s področja kliničnih raziskav je znamenovana z dvema tragičnima dogodkoma. Prvi sega v leto 1937 in je povezan s **sulfanilamidom**, ki so ga v tistem času na veliko uporabljali za zdravljenje bakterijskih okužb v obliki tablet in praškov. Zaradi potrebe po tekoči obliki zdravila so v ameriškem podjetju S. E. Massengill hitro razvili novo farmacevtsko obliko. Pripravili so raztopino sulfanilamida v dietilenglikolu, dodali aromo malin in zdravilo poslali na tržišče (slika 1). Zaradi toksičnosti dietilenglikola, ki je niso preverili, je umrlo več kot sto ljudi (1). Druga zgodba se je odvijala v letih 1957 do 1962 in govori o **talidomidu**. Zdravilo so razvili v nemškem podjetju Grünenthal kot pomirjevalo, uspavalo in proti jutranji slabosti v nosečnosti. Tragedija je zapustila deset- do dvajset tisoč novorojenčkov z deformiranimi udi, največ v Evropi. Danes

POVZETEK

Klinične raziskave so v sodobni medicinsko-farmacevtski znanosti pomembno orodje za dokazovanje varnosti in učinkovitosti zdravil – tudi zdravil rastlinskega izvora. Posebnosti načrtovanja in izvedbe kliničnih raziskav v fitoterapiji so povezane predvsem s kompleksnostjo kemijske sestave zdravilnih rastlin oziroma učinkovin. V članku predstavljamo osnove kliničnih raziskav, posebnosti kliničnih raziskav v fitoterapiji in primere kliničnih raziskav o učinkovitosti zdravil iz ameriškega slamnika.

KLJUČNE BESEDE:

klinične raziskave, fitoterapija, Echinacea sp.

POVZETEK

In modern medicine and pharmacy, clinical trials represent an important tool for evaluation of safety and efficacy of drugs, including herbal medicines. Specific features of designing and conducting clinical trials in phytotherapy originate in complex chemical composition of medicinal plants or bioactive compounds. The article represents the basics of clinical trials, specific features of clinical trials in phytotherapy, and cases of clinical trials assessing the effectiveness of *Echinacea* drugs.

KLJUČNE BESEDE:

clinical trial, phytotherapy, Echinacea sp.

vemo, da učinkovina po daljšem obdobju jemanja povzroči periferni nevritis, poleg tega pa je tudi izjemno teratogena.

Slika 1: Steklenički zloglasnega zdravila s sulfanilamidom, katerega »okus po malinah« so imenovali tudi »okus po smrti« (1)



Ameriška zakonodajna oblast je v obeh primerih hitro odreagirala. Leta 1938, po tragediji s sulfanilamidom, je Agencija za hrano in zdravila v zakonu o hrani, zdravilih in kozmetičnih izdelkih predpisala, da morajo proizvajalci dokazati varnost zdravil še pred vstopom na tržišče. Leta 1962, po tragediji s talidomidom, pa so dodali še zakonsko zahtevo o dokazovanju učinkovitosti zdravil v kliničnih raziskavah (2).

ALI STE VEDELI?

Pot od nove obetavne zdravilne učinkovine do izdaje dovoljenja za promet z zdravilom je v povprečju dolga 10 do 15 let in povezana s 300 do 500 milijoni ameriških dolarjev vloženih denarnih sredstev, od katerih zavzamejo klinične raziskave približno 70 odstotkov.

2 DEFINICIJA IN POMEN KLINIČNIH RAZISKAV

Klinične raziskave so v sodobni medicinsko-farmacevtski znanosti pomembno orodje za **dokazovanje varnosti in učinkovitosti** zdravil. Po definiciji gre za raziskave na zdravih in bolnih ljudeh, s katerimi sistematično proučimo klinične, farmakološke in neželene učinke zdravila s ciljem dokazati njegovi varnost in učinkovitost (3).

Z vidika varnosti in učinkovitosti za uporabo v zdravljenju dajejo klinične raziskave neprimerljivo pomembnejše podatke kot predklinični poskusi. Preiskovano zdravilo je namreč lahko izjemno učinkovito in povsem varno tako *in vitro* kot *in vivo* (živalskih) laboratorijskih poskusih, a zaradi razlik v farmakoloških procesih, kot so na primer absorpcija, presnova in izločanje, povsem neučinkovito ali celo toksično za človeško telo.

3 OSNOVE KLINIČNIH RAZISKAV V MEDICINI

V nadaljevanju bomo definirali najpomembnejše elemente in korake izvedbe kliničnih raziskav zdravil, ki jih potrebujemo za razumevanje osnov tega področja. **Protokol klinične raziskave** je obsežen dokument, ki opisuje vse podrobnosti raziskave, od namena, načrta, bolnikov in so-

delujočih organizacij do pridobivanja in obdelave podatkov ter zagotavljanja kakovosti. Oblika in vsebina protokola sta poenoteni na mednarodni ravni in predpisani s standardi smernic ICH.

V procesu razvoja zdravila moramo izvesti štiri stopnje kliničnih raziskav, od katerih vsaka odgovori na specifična vprašanja. V **stopnji 1**, v katero vključimo 20 do 80 zdravih prostovoljcev, izvedemo farmakološke poskuse, s katerimi ugotavljamo absorpcijo, porazdelitev, presnovo in izločanje zdravila. Določimo tudi velikost odmerka, shemo odmerjanja, toleranco, varnost in neželene učinke. **Stopnja 2** je osredotočena na nadaljnje raziskave varnosti in učinkovitosti, ki obsegajo predvsem proučevanje odmerjanja in kliničnih učinkov. Preizkušano zdravilo dobi 100 do 300 bolnikov. Namen **stopnje 3**, ki zajame 1000 do 3000 bolnikov, je dokončna potrditev, da je preizkušano zdravilo varno in učinkovito za izbrano indikacijo. Dokončno tudi opredelimo optimalno shemo odmerjanja. Stopnja 3 je najdaljša in najdražja klinična raziskava. Do te stopnje pridobljene informacije so osnova za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom. Življenjski cikel zdravila se nato nadaljuje s **stopnjo 4**, ki pomeni nadaljevanje nadzora varnosti po prihodu zdravila na tržišče. Spremljamo predvsem podatke o novih neželenih učinkih, ki nastanejo po daljšem času uporabe (farmakovigilanca).

Eden izmed osnovnih elementov kliničnih raziskav, ki je osnova za primerjavo učinkovitosti preizkušane zdravila, je kontrolna skupina. **Placebo kontrolna skupina** prejme po videzu enako zdravilo, ki ne vsebuje biološko aktivne učinkovine. **Kontrolna skupina brez zdravljenja** ne dobi zdravila, **aktivno kontrolno skupino** pa zdravimo z obstoječim zdravilom.

Najpogostejša načrta izvedbe klinične raziskave sta vzporedni in navzkrižni. Pri **vzporednem načrtu** dobi ena skupina bolnikov preizkušano zdravilo, druga skupina pa je kontrolna. Pri **navzkrižnem načrtu** so bolniki deležni obeh obravnav: najprej na primer prejmejo preizkušano zdravilo, po časovno določeni prekinitvi pa še kontrolo. Bolnike razporedimo v obe skupini popolnoma naključno – govorimo o **randomizaciji**.

Kot zadnji ključni element kakovostno zasnovane klinične raziskave bomo izpostavili pomen enakovrednosti sestave obeh skupin bolnikov, ki smo jih vključili v raziskavo, in pomen enakovrednosti obravnave bolnikov. Zdravljena in kontrolna skupina morata biti enaki po številu ženskih in moških bolnikov, starostni strukturi in obliki bolezni, razlikujeta pa se lahko le po naključnih dejavnikih. Z enako-

vredno obravnavo bolnikov zagotovimo, da tako bolnike kot tudi celoten proces zdravljenja opazujemo enako pogosto, enako intenzivno in na enak način. Enakovrednost obravnave je najbolj zanesljiva pri **dvojno slepih raziskavah**, ko niti bolnik niti zdravnik ne veda, ali je bolnik vključen v zdravljenje ali kontrolno skupino. Pri **enojno slepih raziskavah** le zdravnik ve, v katero skupino spada bolnik.

ALI STE VEDELI?

Kriterijem kakovostne klinične raziskave v največji meri zadostimo z **randomizirano, kontrolirano in dvojno slepo raziskavo**. Zaželeno je, da so tako zasnovane vse klinične raziskave stopnje 3.

4 POSEBNOSTI IN IZZIVI KLINIČNIH RAZISKAV V FITOTERAPIJI

V splošnem so zdravilne rastline še vedno precej zaznamovane z napačnim dojemanjem, da so zdravila in ostali pripravki rastlinskega izvora povsem varni in netoksični, ker so naravni in ker imajo blago delovanje. To seveda ne drži – spomnimo se primerov zlorab oziroma nepravilne uporabe pripravkov iz rastlin, kot so navadna khrlika (*Rhamnus frangula* L.), gabez (*Symphytum officinale* L.) ali golostebelni sladki koren (*Glycyrrhiza glabra* L.). Zato danes regulatorni organi po vsem svetu vlagajo veliko naporov v oblikovanje in vpeljevanje zakonodaje s področja rastlinskih pripravkov (zdravil in prehranskih dopolnil), od smernic, standardov in zahtev za proizvodnjo in nadzor kakovosti do smernic, standardov in zahtev za izvedbo kliničnih raziskav.

Eden izmed največjih izzivov, a hkrati tudi ena izmed največjih »ovir« pri izvedbi kliničnih raziskav v fitoterapiji je **kompleksna kemijska sestava** pripravkov, tako s kvalitativnega kot kvantitativnega vidika. Zdravila in pripravki rastlinskega izvora so namreč zmesi številnih spojin, od katerih so nekatere nosilci farmakološkega delovanja, druge pa k delovanju prispevajo aditivno ali sinergistično. Pogosti so tudi primeri, ko sploh ne vemo, katere spojine so nosilci delovanja ali kakšni so mehanizmi delovanja. Sestava se spreminja v odvisnosti od vrste in dela uporabljene rastline, časa in lokacije nabiranja, načina predelave ter proizvodnega postopka, ki obsega na primer vrsto topila, razmerje med topilom in rastlinsko drogo ter metodo ekstrakcije. Zelo pomembna sta natančna **standardizacija** pripravka

in stalen nadzor kakovosti. Klinično raziskavo moramo v celoti izvesti z isto serijo pripravka.

Pri načrtovanju fitoterapevtske klinične raziskave moramo upoštevati, da imajo nekatere biološko aktivne spojine iz zdravilnih rastlin blage učinke ali da se klinični učinki pojavijo kasneje. Indikacijo, primarne in sekundarne izide ter shemo odmerjanja, ki jih bomo proučevali v klinični raziskavi, moramo zato določiti na podlagi obstoječega kliničnega znanja o zdravilni rastlini in ne na primer na podlagi primerjave z aktivno kontrolo (5, 6). Pri vrednotenju rezultatov različnih kliničnih raziskav o učinkovitosti iste zdravilne rastline moramo biti pozorni tudi na **vrsto in kakovost farmacevtske oblike** (7, 8).

Z upoštevanjem zgoraj izpostavljenih značilnosti in različnih možnosti, med katerimi se odločamo pri načrtovanju izvedbe kliničnih raziskav v fitoterapiji, lahko razložimo, zakaj pri kliničnih raziskavah o učinkovitosti pripravka iz iste zdravilne rastline pogosto dobimo različne rezultate.

ALI STE VEDELI?

Kompleksnost problematike kliničnih raziskav v fitoterapiji se najbolj odraža v heterogenosti rezultatov raziskav.

Literaturni podatki opozarjajo na pomanjkljivosti pri poročanju o nekaterih ključnih informacijah, kot so na primer metode botanične in kemijske identifikacije rastlinskega materiala. Po drugi strani v večini objavljenih poročil dosledno razložijo razloge in cilje raziskav, shemo odmerjanja, trajanje zdravljenja in pričakovane izide. V splošnem velja, da so poročila o fitoterapevtskih raziskavah novejšega datuma boljše kakovosti (7).

5 PRIMERI KLINIČNIH RAZISKAV – AMERIŠKI SLAMNIK (ECHINACEA SP.)

V farmaciji uporabljamo tri vrste ameriškega slamnika, škrlatni ameriški slamnik (*Echinacea purpurea*) (slika 2), ozkolistni ameriški slamnik (*Echinacea angustifolia*) in bledi ameriški slamnik (*Echinacea pallida*). Ima protimikrobno, protiglivično, protivirusno, protivnetno in imunomodulatorno delovanje ter učinke na kožo, mišice in kosti. Uporabljamo ga kot dodatno zdravljenje pri prehladih in kroničnih okužbah dihal in spodnjega urinskega trakta. Izvedli so več

kot 100 raziskav, katerih rezultati so potrdili ali ovrgli delovanje pripravkov iz ameriškega slamnika. Večina raziskav se navezuje na imunomodulatorno delovanje in ponavljajoče se infekcije zgornjih dihal.

Slika 2: Škrlatni ameriški slamnik (*Echinacea purpurea*)



V članku smo povzeli nekaj novejših kliničnih raziskav od leta 1997 naprej, ki smo jih razdelili na dva sklopa – raziskave, s katerimi so potrdili proučevane učinke ameriškega slamnika, in raziskave, s katerimi niso dokazali učinka (9). Pri opisih manj kakovostnih raziskav smo izpostavili ključne pomanjkljivosti, ki bi bile lahko vzrok za nepravilno vrednotenje rezultatov. Če ne navajamo drugače, se v nadaljevanju izraz »ameriški slamnik« nanaša na vrsto *Echinacea purpurea*.

5.1 KLINIČNE RAZISKAVE, KI POTRJUJEJO UČINKOVITOST AMERIŠKEGA SLAMNIKA

Hoheisel in sodelavci so leta 1997 izvedli randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano klinično raziskavo na 120 bolnikih z začetnimi simptomi akutne nekomplirane okužbe zgornjih dihalnih poti. Prvi dan so uživali 20 kapljic (1–2 ml) soka ameriškega slamnika ali placebo (ki je bil enake barve in je vseboval enak odstotek etanola) vsaki 2 uri, nato pa trikrat dnevno po 20 kapljic. Zdravljenje je trajalo do 10 dni. Ugotovili so, da je bil čas izboljšanja simptomov krajši pri skupini, ki je uživala slamnik (4 dni), kot pri skupini, ki je uživala placebo (8 dni). Pri skupini, ki so jo zdravili s slamnikom, so lahko prej prekinili zdravljenje kot pri kontrolni skupini. Zaključili so, da pravočasno zdravljenje s sokom ameriškega slamnika izboljša potek bolezni

in značilno skrajša trajanje navadnega prehlada in skrajša čas zdravljenja.

Brinkeborn in sodelavci so leta 1999 izvedli randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano klinično raziskavo o učinkovitosti in varnosti različnih pripravkov ameriškega slamnika pri zdravljenju navadnega prehlada. 249 od 559 zdravih odraslih udeležencev je zbolelo in uživalo po 2 tableti trikrat dnevno. Skupina I je uporabljala pripravek iz 95 odstotkov zeli in 5 odstotkov korenine, skupina II pa enak pripravek kot skupina I, le v sedemkrat višji koncentraciji. Skupina III je uporabljala pripravek iz korenine in skupina IV je dobila placebo. Zdravljenje je trajalo, dokler se posamezniki niso počutili zdrave (kar so določili na podlagi lestvice simptomov), vendar ne več kot 7 dni. Ugotovili so, da je bilo zdravljenje značilno bolj učinkovito v prvih dveh skupinah, ki so jo zdravili s pripravkoma iz zeli in korenin.

Lindenmuth in sodelavci so leta 2000 izvedli randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano raziskavo na 282 udeležencih, starih 18 do 65 let, v kateri so ugotavljali učinkovitost čaja iz slamnika na 95 udeležencih z začetnimi simptomi prehlada. Raziskava je trajala 90 dni. Udeleženci so uživali 5 do 6 skodelic čaja na dan, zdravljenje pa je trajalo 1 do 5 dni. Dokazali so značilno večjo učinkovitost zdravljenja pri skupini, ki je uporabljala slamnik.

Schulten in sodelavci so leta 2001 izvedli randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano klinično raziskavo zdravljenja okužbe zgornjih dihalnih poti na 80 prostovoljcih. Uporabljali so sok iz svežih cvetov ameriškega slamnika, stabiliziran z etanolom, v odmerku 5 ml dvakrat dnevno. Ugotovili so značilno razliko med skupinama – v skupini, ki je uporabljala slamnik, je bolezen povprečno trajala 6 dni, pri skupini s placebom pa 9 dni.

Heinen-Kammerer in sodelavci so leta 2005 naredili prospektivno, nerandomizirano, multicentrično, mednarodno raziskavo na 995 bolnikih, v kateri so za zdravljenje kronične respiratorne bolezni uporabili tekoči izvleček ameriškega slamnika. 782 bolnikov je prejelo pripravek slamnika, 213 pa standardno zdravljenje. V skupini, ki so jo zdravili s slamnikom, je bila možnost za ponovitev bolezni 2,3-krat manjša in trajanje bolezni 1,4 dni krajše kot v kontrolni skupini. Opozoriti moramo na naslednje pomanjkljivosti. Ta raziskava ni bila randomizirana. Kontrola je bila brez placeba oziroma s standardnim zdravljenjem, ki ga niso opisali, prav tako niso navedli odmerjanja. Zaradi teh razlogov, bi lahko dobili lažno pozitivne rezultate.

5.2 KLINIČNE RAZISKAVE, KI NE POTRJUJEJO UČINKOVITOSTI AMERIŠKEGA SLAMNIKA

Turner in sodelavci so leta 2000 izvedli randomizirano, dvojno slepo, s placebo kontrolirano raziskavo, v kateri so ugotavljali učinke slamnika pri preprečevanju navadnega prehlada na 117 udeležencih. Pripravek so uživali trikrat dnevno po 300 mg 2 tedna. Značilne razlike v učinkovitosti niso dokazali, opazili pa so trend, da se je manj okužb in bolezni pojavilo pri skupini, ki je uživala slamnik. Pri tej klinični raziskavi niso navedli vrste slamnika (lahko bi šlo za vrsto, ki sploh nima proučevanih učinkov). Pripravek ni bil standardiziran, natančne sestave ne poznamo, vseboval naj bi 0,16 % cikorne kisline in skoraj nič ehinakozidov in alkimidov. Poleg tega so proučevali preprečevanje in ne zdravljenje prehlada; danes namreč vemo, da slamnik ne deluje pri preprečevanju okužb zgornjih dihal, izboljša pa čas zdravljenja bolezni.

Barret in sodelavci so leta 2002 opravili randomizirano, dvojno slepo, s placebo kontrolirano klinično raziskavo na 148 udeležencih z začetnim prehladom. Ugotavljali so učinkovitost zdravljenja s kapsulami, ki so vsebovale posušene korenine ozkolistnega ameriškega slamnika (*Echinacea angustifolia*), korenine in zel škrlatnega ameriškega slamnika (*Echinacea purpurea*), timijan, poprovo meto in citronsko kislino kot konzervans. Kot placebo so uporabili 333 mg lucerne (*Medicago sativa*). Udeleženci so jemali 4 kapsule (247 mg slamnika) šestkrat dnevno prvih 24 ur prehlada in kasneje 4 kapsule trikrat dnevno, dokler simptomi niso izginili, vendar ne več kot 10 dni. Sami so beležili jakost in trajanje simptomov prehlada. Rezultati niso pokazali značilne razlike med skupinama, raziskava pa ima kar nekaj pomanjkljivosti. Pripravek je vseboval korenine ozkolistnega ameriškega slamnika in celo rastlino škrlatnega ameriškega slamnika. Te kombinacije niso analizirali niti niso preizkusili delovanja v nobenih predhodnih poskusih, zato bi bili lahko negativni rezultati posledica neustrezne kemijske sestave ali slabe biološke uporabnosti. Pomembna pomanjkljivost raziskave, ki bi lahko značilno vplivala na končne rezultate, je tudi subjektivno ocenjevanje poteka bolezni (jakosti in trajanja simptomov), ki je bilo prepuščeno udeležencem.

Taylor in sodelavci so leta 2003 izvedli randomizirano, dvojno slepo, s placebo kontrolirano klinično raziskavo na 407 otrocih v starosti 2 do 11 let, v kateri so preverjali učinek posušenega soka ameriškega slamnika. Bolniki so ob prvih znakih okužbe zgornjih dihalnih poti prejeli pripravek ali placebo in ga jemali do 10 dni. Otroci, stari 2 do 5 let, so

uživali 3,75 ml pripravka dvakrat dnevno, otroci, stari 6 do 11 let, pa 5 ml dvakrat dnevno. Razlik med skupinama niso ugotovili (trajanje bolezni, jakosti simptomov, trajanje povišane temperature, splošna ocena staršev, stranski učinki). Glavna kritika te klinične raziskave je, da količine izvlečka niso jasno definirali in da pripravek ni bil standardiziran. Placebo skupina je med samim zdravljenjem uporabljala tudi značilno več vitaminsko-mineralnih pripravkov, kar naj bi vplivalo na rezultate. Udeleženci so začeli z jemanjem pripravka precej pozno, šele ko so zdravniki potrdili dva znaka okužb zgornjih dihalnih poti. Subjektivno je bil tudi čas, kako hitro so udeleženci opazili simptome.

Yale in Liu sta leta 2004 preverjala učinkovitost standardiziranega liofiliziranega izvlečka ameriškega slamnika za zmanjšanje simptomov in trajanje navadnega prehlada. Naredila sta randomizirano, dvojno slepo, s placebo kontrolirano raziskavo, ki je zajela 128 ljudi. Prejemali so 100 mg liofiliziranega stisnjenega soka ali placebo (laktozo) trikrat dnevno, dokler ni prišlo do izboljšanja simptomov, vendar ne več kot 14 dni. Bolniki so začeli z uporabo pripravka 24 ur od pojava simptomov, ki so jih dnevno zapisovali sami. Značilne razlike v učinkovitosti pripravka in placeba niso opazili. Pri tej raziskavi je vprašljiv odmerek, ki je nižji kot pri ostalih raziskavah. Poleg tega so simptome bolniki beležili subjektivno. Raziskava je zajela bolnike raznih starosti (18 do 62 let). Lažno negativen rezultat bi bil lahko posledica večjega števila v raziskavo vključenih starejših bolnikov, pri katerih je bolezen trajala dlje časa; vendar teh podatkov raziskovalci niso pojasnili.

Sperber in sodelavci so leta 2004 naredili randomizirano, dvojno slepo, s placebo kontrolirano raziskavo na 48 udeležencih, starih od 18 do 64 let, v kateri so ugotavljali učinek soka ameriškega slamnika na umetno okužbo z rinovirusom 39. Udeleženci so pripravek uživali trikrat na dan po 2,5 ml, 7 dni pred okužbo z virusom in 7 dni po njej. Značilne razlike med skupinama niso ugotovili, so pa opazili trend, da je bilo manj prehladnih obolenj v skupini, ki je uživala pripravek s slamnikom. V tem primeru je problematična velikost vzorca, ki je premajhen, da bi imela hipoteza primerno moč. Poleg tega so preverjali preprečevanje bolezni, ne pa zdravljenja.

6 SKLEP

Na kaj moramo biti pozorni pri načrtovanju in vrednotenju kliničnih raziskav? Kakovostna klinična raziskava mora biti

randomizirana, dvojno slepa in kontrolirana. Število udeležencev mora biti zadostno, da je statistična moč dovolj velika. Posebej pozorno moramo zasnovati, katero indikacijo, primarne in sekundarne izide ter shemo odmerjanja bomo proučevali in na kakšen način (izogniti se moramo subjektivnemu ocenjevanju). Rastlinski pripravek mora biti standardiziran in enak v celotni raziskavi. Različne rastlinske vrste imajo lahko različne učinke oziroma različno jakost delovanja, rezultati pa se lahko razlikujejo tudi zaradi različnih farmacevtskih oblik in vrst izvlečkov. Pomembno je trajanje zdravljenja – včasih je opazovano obdobje prekratko, da bi se lahko pokazal učinek.

7 LITERATURA

1. U. S. Food and Drug Administration. *Sulfanilamide Disaster. Taste of Raspberries, Taste of Death, The 1937 Elixir Sulfanilamide Incident.* <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/ProductRegulation/SulfanilamideDisaster/>. Dostop: 12-04-2013.
2. U. S. Food and Drug Administration. *1960s Evidence of fetal malformation from thalidomide use in Europe prevented its approval in the United States. It also prompted fears of including women of childbearing potential in clinical trials. Milestones in U. S. Food and Drug Law History.* <http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/WomensHealthResearch/ucm131191.htm>. Dostop: 12-04-2013.
3. Uradni list Republike Slovenije, št. 31/2006. Zakon o zdravilih, 57. člen (klinično preskušanje zdravil). <http://www.uradni-list.si/1/objava.jsp?urlid=200631&stevilka=1266>. Dostop: 12-04-2013.
4. Dawson B, Trapp RG. *Basic & Clinical Biostatistics.* McGraw-Hill, 2004: 18.
5. Yuan H, Yang GP, Huang ZJ. *Clinical Study of Traditional Herbal medicine.* In: Liu WJH. *Traditional Herbal Medicine Research Methods: Identification, Analysis, Bioassay, and Pharmaceutical and Clinical Studies.* Wiley, 2011: 343–375.
6. Shulman LP, Banuvar S, Fong HH et al. *Discussion of a well-designed clinical trial which did not demonstrate effectiveness: UIC center for botanical dietary supplements research study of black cohosh and red clover.* *Fitoterapia* 2011; 82 (1): 88–91.
7. Gagnier JJ, Moher D, Boon H, Beyene J, Bombardier C. *Randomized controlled trials of herbal interventions underreport important details of the intervention.* *J Clin Epidemiol* 2011; 64 (7): 760–769.
8. Khan IA. *Issues related to botanicals.* *Life Sci* 2006; 78 (18): 2033–2038.
9. European Medicines Agency. *Assessment report on Echinacea purpurea (L.) Moench., herba recens.* http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPA_assessment_report/2009/12/WC500018261.pdf. Dostop: 17-04-2013.

GLUKOZAMIN – KRITIČEN POGLED Z VIDIKA DELOVANJA IN BIOLOŠKE UPORABNOSTI

GLUCOSAMINE – A CRITICAL REVIEW OF ITS EFFICACY AND BIOAVAILABILITY

AVTOR / AUTHOR:

doc. dr. Mojca Kerec Kos, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana, Slovenija

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: Mojca.Kerec-Kos@ffa.uni-lj.si

POVZETEK

Glukozamin je amino sladkor, ki se uporablja pri osteoartritisu za lajšanje simptomov ter upočasnitev napredovanje bolezni. V Sloveniji je na voljo kot zdravilo brez recepta in prehransko dopolnilo. V *in vitro* raziskavah ter v študijah na živalih so dokazali ugoden učinek glukozamina pri osteoartritisu, medtem ko je smiselnost njegove uporabe pri ljudeh vprašljiva. Glukozaminijev sulfat se v kliničnih raziskavah izkazuje uspešnejši kot klorid, a je tudi v primeru sulfata izboljšanje osteoartritisa v primerjavi s placebom majhno. Uporaba glukozamina je varna, glede na dosedanje rezultate pa njegova uporaba ni smiselna pri vseh bolnikih z osteoartritisom.

KLJUČNE BESEDE:

glukozamin, osteoarthritis

POVZETEK

Glucosamine is an amino sugar used in patients with osteoarthritis to relieve the symptoms and delay the progression of the disease. In Slovenia it is available as food supplement or nonprescription medicine. In *in vitro* studies and studies in animal models the effects of glucosamine in osteoarthritis were proven. On the other hand, its use in patients remains questionable. In clinical studies with osteoarthritis patients glucosamine sulphate seems more effective than hydrochloride. However, also the effect of sulphate was low compared to placebo. Regarding the so far existing data the use of the glucosamine is safe, but is not reasonable for all patients with osteoarthritis.

KLJUČNE BESEDE:

glucosamine, osteoarthritis

1 ZDRAVLJENJE OSTEOARTRITISA

Osteoartroza oz. osteoarthritis sodi med najpogostejša kronična obolenja. Najpogostejše prizadene kolena in kolke. Najpogostejši simptomi osteoartritisa so bolečine v sklepih ter zmanjšana gibljivost, kar lahko dolgoročno vodi v invalidnosti. Zdravljenje osteoartritisa temelji predvsem na kontroli simptomov, dokler ni nujna kirurška zamenjava sklepa.

Med zdravili se uporabljajo analgetiki in nesteroidne protivnetne učinkovine in sicer v peroralnih in topikalnih oblikah. Možna je tudi uporaba intraartikularnih injekcij kortikosteroidov ali derivatov hialuronske kisline. V nekaterih državah se pri zdravljenju osteoartritisa uporablja tudi peroralni inhibitor interleukina-1 β diacerein. Učinkovitost obstoječe terapije osteoartritisa je omejena, hkrati pa se zlasti pri dolgotrajni terapiji z nesteroidnimi protivnetnimi učinkovinami pogosto pojavljajo neželeni učinki (1-3).

ALI STE VEDELI?

- Da glukozamin sodi med najpogostejše uporabljena prehranska dopolnila v Evropi in Združenih državah Amerike.
- Da je glukozamin v Sloveniji na voljo kot zdravilo brez recepta ali prehransko dopolnilo.

2 GLUKOZAMIN IN OSTEOARTRITIS

Glukozamin je amino sladkor sestavljen iz glukoze z vezanoaminsko skupino. Je pomembna komponenta makromolekul izvenskega matriksa, kot so glikolipidi, glikoproteini in glikozaminoglikani. Slednji so pomembni za tvorbo proteoglikanov, ki so pomembna sestavina sklepne hrustanca. Glukozamin je prisoten tudi v medvretenčnih diskih in sinovijski tekočini. Glukozamin, sam ali v kombinaciji s hondroitinom, sodi med najpogostejše uporabljena prehranska dopolnila v Evropi in Združenih državah Amerike. Uporablja se pri osteoartritisu, kjer naj bi lajšal simptome in upočasnil napredovanje bolezni. V Sloveniji je na voljo kot zdravilo brez recepta ali prehransko dopolnilo in sicer v obliki glukozaminijevega klorida ali sulfata. Osnovni vir eksogenega glukozamina je zunanji oklep lupinarjev (1, 4, 5). Opravljene so bile številne randomizirane klinične raziskave, ki so preučevale učinkovitost glukozamina pri osteoartritisu. A zaradi velike heterogenosti izidov raziskav je smiselnost uporabe glukozamina pri osteoartritisu vprašljiva. Nekatera združenja, npr. Osteoarthritis Research Society International ter European League Against Rheumatism, priporočajo uporabo glukozaminijevega sulfata pri osteoartritisu kolena ali kolka, medtem ko ga druga združenja, npr. American College of Rheumatology ter UK National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE, ne priporočajo. Uporabo glukozaminijevega klorida v priporočilih za zdravljenje osteoartritisa ne zasledimo (4, 5).

3 MEHANIZEM DELOVANJA GLUKOZAMINA

Vpliv glukozamina na poškodovane sklepe so preučevali v *in vitro* raziskavah ter raziskavah na živalih, kjer so potrdili značilen vpliv glukozamina na potek osteoartritisa in njegove protivnetne lastnosti. Delovanja glukozamina razlagajo z več mehanizmi. Uporaba glukozamina naj bi v organizmu povečala biosintezo proteoglikanov hrustančnega izvenceličnega matriksa. Protivnetni učinki glukozamina naj bi bili posledica inhibicije vnetnih mediatorjev kot so dušikov oksid in ciklooksigenaza-2. Poleg tega naj bi glukozamin zmanjšal vnetje z inhibicijo interleukina-1 β v sklepni hondrocitih. Odkrili so tudi antikatabolne učinke glukozamina in sicer naj bi inhibiral ekspresijo in/ali aktivnost katabolnih encimov kot so fosfolipaza A₂ in metaloproteinaze, ki so odgovorne za razgradnjo zunajceličnega matriksa. Pri podganah so tudi dokazali, da glukozamin prepreči razvoj adjuvantnega artritisa, ki se velikokrat uporablja kot model za revmatoidni artritis (1, 4, 5).

V poskusih na živalih so testirali glukozamin v različnih modelih in pogojih, prav tako so uporabili različne odmerke in oblike glukozamina, kar onemogoča jasne zaključke o mehanizmu delovanja glukozamina. Rezultate *in vitro* raziskav in raziskav na živalih je predvsem zaradi različnih odmerkov glukozamina, ki so se uporabili v poskusih, težko ekstrapolirati na ljudi (1, 4, 5).

4 REZULTATI KONTROLIRANIH KLINIČNIH RAZISKAV Z GLUKOZAMINOM

Zaradi popularnosti glukozamina in njegove potencialne terapevtske učinkovitosti, je bilo z glukozaminom izvedenih relativno veliko randomiziranih kliničnih raziskav. V nekaterih raziskavah so potrdili ugoden vpliv glukozamina na bolečino in funkcijo sklepa, medtem ko je bil v drugih raziskavah učinek glukozamina zanemarljiv ali pa ga sploh ni bilo (5).

Noack in sodelavci (6) so med prvimi izvedli randomizirano, dvojno slepo s placebom kontrolirano raziskavo, v kateri so potrdili učinkovitost glukozaminijevega sulfata. 256 bolnikov z osteoartritisom kolena je 4 tedne trikrat dnevno prejelo 500 mg glukozaminijevega sulfata ali placebo. V skupini, ki je prejela glukozamin, se je Lequesne indeks že v tem kratkem obdobju terapije značilno zmanjšal. Le-

quesne indeks ocenjuje resnost osteoartritisa, pri čemer se vrednoti bolečina, maksimalna razdalja, ki jo lahko bolnik prehodi in njegove dnevne aktivnosti. Zmanjšanje indeksa pomeni izboljšanje simptomov osteoartritisa.

Glede na zgornje rezultate je zanimivo, da v bistveno daljši, 12 tedenski raziskavi, v kateri so bolniki z osteoartritisom kolena dnevno prejeli 1500 mg glukozaminijevega sulfata ali klorida, nobena sol glukozamina ni učinkovito zmanjšala simptomov v primerjavi s placebom. V drugi raziskave so potrdili, da 1500 mg glukozaminijevega sulfata dnevno značilno upočasni napredovanje osteoartritisa kolena v enem letu in da ostane vpliv značilen še po 3 letih (1, 4, 9, 10).

Prav tako so Pavelka in sodelavci (7) pri bolnikih z osteoartritisom kolena potrdili pozitiven vpliv 1500 mg glukozaminijevega sulfata dnevno na strukturne in simptomatske izide v primerjavi s placebom. Zanimivo je, da med bolniki, ki so prejeli glukozamin oz. placebo, ni bilo značilnih razlik v porabi paracetamola in količina uporabljenega paracetamola pri bolnikih ni korelirala s strukturnimi ali simptomatskimi izidi.

ALI STE VEDELI?

- Da so v *in vitro* študijah in študijah na živalih dokazali, da glukozamin poveča biosintezo proteoglikanov hrustančnega izvenceličnega matriksa ter njegove protivnetne in antikatabolne učinke.
- Da so v *in vitro* študijah in študijah na živalih uporabili bistveno višje odmerke glukozamina kot se uporabljajo pri ljudeh, zato rezultati teh raziskav niso direktno prenosljivi.

Reginster in sodelavci (8) so spremljali dolgoročni vpliv glukozaminijevega sulfata na strukturo kolenskega sklepa pri osteoartritisu. 212 bolnikov z osteoartritisom kolena je prejelo 1500 mg glukozaminijevega sulfata dnevno ali placebo. V 3 letih je uporaba glukozamina značilno zmanjšala celokupni WOMAC indeks v primerjavi s placebom. WOMAC indeks je standardizirani vprašalnik, ki se uporablja za oceno zdravstvenega stanja bolnika z osteoartritisom kolena ali kolka. Pri bolnikih, ki so jemali placebo, so izmerili povprečno zožitev sklepnega prostora 0,31 mm, pri bolnikih z glukozaminom pa do zožitve ni prišlo. V skupini z glukozaminom je bil tudi manjši delež bolnikov, pri katerih je prišlo do klinično relevantne zožitve sklepnega prostora, kar je več kot 0,5 mm. Bolnike so ocenili še 5 let po zaključku raziskave in pri bolnikih, ki so jemali glukozaminijev sulfat, se je značilno zmanjšala incidenca z osteoar-

tritisom povezanih operacij spodnjih okončin. Če so pri posegih upoštevali le popolne zamenjave kolkov ali kolen, je uporaba glukozamina zmanjšala tveganje za poseg, a razlika ni več značilna. Nekateri raziskovalci oporekajo tem rezultatom, ker lahko na odločitev o zamenjavi sklepa vplivajo številni dejavniki (4, 9).

Raziskava GAIT (Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial) je bila multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana raziskava, v katero so vključili 1583 bolnikov z osteoartritisom kolena in ni bila sponzorirana s strani industrije. V raziskavi so primerjali učinke 1500 mg glukozaminijevega klorida, 1200 mg hondroitinijevega sulfata ali njune kombinacije s placebom ali z 200 mg celekoksiba, ki je služil kot pozitivna kontrola. Do največjega izboljšanja bolečine in funkcije kolenskega sklepa po WOMAC indeksu je prišlo v prvih 18 tednih terapije, a značilnih razlik med glukozaminom, hondroitinom, celekoksibom in placebom ni bilo. V dvoletnem spremljanju bolnikov je bilo izboljšanje osteoartritisa še vedno opazno, a prav tako niso zaznali značilnih razlik med skupinami, pri čemer je bil pri glukozaminu in celekoksibu opazen trend pozitivnih učinkov. Zanimivo je, da so druge raziskave učinkovitost celekoksiba pri zdravljenju osteoartritisa potrdile. V raziskavi GAIT so ocenili izboljšanje simptomov osteoartritisa kar v 60% tudi pri bolnikih, ki so prejeli placebo, kar nakazuje na velik placebo efekt (1, 3, 5).

V raziskavi Glucosamine Unum in Die (GUIDE) so primerjali 1500 mg glukozaminijevega sulfata dnevno s 3 g paracetamola dnevno in s placebom. V šestih mesecih je bil pri bolnikih z osteoartritisom kolena glukozaminijev sulfat celo bolj učinkovit kot paracetamol (1, 10).

Delali so tudi raziskave na bolnikih z osteoartritisom kolka. V primerjavi s placebom 1500 mg glukozaminijevga sulfata dnevno v 2 letih ni pozitivno vplivalo na simptome ter na zožitev sklepnega prostora. Prav tako glukozaminijev sulfat v enakem odmerku v 6 mesecih ni značilno zmanjšal bolečine in izboljšal kvaliteto življenja pri bolnikih z degenerativnim osteoartritisom ledvenih vretenc (1).

5 GLUKOZAMIN V METAANALIZAH

V metaanalizah ugotavljajo, da je glukozaminijev klorid pri osteoartritisu neučinkovit, medtem ko se mnenja o glukozaminijevem sulfatu med avtorji analiz razlikujejo (2, 10).

V Cochranovem sistematičnem pregledu so vključili 25 raziskav s skupno 4963 bolniki. Ugotavljajo, da je glukozamin značilno izboljšal bolečino in funkcijo, če so ju vrednotili z Lequesne indeksom, a tudi v tem primeru rezultati vseh študij niso enotni. Rezultati WOMAC vrednotenja za glukozamin niso bili značilno različni od placeba. V kliničnih raziskavah je bil najučinkovitejši glukozaminijev sulfat proizvajalca Rottapharm (10).

ALI STE VEDELI?

- Da se v kliničnih raziskavah glukozaminijev sulfat izkazuje uspešnejši kot klorid
- Da je tudi v primeru glukozaminijevega sulfata izboljšanje osteoartritisa v primerjavi s placebom majhno
- Da so večjo učinkovitost glukozamina dokazali v starejših raziskavah in v raziskavah, ki so bile podprte s strani industrije.

Vlad in sodelavci (2) so v svojem pregledu ugotovili, da je zaradi heterogenosti raziskav z glukozaminijevim sulfatom težko narediti jasne zaključke glede njegove učinkovitosti (2). V raziskavah sponzoriranih s strani industrije je glukozamin upočasnil napredovanje osteoartritisa kolena, pri čemer je heterogenost rezultatov zelo velika. Tudi v tej analizi ugotavljajo največjo učinkovitost pri glukozaminijevem sulfatu proizvajalca Rottapharm, a je pri teh raziskavah zanimivo heterogenost rezultatov največja. Delno bi lahko bil vzrok heterogenosti v različnem odmerjanju in načinu uporabe Rottapharm glukozamina, ki se je v raziskavah uporabljal peroralno, intramuskularno in intraartikularno, poleg tega pa je bilo pri peroralni uporabi odmerjanje lahko enkrat ali trikrat dnevno. V vseh raziskavah, ki niso bile sponzorirane s strani industrije, so bili rezultati o učinkovitosti glukozamina negativni in heterogenost izidov je v teh raziskavah manjša. Večina nesponzoriranih raziskav je bila narejenih z glukozaminijevim kloridom.

V sistematičnem pregledu raziskav z glukozaminom, ki so ga naredili Zhang in sodelavci, so ugotovili, da je bil v starejših raziskavah glukozamin učinkovitosti kot kasneje. Raziskav z glukozaminijevim kloridom je bistveno manj kot s sulfatom. Rezultati so v primeru klorida negativni, a homogeni. Pri sulfatu so rezultati pozitivni glede zmanjšanja bolečine, a heterogeni. Prav tako sulfat značilno zmanjša oženje sklepnega prostora kolena, medtem ko vpliv na sklepni prostor kolka v 2 letih ni bil značilen (4).

V metaanalizi iz leta 2010 (11) so vrednotili vpliv samega glukozamina in kombinacije s hondroitinom na bolečino in

radiološko napredovanje osteoartritisa kolena ali kolka. Rezultati so bili negativni, tudi za glukozaminijev sulfat. Ena izmed metaanaliz je bila osredotočena na vpliv glukozamina na strukturo sklepa, pri čemer sta samo dve raziskavi ustrezali njihovim kriterijem. Zaključili so da glukozaminijev sulfat po enem letu uporabe ne povzroči strukturnih sprememb, medtem ko ima v treh letih blag do zmeren zaščitni vpliv na oženje sklepnega prostora (4).

6 POTENCIALNI VZROKI KONTROVERZNIH KLINIČNIH REZULTATOV Z GLUKOZAMINOV

6.1 VRSTA GLUKOZAMINJEVE SOLI

Med kliničnimi raziskavami so opazne velike razlike v farmakokinetičnih parametrih glukozamina. Po enkratni aplikaciji glukozamina v odmerku 1500 mg so izmerili najnižjo maksimalno koncentracijo v plazmi (0,49 mg/L) pri glukozaminijevem kloridu v GAIT raziskavi, medtem ko so bile v ostalih raziskavah te vrednosti med 0,9 in 3,4 mg/L. Maksimalna koncentracija glukozamina v plazmi je dosežena 1 do 4 ure po zaužitju. Najvišja maksimalna plazemska koncentracija (3,4 mg/L) je bila določena pri glukozaminijevem sulfatu proizvajalca Rottapharm. Glukozaminijev klorid iz GAIT raziskave ima značilno manjšo biološko uporabnost v primerjavi s sulfatom (5, 12).

Razlika med glukozaminijevim kloridom in sulfatom je le v vrsti soli na aminski skupini glukozamina. V primeru glukozaminijevega klorida gre za čisti klorid, medtem ko je glukozaminijev sulfat mešanica sulfata in klorida. Ko se raztopi, glukozaminijev klorid v želodcu popolnoma disociira do glukozamina in klorovodikove kisline, glukozaminijev sulfat pa do glukozamina, klorovodikove kisline, natrijevega sulfata in žveplove kisline. Glede na to, da je aktivna spojina v primeru obeh soli glukozamin, vrsta soli ne vpliva na nadaljnje farmakokinetične procese (12).

Razlike v biološki uporabnosti torej ne moremo pojasniti z vrsto glukozaminijeve soli, lahko pa je posledica same formulacije. Glukozaminijev klorid iz GAIT raziskave in sulfat proizvajalca Rottapharm so primerjali pri podganah in med njima ni bilo značilnih razlik v biološki uporabnosti. Rezultati so v skladu s študijo na konjih, kjer sta bila glukozaminijev klorid in sulfat bioekvivalentna. Pri 4 zdravih prostovoljcih so primerjali količino glukozamina, ki se izloči v urin po apli-

kaciji 1500 mg glukozaminijevega sulfata (Rottapharm) ali ekvivalentne količine glukozaminijevega klorida (SigmaAldrich, v kapsulah kot pri GAIT raziskavi). Glukozamin so aplicirali na tešče z 250 mg vode, raziskava pa je bila randomizirana in navzkrižna. Kljub omejenemu izločanju glukozamina v urin, so ti podatki bolj zanesljivi in manj spremenljivi kot merjenje plazemskih koncentracij. 13 ur po aplikaciji so spremljali hitrost izločanja in celokupno količino izločenega glukozamina in med obema solema ni bilo značilnih razlik. Na osnovi teh rezultatov so sklepali, da sta glukozaminijev klorid iz GAIT študije in glukozaminijev sulfat Rottapharm bioekvivalentna. Razlik v učinkovitosti med glukozaminijevim kloridom in sulfatom torej ni možno razložiti z razlikami v farmakokinetiki (5, 12).

Nekateri menijo, da je vzrok za večjo učinkovitost glukozaminijevega sulfata v vplivu samega sulfata, katerega koncentracije bi lahko bile omejujoč dejavnik pri sintezi hondroitin sulfata v organizmu. Raziskovalci so to teorijo zavrgli, saj bi se morala koncentracija sulfata v plazmi po aplikaciji 1500 mg glukozaminijevega sulfata 50-krat povečati, da bi to pomembno vplivalo na prenos sulfata v hondroците, kar pa se zdi nemogoča sprememba (9).

6.2 VSEBNOST GLUKOZAMINA

Na izide kliničnih raziskav lahko pomembno vpliva tudi vsebnost izdelkov z glukozaminom, ki ni nujno, da ustreza deklarirani. Fizikalno nestabilnost kristalov glukozamina proizvajalci pogosto izboljšajo s kokristalizacijo s kalijevim kloridom, kar vpliva na vsebnost. Vsebnost je bolj vprašljiva pri prehranskih dopolnilih z glukozaminom, ki so manj podvržena kontroli kot zdravila. V nekaterih kliničnih raziskavah naj bi preverjali vsebnost glukozamina v testiranih izdelkih, medtem ko so v drugih le od proizvajalcev zahtevali potrdilo o vsebnosti (1, 5).

6.3 ODMERKI GLUKOZAMINA

Nekateri avtorji navajajo, da je učinek glukozamina odvisen od njegove koncentracije. Za dolgoročno zaščito hrustanca pred izgubo agrekana pri osteoartritisu je potrebna stalna prisotnost glukozamina v plazmi. V *in vitro* raziskavah in raziskavah na živalih, kjer so preučevali farmakološke učinke glukozamina, so uporabili koncentracije glukozamina od 50-5000 μM . V novejših *in vitro* raziskavah so dokazali učinke glukozamina že pri koncentracijah 1-60 μM . Po aplikaciji 1500 mg glukozamina je povprečna maksimalna plazemska koncentracija 10 μM . Ker ni jasno določenega minimalnega efektivnega odmerka, bi bile za

terapevtski učinek pri ljudeh morda potrebne višje plazemske koncentracije glukozamina (1, 5, 12).

6.4 PORAZDELITEV GLUKOZAMINA V SKLEPE

Vzrok neučinkovitosti glukozamina bi lahko bila njegova majhna koncentracija v sklepnem tkivu. Glukozamin namreč tekmuje z glukozo za prenašalce pri celičnem privzemu in je njegov transport v prebavila, jetra in ledvica relativno velik. Posledično ga manj ostane na voljo za prehod v sklepno tkivo. Koncentraciji glukozamina v plazmi in sinovijski tekočini sta zelo povezani. V sinovijski tekočini so koncentracije glukozamina lahko do 25% višje kot v plazmi. Pri večkratnem odmerjanju je opazna selektivna akumulacija glukozamina v hrustancu (4, 13).

6.5 VREDNOTENJE KLINIČNIH IZIDOV

Pri oceni učinkovitosti glukozamina pri osteoartritisu so izvajali dvojno slepe, s placebom kontrolirane raziskave. Izide so merili z WOMAC ali Lequesne indeksom, raznimi bolečinskimi skalami, radiografskimi tehnikami in z merjenjem oženja sklepnega prostora. Pri vseh teh metodah je lahko vprašljiva njihova občutljivost, zlasti pri bolnikih z blago bolečino, ki so bili večinoma vključeni v raziskave z glukozaminom. Poleg tega je bil v vseh raziskavah v velikem deleži prisoten placebo učinek, kar dodatno omejuje objektivno oceno testirane terapije (1, 5, 12).

Kot enega izmed možnih vzrokov negativnih rezultatov raziskav z glukozaminom navajajo vključevanje bolnikov z nizko bolečino, kar otežuje oceno učinkovitosti zdravljenja. V GAIT raziskavi je bila namreč v subpopulaciji bolnikov z zmerno do hudo bolečino kombinacija glukozamina in hondroitina po 6 mesecih jemanja učinkovitejša od placeba, medtem ko so bili pri bolnikih z blago bolečino rezultati negativni. Res pa je, da v dvoletnem obdobju učinka glukozamina s hondroitinom tudi pri bolnikov z zmerno do hudo bolečino niso uspeli več potrditi (1, 3, 5, 12).

Slabost kliničnih raziskav z glukozaminom je tudi v tem, da je večina raziskav narejenih pri bolnikih z osteoartritisom kolena, kar omejuje posplošitev rezultatov na druga anatomska mesta (1).

7 VARNOST UPORABE GLUKOZAMINA

Glukozamin je bil v vseh kliničnih raziskavah glede pojavnosti neželenih učinkov enako varen kot placebo. Varno naj bi bilo jemanje glukozamina do 2000 mg dnevno. Osnovni pogoj za varno uporabo pa je, da so izdelki z glukozaminom proizvedeni v skladu z Dobro proizvodno prakso. Kljub dokazani varnosti, je pri uporabi glukozamina potrebna določena previdnost. Glukozamin pridobivajo iz lupinarjev, kar lahko pri določenih posameznikih izzove alergične reakcije. Poleg tega je potrebna previdnost pri ljudeh s povišanim krvnim tlakom in z okvarami ledvic, saj z uporabo glukozaminijevih soli vnesemo v organizem do 30% dnevnih potreb po natrijevem kloridu. Vpliv glukozamina na metabolizem glukoze in odpornost na inzulin ni popolnoma pojasnjen, zato je potrebna previdnost pri ljudeh s sladkorno boleznijo. Zaradi kratkega časa izvajanja kliničnih raziskav je dolgoročna varnost glukozamina manj raziskana (3, 4, 9, 10, 12).

8 ZAKLJUČEK

Pri uporabi glukozamina njegova varnost ni sporna. Glukozaminijev sulfat se v kliničnih raziskavah izkazuje uspešnejši kot klorid, a je tudi v primeru sulfata izboljšanje osteoartritisa v primerjavi s placebom majhno. Glede na dosedanje rezultate uporaba glukozamina ni smiselna pri vseh bolnikih z osteoartritisom. Potrebne bi bile dolgoročnejše klinične raziskave z izbranimi bolniki in s standardiziranimi merili spremljanja vpliva glukozamina na simptome osteoartritisa in strukturno prizadetih sklepov. Večja pozornost mora biti namenjena tudi vsebnosti izdelka z glukozaminom, ki se v uporabi v raziskavi.

9 LITERATURA

1. Ragle RL, Sawitzke AD. Nutraceuticals in the management of osteoarthritis: a critical review. *Drugs Aging* 2012; 29 (9): 717-731.
2. Vlad SC, LaValley MP, McAlindon TE, et al. Glucosamine for pain in osteoarthritis: why do trial results differ? *Arthritis Rheum* 2007; 56 (7): 2267-2277.
3. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, et al. Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: 2-year results from GAIT. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (8): 1459-1464.
4. Henrotin Y, Mobasheri A, Marty M. Is there any scientific evidence for the use of glucosamine in the management of human osteoarthritis? *Arthritis Res Ther* 2012; 14 (1): 201.
5. Aghazadeh-Habashi A, Jamali F. The glucosamine controversy; a pharmacokinetic issue. *J Pharm Pharm Sci* 2011; 14 (2): 264-273.
6. Noack W, Fischer M, Forster KK, et al. Glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1994; 2 (1): 51-59.
7. Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2002; 162 (18): 2113-2123.
8. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001; 357 (9252): 251-256.
9. Bruyere O, Reginster JY. Glucosamine and chondroitin sulfate as therapeutic agents for knee and hip osteoarthritis. *Drugs Aging* 2007; 24 (7): 573-580.
10. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD002946.
11. Wandel S, Juni P, Tendal B, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: c4675.
12. Block JA, Oegema TR, Sandy JD, et al. The effects of oral glucosamine on joint health: is a change in research approach needed? *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18 (1): 5-11.
13. Huskisson EC. Glucosamine and chondroitin for osteoarthritis. *J Int Med Res* 2008; 36(6): 1161-1179.



ASTMA - OSNOVNE ZNAČILNOSTI BOLEZNI IN TEMELJI ZDRAVLJENJA

AVTOR / AUTHOR:

Tina Morgan, mag.farm.

*Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo
Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

Tel: (04) 2569 358

E-naslov: tina.morgan@klinika-golnik.si

1 OSNOVE

Astma je kronična vnetna bolezen dihal, ki prizadane dihalne poti od sapnika do bronhiolov. Značilni simptomi in znaki so posledica vnetja- piskanje v prsih, občutek dispneje (ali težke sape, kratke sape), kašelj, stiskanje v prsih. Simptomi so variabilni. Vzroka nastanka vnetja ne poznamo, lahko ga omilimo, ne znamo pa ga ozdraviti ali preprečevati (1).

ALI STE VEDELI?

Poglavni simptomi astme so: • piskanje v prsih
• občutek dispneje • kašelj • stiskanje v prsih

POVZETEK

Astma spada med najpogostejše kronične bolezni. Je posledica kroničnega vnetja dihalnih poti. Ključni simptomi in znaki so piskanje v prsih, občutek dispneje, kašelj, stiskanje v prsih. Breme bolezni je veliko, ker je bolezen zelo razširjena, ocena prevalence za Slovenijo je 16% populacije med 28 in 65 let. Vnetje in s tem simptomi bolezni so variabilni, poslabšanje bolezni pa lahko ogrozi življenje.

Astma je obstruktivna bolezen, diagnozo se postavi na podlagi vzorca pojavljanja simptomov ter rezultatov preiskav pljučne funkcije. Pomembna je tudi alergološka obravnava bolnikov. Približno 90% astmatikov ima alergijsko obliko bolezni.

Temelj zdravljenja perzistentne oblike bolezni je protivnetno zdravljenje z inhalacijskimi glukokortikoidi, ki so pri večini bolnikov zelo učinkoviti, zato jih je smiselno uporabljati v majhnem odmerku. Velik problem predstavlja vodljivost, ki je zelo pogosto slaba. Drugi problem predstavlja sicer majhen delež bolnikov s težko obliko astme, ki so zaradi bolezni same in zdravljenja bolj podvrženi hudim zapletom.

KLJUČNE BESEDE:

astma, obstruktivna bolezen, breme bolezni, inhalacijski glukokortikoidi, urejenost bolezni

2 RAZŠIRJENOST IN BREME BOLEZNI

Astma je ena od najpogostejših kroničnih bolezni. V Sloveniji je ocenjena razširjenost astme med odraslimi (18-65 let) 16%. V raziskavi S. Šuškoviča in sodelavcev je bilo med astmatiki, ki so jih podrobno pregledali, kar 56% ljudi z novoodkrita boleznijo (2). Razširjenosti pri otrocih pri nas niso izmerili, v tujih študijah pa navadno navajajo razširjenost, za približno 50% večjo od tiste pri odraslih. Kjer podatke o razširjenosti bolezni redno spremljajo, ugotavljajo naraščanje razširjenosti v zadnjih letih. V ZDA ugotavljajo upad smrtnosti zaradi astme. Smrt zaradi astme je sicer redek dogodek, pri odraslih je veliko bolj pogosta kot pri otrocih. Do 40% smrti zaradi astme se zgodi pri starejših od 75 let (3).

Breme bolezni je veliko zaradi velike razširjenosti in ker v večji meri prizadane otroke in delovno aktivno populacijo. Poslabšanje bolezni lahko ogrozi življenje. Slika 1 prikazuje

delež astmatikov in bolnikov z zapleti zaradi astme med populacijo 330.000 bolnikov, ki jih oskrbuje ustanova primarnega zdravstva (4).

Slika 1: Breme astme v populaciji pacientov iz primarnega zdravstva, podatki za Združeno Kraljestvo (4)



ALI STE VEDELI?

- Ocenjena razširjenost astme v Sloveniji je 16 % (med odraslimi, starimi od 18-65 let)

S finančnega vidika predstavljajo, glede na podatke iz Združenega Kraljestva, največji delež skupnega stroška za obravnavo astme obravnave v primarnem zdravstvu, sledijo izdatki za zdravila (4).

3 PATOFIZIOLOGIJA

Astma je obstruktivna bolezen, to pomeni, da lahko, če je vnetje dovolj izraženo, s pomočjo spirometrije izmerimo **obstrukcijo**. Slednjo označuje zmanjšano razmerje med forsiranim ekspiratornim volumnom v prvi sekundi in vitalno kapaciteto (**FEV₁/VC**). Temu razmerju pravimo tudi **Tiffenaujev indeks** (T.I.).

Obstrukcija v kontekstu bolezni dihal pomeni, da bolnik zraka ne more dovolj hitro izdihati. Pri astmi je obstrukcija posledica dejanske (mehanske) zapore dihalnih poti, kar ne velja za vse obstruktivne bolezni (npr. za emfizem). Pri večini astmatikov je zopora reverzibilna in je posledica zadebeljene stene bronha in bronhokonstrikcije.

ALI STE VEDELI?

- Obstrukcija v kontekstu bolezni dihal pomeni, da bolnik zraka ne more dovolj hitro izdihati.

Astmo označuje prisotnost **astmatskega vnetja** v stenah bronhov. Slika vnetnega dogajanja je kompleksna, vključuje različne celice in molekulske mediatorje vnetja. Zanimivo je, da je patološka slika astmatsko vnetega bronha enaka ne glede na tip astme (alergijska, nealergijska, z aspirinsko intoleranco poslabšana, pri otrocih).

Danes kot osrednjo celico pojmuje **limfocit** - celico pomagalko tipa 2 (**Th2**). Ta po stiku z alergenom, ki mu ga predstavijo antigen predstavitvene celice (npr. dendritične celice), z ustvarjanjem specifičnega citokinskega miljeja usmerja razvoj astmatskega vnetja. Infiltracija sluznice z **eozinofilci** je zelo značilna za astmo. **Mastociti** sodelujejo pri akutni bronhokonstrikciji ob stiku z alergenom. Infiltracija sluznice z **nevtrofilci** je značilna za težka poslabšanja astme. Zelo pomembne so tudi strukturne celice dihal - predvsem epitelne celice bronhov, pa tudi fibroblasti, celice gladkega mišičja so hipertrofirane in bolj številčne kot običajno, endotelne celice bronhialnega žilja. Zaradi številčnosti so strukturne celice verjetno najpomembnejši vir vnetnih mediatorjev pri vzdrževanju astmatskega vnetja.

Nasledek vnetja je edem stene bronha, epitelne celice so odlučene, zadebeljena je bazalna membrana sluznice, zadebeljena je tudi plast gladkega mišičja, povečane in v večjem številu so čašaste celice, ki izločajo sluz. V steni bronha je tudi povečano število žilic, ki so razširjene.

Dihalne poti manjšine astmatikov se trajno preoblikujejo tako, da obstrukcija postane ireverzibilna.

Bronhialna preodzivnost je lastnost dihalnih poti astmatikov, ki označuje večjo dovzetnost bronhialnega mišičja za dražljaje, ki povzročajo bronhokonstrikcijo (5).

4 DIAGNOZA

Sum na astmo se postavi, če so v anamnezi prisotni značilni simptomi in znaki astme (glejte Osnove), verjetnost pa je večja, če se ti pojavljajo ponoči ali zgodaj zjutraj, če jih sproži izpostavljenost alergenom, telesna aktivnost ali vdi-

hovanje mrzlega zraka, ter če jih poslabšuje izpostavljenost zaviralcem adrenergičnih receptorjev beta ali nesteroidnim antirevmatikom. Verjetnost za astmo večja tudi anamneza atopije ter družinska anamneza bolezni.

S spirometrijo se lahko izmeri obstrukcija. Odsotnost obstrukcije v obdobjih brez simptomov ne izključuje astme (6).

Z **bronhodilatatornim testom** ugotavljamo reverzibilnost obstrukcije- FEV_1 izmerimo v izhodiščnem stanju, nato pa še po aplikaciji bronhodilatatorja (beta 2 agonista). Bolj kot je test pozitiven (večje kot je povečanje FEV_1), bolj je diagnoza astme verjetna.

Z **bronhialnim provokacijskim testom** ugotavljamo bronhialno preodzivnost. Dihalne poti astmatikov se z zmanjšanjem FEV_1 odzovejo na veliko manjše odmerke vdihanega bronhokostriktorja metaholina (muskarinski agonist). Test je slabo specifičen za astmo, v diagnostiki ima negativno napovedno vrednost.

Meritev največjega pretoka zraka med izdihom (peak expiratory flow- **PEF**) je povedna kot relativna vrednost pri posameznem bolniku. Bodisi kot delež najboljšega izmerjenega PEF, bodisi kot variabilnost izmerjenih vrednosti čez dan, s katerimi ugotavljamo povečano cirkadiano variabilnost zapore dihal. Tako lahko na relativno enostaven način merimo, če se bolezen poslabšuje.

Pri diagnostični obravnavi astmatikov je zelo pomembno alergološko testiranje. Sensitizacijo za alergene se dokaže s kožnimi vbodnimi testi ali z merjenjem specifičnih protiteles razreda IgE v krvi (1).

5 POSLABŠANJE BOLEZNI

Ojačanje vnetja vodi v poslabšanje astme, ki ga označuje intenziviranje simptomov, poslabšanje pljučne funkcije in povečanje njene variabilnosti. Poslabšanja se praviloma razvijajo počasi (dnevi). Pogosto se začnejo z nočnim kašljem ali s simptomi med naporom.

Najpogostejši vzrok za poslabšanje astme so virusne okužbe dihal. Ocenjujejo, da povzročajo vsaj 85% poslabšanj pri otrocih, 50% pa pri odraslih. Najpogostejše gre za humani rinovirus in respiratorni sincicijski virus (7). Rutinsko zdravljenje z antibiotiki ob poslabšanju astme zato ni potrebno.

Spremembe imunskega celičnega miljeja se pri astmatikih ohranijo še dolgo po preboleli okužbi z virusom, tudi ojačani simptomi zato vztrajajo dolgo po preboleli okužbi. Bolezen se pogosto poslabša tudi zaradi stika z alergenom ter zaradi neprejemanja (dovolj) protivnetnega zdravila. Tudi kajenje zmanjšuje učinkovitost inhalacijskih glukokortikoidov.

Astmo lahko poslabša zaužitje zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta (zlasti neselektivnih) ali nesteroidnih antirevmatikov (ob aspirinski intoleranci) (1).

Preglednica 1: Ocena teže poslabšanja astme (6)

	simptomi	znaki
skorajšnja smrt zaradi astme	hiperkapnija potreba po mehanični ventilaciji	
življenje ogrožujoče poslabšanje astme	motena zavest ali izčrpanost ali aritmija ali hipotenzija ali cianoza ali nemi prsni koš	PEF < 33% maksimalnega oz. predvidenega SpO ₂ < 92% PaO ₂ < 8 kPa normokapnija (4,6-6,0 kPa)
težko poslabšanje astme	nezmožnost povedati cel stavek v enem dahu	ali PEF 33-50% ali frekvenca dihanja ≥ 25/min ali utrip srca ≥ 110/min
srednje hudo poslabšanje astme	povečana intenzivnost simptomov	in PEF >50-75% najboljšega oz. predvidenega

6 ALERGIJSKA IN NEALERGIJSKA ASTMA, INTERMITENTNA IN PERZISTENTNA ASTMA

Pri **alergijskem** tipu bolezni pri bolniku najdemo sensitizacijo za alergen, navadno gre za vdihane alergene, manj pogosto pa za zaužite alergene. Koncentracija IgE v krvi korelira s težo bolezni in pljučno funkcijo. Alergijski tip bolezni je pogostejši (približno 90% bolnikov).

Pri **nealergijski** obliki astme ne najdemo sensitizacije za alergene po mehanizmu takojšnje preobčutljivosti, koncentracija IgE je normalna. Takšna oblika astme je manj pogosta, pojavi se pri približno 10% bolnikov. Nealergijska astma je pogostejše težje potekajoča, lahko je povezana s kroničnim sinusitisom in aspirinsko intoleranco (1,5).

Poklicna astma označuje bolezen, ki se poslabšuje zaradi izpostavljenosti alergenom ali dražejim kemikalijam na delovnem mestu. Nanjo se posumi, ko se simptomatika izboljša v času dopusta (5). Je relativno pogosta, problematična pa je zato, ker ljudi vodi v težke situacije-zamenjava delovnega mesta ni vedno enostavna, lahko je potrebno prešolanje...

Astmo označujemo kot **perzistentno**, ko je simptomatika, ki zahteva uporabo bronhodilatatorja prisotna več kot 2-3-krat na teden ali ko se bolnik zaradi astme zbudi več kot enkrat tedensko. Intermitentna je bolezen, ki se s simptomi in znaki kaže redkeje, kot je opisano zgoraj (6).

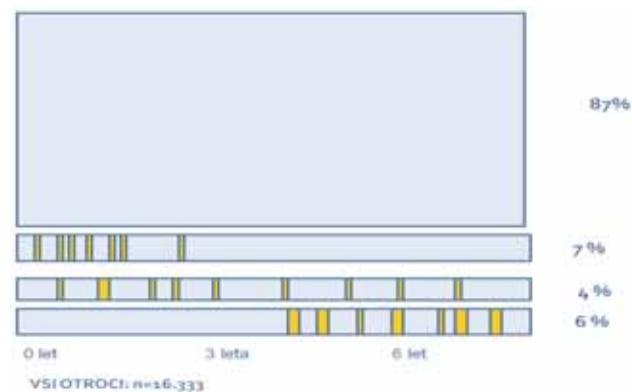
7 POTEK BOLEZNI

Astma se pogosto začne v otroštvu, s piskanjem, ki se pojavlja ob različnih priložnostih, najpogostejše ob virusnih okužbah dihal. Slika 2 prikazuje izsledke populacijske študije pri 16.333 otrocih, starih 6-7 let. Trakovi z debelino ponazarjajo delež otrok, ki niso nikoli piskali (87%), tistih, pri katerih je piskanje prehodno, pojavi se zgodaj in izzveni pred tretjim letom starosti (7%), tistih, pri katerih je piskanje ponavljajoče se in se ohranja do šestega leta (4%) ter otrok, ki pričnejo piskati pozno, piskanje pa se ponavlja skozi daljše obdobje (6%) (8).

Veliko otrok, ki občasno piska, bolezen preraste, kaže pa, da je tveganje za kasnejšo astmo večje tedaj, ko se piskanje skozi daljše obdobje ponavlja, sprožajo pa ga, poleg virusnih okužb dihal, tudi drugi dražljaji (stik z alergenom, hladnim zrakom, telesni napor,...) (9).

Atopija (nagnjenost k tvorbi protiteles razred IgE) je najpomembnejši dejavnik tveganja za razvoj alergijske astme. Kljub temu ukrepi za zmanjševanje izpostavljenosti alergenom v zgodnjem otroštvu niso učinkoviti (6).

Slika 2: Ponazoritev deleža otrok z različnimi vzorci piskanja (rumeni kvadrati) (8)



Bolezen, ki se začne v otroštvu, je pogostejše alergijska, medtem ko je oblika, ki se prvič pojavi v odrasli dobi, pogostejše nealergijska, še posebej pri ženskah.

Vzročnost virusnih okužb dihal pri razvoju astme ostaja nedokazana. Verjetna se zdi hipoteza, da lahko okužba z respiratornimi virusi v določeni meri spremeni ali delno vpliva na potek bolezni pri dovzetnih posameznikih, sama po sebi pa ne povzroča bolezni (10).

Pri otrocih astma izzveni pogostejše kot pri odraslih. Pri 30 do 70% otrok se do odraslosti simptomi vsaj bistveno omilijo ali celo izzvenijo.

Malo verjetno je, da bi se pri bolniku teža bolezni bistveno spremenila. Bolniki s težko boleznijo v otroštvu imajo zelo verjetno težko bolezen tudi v odrasli dobi. Kaže, da se strukturne spremembe v njihovih dihalnih poteh zgodijo že zelo zgodaj (9,11)

8 TEMELJI VZDRŽEVALNEGA ZDRAVLJENJA PERZISTENTNE ASTME IN UREJENOST BOLEZNI

ALI STE VEDELI?

- Poglavitno zdravilo za zdravljenje perzistentne astme je inhalacijski glukokortikoid, ki je pri velikem deležu bolnikov zelo učinkovit, smiselno ga je uporabljati v majhnem odmerku.

Poglavitno zdravilo za vzdrževalno zdravljenje perzistentne astme je inhalacijski glukokortikoid, ki je pri velikem deležu bolnikov zelo učinkovit. Zaradi tega lahko upravičeno stre-mimo k visokim ciljem- cilj zdravljenja je dobro urejena bo-lezen. Idealno stanje bi bilo:

- brez simptomov podnevi
- brez zbujanja zaradi astme
- brez uporabe bronhodilatatorjev (olajševalcev)
- brez poslabšanj
- brez ovir pri telesni dejavnosti
- normalna pljučna funkcija: FEV_1 in/ali PEF >80% predvi-denega

Primeren pripomoček za enostavno ugotavljanje urejenosti astme je Asthma Control Test (Asthma Control Test: ACT®). S pomočjo petih vprašanj ocenjuje prizadetost zaradi simptomov bolezni (12).

Ob slabi urejenosti bolezni stopnjujemo protivnetno zdra-vljenje, ob dobri pa ga zmanjšujemo. Pred povečevanjem odmerka zdravil oz. dodajanjem novih učinkovin v terapijo je zelo pomembno:

- ugotoviti bolnikovo vodljivost pri jemanju protivnetnih zdravil
- ugotavljanje pravilnosti tehnike jemanja inhalacijskih zdravil
- ugotoviti, ali bolnik kadi, ali je morda izpostavljen drugim poslabševalcem (alergeni, poklicna izpostavljenost, zavi-ralci adrenergičnih receptorjev beta...)

in še nato dodajati zdravila ali povečevati odmerek inhalacijskih glukokortikoidov.

Ob ugotovljeni dobri urejenosti bolezni je pomembno zmanjševati intenzivnost terapije, saj gre večinoma za bol-nike, ki se zdravijo dolga leta. Odmerke inhalacijskih glu-kokortikoidov zmanjšujemo bolj previdno ob anamnezi težkih poslabšanj v zadnjih petih letih, oz. poslabšanj, ki so zahtevala bolnišnično zdravljenje v zadnjem letu.

Načrt samozdravljenja je pomemben pri zagotavljanju dobre odkrbe bolnikov z astmo (6).

9 TEŽKA (ALI TEŽKO VODLJIVA) ASTMA

To je bolezen, ki se kljub prejetemu največjemu odmerku inhalacijskega glukokortikoida kaže s perzistentnimi znaki in simptomi in/ali s pogostimi poslabšanji. Ocenjujejo, da je takšnih bolnikov 5-10% vseh astmatikov. Ti bolniki terjajo posebno obravnavo, saj je pri njih tveganje za resne zaplete bolezni in zdravljenja veliko. Sklepamo lahko, da je med temi bolniki tudi delež takih, ki protivnetnega zdravila ne prejemajo v dovolj velikem odmerku, bodisi zaradi nezna-nja, bodisi zaradi odporov do zdravljenja. Ločiti takšne bol-nike od tistih z boleznijo, ki je slabše odzivna na protivnetno zdravljenje z inhalacijskimi glukokortikoidi, je velik izziv (1,6).

10 LITERATURA

1. Šuškovič S, Škrgat S: Poglavlje Astma iz Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, Koželj M, Černelc P: *Interna Medicina*, 4. izdaja, str. 398
2. Šuškovič S, Stanislav Šuškovič, Camlek T, Gril M, Hudoklin I, Klobučar A, Koren I, Koterle M, Terzin Krajinović L, Mežnar B, Silič A: *Prevalenca astme pri odraslih v Sloveniji*. *Zdrav Vestn* 2011; 80: 451-7
3. Akinbami LJ, Moorman JE, Bailey C, Zahran HS, King M, Johnson CA, Liu X: *Trends in Asthma Prevalence, Health Care Use, and Mortality in the United States, 2001–2010*. *NCHS Data Brief Number 94*, May 2012
4. Asthma Burden http://dev.ersnet.org/uploads/Document/f5/WEB_CHEMIN_1262_1168339423.pdf
5. Barnes PJ. (2012). Poglavlje 254. Asthma. V D.L. Longo, A.S. Fauci, D.L. Kasper, S.L. Hauser, J.L. Jameson, J. Loscalzo (Eds), *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18e. <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=9127709>
6. *British guideline on the Management of Astma*. <http://www.sign.ac.uk/pdf/qrg101.pdf>
7. Jackson DJ, Lemanske Jr RF: *The role of respiratory virus infections in childhood asthma inception*. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010;30(4):513–522
8. Rusconi F, Galassi C, Corbo GM, et al. *Risk factors for early, persistent, and late-onset wheezing in young children*. *SIDRIA Collaborative Group*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1617.
9. Horak E, Lanigan A, Roberts M, et al. *Longitudinal study of childhood wheezy bronchitis and asthma: outcome at age 42*. *BMJ* 2003; 326:422
11. Jackson DJ, Lemanske Jr RF: *The role of respiratory virus infections in childhood asthma inception*. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010;30(4):513–522
12. Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A: *The Melbourne Asthma Study: 1964-1999*. *J Allergy Clin Immunol* 2002 Feb;109(2):189-94
13. Jia CE, Zhang HP, Lv Y, Liang R, Jiang YQ, Powell H, Fu JJ, Wang L, Gibson PG, Wang G : *The Asthma Control Test and Asthma Control Questionnaire for assessing asthma control: Systematic review and meta-analysis*. *J Allergy Clin Immunol* 2013 131(3):695-703

SODOBNA SINTEZNA ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE ASTME

MODERN SYNTHETIC DRUGS FOR TREATMENT OF ASTHMA

AVTOR / AUTHOR:

prof. dr. Danijel Kikelj, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Katedra
za farmacevtsko kemijo, Aškerčeva cesta 7, 1000
Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

Tel: (01) 4769600

E-naslov: danijel.kikelj@ffa.uni-lj.si

1 ASTMA KOT KRONIČNA PLJUČNA BOLEZEN

Astma je kompleksna kronična pljučna bolezen, znana že iz antičnih časov, ki pomembno zmanjšuje kakovost življenja bolnika, nezdravljena astma pa ga lahko tudi nevarno ogroža. Zanj je značilno vnetje dihalnih poti, katerega poslabšujejo alergeni iz okolja in endogeni dejavniki kot npr. tahikinini ali prekomerna holinergična aktivnost. Vnetje in bronhokonstrikcija povzročita zoženje dihalnih poti in zna-

POVZETEK

Astma je kronična bolezen dihalnih poti, za katero sta značilni bronhokonstrikcija in vnetje. Delovanje učinkovin za obvladovanje in zdravljenje astme je usmerjeno prvenstveno proti obema patofiziološkima problemoma. V tem članku podajamo pregled sodobnih sinteznih učinkovin za zdravljenje astme, ki vključujejo bronhoselektivne adrenergične β_2 agoniste, antiholinergične učinkovine, glukokortikoide, inhibitorje biosinteze levkotrienov in antagonist levkotrienskih receptorjev ter inhibitorje fosfodiesteraz.

KLJUČNE BESEDE:

astma, bronhokonstrikcija, vnetje, nove učinkovine, adrenergični β_2 agonisti, antiholinergične učinkovine, glukokortikoidi, inhibitorji biosinteze levkotrienov, antagonist levkotrienskih receptorjev, inhibitorji fosfodiesteraz

ABSTRACT

Asthma is a chronic airway disorder characterized by airflow obstruction and an underlying inflammation. Asthma symptoms are caused by bronchoconstriction and inflammation, and therapeutical approached are directed at both of these pathological problems. The paper brings an overview of modern synthetic drugs for treatment and management of asthma, including bronchoselective adrenergic β_2 agonists, anticholinergics, glucocorticoids, leukotriene biosynthesis inhibitors, leukotriene receptor antagonists and phosphodiesterase inhibitors.

KEY WORDS:

asthma, bronchoconstriction, inflammation, new drugs, adrenergic β_2 agonists, anticholinergics, glucocorticoids, leukotriene biosynthesis inhibitors, leukotriene receptor antagonists, phosphodiesterase inhibitors.

čilne simptome astme kot so oteženo in piskajoče dihanje, tiščanje v prsih in kašelj (1, 2). Pogostost astme v razvitih industrijskih državah se povečuje, po eni izmed hipotez zaradi uspešnega zatiranja bakterijskih infekcij, ki je pri občutljivih otrocih povzročilo premik ravtežja limfocitov TH_1 in TH_2 v korist slednjih, kateri so udeleženi pri alergijskem vnetju značilnem za astmo (3). Astmo je možno uspešno

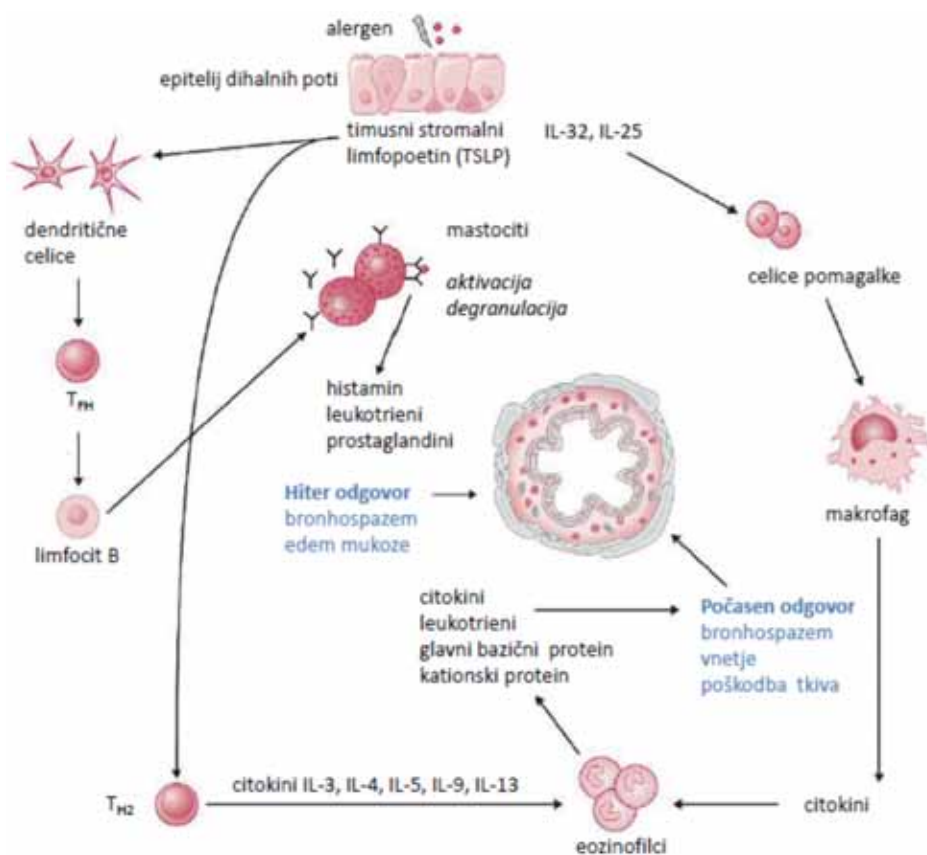


zdraviti z zdravili in statistični podatki za ZDA kažejo zmanjšanje števila hospitalizacij in smrtnih primerov zaradi astme kot posledica izboljšanega terapevtskega obvladovanja bolezni po letu 2000 (4). Simptome astme sprožita bronhokonstrikcija in vnetje, zato je zdravljenje astme usmerjeno proti obema pojavoma. Terapevtsko obvladovanje astme zahteva na eni strani uporabo učinkovin in farmacevtskih oblik s takojšnjim učinkom za lajšanje akutnih napadov in na drugi strani uporabo učinkovin, ki dolgoročno preprečujejo simptome in poslabšanje astme. Pogosto je pri bolnikih z astmo potrebno dolgoletno ali celo doživetjsko zdravljenje (2).

2 POZNAVANJE PATOGENEZE ASTME KOT OSNOVA NJENEGA USPEŠNEGA ZDRAVLJENJA

Do akutnega astmatičnega napada pride, ko interakcija alergenov z epitelijskimi celicami dihalnih poti sproži sproš-

čanje citokinov timusnega stromalnega limfopoetina (TSLP) in interleukinov IL-33 in IL-25. TSLP nato povzroči migracijo in dozorevanje dendritičnih celic in tvorbo interleukina IL-4 v celicah pomagalkah T_H , ki aktivira limfocite B, da začno proizvajati imunoglobuline E (IgE), ki se kot protitelesa vežejo na receptorje na mastocitih. Vezava antigena na IgE na površini mastocita povzroči njegovo degranulacijo in sprostitev vnetnih mediatorjev histamina, prostaglandinov, leukotrienov in citokinov. Začetni napad običajno izzveni po eni uri, druga faza napada, ki se pojavi po 4 do 6 urah po stiku z alergenom, pa lahko traja do 24 ur. Ta zapoznela faza je posledica sodelovanja makrofagov, celic pomagalk TH_2 in eozinofilcev ter sproščanja citokinov IL-3, IL-4, IL-5, IL-9 in IL-13 v pljučih. Opisani procesi vodijo do bronhospazma, vnetja, edema in poškodbe tkiva (1, 5) (Slika 1). Čeprav razvoj znanja o patobiologiji astme odpira nove možnosti zdravljenja te kompleksne in heterogene bolezni terapije z biološkimi zdravili, katerih tarča so citokini udeleženi v njeni patogenezi (6), ostaja zdravljenje z nizkomolekularnimi sintezniimi učinkovinami še vedno prevladujoč terapevtski pristop k zdravljenju in obvladovanju astme (1).



Slika 1: Prikaz patogeneze astme (prirejeno po ref. 1).

Figure 1: Pictorial presentation of asthma pathogenesis (adapted from ref. 1).

3 TERAPIJA ASTME

Značilni simptomi astme nastanejo zaradi zoženja dihalnih poti in vnetja, zato predstavlja glavni terapevtski pristop preprečevanje bronhokonstrikcije in vnetja. Proti bronhokonstrikciji se lahko borimo s povečevanjem adrenergičnega tonusa z uporabo bronhoselektivnih β_2 adrenergičnih agonistov in inhibitorjev fosfodiesteraz ali zmanjševanjem holinergičnega tonusa z antiholinergiki. Vnetje prisotno pri astmi zdravimo z glukokortikoidi, stabilizatorji mastocitov, antagonisti levkotrienskih receptorjev in monoklonskimi protitelesi proti IgE.

3.1 BRONHOSELEKTIVNI AGONISTI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV β_2

Adrenergični agonisti selektivni za β_2 adrenoceptorje povzročijo bronhodilatacijo in tako lajšajo bronhospazem in astmatične napade. Neselektivni β -agonisti imajo zaradi stimulirajočega delovanja na srce omejeno uporabnost za zdravljenje astme pri bolnikih z obolenji srca. Adrenergični agonisti resistentni na monoaminsko oksidazo (MAO) in/ali katehol-*O*-metiltransferazo (COMT) imajo večjo biološko uporabnost po peroralni aplikaciji in daljši čas delovanja. V feniletilaminski strukturi substitucija z alkilno skupino na α -ogljikovem atomu ob amski skupini (npr. *izoetarin*) poveča β_2 selektivnost, kar velja tudi za velike *N*-substituente. Za β_2 selektivnost je pomembna tudi primerna substitucija na fenilnem obroču – moderni β_2 agonisti, ki se uporabljajo kot bronhodilatatorji pri astmi, vsebujejo resorcinolni skelet (*metaproterenol* oz. *orciprenalin*, *terbutalin*, *fenoterol*), ogrodje salicilnega alkohola (*salbutamol*, *salmeterol*) oziroma njegovega aza-analoga (*pirbuterol*), *para*-hidroksi-*meta*-formamidofenilno skupino (*formoterol*) ali fenil prikondenziran na dodatni heterociklični obroč (*indakaterol*, *prokaterol*). Tako substituiran skelet ni substrat za COMT, povzroči pa tudi počasnejši metabolizem z MAO, zaradi česar se podaljša čas delovanja učinkovine. V nadaljevanju podrobneje predstavljamo novejšie učinkovine iz skupine bronhoselektivnih adrenergičnih β_2 agonistov: *salbutamol*, *salmeterol*, *pirbuterol*, *formoterol*, *fenoterol* in *indakaterol*.

3.1.1 Salbutamol, salmeterol in pirbuterol

Salbutamol je rezultat sistematičnega variiranja molekule *izoetarina*, da bi zvečali selektivnost do β_2 receptorjev in da učinkovina na bi bila več substrat za COMT. Danes predstavlja učinkovino izbora za odpravljanje akutnega bronho-

spazma ob astmatičnem napadu. Učinkovina je derivat salicilnega alkohola, kar se odraža v njenem mednarodnem nelastniškem imenu. *Levalbuterol* je močnejše delujoči *R*-izomer salbutamola, zato je njegova odmerka štirikrat manjši od odmerka salbutamola. *Pirbuterol* je učinkovina, dobljena z izosterno zamenjavo benzenovega obroča salbutamola s piridinskim obročem. Farmakokinetika pirbuterola je podobna farmakokinetiki salbutamola, vendar je njegova jakost kot β_2 agonist dvakrat manjša. *Salmeterol* z *N*-fenilbutoksiheksilnim substituentom je lipofilni analog salbutamola z večjo afiniteto do β_2 adrenoceptorjev in dolgotrajnejšim delovanjem. Lipofilni *N*-fenilbutoksiheksilni substituent se veže ob receptorskem vezavnem mestu in tako zagotavlja daljšo zasedenost receptorja, kar napravi učinkovino primerno za obvladovanje nočnih astmatičnih napadov (1, 7).

ALI STE VEDELI?

- da se trenutno okrog 300 potencialnih učinkovin za zdravljenje astme nahaja v različnih fazah razvoja
Vir: <http://www.news-medical.net/news/20100121/Drug-pipeline-analysis-of-the-global-asthma-market.aspx>

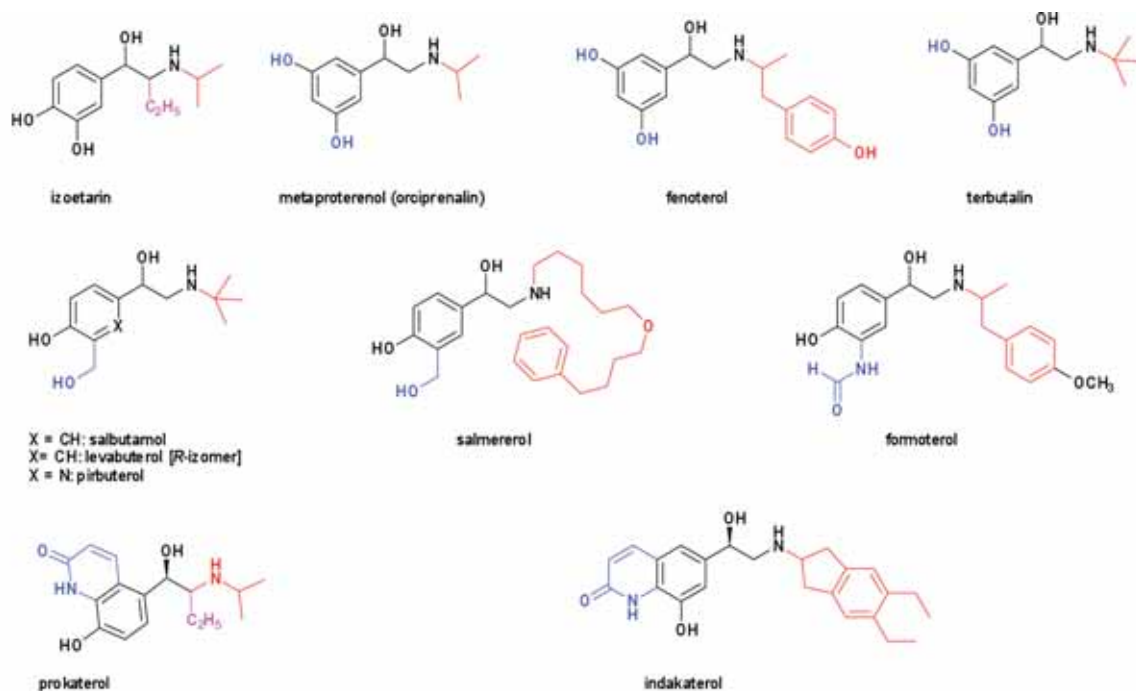
3.1.2 Fenoterol in formoterol

Fenoterol je *para*-hidroksifenilni derivat metaproterenola, katerega dobra selektivnost za adrenergične β_2 receptorje je posledica velikega substituenta na dušiku in resorcinolne strukture. Resorcinolna struktura daje molekuli odpornost proti metabolizmu s COMT, velik substituent na dušiku pa upočasni metabolizem pod vplivom MAO in prispeva k dobri biološki uporabnosti po peroralni aplikaciji s farmakokinetiko, ki je primerljiva s farmakokinetiko salbutamola. *Formoterol* ima na dušiku podoben substituent kot fenoterol (razlika je edino v eterski skupini), njegova posebnost pa je *meta*-formamidni substituent na fenilnem obroču, ki prispeva k selektivnosti za β_2 receptorje. Učinkovina ni substrat za COMT in MAO, kar je razlog za njen dolgotrajni učinek. Ker imata učinkovini dva stereogena centra, so možni štirje diastereomeri, med katerimi je *R,R*-enantiomer tisočkrat močnejše delujoč od *S,S*-enantiomera (1, 8).

3.1.3 Indakaterol

Evropska agencija za zdravila (EMA) je leta 2009 registrirala *indakaterol* kot ultra dolgotrajno delujoči agonist adrenergičnih β_2 receptorjev (enkrat dnevno odmerjanje) za vzdrževalno bronhodilatatorno zdravljenje obstrukcije dihalnih poti pri odraslih bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (9). Za isto indikacijo je sledila registracija pri FDA leta 2011, zdravila z indakaterolom pa še nimajo dovoljenja za





Slika 2: Strukture pomembnejših adrenergičnih β_2 agonistov za zdravljenje bronhospazma pri astmi.

Figure 2: Structures of adrenergic β_2 agonists for treatment of bronchoconstriction in asthma.

uporabo pri astmi, saj kljub nekaterim kliničnim študijam (10) ni na razpolago podatkov o dolgoročnih rezultatih pri zdravljenju astme z indakaterolom (11). Učinkovina indakaterol kaže presentljivo strukturno podobnost z molekulo *prokaterola*, ki je srednje dolgotrajno delujoči agonist adrenergičnih β_2 receptorjev za zdravljenje astme (12). V obeh primerih je na fenolni skelet prikondenziran 2-piridinonski obroč, vendar na različnih straneh fenolnega ogrodja.

ALI STE VEDELI?

- da so inhibitorje degranulacije mastocitov, ki zavirajo sproščanje histamina, leukotrienov in prostaglandinov iz mastocitov, razvili na osnovi spojine kelin izolirane iz bližnjevzhodne rastline *Ammi visnaga*.
- da so kromoglicinsko kislino, najpomembnejšo učinkovino iz skupine inhibitorjev degranulacije mastocitov, za ne-glukokortikoidno zdravljenje astme v veliki meri zamenjali antagonisti levkotrienskih receptorjev.

Vir: https://en.wikipedia.org/wiki/Cromoglicic_acid

3.2 ANTIHOLINERGIKI

Ker vezava acetilholina na muskarinske M_3 receptorje, ki spadajo v skupino z G proteinom sklopljenih receptorjev, v bronhioli povzroči njihovo konstrikcijo, v terapiji astme uporabljamo antimuskarske učinkovine, ki blokirajo holinergično bronhokonstrikcijo med astmatičnim napadom. Antimuskarske učinkovine, ki jih uporabljamo za odpravljanje bronhokonstrikcije, so pretežno derivati ali analogi *atropina* z najmanj enim fenilnim ali ustreznim izosternim substituentom na acetilni skupini estra in s kvaterniranim dušikovim atomom, kar povzroči izgubo sistemskega delovanja učinkovine po peroralni aplikaciji, učinkovina aplicirana z inhalacijo pa učinkovito prepreči bronhokonstrikcijo (1, 13).

3.2.1 Ipratropijev bromid in tiotropijev bromid

Ipratropij je *N*-izopropilni analog *atropina*, ki se zaradi svojih hidrofilnih lastnosti po inhaliranju slabo absorbira v pljučih, zato je bronhodilatacija posledica njegovega lokalnega učinka. *Tiotropij* predstavlja ditienilni derivat *N*-metilskopolamina, pri katerem je sistemska absorpcija po inhaliranju zanemarljiva. Oba učinkovito kontrolirata bronhospazem in izkazujeta neželene učinke značilne za antimuskarske učinkovine. Čeprav se tako ipratropijev bromid kot



Slika 3: Strukture pomembnejših antiholinergičnih učinkovin za zdravljenje KOPD in astme.

Figure 3: Structures of anticholinergic drugs for treatment of COPD and asthma.



Slika 4: Strukture glukokortikoidov za inhalacijo.

Figure 4: Structures of glucocorticoids for inhalation.

tiotropijev bromid uporabljata pretežno za zdravljenje kronične obstruktivne pljučne bolezni, pa je pogosta tudi njuna uporaba za zdravljenje astme (14, 15).

3.2.2 Aklidinijev bromid

Aklidinijev bromid je FDA registrirala julija 2012 kot dolgotrajno delujoč muskarinski antagonist za inhaliranje pri zdravljenju kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPD) (16, 17), prav tako v letu 2012 je dovoljenje za promet zanj izdala tudi Evropska agencija za zdravila (18). Zaradi njegove hitre hidrolize v plazmi v primerjavi z drugimi antimuskarinskimi učinkovinami, npr. tiotropijem, sta sistemsko delovanje učinkovine in posledično možnost neželenih učinkov zanemarljiva. S kemijskega vidika je zanimiva za menjava tropanskega ogrodja, prisotnega pri drugih antimuskarinskih učinkovinah, s kinuklidinskim skeletom. Aklidinijev bromid je v preizkušanju tudi z vidika njegove možne uporabe za zdravljenje astme (19).

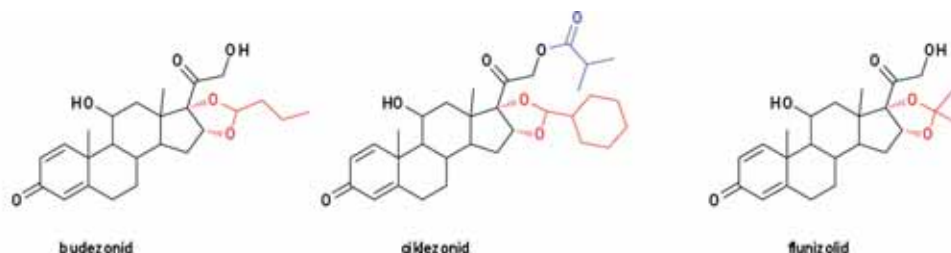
3.3 GLUKOKORTIKOIDI

Uporaba glukokortikoidov za zdravljenje astme temelji na njihovem antiinflamatornem delovanju, zaviranju sinteze citokinov in zaviranju sproščanja vnetnih mediatorjev iz mastocitov. Glukokortikoidi zavirajo fosfoliazo A_2 , kar ima za posledico zmanjšanje biosinteze proinflammatoryh prostaglandinov in levkotrienov. Zavrejo tudi transkripcijo genov,

ki kodirajo za IL-1, interlevkin udeležen pri proliferaciji limfocitov T in B, ki so udeleženi v imunskem in vnetnem odgovoru. Pri zdravljenju astme se glukokortikoidi najpogosteje aplicirajo z inhalacijo, pogosto v kombinaciji z bronhoselektivnimi agonisti adrenergičnih receptorjev β_2 in antiholinergiki (1, 20). V nadaljevanju navajamo najpomembnejše glukokortikoide za inhalacijo, ki se uporabljajo za zdravljenje astme.

3.3.1 Beklometazondipropionat, flutikazonpropionat in mometazonfuroat

Beklometazondipropionat je lipofilno estrsko predzdravilo, ki po inhalaciji doseže 20 procentno biološko uporabnost. Njegovo mineralokortikoidno aktivnost zmanjšuje 16 β -metilna skupina, klor na mestu 9 α pa ojača tako glukokortikoidno kot mineralokortikoidno delovanje. Beklometazondipropionat se v pljučih metabolizira do močnejše delujočega 17 α -monopropionata in v jetih do prostega alkohola. Kombinacija 17 α -propionata in 20-fluorometiltio substituenta je razlog za 36-krat večjo afiniteto flutikazonpropionata za glukokortikoidni receptor v primerjavi z beklometazondipropionatom in 2-krat večjo afiniteto v primerjavi z budezonidom. Substituenta 6 α -F in 9 α -F povečata glukokortikoidno, substituent 9 α pa tudi mineralokortikoidno delovanje. Ker je biološka uporabnost flutikazonpropionata pri inhalaciji samo 1 procent, je njegov učinek pretežno posledica lokalnega delovanja. V mometazonfuroatu je 17 α -furoatna skupina, klor na mestu 9 α pa ojača tako glukokortikoidno kot mineralokortikoidno delovanje. Mometazonfuroat se v pljučih metabolizira do močnejše delujočega 17 α -monofuroata in v jetih do prostega alkohola. Kombinacija 17 α -furoata in 20-fluorometiltio substituenta je razlog za 36-krat večjo afiniteto flutikazonpropionata za glukokortikoidni receptor v primerjavi z beklometazondipropionatom in 2-krat večjo afiniteto v primerjavi z budezonidom. Substituenta 6 α -F in 9 α -F povečata glukokortikoidno, substituent 9 α pa tudi mineralokortikoidno delovanje. Ker je biološka uporabnost flutikazonpropionata pri inhalaciji samo 1 procent, je njegov učinek pretežno posledica lokalnega delovanja. V mometazonfuroatu je 17 α -furoatna skupina, klor na mestu 9 α pa ojača tako glukokortikoidno kot mineralokortikoidno delovanje. Mometazonfuroat se v pljučih metabolizira do močnejše delujočega 17 α -monofuroata in v jetih do prostega alkohola.



Slika 5: Glukokortikoidi za inhalacijo z acetalno in ketalno strukturo.

Figure 5: Glucocorticoids for inhalation possessing acetal and ketal structure.

zonfuroatu kombinacija 21-kloro substituenta in 2-furoil estra na 17 α -OH skupini najbolj med znanimi topikalnimi glukokortikoidi ojača afiniteto do glukokortikoidnega receptorja. Klor na mestu 9 α ojača glukokortikoidno in mineralokortikoidno delovanje. Biološka uporabnost mometazonfuroata je najnižja (manj kot 1%) med vsemi glukokortikoidi za inhalacijo in njegovo protivnetno delovanje pri astmi je posledica lokalnega učinka. Metilna skupina na mestu 16 pri vseh treh učinkovinah zmanjšuje mineralokortikoidno delovanje (1).

3.3.2 Budezonid, ciklezonid in flunizonid

Budezonid in *ciklezonid* sta acetala, tvorjena iz butanala oz. cikloheksilkarboksaldehida ter 16 α - in 17 α -hidroksilnih skupin nehalogeniranih steroidnih alkoholov. Acetalna skupina zmanjšuje mineralokortikoidno delovanje. Ciklezonid je za razliko od budezonida estrsko predzdravilo, ki ga esterase v pljučih pretvorijo v aktivno obliko. *Flunizolid* je ketal acetona (acetonid) s 6 α -F substituentom in prosto hidroksilno skupino na mestu 21. Tudi acetonidna skupina zmanjšuje mineralokortikoidno delovanje, medtem ko 6 α -F zvišuje glukokortikoidni učinek. Biološka uporabnost po inhaliranju je s 40% glede na ostale inhalacijske glukokortikoide relativno visoka. Afiniteta do glukokortikoidnega receptorja je približno petkrat manjša kot pri budezonidu (1).

3.4 INHIBITORJI BIOSINTEZE LEUKOTRIENOV IN ANTAGONISTI LEUKOTRIENSKIH RECEPTORJEV

Levkotrieni, med katerimi je levkotrien D₄ (LTD₄) najmočnejši bronhokonstriktor, so metaboliti arahidonske kisline, ki se sintetizirajo pod vplivom 5-lipoksigenaze v eozinofilcih, mastocitih in makrofagih, udeleženi pri nastanku astme. Inhibitorji biosinteze levkotrienov in antagonisti levkotrienskih receptorjev, ki spadajo v skupino z G-proteinom sklopljenih receptorjev, bodo tako imeli ugodno delovanje na simptome astme (1).

3.4.1 Zileuton

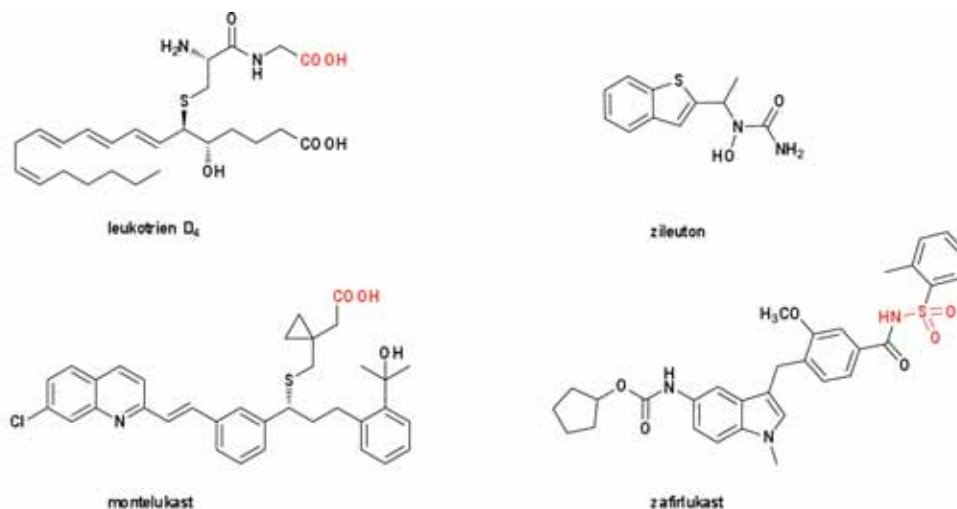
Zileuton s specifično inhibicijo 5-lipoksigenaze zavira biosintezo levkotrienov B₄, C₄, D₄ in E₄, ki poleg bronhokonstrikcije povečajo migracijo eozinofilcev in neutrofilcev in adhezijo levkocitov. Tako R kot tudi S izomer zileutona zavirata delovanje 5-lipoksigenaze. Molekula vsebuje N-hidroksisečninsko skupino, ki je ključna za zaviranje lipoksigenaze in benztienilni del, ki doprinese potrebne lipofilne lastnosti. Indiciran je za profilakso in kronično zdravljenje astme pri odraslih in otrocih starejših od 12 let, ni pa primeren za zdravljenje akutnih astmatskih napadov. Najbolj resen neželen učinek zileutona, ki je registriran v ZDA, ne pa v Evropi, je indukcija jetrnih encimov pri dveh odstotkih pacientov (1, 21).

3.4.2 Montelukast in zafirlukast

Montelukast je antagonist levkotrienskih receptorjev, katerega načrtovanje je temeljilo na spoznanju, da se lipofilni tetraenski rep levkotriena TD₄ lahko nadomesti z aromatskimi obroči, alkilkarboksilno kislino pa je možno uporabiti kot zamenjavo za glicilcistein, tako do ostane za delovanje neobhodno potrebna karboksilna skupina ohranjena. *Zafirlukast* je indolni derivat, ki na prvi pogled izkazuje manj podobnosti z LTD₄, vendar podrobnejša analiza pokaže, da ima sulfonamid v molekuli vlogo ionizirane skupine, ki se veže na isto področje vezavnega mesta receptorja kot karboksamidna skupina montelukasta. Obe učinkovini izkazujeta dobro biološko uporabnost po peroralni aplikaciji (1, 22, 23).

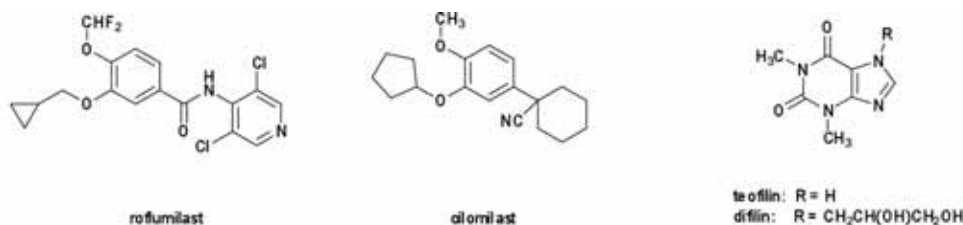
3.5 INHIBITORJI FOSFODIESTERAZ

Inhibitorji fosfodiesteraz relaksirajo bronhospazem preko zaviranja razgradnje sekundarnih prenašalcev cikličnega adenozin monofosfata (cAMP) in cikličnega gvanozin monofosfata (cGMP) in podaljševanjem njune življenjske dobe. Tudi antiinflamatorno delovanje inhibitorjev fosfodiesteraz je posledica povišane koncentracije cAMP in cGMP v ce-



Slika 6: Strukture levkotriena D_4 ter najpomembnejših modulatorjev levkotrienov

Figure 6: Leukotriene D_4 and major leukotriene modifier drugs.



Slika 7: Selektivni in neselektivni inhibitorji fosfodiesteraz

Figure 7: Selective and nonselective phosphodiesterase inhibitors.

licah, ki so povezane s sproščanjem proinflammatoryh spojin iz limfocitov T in B, monocitov, neutrofilcev in eozinofilcev. Pri vnetju ima najpomembnejšo vlogo fosfodiesteraza PDE_4 , zato predstavljajo selektivni inhibitorji PDE_4 pomembne učinkovine za zdravljenje astme (1). Metilksantina *teofilin* in *diflin* se uporabljata za zdravljenje astme zaradi bronhorelaksirajočega delovanja, ki je posledica neselektivne inhibicije fosfodiesteraz in dodatnega antagonističnega delovanja na adenozijskih receptorjih (1).

3.5.1 Roflumilast in cilomilast

Roflumilast, ki je bil v kliničnem razvoju za zdravljenje astme in kronične obstruktivne pljučne bolezni, je bil registriran v Evropi leta 2010 in v ZDA leta 2012 (24) za zdravljenje kronične obstruktivne pljučne bolezni povezane s kroničnim bronhitisom kot dopolnilo zdravljenju z bronhodilatatorji (25), novejša raziskava pa kažejo, da zmanjšuje vnetje tudi pri astmi (26). Zaradi močnejše vezave v aktivno mesto je roflumilast močnejši inhibitor PDE_{4B} kot *cilomilast*, ki prav

tako v molekuli vsebuje za selektivne PDE_4 inhibitorje značilen dialkoksifenilni obroč in je v razvoju kot učinkovina za zdravljenje astme in kronične obstruktivne pljučne bolezni. Zaradi povzročanja diareje in slabosti kot glavnih neželenih učinkov med kliničnim preizkušanjem, cilomilast še ni bil uveden v terapijo. Oba neželena učinka sta posledica inhibicije fosfodiesteraze PDE_{4D} .

4 SKLEP

Čeprav opisane sodobne učinkovine za zdravljenje astme pomenijo velik napredek v obvladovanju vnetja in bronhokonstrikcije, astma še vedno predstavlja globalni zdravstveni problem. V farmacevtski industriji zato potekajo intenzivne raziskave novih učinkovin za varno in učinkovito

peroralno terapijo, ki bi omogočile obvladovanje tudi težjih oblik astme. Te vključujejo med drugimi nove inhibitorje fosfodiesteraze 4, inhibitorje z mitogenom p-38 aktivirane proteinske kinaze (p-38 MAPK) in inhibitorje nuklearnega faktorja kapa B (NF-kB) (27).

5 LITERATURA

1. Zito SW. Astma and chronic obstructive pulmonary disease. In: Lemke TL, Williams DA. *Foye's principles of medicinal chemistry*, 7th Edition. Williams & Wilkins, 2013; 1309-1345.
2. Klinika Golnik. Astma. <http://www.klinika-golnik.si/dejavnost-bolnisnice/opis-bolezni-in-preiskav/astma.php>. Dostop: 20-04-2013.
3. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *New Engl J Med* 2002; 347: 911-920.
4. Moorman J, Rudd RA, Johnson CA et al. Surveillance for asthma: United states, 1908-2004. *Morbid Mortal Wkly Rep* 2007; 56 (S2-S8): 1-15.
5. Locksley RM. Asthma and allergic inflammation. *Cell* 2010; 140: 777-783.
6. Pelaia G, Vatrella A, Maselli R. The potential of biologics for the treatment of asthma. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11: 959-972.
7. Patrick GL. *An introduction to medicinal chemistry*, 4th Edition. Oxford university press, 2009; 617-620.
8. Westergaard CG, Porsbjerg C, Backer V. A review of mometasone furoate/formoterol in the treatment of asthma. *Exp Opin Pharmacother* 2013; 14: 339-346.
9. Ray SM, McMillen JC, Treadway SA et al. Indacaterol: A novel long-acting beta(2)-agonist. *Pharmacotherapy* 2012; 32: 456-474.
10. Sighara N, Kanada S, Shigeto H et al. 24-h bronchodilator efficacy of single dose of indacaterol in Japanese patients with asthma: a comparison with placebo and salmeterol. *Resp Med* 2010; 104: 1629-1637.
11. Hirobriz Breezhaler: Povzetek glavnih značilnosti zdravila. <http://www.eudrapharm.eu/eudrapharm/showDocument?documentId=325072425450432279>. Dostop: 24-04-2013.
12. Mangunegoro H, Novariska F, Wiyono WH et al. The efficacy of nebulized procaterol versus nebulized salbutamol for the treatment of moderate acute asthma: a randomized, double-blind, parallel group study. *Int J Clin Pharm Th* 2011; 49: 614-621.
13. Moulton BC, Fryer AD. Muscarinic receptor antagonists, from folklore to pharmacology; finding drugs that actually work in asthma and COPD. *Brit J Pharmacol* 2011; 163: 44-52.
14. Dotson K, Dallman M, Bowman C et al. Ipratropium bromide for acute asthma exacerbations in the emerging setting. A literature review of the evidence. *Pediatr Emerg Care* 2009; 25: 687-695.
15. Bel EH. Tiotropium for asthma – Promise and caution. *New Engl J Med* 2012; 367: 1257-1259.
16. Mullard A. 2012 FDA drug approvals. *Nat Rev Drug Discov* 2013; 12: 87-90.
17. Cazzola M. Acclidinium bromide, a novel lung acting muscarinic M-3 antagonist for the treatment of COPD. *Curr Opin Invest Drugs* 2009; 10: 482-490.
18. Eklira Genuair: Summary of product characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPR_-Product_Information/human/002211/WC500132661.pdf. Dostop: 25-04-2013.
19. Antoniu SA. Acclidinium bromide in experimental asthma. *Expert Opin Invest Drugs* 2011; 20: 871-873.
20. Keenan CR, Salem S, Fietz ER, Gualano RC, Stewart AG. Glucocorticoid-resistant asthma and novel anti-inflammatory drugs. *Drug Discov Today* 2012; 17: 1031-1038.
21. Zylfo (zileuton): Full prescribing information. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022052s005lbl.pdf. Dostop: 26-04-2013.
22. Dumitru C, Chan SMH, Turcanu V. Role of leukotriene receptor antagonists in the management of pediatric asthma – an update. *Pediatr Drugs* 2012; 14: 317-330.
23. O'Byrne PM, Gauvreau GM, Murphy DM. Efficacy of leukotriene receptor antagonists and synthesis inhibitors in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 397-405.
24. Fabbri LM, Beghé B, Yasothan U et al. Fresh from the pipeline: Roflumilast. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 761-762.
25. Daliresp: Povzetek glavnih značilnosti zdravila. <http://www.eudrapharm.eu/eudrapharm/showDocument?documentId=321284146798437597>. Dostop: 27-04-2013.
26. Gauvreau GM, Boulet LP, Schmid-Wirgitsch C et al. Roflumilast attenuates allergen-induced inflammation in mild asthmatic subjects. *Resp Res* 2011; 12:140.
27. Barnes PJ. New drugs for asthma. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3: 831-844.

SODOBNA BIOLOŠKA IN RASTLINSKA ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE ASTME

MODERN BIOLOGICAL AND PLANT DRUGS FOR THE TREATMENT OF ASTHMA

AVTOR / AUTHOR:

Dr. Aleš Berlec, mag. farm.

*Odsek za biotehnologijo, Institut »Jožef Stefan«,
Jamova 39, SI-1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

Tel: 01 477 3754

E-mail: ales.berlec@ijs.si

POVZETEK

Astma, kronična vnetna bolezen dihal, po svetu bremeni več kot 300 milijonov posameznikov. Od teh jih ima 5-10% obliko, ki jo je težko nadzorovati s standardno terapijo s kortikostrodi in β_2 -agonisti in so zato primerni kandidati za zdravljenje z biološkimi zdravili. Omalizumab je monoklonsko protitelo proti imunoglobulinom tipa IgE, ki z vezavo IgE prepreči degranulacijo mastocitov in bazofilcev. Trenutno je omalizumab edino biološko zdravilo za zdravljenje astme, ki je bilo uspešno uvedeno v klinično uporabo. V različnih stopnjah kliničnih raziskav pa so še številna druga biološka zdravila, večinoma monoklonska protitelesa, ki so pretežno usmerjena proti citokinom, zlasti tistim ki posredujejo pri prekomernem T celičnem odzivu tipa 2 (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, GM-CSF). Med ostale tarče za zdravljenje astme se uvrščajo še TNF α , IL-2, IL-17 in IL-23. Biološka zdravila, ki so bila v kliničnih študijah učinkovita proti vsaj enemu podtipu astme so mepolizumab (proti IL-5), pitrakinra (antagonist IL-4R) in dacrizumab (proti IL-2). Učinkovitost opisanih bioloških zdravil bo potrebno potrditi v nadaljnjih kliničnih študijah. Verjetno je, da bodo prilagojena za posamezni podtip astme, ki ga bo potrebno določiti z natančnejšo genotipsko in fenotipsko karakterizacijo pacientov. V primeru njihovega neuspešnega prenosa v klinično uporabo pa bo najbrž potrebno pretehtati celotno strategijo razvoja bioloških zdravil za zdravljenje astme.

Med prehranske dodatke, ki se lahko uporabljajo kot pomoč pri zdravljenju astme, se uvrščajo predvsem antioksidanti in vitamini, ki naj bi zmanjšali oksidativni stres. Njihovo delovanje je slabše podprto s kliničnimi raziskavami, vendar njihova varnost ni vprašljiva. Med novejšje prehranske dodatke se uvrščajo konjugirane linolenske kisline, ki v začetnih raziskavah kažejo obetavne raziskave.

SUMMARY

Asthma is a chronic inflammation of respiratory tract and affects more than 300 million people around the world. Of those, 5-10% suffer from the form of asthma, which is hard to control with standard corticosteroid and β_2 -agonist therapy, and are therefore appropriate candidates for the treatment with biologicals. Omalizumab is a monoclonal antibody against immunoglobulins of IgE subtype, which pre-



vents degranulation of mast cells and basophils. At the moment omalizumab is the only biological that was successfully introduced into the clinical practice. There are several other biologicals, mainly monoclonal antibodies, in various stages of clinical trials. They mainly target cytokines, predominantly those mediating excessive type 2 T cell response (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, GM-CSF). Other targets for the treatment of asthma include TNF α , IL-2, IL-17 and IL-23. Biologicals that were efficient against at least one subtype of asthma in clinical studies include mepolizumab (against IL-5), pitrakinra (IL-4R antagonist) and dacrizumab (against IL-2). Efficacy of biological drugs described will have to be confirmed in further clinical trials. It is probable that they will be adapted to specific subtypes of asthma, which will have to be determined with precise genotypic and phenotypic characterization of patients. In the case of their failure, the entire strategy of the development of biological drugs for asthma treatment will have to be re-evaluated.

Food supplements, which can be used as help in the treatment of asthma, include mainly antioxidants and vitamins, which are supposed to diminish the oxidative stress. Their action is less well supported with clinical trials; however their safety is not questionable. Recently, conjugated linoleic acids were suggested for the treatment of asthma and gave some encouraging initial results.

1 UVOD: DEFINICIJA, PREVALENCIA IN PATOLOŠKA FIZIOLOGIJA ASTME

Astma je definirana kot kronična vnetna bolezen dihal. Vnetne, strukturne in funkcionalne spremembe dihalnih poti vodijo do preobčutljivosti bronhijev in (običajno reverzibilne) obstrukcije dihalnih poti. To se odraža kot ponavljajoče se epizode zasoplosti, tiščanja v prsih in kašljanja. Astma po svetu prizadene več kot 300 milijonov posameznikov (1, 2). Prevalenca astme se med posameznimi državami po svetu bistveno razlikuje in sega od 1,8 % do 32,8%, medtem ko je ocenjena prevalenca v Sloveniji 16% (3). Astmo je moč pri večini pacientov uspešno nadzorovati s standardno terapijo z lokalno aplikacijo kortikosteroidov, aplikacijo agonistov β_2 -adrenergičnih receptorjev ali inhibitorjev sinteze levkotrienov. Pri 5-10% pacientov s

standardno terapijo ni moč doseči izboljšanja simptomov (slabo nadzorovana astma). V tem primeru se lahko poseže po alternativnih terapijah astme, vključno z biološkimi zdravili (4).

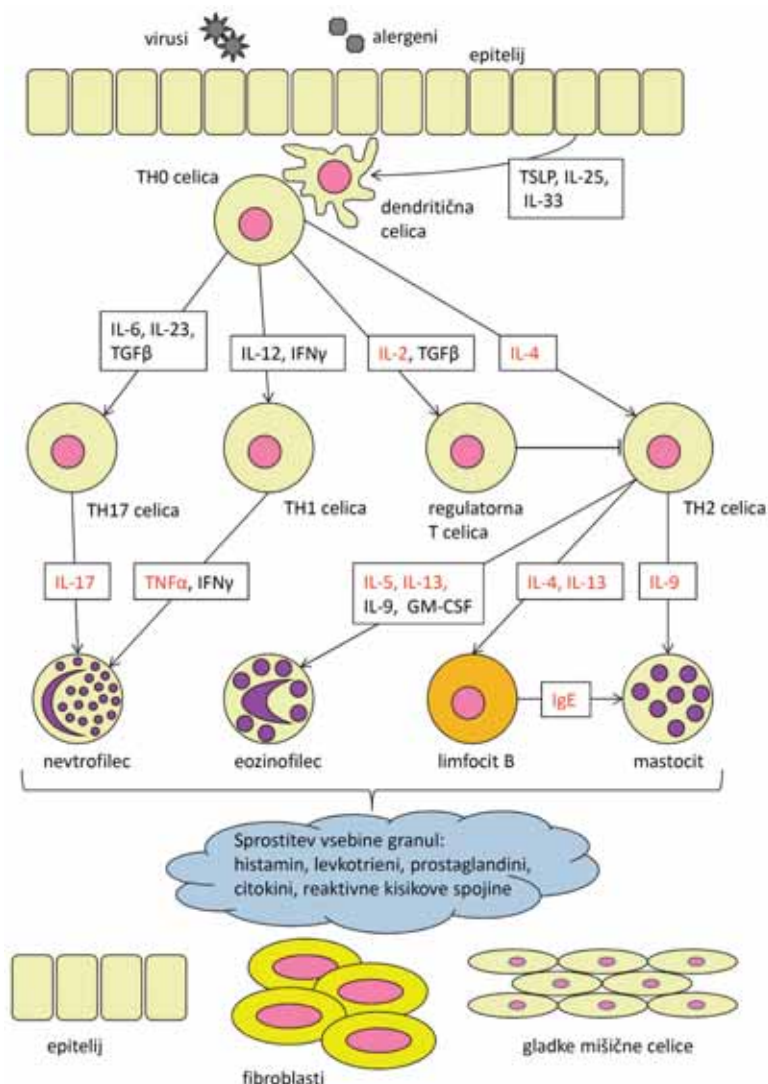
Astma je posledica interakcije genetskih in okoljskih dejavnikov, kamor uvrščamo alergene, respiratorne viruse in polutante. Vnetje dihalnih poti je pogojeno z različnimi vzorci citokinov in vključuje imunske ter vnetne celice, kot so limfociti B in T, mastociti, eozinofilci, bazofilci, nevtrofilci in dendritične celice, pa tudi strukturne celice, kot so epiteljske in mezenhimske celice (4). Preobčutljivost je posledica prekomernega imunskega odziva, ki ga v veliki meri sprožijo T-celice pomagalk tipa 2 (T_H2). Značilnost s T_H2 limfociti pogojene astme je kopičenje eozinofilcev (eozinofilna astma), medtem ko gre pri drugem podtipu (nevtrofilna astma) za kopičenje nevtrofilcev, ki je večinoma pogojeno s T-celicami pomagalkami tipa 17 (T_H17). Vzorec aktivacije citokinov in imunskih celic je prikazan na Sliki 1 (povzeto po (4, 5)).

2 BIOLOŠKA ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE ASTME

Biološka zdravila za zdravljenje astme v večini primerov posegajo v mrežo aktivacije citokinov, za katere je bilo pri ugotavljanju patofiziološkega poteka astme ugotovljeno povečanje, ali pa delujejo na imuglobuline tipa E (IgE). Protitelo proti IgE, omalizumab, je trenutno edino registrirano biološko zdravilo, medtem ko so ostala v različnih fazah kliničnih ali predkliničnih raziskav. Pri citokinih gre večinoma za protitelesa, ki nevtralizirajo citokine, vpletene v prekomerni T_H2 celični imunski odziv (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, GM-CSF) in TNF α (4, 5). Kot potencialna tarča se je izkazal tudi IL-2, ki vpliva na proliferacijo T celic pomagalk tipa 1 in 2 in njihovo sproščanje citokinov. Med novejša potencialna tarča se uvrščata citokina celičnega odziva T_H17 , IL-17 in IL-23, pa tudi citokini, ki jih izločajo bronhialne epiteljske celice neposredno, IL-25, IL-33 in TSLP (4, 5).

2.1 OMALIZUMAB: IgE

Humanizirano monoklonsko protitelo omalizumab se z visoko afiniteto veže na Ce3 domeno IgE, s čimer prepreči vezavo na receptor Fc ϵ RI in posledično degranulacijo mastocitov in bazofilcev, ki jo sicer sproži kontakt z alergeni (6). Omalizumab lahko zmanjša koncentracijo prostega serumskega IgE za 96-99%, hkrati pa lahko tudi prepreči



Slika 1: Patofiziološki proces razvoja astme z vključenimi imunskimi celicami in citokini. Z rdečo so označene tarče bioloških zdravil (povzeto po (4, 5)).

Figure 1: Pathophysiological process of asthma development, including immune cells and cytokines. Targets of biological drugs are high-lighted in red (the scheme is adapted according to (4, 5)).

tvorbo novega (7). Omalizumab učinkovito zmanjša z alergijo spodbujeno vnetje, novejša raziskava pa kažejo tudi, da lahko omalizumab zmanjša debelino stene dihalnih poti in poveča površino lumna bronhijev (8).

V 3. fazi kliničnih raziskav so imeli pacienti, ki so jih zdravili z omalizumabom, manj poslabšanj astme, občutili so izboljšanje simptomov astme in kvalitete življenja, hkrati pa se jim je tudi zmanjšala potreba po terapiji s kortikosteroidi in bronhodilatatorji, v primerjavi s placebo kontrolirano skupino. Poleg tega so bili pacienti ob zdravljenju z omalizumabom manjkrat hospitalizirani, manjkrat so obiskali zdravnika ali urgentno pomoč (9-11). Stranski učinki zdravljenja so bili lokalne reakcije na mestu injiciranja, glavoboli, utrujenost in slabost, ki pa se med obravnavano in kon-

trojno skupino niso bistveno razlikovali (12). Skrb je povzročalo rahlo povečanje malignih novotvorb pri začetnih kliničnih poskusih zdravljenja z omalizumabom, ki pa se v kasnejših raziskavah ni izkazalo kot pomembno (13).

2.2 MEPOLIZUMAB, RESLIZUMAB, BENRALIZUMAB: IL-5

Mepolizumab, reslizumab in benralizumab so monoklonska protitelesa proti citokinu IL-5, ki ima ključno vlogo pri rasti, zorenju in aktivaciji eozinofilcev. Humanizirano protiteleso mepolizumab je trenutno v 3. fazi kliničnih raziskav. V začetnih študijah so ugotovili, da je mepolizumab varen in da učinkovito zmanjša število eozinofilcev v krvi in dihalih, vendar pa niso uspeli pokazati značilnega izboljšanje simp-

tomov astme, pljučne funkcije in preobčutljivosti bronhijev (14). Se je pa mepolizumab izkazal za učinkovitejšega pri zdravljenju specifičnega podtipa astme, pri katerem prihaja do pogostih poslabšanj, kopičenja eozinofilcev v dihalih in neodzivnosti na kortikosteroide (15). Reslizumab in benralizumab sta monoklonski protitelesi, ki sta v 2. fazi kliničnih raziskav učinkovito zmanjšali število eozinofilcev v pljučih in krvi (4). Kažeta tudi pozitiven trend izboljšanja simptomov astme, ki pa ga bo potrebno dokončno potrditi v nadaljnjih raziskavah. Reslizumab se veže na IL-5, medtem ko je benralizumab usmerjen proti α -podenoti receptorja za IL-5 (IL-5R) in zato bolj ciljano deluje na eozinofilce (4).

2.3 PASCOLIZUMAB, ALTRAKINCEPT, PITRAKINRA: IL-4

Pascolizumab je monoklonsko protitelo proti IL-4, altrakincept pa topni rekombinantni človeški receptor za IL-4. Oba sta se v 2. fazi kliničnih raziskav izkazala za neučinkovita, kar je verjetno posledica redundance med IL-4 in IL-13. To so uspeli potrditi tudi z uporabo rekombinantnega mutiranega IL-4 (spremenjeni dve aminokislini), ki deluje kot antagonist heterodimernega receptorja IL-4R α -IL-13R α 1 in tako inhibira tako IL-4 kot IL-13 signalno pot. Pitrakinra je v 2. fazi kliničnih raziskav zmanjšala pogostost preobčutljivostnih reakcij in poslabšanja astme pri pacientih z eozinofilnim tipom astme (16), ter pri posameznikih s specifičnim polimorfizmom v genu za IL-4R (17).

2.4 LEBRIKIZUMAB, TRALOKINUMAB, ANRUKINZUMAB: IL-13

Lebrikizumab, tralokinumab, anrukinzumab so monoklonska protitelesa, usmerjena proti IL-13. Vsa so v 2. fazi kliničnih raziskav, kar pomeni, da bodo za opredelitev njihove učinkovitosti potrebne nadaljnje raziskave (4). Lebrikizumab v randomizirani multicentrični klinični študiji ni povzročal stranskih učinkov. Pljučna funkcija se je izboljšala pri pacientih z zmerno do hudo obliko astme (18).

2.5 DACLIZUMAB: IL-2

Daclizumab je monoklonsko protitelo, usmerjeno proti α -podenoti receptorja za IL-2. Protitelo je v klinični uporabi za preprečevanje zavrnitve pri presaditvi ledvic. Klinična raziskava na bolnikih z zmerno do hudo obliko astme je pokazala izboljšanje kontrole astme, izboljšanje pljučne funkcije in znižanje koncentracije eozinofilcev v krvi (19).

2.6 SECUKINUMAB: IL-17

Secukinumab je človeško monoklonsko protitelo proti IL-17A, vnetnemu citokinu, ki ga izločajo T celice pomagalk tipa 17 (T_H17) in je ključen pri z nevtrofilci pogojenem vnetju in preoblikovanju tkiva dihalnih poti. Secukinumab je bil zelo učinkovit pri mišjem modelu astme in je trenutno v 2. fazi kliničnih raziskav (4).

2.7 INFLIXIMAB, GOLIMUMAB IN ETANERCEPT: TNF α

Infliximab in golimumab sta monoklonski protitelesi proti TNF α , ki je tudi tarča topnega receptorja za TNF α . TNF α proizvajajo T celice pomagalk tipa 1 (T_H1) in je prekomerno izražen v dihalih pacientov s hudo obliko astme, ter direktno stimulira krčenje gladkih mišic v dihalih. Logično strategijo je torej predstavljalo testiranje obstoječih bioloških zdravil proti TNF α , ki so v klinični uporabi za zdravljenje revmatoidnega artritisa in kronične vnetne črevesne bolezni. Vendar je nevtralizacija TNF α pri bolnikih z astmo privedla do nasprotujočih rezultatov, ki so nakazovali povečano dovzetnost za respiratorne infekcije in razvoj novotvorb, kar je bilo predvsem izrazito pri golimumabu (20). Strategija zdravljenja astme z nevtralizacijo TNF α se zato verjetno ne bo naprej razvijala.

2.8 MEDI-528: IL-9

Humanizirano monoklonsko protitelo MEDI-528 je usmerjeno proti IL-9, ki je prekomerno izražen v dihalnih poteh bolnikov z astmo. Protitelo se je testiralo v 2. fazi kliničnih raziskav, pri katerih je prišlo do izboljšanja kvalitete bolnikov z astmo (21).

3 PRENOS BIOLOŠKIH ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE ASTME V KLINIČNO PRAKSO: JE KOZAREC NA POL PRAZEN ALI POLN?

Do leta 2011 je bilo v različnih fazah kliničnih raziskav 39 različnih bioloških zdravil za zdravljenje astme, ki so delovala na 23 različnih celičnih tarč (22). Od teh sem v pregled vključil samo del pomembnejših bioloških zdravil, ki so vsaj v 2. fazi kliničnih raziskav. Patofiziološki mehanizmi razvoja astme so podrobno pojasnjeni in znanih je veliko število

mediatorjev, ki so pri astmi povečani in pospešujejo njen razvoj, ter tako predstavljajo potencialne tarče za zdravljenje. Biološka zdravila so namenjena predvsem tistim 5-10% bolnikov, ki se slabo odzivajo na klasično zdravljenje (kortikosteroidi, bronhodilatatorji). Največji uspeh biološkega zdravljenja astme predstavlja uspešna uvedba omalizumaba v terapijo, ki je še posebej učinkovito pri zdravljenju astme, ki se razvije kot posledica alergije. Vzrok za manjšo uspešnost bioloških zdravil, ki so usmerjena proti citokinom, je verjetno velika heterogenost astme kot obolenja, saj obstajajo različni podtipi astme, ki imajo bistveno različen citokinski profil. Domneva se, da bodo sodobna biološka zdravila proti citokinom primerna za zdravljenje specifičnih podtipov astme in bodo torej personalizirana (4). Za bolj ciljano zdravljenje bo potrebna natančnejša genotipska in fenotipska karakterizacija pacientov (23), kot kaže primer identifikacije specifičnega polimorfizma v genu za IL-4R, ki močno vpliva na učinkovitost zdravljenja s pitrakino (4), ki pa bo seveda vplivala na ekonomsko učinkovitost zdravljenja. Nasprotno od tega optimističnega pogleda pa Mullane opisuje razvoj bioloških zdravil za zdravljenje astme kot razočaranje, saj je od 39 testiranih molekul le 6 pokazalo nedvoumne pozitivne učinke (22). Ta relativen neuspeh pripisuje uporabi manj ustreznega mišjega modela astme, kjer se astma umetno spodbudi s senzitivizacijo, kar privede do prekomernega T_H2 odziva, ki se je zato uveljavil kot paradigma za astmo. Svojo trditve utemljuje tudi z dejstvom, da je bila večina bioloških zdravil za zdravljenje astme učinkovita v poskusih na miših, ki pa se je le v omejenem obsegu prenesla tudi v humane klinične raziskave (22).

Terapevtska uvedba omalizumaba je zagotovo prispevala k povečanemu zanimanju za razvoj bioloških zdravil za zdravljenje astme. Usoda preostalih bioloških zdravil pa se bo dokončno pokazala v nadaljnjih kliničnih raziskavah.

4 PREHRANSKI DODATKI KOT POMOČ PRI LAJŠANJU ASTME

Kot pomoč pri lajšanju astme se v literaturi navajajo predvsem pripravki rastlinskega izvora, s poudarkom na antioksidantih (21), in konjugirane linolenske kisline (KLK) (24). Antioksidanti naj bi zmanjšali oksidativni stres, ki je prisoten pri astmi, in omogočali nadzor nad vnetjem (25). Med antioksidante rastlinskega izvora se uvrščajo flavonoidi, kurkumin, rezervatrol, antioksidativni vitamini (karotenoidi, vitamin C, vitamin E), organskožveplove spojine (α -lipolčna

kisline) in hlapljive spojine, kot so fitoncidi (25). Antioksidativne spojine so bile testirane predvsem na celičnih in živalskih modelih, relativno malo pa jih je bilo preverjenih v humanih kliničnih raziskavah. Utemeljitev suplementacije z antioksidanti izhaja predvsem iz populacijskih študij, pri katerih so opazili manjšo pojavnost astme pri ljudeh, ki so uživali več jabolka, rdečega vina in flavonoidov (26, 27). Poleg tega so pri astmatikih opazili tudi znižane koncentracije celokupnih karotenoidov v krvi (28). Nižja koncentracija C vitamina pri otrocih je povezana z večjim tveganjem za pojav astme (29). Dodajanje vitamina C je bilo koristno predvsem pri odraslih kadilcih, pri katerih so opazili zmanjšanje intenzivnosti kašlja in dušenja (30).

KLK predstavljajo enega od novejših prehranskih dodatkov za zdravljenje astme. Njihova uporaba temelji na opažanju, da naraščanje pojavnosti astme v populaciji sovпада z zmanjšanjem vnosa KLK s prehrano in da prehrana bogata s KLK vpliva na zmanjšanje tveganja za razvoj simptomov astme (24). Učinkovitost KLK je bila potrjena tudi v nedavni manjši klinični raziskavi, pri kateri so opazili značilno zmanjšanje preobčutljivosti dihalnih poti in zmanjšanje teže, hkrati pa niso opazili nobenih stranskih učinkov (31).

Učinkovitost prehranskih dodatkov za zdravljenje astme zaenkrat ni ustrezno podprta s kliničnimi raziskavami. Glede na dostopne podatke pa lahko rečemo, da se opisani prehranski dodatki lahko uporabljajo kot pomoč pri lajšanju astme, zlasti v kombinaciji z zdravim načinom življenja, saj so varni in ob priporočeni uporabi na povzročajo stranskih učinkov.

5 REFERENCE:

1. World Health Organization. Chronic respiratory disease - Asthma: definition <http://www.who.int/respiratory/asthma/definition/en/>. Dostop: 19. 4. 2013.
2. Global initiative for asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2012Feb13.pdf. Dostop: 19. 4. 2013.
3. Šuškovič S, Camlek T, Gril M et al. Prevalence of asthma in adults in Slovenia. *Prevalenca astme pri odraslih v Sloveniji* 2010; 80: 451.
4. Pelaia G, Vatrella A, and Maselli R. The potential of biologics for the treatment of asthma. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11: 958-972.
5. Long AA. Monoclonal antibodies and other biologic agents in the treatment of asthma. *MAbs* 2009; 1: 237-246.
6. Shields RL, Whether WR, Zioncheck K et al. Inhibition of allergic reactions with antibodies to IgE. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 107: 308-312.

7. Holgate S, Casale T, Wenzel S et al. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 459-465.
8. Hoshino M, and Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respiration* 2012; 83: 520-528.
9. Humbert M, Beasley R, Ayres J et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005; 60: 309-316.
10. Soler M, Matz J, Townley R et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001; 18: 254-261.
11. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy* 2004; 59: 709-717.
12. Cazzola M, Camiciottoli G, Bonavia M et al. Italian real-life experience of omalizumab. *Respir Med* 2012; 104: 1410-1416.
13. Busse W, Buhl R, Fernandez Vidaurre C et al. Omalizumab and the risk of malignancy: results from a pooled analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 983-989 e986.
14. Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I et al. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1062-1071.
15. Pavord ID, Korn S, Howarth P et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 651-659.
16. Wenzel S, Wilbraham D, Fuller R et al. Effect of an interleukin-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge in asthmatic patients: results of two phase 2a studies. *Lancet* 2007; 370: 1422-1431.
17. Slager RE, Otulana BA, Hawkins GA et al. IL-4 receptor polymorphisms predict reduction in asthma exacerbations during response to an anti-IL-4 receptor alpha antagonist. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 516-522 e514.
18. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2012; 365: 1088-1098.
19. Busse WW, Israel E, Nelson HS et al. Dacizumab improves asthma control in patients with moderate to severe persistent asthma: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1002-1008.
20. Wenzel SE, Barnes PJ, Bleecker ER et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of tumor necrosis factor- α blockade in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 549-558.
21. Parker JM, Oh CK, LaForce C et al. Safety profile and clinical activity of multiple subcutaneous doses of MEDI-528, a humanized anti-interleukin-9 monoclonal antibody, in two randomized phase 2a studies in subjects with asthma. *BMC Pulm Med* 2011; 11: 14.
22. Mullane K. Asthma translational medicine: report card. *Biochem Pharmacol* 2011; 82: 567-585.
23. Thomson NC, Chaudhuri R, and Spears M. Emerging therapies for severe asthma. *BMC Med* 9: 102.
24. Macredmond R, and Dorscheid DR. Conjugated linoleic acid (CLA): is it time to supplement asthma therapy? *Pulm Pharmacol Ther* 2011; 24: 540-548.
25. Park HS, Kim SR, Kim JO et al. The roles of phytochemicals in bronchial asthma. *Molecules* 2010; 15: 6810-6834.
26. Shaheen SO, Sterne JA, Thompson RL et al. Dietary antioxidants and asthma in adults: population-based case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1823-1828.
27. Knekt P, Kumpulainen J, Jarvinen R et al. Flavonoid intake and risk of chronic diseases. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 560-568.
28. Wood LG, Garg ML, Blake RJ et al. Airway and circulating levels of carotenoids in asthma and healthy controls. *J Am Coll Nutr* 2005; 24: 448-455.
29. Romieu I, and Trenga C. Diet and obstructive lung diseases. *Epidemiol Rev* 2001; 23: 268-287.
30. Allen S, Britton JR, and Leonardi-Bee JA. Association between antioxidant vitamins and asthma outcome measures: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2009; 64: 610-619.
31. MacRedmond R, Singhera G, Attridge S et al. Conjugated linoleic acid improves airway hyper-reactivity in overweight mild asthmatics. *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 1071-1078.

STROŠKOVNA UČINKOVITOST ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE ASTME

COST-EFFECTIVENESS OF DRUGS FOR ASTHMA TREATMENT

AVTORJI / AUTHORS:

doc. dr. Igor Locatelli, mag. farm.

asist. Janja Trček, mag. farm.

doc. dr. Mitja Kos, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Katedra za socialno farmacijo, Aškerčeva cesta 7,
SI-1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: Igor.Locatelli@ffa.uni-lj.si

Tel: +386-1-4769-670

1 UVOD

Astma je kronična reverzibilna bolezen dihalnih poti, ki je posledica vnetnih procesov in bronhokonstrikcije. Simptomi, ki spremljajo poslabšanje astme, zajemajo piskanje v pljučih, zasoplost, tiščanje v prsih, kašelj, in so še posebej prisotni v zgodnjih jutranjih (nočnih) urah. Pogosti sprožiteli

astme so virusne okužbe dihal, fizična obremenitev, mrzel zrak, cigaretni dim in različni alergeni. Zdravila za popolno ozdravitev astme ni, farmakoterapija astme je usmerjena v obvladovanje zgoraj naštetih simptomov astme, ki se pojavijo ob poslabšanjih ali napadih astme. Smernice za zdravljenje simptomov astme oziroma njihovo preventivo priporočajo postopen farmakološki pristop. V prvi fazi se astmo zdravi z olajševalci, to so inhalacijski kratkodelujoči β_2 agonisti (SABA, npr. salbutamol in fenoterol), pri redni preventivi pa se uporablja inhalacijske kortikosteroide (ICS).

POVZETEK

Smernice za zdravljenje astme priporočajo postopen farmakološki pristop. Inhalacijski kortikosteroidi so zdravila prvega izbora, med njimi pa ni klinično pomembnih razlik v učinkovitosti. V takih primerih je mogoče ovrednotiti samo razliko v stroških primerjanih zdravstvenih strategij. Posledično je za posameznega pacienta smiselno uporabiti tisti inhalacijski kortikosteroid, ki je zanj primeren in je najcenejši. Pri pacientih, ki potrebujejo dopolnilno terapijo z inhalacijskimi dolgodelujočimi β_2 agonisti, je zdravstvena tehnologija v obliki fiksne kombinacije z inhalacijskimi kortikosteroidi primerljiva s tehnologijo, ki zajema dve ločeni zdravili.

KLJUČNE BESEDE:

inhalacijski kortikosteroidi, primerjalna učinkovitost, stroškovna učinkovitost, zdravljenje astme

POVZETEK

Guidelines for asthma treatment and prophylaxis recommend a stepwise management. Inhaled corticosteroids are the first choice treatment. When comparing inhaled corticosteroids there is no difference in terms of effectiveness. In such cases, a cost-minimisation approach can be used for comparing the costs of the evaluated health technologies. For patients, whom inhaled corticosteroid is considered appropriate, the least costly product is suitable. Regarding additional therapy with inhaled long-acting β_2 -agonists, there was no significant difference in effectiveness when these were administered in a combination device as opposed to separate devices.

KLJUČNE BESEDE:

inhaled corticosteroids, comparative effectiveness, cost-effectiveness, asthma treatment



Kot ICS se uporabljajo beklometazon dipropionat, budesonid, flutikazon propionat, mometazon furoat in ciklesonid. Dopolnilna terapija k terapiji z ICS zajema v prvem izboru inhalacijske dolgodelujoče β_2 agoniste (LABA, npr. salmeterol in formoterol fumarat). V primeru, da kontrola astme še vedno ni ustrezna, se priporoča zvečanje dnevnega odmerka ICS ali uvedbo antagonistov levkotrienskih receptorjev oziroma teofilina. V zadnji stopnji se uporablja peroralno aplicirane kortikosteroide. [1] Kot dopolnilno terapijo k optimizirani standardni terapiji se pri persistentni alergijski astmi lahko uporablja tudi omalizumab, ki je humanizirano monoklonsko protitelo [2].

V nadaljevanju bo predstavljena primerjalna učinkovitost ter stroškovna učinkovitost inhalacijskih kortikosteroidov kot monoterapija ali v kombinaciji z dolgodelujočimi β_2 agonisti.

ALI STE VEDELI?

V aprilu 2013 je angleški Nacionalni inštitut za zdravje in klinično odličnost (NICE) objavil smernice za uporabo omalizumaba v klinični praksi. Omalizumab se priporoča kot dopolnilna terapija pri zdravljenju trdovratne alergijske astme, pri kateri je prisotno povišanje IgE protiteles. Uporaba je omejena na paciente starejše od 6 let, ki so v preteklosti že prejeli peroralne kortikosteroide.

2 PRIMERJALNA UČINKOVITOST ZDRAVLJENJA ASTME Z INHALACIJSKIMI KORTIKOSTEROIDI

Spremljanje astme obsega številne klinične izide kot so: pojavnost napadov astme, intenziteta simptomov poslabšanja astme, frekvenca uporabe olajševalcev ter rezultati objektivnih testov pljučne funkcije (spirometrije). Slednje zajema naslednje parametre: najvišji pretok zraka med izdihom (PEF), volumen forsiranega izdihanega zraka v prvi sekundi (FEV₁) in delež predvidenega volumna forsiranega izdihanega zraka v prvi sekundi FEV₁ (predviden FEV₁ se nanaša na napoved za osebo enake višine, spola in starosti, ki nima astme) [1].

V letu 2012 je angleški Nacionalni inštitut za zdravje in klinično odličnost (NICE) objavil posodobljene smernice glede presoje uporabe inhalacijskih kortikosteroidov pri zdravlje-

nju astme za odrasle paciente in otroke starejše od 12 let [3]. V okviru obravnave različnih zdravstvenih tehnologij, ki so na voljo za zdravljenje astme, so raziskovalci odbora NICE presojali o spodaj navedenih kliničnih vprašanjih.

Kateri izmed ICS je klinično najbolj učinkovit pri zdravljenju astme z majhnimi odmerki ICS (200-800 mcg beklometazona na dan)? V sistematičnem pregledu so raziskovalci našli 22 randomiziranih kontroliranih kliničnih raziskav (RTC), v katerih so proučevali primerjalno učinkovitost vseh ICS (beklometazon dipropionat, budesonid, flutikazon propionat, mometazon furoat in ciklesonid). Zbrane raziskave so pokazale, da so vsi posamezni ICS izboljšali stanje astme v primerjavi z izhodiščno vrednostjo, vendar klinično pomembnih razlik med posameznimi zdravstvenimi tehnologijami niso uspeli dokazati. Odbor NICE je tako predpostavil, da ni klinično pomembnih razlik v učinkovitosti med posameznimi ICS, ki se uporabljajo v majhnih odmerkih. [3]

Kateri izmed ICS je klinično najbolj učinkovit pri zdravljenju astme z velikimi odmerki ICS? V sistematičnem pregledu so raziskovalci našli 24 RTC. Zbrane raziskave so pokazale, da so vsi posamezni ICS izboljšali stanje astme v primerjavi z izhodiščno vrednostjo. Na osnovi rezultatov primerjalne učinkovitosti je odbor raziskovalcev predpostavil, da ni klinično pomembnih razlik v učinkovitosti med posameznimi ICS, ki se uporabljajo v velikih odmerkih. [3]

Ali je dopolnilna terapija z LABA klinično bolj učinkovita kot zvečanje odmerka ICS? Primerjava učinkovitosti dodajanja LABA in zvečanjem odmerka enakega ICS je bila raziskana v 6 RTC, medtem ko so v 4 RTC primerjali učinkovitost kombinacijske terapije ICS/LABA z učinkovitostjo zvečanja odmerka enakega ICS. V teh 10 kliničnih raziskavah sta bila zajeta samo dva ICS; budesonid in flutikazon propionat. Na osnovi rezultatov primerjalne učinkovitosti je odbor NICE ugotovil, da je dodajanje LABA statistično značilno bolj učinkovito kot zvečanje odmerka ICS. Boljša učinkovitost je bila pokazana na več parametrih; izboljšanje pljučne funkcije, izboljšanje simptomov astme in zmanjšanje uporabe olajševalcev. Razlika v učinkovitosti je bila manjša v primeru preprečevanja astmatičnih napadov. [3]

Katera zdravstvena tehnologija je bolj klinično učinkovita, dodajanje novega zdravila z LABA k obstoječi terapiji z ICS ali uvedba zdravila s fiksno kombinacijo enakega ICS/LABA? Klinične raziskave, v katerih so primerjali ti dve zdravstveni tehnologiji, so zajemale samo dve kombinaciji: flutikazon propionat/salmeterol in budesonid/formoterol fumarat. Zbrane raziskave so bile različno načrtovane, rezul-

tati so si bili nasprotujoči, kar je onemogočalo statistično primerjavo. Odbor raziskovalcev je predpostavil, da ni klinično pomembnih razlik v učinkovitosti teh dveh zdravstvenih tehnologij. [3]

3 STROŠKOVNA UČINKOVITOST INHALACIJSKIH KORTIKOSTEROIDOV

Upoštevač predpostavko, da ni klinično pomembnih razlik v učinkovitosti med posameznimi ICS, se raziskava stroškovne učinkovitosti poenostavi. V takšnih primerih se v farmakoekonomskih raziskavah uporabi pristop zmanjševanja stroškov (ang. cost-minimisation approach). Pri teh raziskavah se namreč ovrednoti samo razliko v stroških primerjanih zdravstvenih strategij, ki je odvisna od cene in porabe posameznega zdravila/učinkovine. Posledično je za posameznega pacienta smiselno uporabiti tisti ICS, ki je zanj primeren in je najcenejši [3].

Pri tistih pacientih, ki potrebujejo zdravljenje z ICS in LABA, je odločitev o tem, ali uporabiti zdravilo v fiksni kombinaciji ali v dveh ločenih zdravilih, odvisna od posameznega pacienta, pri čemer je potrebno upoštevati vpliv na pacientovo vodljivost. V primeru izbire zdravila s fiksno kombinacijo je smiselno uporabiti zdravilo, ki je najcenejše. [3]

4 ZAKLJUČEK

Nacionalni inštitut za zdravje in klinično odličnost (NICE) je objavil posodobljene smernice glede presoje uporabe inhalacijskih kortikosteroidov pri zdravljenju astme za odrasle paciente in otroke starejše od 12 let. Primerjava inhalacijskih kortikosteroidov, ki se uporabljajo v prvem koraku za zdravljenje simptomov astme, je pokazala, da med njimi ni razlik v učinkovitosti. Po drugi strani pa je zdravljenje z inhalacijskimi dolgodelujočimi β_2 agonisti kot dopolnilna terapija inhalacijskim kortikosteroidom bolj učinkovito kot zvečanje odmerka inhalacijskega kortikosteroida. V kliničnih raziskavah razlike v učinkovitosti med aplikacijo dolgodelujočega β_2 agonista in inhalacijskega kortikosteroida bodisi v obliki fiksne kombinacije bodisi kot dve ločeni zdravili niso bile statistično značilne.

5 LITERATURA

1. The British Thoracic Society. British Guideline on the Management of Asthma: a national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) Guideline No. 63. 2008, obnovljeno 2012. (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/101/index.html>, dostopano 30.4.2013).
2. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) technology appraisal guidance 278. Omalizumab for treating severe persistent allergic asthma (review of technology appraisal guidance 133 and 201). 2013. (<http://guidance.nice.org.uk/TA278/Guidance/pdf/English>, dostopano 30.4.2013).
3. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) technology appraisal guidance 138. Inhaled corticosteroids for the treatment of chronic asthma in adults and in children aged 12 years and over. 2008, obnovljeno 2012. (<http://www.nice.org.uk/guidance/TA138/Guidance/pdf>, dostopano 30.4.2013).



PLJUČNE BOLEZNI IN CIGARETE: ALI TROŠARINA POKRIJE ZDRAVLJENJE?

LUNG DISEASES AND SMOKING: DOES EXCISE DUTY COVER ALL HEALTH EXPENCES ?

AVTOR / AUTHOR:
prof.dr. Borut Štrukelj

*Fakulteta za farmacijo UL, Aškerčeva 7,
1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: borut.strukelj@ffa.uni-lj.si

POVZETEK

Članek prikazuje izračun celotnih stroškov zdravljenja zaradi kajenja v republiki Sloveniji, porabo tobačnih izdelkov in vplačano trošarino ter DDV od tobačnih izdelkov. Na osnovi navedenih podatkov sklepamo, da bi trošarina z DDV od prodaje tobačnih izdelkov v celoti pokrila neposredne in posredne stroške zdravljenja, ki nastanejo kot posledica kajenja. Žal pa večino tako zbranih denarnih sredstev preide vsako leto v proračun RS, le mali del iz tako nabranih sredstev pa se nameni za zdravstvo.

KLJUČNE BESEDE:

tobak, kajenje, stroški, zdravje, trošarina, DDV

SUMMARY

Article deals with the calculation of total lifetime costs for smoking in Slovenia and the economic impact of tobacco on excise duty and VAT. Based on the calculation we assume that the total amount of excise duty and VAT might cover the health costs of smoking. However, in reality, only a small portion of the collected tax and excise duty is directly available for health expences.

KEY WORDS:

tobacco, smoking, costs, health, excise duty, VAT

1 UVOD

Tobak je v Evropo prinesel iz srednje Amerike Krištof Kolumb. Obredno kajenje listov tobaka, ki so ga povezali z vrvico, je bilo razvito med Maji, ki so kajenje poimenovali »sikar«, od koder izvira ime cigara/cigareta. V Evropi so tobak najprej uporabljali v zdravstvene namene, predvsem za blažitev zobobola in glavobola, od leta 1850 dalje pa je z uvedbo cigaret kajenje postalo splošna razvada, ki je vrh dosegla po drugi svetovni vojni. Tako je leta 1950, kljub zavedanju škodljivosti kajenja, cigarete in ostale tobačne izdelke v Evropi in ZDA, uporabljalo kar 70% vsega prebivalstva, starejšega od 18 let (1).

Na svetu kadi več kot milijarda ljudi. Čeprav se v razvitih državah poraba tobačnih izdelkov zmanjšuje, je zaskrbljujoč podatek, da se v razvijajočih državah število kadilcev

povečuje. Po podatkih WHO (1) trenutno več kot 80% vseh kadilcev živi v nerazvitem delu sveta oziroma v razvijajočih se državah, v razvitem delu pa 20%. Vsako leto umre za posledicami kajenja okoli 5 milijonov ljudi. V kolikor bo trend še naprej nespremenjen oziroma bo naraščal, lahko do leta 2020 pričakujemo okoli 8 milijonov smrti vsako leto, od tega okoli 85% v nerazvitem delu sveta (5).

Uporaba tobaknih izdelkov je en od glavnih vzrokov prezgodnje smrti, ki bi jo lahko preprečili. V EU je število moških in žensk, ki umrejo zaradi posledic kajenja, vsako leto okoli 650.000. Delež bolezni, povezan s kajenjem, pa predstavlja 12 % vseh bolezni. Poleg bolezni je kajenje vzrok tudi za zmanjšano sposobnost za delo (3).

Pri kadilcih so pogostejše bolezni srca in ožilja, predvsem srčni infarkt, možganska kap in ateroskleroza. Pri kadilcih je tveganje, da bodo umrli zaradi možganske kapi, dvakrat večje kot pri nekadilcih. Še hujše je razmerje med kadilkami in nekadilkami, ki obenem jemljejo kontracepcijske tablete. V tem primeru imajo kadilke dvajsetkrat večje tveganje za srčni infarkt kot nekadilke. Pri kadilcih se bistveno hitreje razvije Gravesova bolezen (pretirano delovanje ščitnice), njihov imunski sistem je slabše aktiven, pogostejša so obolenja dlesni in zob, hitreje nastopi sladkorna bolezen tipa II, več je depresije, močnejše je izražena osteoporoza, koža se kadilcem hitreje stara, kadilci bolj smrčijo in imajo motnje dihanja med spanjem. Zaradi kajenja v nosečnosti se rodijo otroci z nižjo porodno težo, večja verjetnost je, da se bo razvila astma in imajo slabšo pljučno funkcijo (19).

2 UČINKI KAJENJA NA ZDRAVJE

Kajenje pravzaprav bolj ali manj škodljivo deluje na vsak človeški organ. Med najpogostejšimi boleznimi, povezani s kajenjem, so rakava obolenja in kronična obstruktivna bolezen (KOPB). Od desetih bolnikov z pljučnim rakom je kar devet kadilcev. Kadilci tudi pogostejše obolevajo za rakom sečnega mehurja, rakom ustne votline in grla, rakom požiralnika, želodca in črevesja, pa tudi rakom ledvic.

3 UKREPI ZA ZMANJŠANJE OZIROMA OPUSTITEV KAJENJA

V okviru akcij za zmanjševanje kajenja je Ministrstvo za zdravje pripravilo tobačno politiko z ukrepi, ki vključujejo:

- zmanjševanje povpraševanja po tobaku (cene in davčni ukrepi, zaščita pred izpostavljenostjo tobačnemu dimu, zakonsko urejanje vsebine tobaknih izdelkov, izobraževanje in ozaveščanje otrok, mladostnikov in javnosti, em-



Slika 1: Primer ovojnine, ki s fotografijo vpliva na zmanjšanje povpraševanja po cigaretah (v nekaterih azijskih državah) Povzeto po: <http://www.abc.net.au/worldtoday/content/2012/s3648735.htm>

Figure 1: Sample of envelope with the photograph that act on the decrease use of tobacco (in some Asian countries) According to: <http://www.abc.net.au/worldtoday/content/2012/s3648735.htm>

balaža in označevanje tobaknih izdelkov, prepoved oglaševanja in sponzoriranja tobaknih izdelkov)

- zmanjševanje oskrbe s tobakom (boj proti nezakoniti trgovini s tobaknimi izdelki, prepoved prodaje tobaknih izdelkov mladoletnim osebam in spodbujanje alternativnih gospodarskih panog, ki bi zamenjale gojenje in proizvodnjo tobaknih izdelkov). (19)

4 STROŠKI ZDRAVLJENJA ZARADI KAJENJA

Kljub zavedanju pomembnosti ovrednotenja stroškov, povezanih z zmanjšanjem zdravja kadilcev, pa je v svetovnem merilu relativno malo kompleksnih ekonomskih študij, pa še te so narejene pretežno za države z visokim bruto domačim proizvodom (BDP). Tako je Warner s sodelavci (2) ugotovil, da celokupni stroški za zdravljenje bolezni, povezanih s kajenjem, predstavljajo 6-10% vseh stroškov za zdravljenje v ZDA. Če te vrednosti izrazimo v odstotku BDP, velja, da so stroški, povezani s kajenjem za Avstralijo ocenjeni na 2,1-3% BDP, za Kanado velja približna ocena 1,2%-2,2% in za ZDA 1,4-1,6%. (3, 6,7). Stroške, ki nastanejo zaradi kajenja, delimo na neposredne in posredne stroške.

4.1 NEPOSREDNI STROŠKI ZARADI KAJENJA

Neposredni stroški zaradi kajenja predstavljajo vrednost zdravljenja, zdravil in ostalih medicinskih pripomočkov, ki jih porabimo za odpravo zdravstvenih težav, nastalih zaradi kajenja. Tako je v stroške vključeno delo zdravstvenih delavcev, hospitalizacija, negovanje, fizioterapija in delovna terapija in nega na domu. Prav tako med neposredne stroške zaradi kajenja vključujemo prevoze kadilcev, vključitev ožje družine za pomoč kadilcem, zavarovanja, povezana s kajenjem in izgubo, ki nastane zaradi požara, ki ga je zaživil kadilec (1,4).

4.2 POSREDNI STROŠKI ZARADI KAJENJA

Posredni stroški zaradi kajenja vključujejo izgubo produktivnosti zaradi bolezni in slabše delovne storilnosti kadilcev. Prav tako vključujejo stroške, ki nastanejo zaradi zmanjšane zmožnosti opravljanja del v prostem času (skrb za otroke, starejše, fizična dela). Ker je verjetnost, da bodo kadilci prej umrli bistveno večja, posredni stroški vključu-

jejo tudi stroške zaradi smrti. Pri izračunu je pomembno število potencialno izgubljenih let, katere vrednost izrazimo z dejavnikom QUALY (zdravstveno zavarovalni izračun stroškov za izgubljeno leto kakovostnega življenja), ki se v razvitem svetu giblje okoli 40.000 Eur na leto (9,17, 18).

4.3 CELOTNI STROŠKI ZDRAVLJENJA ZARADI KAJENJA

Celotni stroški zdravljenja zaradi kajenja vključujejo torej neposredne in posredne stroške in se lahko izrazijo na letni ravni ali skozi celotno obdobje kajenja. Prav tako se stroški lahko izrazijo kot seštevek vseh stroškov ali kot razliko med vsemi stroški, ki jih za isto fiziološko starost porabimo v Sloveniji za nekadilce in za kadilce. V okviru tega članka smo uporabili slednjo metodo, ki bolj realno prikaže stroške zdravljenja, ki nastanejo izključno zaradi kajenja, saj sicer v isti starostni skupini tudi pri nekadilcih nastajajo stroški zdravljenja, obenem pa vsi enako plačujemo za zdravsteno zavarovanje.

Žal podatkov za celotne stroške v republiki Sloveniji ni, lahko pa primerjamo posamezen tip stroškov med državami. Ena od najpopolnejših študij, ki vključuje tako posredne, kot neposredne stroške in podaja izračun vseh stroškov v celem življenju kadilca v primerjavi z nekadilcem, je študija dr. Rasmussenove in sodelavcev (8), ki podaja celotne stroške za Dansko. Če upoštevamo primerljivost zdravstvenega sistema, velikost države in BDP na prebivalca, lahko z ekstrapolacijo stroškovnih podatkov z upoštevanjem 10% diskontne stopnje, teoretično izračunamo celotne stroške zaradi kajenja za Slovenijo.

Rasmussenova in sodelavci so v članku izračunali, da so povprečni celotni stroški zdravljenja na leto za prebivalce od 50 do 80 let približno 1800 evrov, pri čemer je v mlajših letih več posrednih stroškov, z naraščanjem starosti pa več neposrednih stroškov. Nadalje ugotavlja, da kadilec, ki je začel kaditi pri petindvajsetih letih in kadi celo življenje, porabi v tem času za neposredne in posredne stroške zdravljenja 55.000 evrov, nekadilec pa 35.000 evrov. Razlika je torej 20.000 evrov, ki je nastala na račun kajenja.

Pa pogledjmo, koliko je ta kadilec pokadil v življenju cigaret in koliko trošarine je vplačal v državno blagajno (Tabela 1):

Tabela 1: Prikaz povprečne porabe cigaret na kadilca v enem dnevu, letu in celem življenju ter vplačana trošarina in DDV ter celotni stroški zdravljenja, ki nastanejo zaradi kajenja v enem letu in v vsem življenju kadilca (10, 13)

Table 1: Average number of smoked cigarettes per day, year and in lifetime smoking period, excise duty and VAT, and total lifetime costs of smoking (10, 13)

	Na dan	Na leto	Vse življenje*
Povprečno število cigaret	30	11.000	602.250
Vplačana trošarina in DDV	/	990	54.450
Stroški zaradi kajenja	/	364	20.000
Razlika	/	626	34.450

*predvidevana življenska doba 80 let (povprečje za ženske in moške), doba kajenja 55 let

Trošarina se v skladu s 47. členom ZTro plačuje od cigaret, cigar in cigarilosoov ter tobaka za kajenje. Trošarinska osnova za tobačne izdelke je 1.000 kosov in drobnoprodajna cena oziroma kilogram izdelka. Trošarina za cigarete se plačuje kot specifična trošarina, ki je določena v znesku za 1.000 kosov, in kot proporcionalna trošarina, ki je določena v odstotku od drobnoprodajne cene najbolj prodajanih cigaret. Specifična trošarina na 1000 kosov prodanih cigaret je tako v RS 20,40 Eur, proporcionalna trošarina pa 45,15% od maloprodajne cene zavojčka cigaret. Najvišja stopnja trošarine je v Angliji in Irski, najnižja pa v Romuniji in Bolgariji (11). Zanimiv je podatek (18), ki kaže na vpliv povečevanja trošarine na odstotek kadilcev, ki se odločijo prekiniti s kajenjem. V razvitem svetu se za vsakih 10% povečanja trošarine približno 6% kadilcev odloči, da bodo s to nezdravo razvado končali, v nerazvitem svetu pa je takih le 4%. Trošarini moramo k končnem znesku, ki ga država dobi od nakupa škatlice cigaret prišteti še davek na dodano vrednost (DDV). Tako je bilo po podatkih Carinske Uprave RS (13) v letu 2010 prodanih 4.891.167.615 cigaret. Ker je celotna trošarina in DDV na 1000 cigaret okoli 90 Eur, je država s prodajo cigaret dobila v proračun neposredno 440 milijonov Eur. Temu moramo prišteti še davek od dobička proizvajalcev in prodajalcev cigaret, za izdelavo, distribucijo, nadzor in prodajo je potrebno (ob upoštevanju, da se na vsakem prodajnem mestu za cigarete v povprečju porabi približno 20% vsega časa) še 3500 delovnih mest, kar pri dajatvah v proračun nanese še dodatnih 15-20 milijonov Eur. V izračun moramo vnesti tudi zmanjšanje stroška iz pokojninskega sistema, saj v povprečju kadilci dosežejo 9,5% manj pričakovanih let življenja,

kar dodatno ocenjujemo na 23 milijonov na leto. Tako država od prodanih cigaret posredno in neposredno iztrži okoli **480 milijonov Eur!** (10) (za primerjavo: trošarina za gorivo in električno energijo je 1 milijarda Eur, trošarina od alkohola in alkoholnih pijač pa »le« 94 milijonov za leto 2012) (13). Na srečo slovenski kadilci pokadijo približno 65% vseh cigaret, ostale pa izvozimo v tujino in tako je strošek za zdravljenje kadilcev v RS manjši, kot bi bil glede na prodajno količino cigaret.

Poglejmo še podatke z vidika stroškov za vzdrževanje zdravja v RS (tabela 3) za dve zdravstveni ustanovi, kjer se zaradi neposrednih negativnih vplivov kajenja zdravi največ kadilcev. V tabeli 3 so podani celotni stroški delovanja Onkološkega Instituta RS in Univerzitetne klinike za pljučne bolezni in alergijo Golnik (14,15). Celotni odhodki, ki zajemajo stroške materiala, storitev, amortizacije, dela, drugih stroškov in prevrednotovalnih stroškov v Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergije na Golniku so bili v letu 2011 približno 24,6 milijonov Eur, v Onkološkem institutu pa približno 98 milijonov Eur. Če te vrednosti delimo z letnim dohodkom proračuna RS od trošarin in DDV od prodaje cigaret, vidimo, da bi lahko vsako leto samo s temi prihodki vzdrževali štiri Onkološke institute in štiri Univerzitetne klinike za pljučne bolezni in alergije Golnik! Še več, po podatkih ZZZS za leto 2012 so celokupni odhodki ZZZS 2.338.135.242, za zdravila in ortopedske pripomočke pa 352.965.516 Eur. Torej bi s celokupno trošarino in DDV od cigaret lahko **pokrili stroške vseh zdravil**, ki jih krije ZZZS, oziroma vsa zdravila, upoštevajoč še stroške, ki jih imajo ostale zdravstvene zavarovalnice! (12,16).

Tabela 3: Celotni odhodki Onkološkega instituta in Univerzitetne klinike za pljučne bolezni in alergije Golnik v letih 2011 in 2012 (14, 15) v evrih in odstotkih letnega zneska za trošarine in DDV v RS.

Table 3: Total expences of Institute for Oncology and University Clinic for Lung Diseases and Allergy Golnik in years 2011 and 2012, respectively (14,15) in euro and percentually on the excise duty and VAT.

Bolnišnica	Odhodki 2011	Odhodki 2012	% letne trošarine in DDV od cigaret
Onkološki institut	89.408.574	88.290.771 (plan)	21,3%
Klinika Golnik	24.658.188	24.746.505	5,4%
Skupaj	114.066.762	113.037.276	26,7%

Seveda izračun ne upošteva dinamičnega dejavnika povečevanja trošarine skozi leta in povečevanja stroškov za

zdravljenje in socialo iz leta v leto. Kadilec, ki je sedaj star recimo 70 let, je v prvih dvajsetih letih plačeval relativno nizko trošarino in davek, stroški zdravljenja pa naraščajo v zadnjem desetletju bolj, kot so v prejšnjih desetletjih. V izračunu je delno upoštevana zmanjšana pričakovana življenska doba kadilcev, saj kadilci zaradi prezgodnje smrti bistveno manj obremenijo državni penzijski sklad.

V Sloveniji je bil bruto domači proizvod BDP v letu 2011 ocenjen na 35 milijard evrov, torej predstavlja trošarina in DDV od prodaje tobačnih izdelkov približno 1,4 % BDP. Celotni izdatki za zdravstvo so po podatkih UMAR (20) za leto 2011 znašali 9,0 % BDP, javni izdatki pa okoli 6%. **Torej trošarina in DDV od prodanih tobačnih izdelkov pokrije približno četrtnino javnih izdatkov za zdravstvo v RS.** Žal pa se sredstva, ki pritekajo v proračun, razporejajo po vseh kategorijah javnih izdatkov. Glede na zgornji izračun bi veljalo bistveno več sredstev, ki jih država pridobi iz naslova trošarin in DDV za tobak in alkoholne pijače pre razporediti v področje javnih izdatkov za zdravstvo.

ALI STE VEDELI?

- da v Sloveniji prodamo vsako leto 4,9 milijarde cigaret?
- da bi s trošarino in DDV od prodanih cigaret lahko v celoti pokrili tekoče delovanje štirih Onkoloških institutov in štirih Univerzitetnih klinik za pljučne bolezni in alergije Golnik?
- da država pridobi s trošarino do cigaret 5 krat več kot s trošarino od prodanih alkoholnih pijač?

5 SKLEP

Na osnovi navedenih podatkov trdimo, da bi trošarina z DDV od prodaje tobačnih izdelkov v celoti pokrila neposredne in posredne stroške zdravljenja, ki nastanejo kot posledica kajenja. Žal pa večino tako zbranih denarnih sredstev preide vsako leto v proračun RS, le mali del iz tako nabranih sredstev pa se nameni za zdravstvo. Smiselno bi bilo uvesti sistem »tobačnega zdravstvenega evra«, kjer bi se vsaj 30 odstotkov vseh sredstev, pridobljenih s trošarino in davkom na dodano vrednost iz prodaje tobačnih izdelkov, neposredno koristilo za stroške v zdravstvu.

6 LITERATURA

1. WHO Library. *Economics of tobacco toolkit: assessment of the economic costs of smoking*. World health organization 2010; ISBN 978 92 4 150157 6: 8-97.
2. Warner KE, Hodgson TA, Carroll CE. *Medical costs of smoking in the United States: Estimates, their validity, and their implications*. *Tobacco Control* 1999; 8:290-300.
3. Lightwood J, Collins D, Lapsley H, et al. (2000). *Estimating the costs of tobacco use*. In: Jha P, Chaloupka FJ, eds. *Tobacco Control in Developing Countries*, Oxford: Oxford University Press 2000: 23-67.
4. Ezzati M, Lopez AD. *Measuring the accumulated hazards of smoking: global and regional estimates for 2000*. *Tobacco Control* 2003; 12:79-85.
5. Chen J, Cao JW, Chen Y, Shao DY. *Evaluation of medical cost lost due to smoking in Chinese cities*. *Biomedical Environmental Science* 1995; 8:335-41.
6. Collishaw NE, Myers G. (1984). *Dollar estimates of the consequences of tobacco use in Canada, 1979*. *Canadian Journal of Public Health* 1984; 75: 192-9.
7. Collins D, Lapsley H. *The Costs of Tobacco, Alcohol and Illicit Drug Abuse to Australian Society in 2004/05*. Canberra. Commonwealth of Australia 2008: 3-8.
8. Rasmussen S.R., Prescott E., Sorensen T.A., Sogaard J. *The total lifetime costs of smoking*. *Eur J Public Health* 2004; 14: 95-100.
9. Barendregt JJ, Bonneux L, Van der Mass PJ. *The health care costs of smoking*. *N Engl J Med* 1997; 337: 515-523.
10. Kopina I, Setnikar Cankar S. *Trošarinski izdelki v Republiki Sloveniji in primerjava z drugimi državami*. Uprava 2011; 9: 137-154.
11. Kolarič S. *Kajenje in vpliv protikadilskega zakona na gostinski sektor*. Diplomsko naloga, Fakulteta za organizacijske vede Kranj, Univerza v Mariboru 2008: 23-25.
12. Kostanjšek B. *Primerjava sistemov zdravstvenega zavarovanja v Sloveniji in ZDA*. Diplomsko delo, Ekonomska fakulteta Univerze v Ljubljani 2004: 13-16.
13. Carinska Uprava Republike Slovenije. *Poslovno poročilo za leto 2012*: 22-25.
14. Onkološki institut. *Letno poročilo Onkološkega instituta za leto 2011*: 26-29.
15. Košnik M, Stariha J, Kadivec S et al. *Letno poročilo Univerzitetne klinike za pljučne bolezni in alergije Golnik za leto 2012*: 59-61.
16. Zavod za pokojninsko in invalidsko zavarovanje RS. *Poslovno poročilo za leto 2012*: 12-24.
17. Lopez NA, Badillo-Amador L, Cobacho-Tomel MB. *Will the European Union's new tobacco tax legislation lead to reductions in Smoking prevalence?* *Nicotine Tob Res* 2013; Apr 4 (elektronska verzija)
18. Jha P, Chaloupka FJ. *The economics of global tobacco control*. *Brit Med Journal* 2000; 321: 358-361
19. Ministrstvo za zdravje. *Tobačna politika 2012*: http://www.mz.gov.si/si/delovna_podrocja/javno_zdravje/sektor_za_krepitev_zdravja_in_zdrav_zivljenjski slog/tobak/tobacna_politika/
20. Kmet Zupančič R, Hribnik M. *Poročilo o razvoju 2012*. Kazalniki ravoja Slovenije, UMAR, Ljubljana ISSN 1581-6567 2012: 178-179.

FARMACEVTSKE KOGNITIVNE
STORITVE

OSNOVANE NA PREGLEDU ZDRAVIL

PHARMACEUTICAL
COGNITIVE SERVICES

BASED ON MEDICATION REVIEW

AVTOR / AUTHOR:

doc. dr. Mitja Kos, mag. farm.

*Univerza v Ljubljani- Fakulteta za farmacijo, Katedra
za socialno farmacijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: mitja.kos@ffa.uni-lj.si

1 PREGLED ZDRAVIL

Evropska mreža za farmacevtsko skrb PCNE (1) je opredelila pregled zdravil kot ovrednotenje pacientovih zdravil z namenom upravljanja s tveganji in optimiziranja izidov zdravljenja z zdravili tako, da se prepozna, razrešuje in preprečuje težave povezane z zdravili. (2) V mednarodnem prostoru seveda obstajajo številne druge definicije oz. so te v fazi nadgradnje (3). Kljub temu lahko na podlagi zapi- sanega prepoznamo ključne elemente pregleda zdravil.

1.1 NAMEN PREGLEDA ZDRAVIL

Namen pregleda zdravil je jasno opredeljen s tem, ko je za cilj opredeljena optimizacija izidov zdravljenja z zdravili.

POVZETEK

Pregled zdravil je ovrednotenje pacientovih zdravil z namenom upravljanja s tveganji in optimiziranja izi- dov zdravljenja z zdravili tako, da se prepozna, razrešuje in preprečuje težave povezane z zdravili.

KLJUČNE BESEDE:

*pregled zdravil, kognitivne storitve, težave
povezane z zdravili, kompetence*

SUMMARY

Medication review is an evaluation of patient's me- dicines with the aim of managing the risk and opti- mizing the outcome of medicine therapy by detecting, solving and preventing drug-related pro- blems.

KEY WORDS:

*medication review, cognitive services, drug related
problems, competence*

Skladno s Kozmo in sod. ločimo tri različne vrste zdrav- stvenih izidov zdravljenja in sicer: klinične (npr. možganska kap), humanistične (npr. kakovost življenja) in ekonomske izide (npr. stroški zaradi hospitalizacije). (4) Posebej so v de- finiciji pregleda zdravil izpostavljeni tudi varnostni vidiki zdravljenja s tem, ko je poudarjeno ustrezno upravljanje tveganj.

1.2 TEŽAVE POVEZANE Z ZDRAVILI V SREDIŠČU POZORNOSTI

Aktivnosti, ki vodijo do optimalnih izidov zdravljenja so os- novane na prepoznavanju, razreševanju in preprečevanju težav povezanih z zdravili. Težave so lahko vezane na eno izmed možnih vrst zdravstvenih izidov in vključujejo:

- *učinkovitost zdravljenja* z naslednjimi možnimi izidi oz. stanji: ni učinka zdravil, učinek zdravil ni zadosten oz. je prešibek, nezdravljeni simptomi ali znaki bolezni oz. ne- zdravljena indikacija,
- *varnost zdravljenja oz. neželene dogodke* z ovrednote- njem verjetnosti, da so ti posledica zdravila ter prelimi- narno oceno ali gre za neželene dogodke zaradi alergičnih reakcij oz. neželene dogodke zaradi drugih razlogov,
- *stroškovne vidike zdravljenja* z opredelitvijo zdravljenja z zdravili, ki je dražje kot je potrebno ter opredelitvijo ne- potrebnega zdravljenja z zdravili,

- *druge težave* npr. pacient ni zadovoljen s terapijo kljub optimalnim kliničnim in ekonomskim izidom oz. nejasne težave, ki zahtevajo nadaljnje pojasnilo.

1.3 RAZMEJITEV MED DEJANSKIMI TEŽAVAMI IN DEJAVNIKI TVEGANJA

V slovenskem pa tudi mednarodnem prostoru se je v preteklosti včasih preveč zabrisala meja med dejanskimi in potencialnimi težavami povezanimi z zdravili. Nenazadnje so nekatere definicije težav povezanih z zdravili vključevale poleg dejanskih tudi potencialne težave, ki se v praksi še niso, ali se v večini primerov sploh ne bi, nikoli izrazile na simptomatski ravni. Takšen primer je npr. navajanje interakcij kot težave v primeru sočasno predpisanih zdravil za katere je iz literature poznano, da med seboj interagirajo. V tem primeru gre samo za potencialno težavo, opredeljen pa je dejavnik tveganja, ki lahko privede do nje. Obstajajo ocene, ki navajajo, da se le cca 1% prepoznanih dejavnikov tveganja dejansko izrazi na simptomatski ravni. (5)

Prepoznane težave pa niso niti nujno posledica prepoznanih dejavnikov tveganja. Pri ugotavljanje povezave si lahko pomagamo z Bradford Hill-ovimi kriteriji vzročnosti, ki so poznani iz farmako/epidemiologije. (6) Ti so:

- *Sprejemljivost*: Skladnost z obstoječimi informacijami, vedenji ter spoznanji.
- *Ponovljivost*: Odnos med dejavnikom tveganja ter izidom najdemo pri različnih populacijah in krajih pri uporabi enakih metod.
- *Časovno zaporedje*: Izpostavljenost dejavniku tveganja mora biti vedno pred dogodkom.
- *Učinek ukrepa*: Ukrep, ki omili ali odpravi dejavnik tveganja, mora zmanjšati tveganje za nastanek izida.
- *Specifičnost*: Ali je vzrok kdaj prisoten brez posledic, ali pa posledice brez prisotnega vzroka?
- *Moč povezanosti*: Čim večja je moč povezanosti, tem manjša je možnost, da bi drugi moteči dejavnik lahko pojasnil direktno povezanost. Pri tem je pomembna tako kvantiteta moči (npr.: čim večje relativno tveganje), kot tudi odnos odmerek- odgovor.

1.4 DEJAVNIKI TVEGANJA ZA TEŽAVE POVEZANE Z ZDRAVILI

Poleg odkrivanja in razreševanja dejanskih težav, ima pregled zdravil ključno preventivno vlogo v preverjanju prisotnosti dejavnikov tveganja ter ovrednotenju njihovega tveganja za dejanske težave. Dejavniki tveganja so lahko povezani s tremi viri:

- *predpisovanjem zdravila* npr.: ustreznost izbire zdravila, režima zdravljenja (odmerek, odmerjanje, čas aplikacije, trajanje zdravljenja), kombinacije zdravil (farmakokinetične in farmakodinamične interakcije med zdravili, podvajanje učinkovin),
- *izdajo zdravila* npr.: napačno izdana učinkovina, jakost, količina ali farmacevtska oblika zdravila ter napačno podana informacija o zdravilu in njegovi uporabi,
- *uporabo zdravil (namerno ter nenamerno)* npr.: zdravilo ni bilo uporabljeno, uporabljen je bil prenizek/previsok odmerek zdravila, neprimeren čas in/ali intervali odmerjanja, pacient uporablja nepotrebno/neprimerno zdravilo, zloraba zdravila (v smislu odvisnosti), neprimeren način aplikacije zdravila, neprimerno shranjevanje zdravila, pacient uživa hrano, ki interagira z zdravilom.

ALI STE VEDELI?

- Vrsto pregleda zdravil lahko razlikujemo na podlagi razpoložljivih informacij, ki lahko vključujejo: informacije o predpisanih oz. uporabljenih zdravilih, informacije, ki jih poda pacient oz. skrbnik pacienta in vse relevantne klinične informacije o pacientovem zdravstvenem stanju.

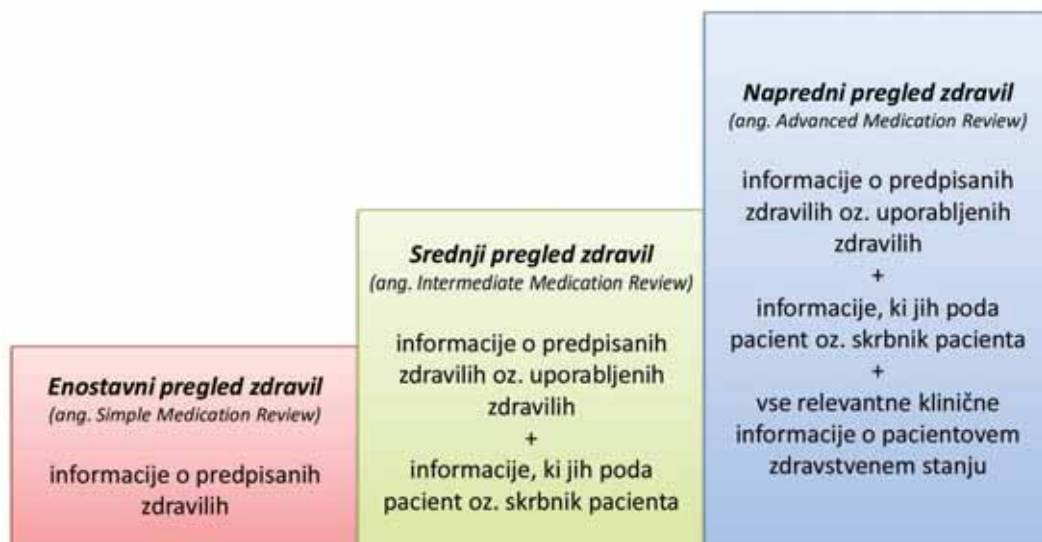
1.5 PREGLED, KI VKLJUČUJE UKREPE

Storitev pregled zdravil poleg pregleda v ožjem pomenu besede vključuje tudi ustrezne ukrepe. Takšen pristop ni naveden v slovenskem prostoru. Tako imamo vsaj na primarni ravni definirane storitve, kot je prvi kurativni pregled (šifra: K0002), ki poleg anamneze vključuje tudi ustrezno obravnavo in terapijo akutne ali kronične bolezni na primarnem nivoju. (7) V zdravstveni praksi pri nas obstajajo tudi obratni primeri, ko je anamneza/diagnostika ločena od ukrepa in se beleži vsako posebej.

2 VRSTA PREGLEDA ZDRAVIL

Teoretično lahko ločimo tri vrste pregledov zdravil, ki naraščajo v svoji kompleksnosti. Ključna razlike med njimi je vrsta informacije, ki je na razpolago za presojo zdravljenja z zdravili (glej sliko 1). Ti so:

- *enostavni pregled zdravil (ang. Simple Medication Review)*: Osnovan je na informacijah o predpisanih zdravilih. V tem primeru se lahko odkriva in razrešuje interakcije



Slika 1: Vrste pregledov zdravil v naraščajoči kompleksnosti glede na informacijo, ki je na razpolago za presojo zdravljenja z zdravili.
Figure 1: Types of medication review growing in complexity according to the information that is available for the evaluation of pharmacotherapy.

zdravil, nekatere neželene učinke, nenavadne odmerke in nekatera vprašanja glede nevodljivosti oz. nesodelovalnosti pacientov.

- **srednji pregled zdravil** (ang. Intermediate Medication Review): Osnovan je na informacijah o predpisanih oziroma uporabljenih zdravilih ter informacijah, ki jih poda pacient oziroma skrbnik pacienta. Takšen pregled je tako možen samo v primeru, da je mogoč kontakt s pacientom oz. njegovim skrbnikom. V tem primeru se lahko odkriva in razrešuje interakcije zdravil, nekatere neželene učinke, nenavadne odmerke, izzive nevodljivosti oz. nesodelovalnosti pacientov, interakcije zdravil s hrano, izzive vezane na učinkovitost zdravljenja in težave povezane z zdravili brez recepta.
- **napredni pregled zdravil** (ang. Advanced Medication Review): Osnovan je na informacijah o predpisanih oziroma uporabljenih zdravilih, informacijah, ki jih poda pacient oziroma skrbnik pacienta in vseh relevantnih kliničnih informacijah o pacientovem zdravstvenem stanju. V tem primeru se lahko odkriva in razrešuje interakcije zdravil, neželene učinke zdravil, nenavadne odmerke, izzive nevodljivosti oz. nesodelovalnosti pacientov, interakcije zdravil s hrano, izzive vezane na učinkovitost zdravljenja, težave povezane z zdravili brez recepta, indikacije za katere ni predpisanih zdravil, zdravila, ki niso predpisana na podlagi indikacij in izzive pri odmerjanju.

V vseh navedenih primerih gre dejansko za pregled zdravljenja oz. obravnave z zdravili z ustreznimi ukrepi in ne samo za pregled zdravil.

3 PRIMER PREGLEDA ZDRAVIL V PRAKSI ZDRUŽENEGA KRALJESTVA

Pregled zdravil v več nivojih z malo drugačnim poimenovanjem uporabljajo tudi v Združenem kraljestvu. Tako so v letu 2008 definirali nivoje pregleda zdravil glede na namen pregleda in sicer:

- tip 1: pregled recepta oz. pregled predpisanih zdravil (ang. Prescription Review),
- tip 2: pregled sodelovalnosti in vodljivosti (ang. Concordance and Compliance Review),
- tip 3: klinični pregled zdravil oz. klinični pregled zdravljenja z zdravili (ang. Clinical Medication Review). (8, 9)

Primer tipa 2 pregleda je tudi storitev, ki so jo v Združenem kraljestvu v prakso umestili aprila 2005, in so jo poimenovali »pregled uporabe zdravil« (ang. Medicines Use Review, MUR). (10, 11) Izvajajo jo akreditirani farmacevti v zunanjih lekarnah. Storitve je primarno namenjena pacientom in sicer izboljšanju uporabe zdravil, maksimiranju koristi in zmanjšanju odpadkov.

Storitvi MUR so v oktobru 2012 dodali še komplementarno storitev vezano na pregled novih zdravil (ang. The New Medicine Service, NMS). Ta se posebej osredotoča na opolnomočenje pacientov s kroničnimi obolenji, ki imajo na novo predpisano zdravilo, z namenom izboljšanja sodelovalnosti.

4 TARČNE SKUPINE PACIENTOV

Z namenom čim večje učinkovitosti, obenem pa tudi stroškovne učinkovitosti, je smiselno definiranje tarčnih skupin pacientov, ki bi jim pregled zdravil še posebej koristil. Definiranje tarčnih skupin je še posebej smiselno na začetku implementacije storitve v praksi. Takšne skupine lahko npr. sestavljajo osebe, ki imajo večje tveganje za težave povezane z zdravili skladno z enim ali več izmed navedenih kriterijev (12,13):

- predpisovalec je zaprosil za izvedbo pregleda zdravil,
- pacient ima več sočasnih obolenj,
- polifarmakoterpija npr. 5 ali več zdravil,
- kompleksni režimi uporabe zdravil ali več kot 12 odmerkov zdravil na dan,
- večje spremembe v režimu uporabe zdravil v zadnjih 3 mesecih, ali več kot 4 spremembe zdravil v zadnjih 12 mesecih,
- nakazani so problemi z vodljivostjo in sodelovanjem pacienta,
- pred kratkim odpuščen iz bolnišnice,
- pred kratkim sprejet v dom starejših občanov,
- zdravila, ki jih je predpisalo več predpisovalcev,
- pogoste hospitalizacije,
- simptomi, ki nakazujejo na neželeni učinke, možne interakcije,
- uporaba zdravil, ki zahtevajo poseben monitoring npr. litij,
- visoka incidenca samozdravljenja.

V primeru storitve MUR v Združenem kraljestvu so tako definirali naslednje tarčne skupine:

- paciente, ki prejemajo zdravila z visokim tveganjem: npr. nesteroidna protivnetna zdravila, antikoagulate (vključujoč nizkomolekularni heparin), antiagregacijska zdravila in diuretiki,
 - paciente, ki so bili pred kratkim odpuščeni iz bolnišnic in se jim je spremenila terapija,
 - paciente, ki imajo respiratorna obolenja: prejemajo npr. agoniste adrenergičnih receptorjev beta-2, kortikosteroide.
- MUR lahko še vedno izvajajo tudi na pacientih, ki ne spadajo v tarčne skupine. Edini pogoje je, da je polovica primerov na lekarno v enem letu izmed pacientov v tarčnih skupinah.

Tarčne skupine se lahko definira tudi na podlagi oseb, ki imajo posebne potrebe:

- starejše osebe,
- oskrbovanci domov starejših občanov,

- osebe, ki imajo težave z učenjem oz. razumevanjem,
- osebe, ki imajo težave z zaznavanjem npr. vidom, sluhom,
- osebe, ki imajo fizične težave npr. s požiranjem, artritis,
- osebe, ki imajo duševno motnjo npr.: zmedenost, demenca, depresija, anksioznost,
- osebe, ki živijo same,
- osebe, ki so pred kratkim padle/zlomile npr. kolk,
- osebe, ki imajo težave s komunikacijo.

5 KOMPETENCE IN Z DOKAZI PODRTA LEKARNIŠKA DEJAVNOST

Glede na to, da se pregled zdravil, razen v redkih primerih, ne izvaja kot sestavni del redne lekarniške dejavnosti v Sloveniji, je smiselno zastaviti ustrezen način implementacije storitve v prakso. Ta mora vključevati ustrezno izobraževanje in preverjanje usposobljenosti. Namen tega je zagotoviti kompetentne strokovnjake, ki bodo lahko odgovorno obravnavali pacienta. Hirearhija elementov, ki sestavljajo kompetenco je predstavljena z Millerjevo piramido (glej sliko 2). (14) Spodnja dva nivoja pri tem testirata samo znanje. Zgornja dva nivoja pa testirata tudi obnašanje. Seveda je kompetentna oseba lahko samo tista, ki je sposobna ustreznega ravnanja v praksi.



Slika 1: Millerjeva piramida kompetentnosti.

Figure 1: Miller pyramid of competence.

Pregled zdravil mora v praksi prinašati koristi, drugače ga ni smiselno vzdrževati. Zato je smiselna tudi konstantna skrb za kakovost njegovega izvajanja, ustrezen monitoring

ter razvoj. Elementi z dokazi podprte medicine oz. v tem primeru z dokazi podprte lekarniške dejavnosti morajo postati merilo nadaljnjega razvoja dogodkov. (15)

6 RAZVOJ V SLOVENIJI

V okviru delovne skupine pri Lekarniški zbornici Slovenije se razvija predlog dveh storitev, ki so navedene v nadaljevanju. Obe definiciji storitev predstavljata delovno verzijo in sta predmet nadaljnjih usklajevanj in dogovorov. Za vsako izmed definicij je oblikovana tudi specifikacija pogojev in načinov izvedbe, ki je sledila večini zgoraj predstavljenih principov.

Pregled uporabe zdravil je storitev optimizacije in racionalizacije uporabe zdravil posameznega pacienta s ciljem izboljšati oziroma vzdrževati pacientovo z zdravjem povezano kakovost življenja, ki jo na podlagi informacij o uporabljenih zdravilih in informacij, ki jih poda pacient oziroma skrbnik pacienta, opravi magister farmacije s pridobljenimi ustreznimi kompetencami.

Klinični pregled zdravil je storitev optimizacije in racionalizacije zdravljenja z zdravili posameznega pacienta s ciljem izboljšati oziroma vzdrževati pacientovo z zdravjem povezano kakovost življenja, ki jo na podlagi informacij o predpisanih oziroma uporabljenih zdravilih ter vseh relevantnih kliničnih informacijah o pacientovem zdravstvenem stanju in informacij, ki jih poda pacient oziroma skrbnik pacienta, opravi specialist lekarniške ali klinične farmacije s pridobljenimi ustreznimi kompetencami.

7 ZAKLJUČEK

Umestitev pregleda zdravil v slovenski zdravstveni sistem je prvem planu priložnost za paciente, ki bi jim omogočili višjo raven zdravstvenega varstva, nato pa tudi za zdravstveni sistem, ki bi s tem lahko dvignil kakovost varstva in racionaliziral svoje delovanje. Nenazadnje je to priložnost za magistre farmacije v lekarniški dejavnosti, da v polnejši meri izrazijo svoj strokovni potencial v korist pacientom.

8 ZAHVALA

Zahvala članom delovne skupine pri Lekarniški zbornici: Nataši Faganeli, Bojanu Madjaru in Špeli Bernik ter številnim drugim, ki na takšen ali drugačen način sooblikujete farmacevtske kognitivne storitve v Sloveniji.

9 LITERATURA

1. Evropska mreža za farmacevtsko skrb PCNE. PCNE URL: <http://www.pcne.org> (dostop 23.4.2013)
2. PCNE definicija pregleda zdravil. PCNE URL: <http://www.pcne.org/sig/MedRev/documents/PCNE%20Guidelines%20MR%20V0.pdf> (dostop 23.4.2013)
3. PCNE Working Definition (Dublin 2011). URL: <http://www.pcne.org/sig/MedRev/documents/Proposal%20MedRev%20statement%20V2.pdf> (dostop 23.4.2013)
4. Kozma CM, Reeder CE, Schulz RM. Economic, clinical, and humanistic outcomes: a planning model for pharmacoeconomic research. *Clin Ther* 1993;15(6): 1121-32.
5. Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Ann Intern Med* 2004; 140: 795-801.
6. Hill A). »The Environment and Disease: Association or Causation?«. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 1965; 58 (5): 295-300.
7. Šifrant za obračun obveznemu zdravstvenemu zavarovanju (od 1.1.2013 dalje). ZZZS URL: <http://www.zzs.si/zzs/internet/zzs.nsf/o/8E804BC5C0C10808C1256E9A003F2D3A> (dostop 23.4.2013)
8. Medicines Use Review. Royal Pharmaceutical Society. URL: <http://www.rpharms.com/health-campaigns/medicines-use-review.asp> (dostop 23.4.2013)
9. Clyne W, Blenkinsopp A, Seal R. A Guide to Medication Review 2008. NPC-NHS 2008. URL: http://www.npc.nhs.uk/review_medicines/intro/resources/agtmr_web1.pdf (dostop 23.4.2013)
10. Medicines Use Review. Pharmaceutical Services Negotiations Committee. URL: <http://www.psn.org.uk/pages/mur.html> (dostop 23.4.2013)
11. Medicines Use Review (MURs). NHS Employers. URL: <http://www.nhsemployers.org/PayAndContracts/CommunityPharmacyContract/CPCFservicedevelopments2011/MUR/Pages/TargetedMURs.aspx> (dostop 23.4.2013)
12. A Guide to Patient Medication Review. Northern Health and Social Services Board, UK 2003. URL: <http://www.nhssb.n-i.nhs.uk/prescribing/documents/Guide.pdf> (dostop 23.4.2013)
13. Clinical Medication Review (Practice Guide). NHS Cumbria Medicines Management Team 2011. URL: <http://www.cumbria.nhs.uk/ProfessionalZone/MedicinesManagement/Guidelines/MedicationReview-PracticeGuide2011.pdf> (dostop 23.4.2013)
14. Miller GE. The assessment of clinical skills/competence/performance. *Acad Med.* 1990; 65(9 Suppl): S63-7.
15. Vidmar G. Dokazi v medicini. *Rehabilitacija* 2010; 1: 4-11.



FARMACEVTSKE KOGNITIVNE
STORITVE -

POGLED FARMACEVTA V LEKARNI

PHARMACEUTICAL
COGNITIVE SERVICES
FROM THE
COMMUNITY
PHARMACIST'S
PERSPECTIVE

AVTORJA / AUTHORS:

mag. Nina Pisk, mag.farm.¹Alenka Ilešič, mag. farm. spec., spec. klin. farm.²¹ Javni zavod Gorenjske lekarne² Javni zdravstveni zavod Lekarna Maribor

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: nina.pisk@gorenjske-lekarne.si

1 UVOD

Lekarniški farmacevti želimo prevzeti bolj aktivno vlogo v javnem zdravstvenem sistemu. Naše aktivnosti so usmerjene v zagotavljanje dodatnih kognitivnih farmacevtskih storitev, ki omogočajo boljšo kakovost bolnikovega življenja. Želimo bolje izkoristiti farmacevtovo strokovno znanje pri varni, učinkoviti in racionalni uporabi zdravil ter vzpostaviti novo vlogo farmacevta kot strokovnjaka za zdravila. Uvajanje novih aktivnosti pomembno prispeva k razvoju stroke

POVZETEK

V prispevku je predstavljen pogled farmacevta na izvajanje in razvoj dodatnih farmacevtskih kognitivnih storitev v zunanji lekarni. Poudarek je na primerjavi storitev Pregled uporabe zdravil in Klinični pregled zdravil.

KLJUČNE BESEDE:

zunanja lekarna, farmacevtske kognitivne storitve, pregled uporabe zdravil, klinični pregled zdravil

SUMMARY

This paper presents a pharmacist's perspective on the implementation and development of the additional pharmaceutical cognitive services in the community pharmacy. The emphasis is on a comparison of services Medicines use review and Clinical medication review

KEY WORDS:

community pharmacy, pharmaceutical cognitive services, medicines use review, clinical medication review

in je tudi že potreba današnjega časa. Ta stališča so tudi del Nacionalne strategije vključevanja lekarniške dejavnosti in lekarniških farmacevtov v nadaljnji razvoj slovenskega zdravstva¹.

Dosedanje aktivnosti, ki se v zunanjih lekarnah izvajajo na tem področju, so: osebna kartica zdravil, farmacevtske intervencije in beleženje težav povezanih z zdravili, načrt zdravljenja z zdravili, farmakoterapijski pregled, pregled uporabe zdravil. Z uvajanjem teh farmacevtskih kognitivnih storitev v vsakdanje lekarniško delo smo pridobili veliko izkušenj, pokazala pa se je tudi potreba po poenotenju izvajanja teh storitev na nacionalni ravni ter ustrezni umestitvi v zdravstveni sistem. Potrebno je opredeliti pogoje in strokovne standarde za opravljanje tovrstnih storitev, med katerimi je zlasti pomembna ustrezna strokovna usposobljenost. Za kakovostno izvajanje storitev je potrebno sprejeti tudi ustrezne normative. V zunanjih lekarnah so pobudniki tovrstnih storitev tako zdravstveni delavci kot tudi pacienti in njihovi svojci/skrbniki. Lahko rečemo, da je tako s strani strokovne kot s strani laične javnosti že prepoznana dodana vrednost farmacevta kot strokovnjaka za zdravila, saj jim nudimo dodatni vir strokovnih informacij.

V prispevku je predstavljeno mnenje o izhodiščih, ki jih je pripravila Delovna skupina za prenovu Pravilnika o vrstah, vsebini in poteku specializacij za magistre farmacije in za poenotenje kompetenc in storitev v lekarniški dejavnosti, naše izkušnje in predlogi, ki bi jih bilo smiselno obravnavati in upoštevati pri nadaljnjem razvoju teh storitev, implementaciji na nacionalnem nivoju in formalizaciji storitev.

2 POGLED FARMACEVTA V ZUNANJI LEKARNI

2.1 POIMENOVANJE STORITEV

Predlagana terminologija - Pregled uporabe zdravil primerno opisuje prvo opisano farmacevtsko kognitivno storitev.

Predlagan izraz Klinični pregled zdravil za drugo farmacevtsko kognitivno storitev izhaja iz angleškega izraza Clinical review. Nakazuje, da se pri tem pregledu zdravil zajame tudi klinična slika, lahko tudi klinične izide, vendar pa na prvi pogled nekoliko omeji to storitev na kliniko in jo na nek način oddalji od farmacevta in lekarne. Izraz farmakoterapijski pregled bolj izpostavi zdravljenje z zdravili in je zato bližji farmacevtu, izvajalcu storitve, hkrati pa tudi lekarni. Čeprav je storitev Klinični pregled zdravil v prvi vrsti namenjena komunikaciji med farmacevtom in zdravnikom, se v praksi pogosto zgodi, da za mnenje o zdravljenju s predpisanimi zdravili zaprosi tudi bolnik sam oziroma njegovi svojci/skrbniki. V tem primeru bi bilo bolj smiselno uporabljati izraz, ki bi ga razumeli tudi laiki, na primer Pregled zdravljenja z zdravili.

2.2 NAMEN IN PREDSTAVITEV IZVAJANJA

Pri obeh farmacevtskih kognitivnih storitvah mora biti glavni namen izvajanja izboljšanje oziroma vzdrževanje pacientov z zdravjem povezane kakovosti življenja (na primer: urejen krvni tlak, odprava neželenega učinka ali zmanjšanje števila le-teh ...). Pomembno je, da se pri izvajanju obeh storitev ne izpostavlja kot glavni cilj zmanjševanje števila predpisanih oziroma uporabljenih zdravil in s tem povezanih nižjih stroškov zdravljenja, temveč so v ospredju bolnik, bolnikova kakovost življenja ter dodana vrednost farmacevta pri prepoznavanju, razreševanju in preprečevanju težav, povezanih z zdravili. Pri razvoju projektov je zato po-

membno, da se poleg prikazovanja sprememb v porabi ambulantno predpisanih zdravil po metodologiji ATC/DDD (anatomsko terapevtska klasifikacija/definirani dnevni odmerki) vključijo tudi kazalniki, ki opredelijo kakovost bolnikovega življenja.

Čeprav Zakon o pacientovih pravicah ² opredeljuje *drugo mnenje*, kot mnenje za oceno istega zdravstvenega stanja in predvidenih postopkov zdravstvene oskrbe pacienta, ki ga da zdravnik ustrezne specialnosti ali konzilij istega ali drugega izvajalca zdravstvenih storitev, in je aktivnost predvidena le na sekundarni in terciarni ravni, bi bilo smiselno razvijati koncept, da zlasti storitev Klinični pregled zdravil predstavlja mnenje farmacevta o zdravljenju z zdravili pri posameznemu bolniku, zdravnik pa potem to mnenje sprejme ali pa ga z utemeljitvijo zavrne.

Smiselno bi bilo razvijati zlasti »proaktivni pristop«. Pregled uporabe zdravil bi bila posebna farmacevtska storitev pri prvi izdaji zdravil v zunanji lekarni, ki običajno zahteva poglabljeno svetovanje farmacevta bolniku o uporabi zdravil, načinu uporabe farmacevtske oblike, razporeditvi odmerkov tekom dneva ... Klinični pregled zdravil pa bi farmacevt pripravil kot mnenje o možnostih zdravljenja z zdravili, še preden se zdravila predpišejo. To bi bilo še posebej pomembno pri uvajanju dodatnih/novih zdravil in pri prehodu med različnimi ravni zdravstvene oskrbe, ko bi zdravnik specialist na sekundarni / terciarni ravni predlagal več možnosti uvedbe dodatnih/novih zdravil znotraj iste terapevtske skupine, zdravnik splošne medicine pa bi tudi glede na mnenje farmacevta dokončno predpisal novo oziroma dodatno zdravljenje z zdravili. Take aktivnosti bi se lahko še posebej izvajale v primeru sodelovanja farmacevta na primarnem nivoju v ambulantah, saj študije potrjujejo večje število sprejetih intervencij v primeru sodelovanja pri procesu predpisovanja kot pri posredni komunikaciji (pisna oblika brez ustnega sodelovanja)³. Preprečevanje težav pri zdravljenju z zdravili predstavlja velik doprinos k zmanjševanju neželenih učinkov zdravil, povezanih zlasti z neustrezno uporabo zdravil in težavami, povezanimi z neželenim medsebojnim delovanjem zdravil in tudi drugih izdelkov, kar se lahko še posebej izrazi pri uvajanju zdravil. S tem bi posredno tudi zmanjšali število sprejemov v bolnišnice zaradi zapletov pri zdravljenju z zdravili ter količino in stroške neracionalno porabljenih zdravil in odpadnih zdravil.

2.3 VSEBINA / OPIS STORITEV

Pri opisu farmacevtskih kognitivnih storitev je potrebno natančneje opredeliti vsebino in način izvajanja posamezne storitve. Za zagotavljanje kakovosti izvajanja obeh storitev



je potrebno pripraviti Standardni operativni postopek, ki predstavlja pravila dobre lekarniške prakse pri izvajanju farmacevtskih kognitivnih storitev.

V Standardnem operativnem postopku naj se poleg opisa storitve definirajo tudi pogoji, ki jih je potrebno zadostiti pri izvajanju obeh storitev:

minimalen nabor informacij za vsako storitev;

obvezno literaturo, ki jo je potrebno uporabiti pri pripravi mnenja oziroma izsledka;

način podajanja ugotovitev za laično in strokovno javnost;

način obveščanja in prenosa informacij (pisni dokument, zaprta kuverta, e-komunikacija);

način shranjevanja podatkov v skladu z veljavno zakonodajo.

2.4 INFORMACIJE IN VIRI INFORMACIJ ZA IZVAJANJE STORITEV

Pri izvajanju storitve Pregled uporabe zdravil bo osnovni vir informacij predstavljal zapis izdanih zdravil, dostopen preko bolnikove kartice zdravstvenega zavarovanja (KZZ), in pogovor z bolnikom oziroma svojcem/skrbnikom. Pomemben vir informacij lahko predstavlja tudi odpustno pismo, ki ga dobi bolnik ob odpustu iz bolnišnice, še posebej, ker bolniki praviloma pridejo z receptom za novo uvedeno zdravilo najprej v lekarno, šele potem obiščejo osebnega zdravnika.

Pri storitvi Klinični pregled zdravil so pomembni tudi podatki o diagnozah, laboratorijski izvidi, zgodovini bolnikovega zdravljenja. Ker farmacevt v zunanji lekarni nima vpogleda v bolnikovo kartoteko, je potrebno pri razvoju projekta v sodelovanju z zdravniki določiti tudi način pridobivanja teh podatkov.

Pri obeh storitvah naj se pri naboru izdelkov upošteva, da bolniki poleg zdravil na recept pogosto redno ali občasno uporabljajo tudi recepta prosta zdravila, prehranska dopolnila, izdelke rastlinskega izvora, živila za posebne zdravstvene namene, medicinske pripomočke. Ti izdelki imajo lahko pomemben vpliv na izide zdravljenja z zdravili, predpisanimi na recept.

Poleg tega naj se pri bolniku pri izvajanju obeh storitev pridobi tudi informacije o življenjskem slogu (uživanje alkohola, kave, kajenje).

Na dokumentaciji naj se pri obeh storitvah predvidi, da se vedno označi enega ali več virov informacij (na primer bolnik, svojci/skrbniki, KZZ, zdravnik, odpustno pismo).

Pri razvoju e-zdravja v Sloveniji pa bi moralo biti predvideno, da ima farmacevt poleg dostopa do e-recepta, dostop tudi do e-medicinske dokumentacije bolnika, vključno do določenih specifičnih medicinskih podatkov. Poznane so dobre izkušnje iz številnih evropskih držav (Avstrija, Francija, Danska, Belgija, Nizozemska, Češka ...) ⁴.

2.5 POBUDNIK IN PLAČNIK STORITEV

Čeprav je v osnovi zamišljeno, da je pobudnik za storitev Pregled uporabe zdravil bolnik oziroma njegov svojec/skrbnik, za storitev Klinični pregled zdravil pa zdravnik, naj se predvidijo tudi druge možnosti.

V zunanjih lekarnah opazimo, da tudi bolnik in njegovi svojci/skrbniki želijo pridobiti mnenje o zdravljenju s predpisanimi zdravili. Pobudo lahko oddajo kadarkoli v delovnem času lekarne, pogosto pa za mnenje prosijo tudi preko možnosti zastavljanja vprašanj farmacevtu preko e-pošte, kar ponujajo spletne strani lekarn/javnih zavodov. Farmacevt v zunanji lekarni je bolniku oziroma laiku najlažje dostopen univerzitetno izobražen zdravstveni delavec ter pogosto prva in tudi zadnja točka komunikacije z zdravstvenim sistemom ⁵. To predstavlja tudi pomembno razliko od bolnišničnega okolja, kjer po mnenju bolnišničnih farmacevtov bolniki in svojci/skrbniki praktično nimajo možnosti, da bi se posvetovali s farmacevtom ⁶.

Poleg tega pogosto tudi lekarniški farmacevt pri izdaji zdravil ugotovimo potencialno ali dejansko težavo, povezano z zdravili, ki jo rešujemo bodisi s pregledom uporabe zdravil ali s kliničnim pregledom zdravil pri posameznem bolniku. Glede na predvidene zahtevane pogoje za izvajanje storitev, naj se zato predvidi, da je lahko pobudnik storitev tudi farmacevt iz druge lekarne oziroma storitev opravi farmacevt, ki dela v določeni lekarni po vnaprej predvidenem urniku.

Predvidi naj se možnost, da je pobudnik za storitev Pregled zdravil tudi zdravnik, bodisi ob uvajanju zdravil ali pri opaženih težavah pri zdravljenju z zdravili.

Pri razvoju storitev naj se predvidi, da je pobudnik in plačnik za obe storitvi zlasti zavarovalnica in to v obsegu standardnih ali nadstandardnih storitev. V okviru tega je potrebno opredeliti obseg storitev na nacionalnem nivoju, obseg storitve ene lekarne ali enega farmacevta in pri uvajanju storitev na primer tudi vrsta bolnikov (na primer: število sočasno predpisanih zdravil, bolniki z določeno terapevtsko skupino zdravil ali določeno učinkovino),

Storitev pa je možno izvajati tudi kot samoplačniško storitev, pri čemer je potrebno na nacionalnem nivoju opredeliti priporočeno ceno storitev.

2.6 IZVAJALEC STORITEV

Izvajalec storitev naj bo magister farmacije s pridobljenimi ustreznimi znanji in kompetencami. Potrebno je natančneje določiti vrsto kompetence, ki vključuje zlasti področja znanja farmakoterapije in veščine komunikacije s strokovno in laično javnostjo, skrbnika kompetence ter način vzdrževanja oziroma obnavljanja kompetence. Ker gre za umestitev novih farmacevtskih storitev v zdravstveni sistem naj se določi tudi prehodno obdobje, ko bi magister farmacije lahko zagotovil te pogoje. Natančneje je potrebno opredeliti tudi obdobje za obnavljanje znanj in kompetenc ter pogoje, v katerih lahko magister farmacije zaprosi za morebitno podaljšanje tega obdobja (na primer daljša bolniška odsotnost in porodniški dopust).

V primeru Kliničnega pregleda zdravil naj ima magister farmacije tudi specializacijo iz lekarniške in/ali klinične farmacije. S tem zagotavljamo kakovost izvajanje storitve na višjem nivoju. Za zagotavljanje kakovosti izvajanja storitev naj se pregleda programe specializacij in jih po potrebi tudi spremeni oziroma dopolni s predmeti s področja klinične farmacije in komunikacije.

V nadaljevanju razvoja storitev pa se lahko opredeli tudi ustrezno dodatno podiplomsko usposabljanje in s tem poda tudi možnost, da se v slovenskem lekarništvu organizira posebno izobraževanje (po zgledu v Angliji ⁷), ki pokriva področje storitev Pregled uporabe zdravil in Klinični pregled zdravil.

Potrebna je tudi ustrezna sistematizacija delovnega mesta magistra farmacije s specializacijo v zunanji lekarni, kot zaposlitev za polni delovni čas (na primer samostojna enota v zavodu ali posebno delovno mesto v lekarni) ali kot del opisa nalog znotraj delovnega časa farmacevta receptarja. S tem dosežemo tudi boljšo uvrstitev in plačljivosti te storitve – obravnavo dela specialista. Izkušnje kažejo, da je pomembno, da se delo specialista povezuje tudi z izdajo zdravil v ordinaciji⁸.

2.7 KJE SE IZVAJA STORITEV

Pri razvoju storitev naj se predvidi možnost, da se obe storitvi izvajata kot del lekarniške dejavnosti v zunanji lekarni (javni zavod, zasebna lekarna) ali v bolnišnični lekarni, in

kot del lekarniške dejavnosti v okviru specialistične ambulante (na primer ambulante splošne medicine ali referenčne ambulante, v domovih za starostnike ...). Predlagamo, da je izvajanje teh storitev opredeljeno znotraj storitev pri verifikaciji zunanje in bolnišnične lekarne.

V okviru specialistične ambulante naj podeli koncesijo Ministrstvo za zdravje. Menimo, da je za prijavo na razpis potrebno dati enakovredno možnost javnemu zavodu, zasebni lekarni, bolnišnici oziroma bolnišnični lekarni. Pri tem je potrebno opredeliti kriterije, kot je število bolnikov in/ali zdravnikov na določenem območju.

2.8 IZSLEDKI STORITEV

Vsa dokumentacija in izsledki storitev morajo biti vodeni na način, kot to zahteva zakonodaja, ki opredeljuje ravnanje z osebnimi podatki.

Na nacionalnem nivoju naj se predvidi več možnosti izpisov izsledkov z minimalnim naborom potrebnih informacij na izsledkih/dokumentih. Posamezna lekarna oziroma farmacevt lahko temu prilagodi lasten izpis.

Pri pripravi izsledkov storitev za bolnika je potrebno uporabiti laiku razumljiv jezik in način sporočanja. Upoštevati je potrebno tudi različno stopnjo razumevanja podanega teksta; na primer vsi bolniki ne znajo pravilno razbrati podanih informacij v tabeli, zato je ustrezneje uporabiti tekst z opisom.

V primeru, da je pobudnik za storitev bolnik oziroma njegovi skrbniki/svojci naj se definira, v katerih primerih izsledek z mnenjem farmacevta dobi tudi zdravnik. V izogib povzročanju nezaupanja med bolnikom in zdravnikom, naj bo bolnik vedno obveščen, če farmacevt izsledek pošlje tudi zdravniku. Ta informacija naj bo zapisana tudi na izsledku, ki ga dobi bolnik. V primeru, da bolnik ne želi ali celo odkloni, da se izsledek pošlje tudi zdravniku, farmacevt presodi o nadaljnjem ravnanju glede obveščanja zdravnika na osnovi resnosti težav in vpliva pridobljene ugotovitve na kakovost bolnikovega življenja. Glede na izkušnje iz prakse pa je pomembno, da glavna komunikacija, zlasti pri reševanju težav, povezanih z zdravili, poteka med farmacevtom in zdravnikom. Pri tem naj se ustrezno pregleda tudi zakonodaja, ki pokriva področje izdaje zdravil.



3 ZAKLJUČEK

Storitvi Pregled uporabe zdravil in Klinični pregled zdravil sta odziv na realne potrebe današnjega časa in pomembni področji strategije razvoja delovanja magistra farmacije, ne samo v lekarniški, temveč v celotni zdravstveni dejavnosti. Razvijata naj se kot dodana vrednost farmacevta kot strokovnjaka za zdravila, kot zdravstveni storitvi ter kot del področja farmacije, ki ga poimenujemo klinična farmacija in se odvija tako v bolnišnični kot v zunanji lekarni.

Sistemska ureditev tega področja bo prispevala k dvigu kakovosti izvajanja storitve, večji prepoznavnosti te dodane vrednosti farmacevta v strokovni in laični javnosti ter tudi k sistematizaciji zaposlitve magistra farmacije z dodatnimi znanji in financiranju lekarniške dejavnosti.

Pomembna nadgradnja izvajanja storitev bi predstavljala tudi povratna informacija s strani bolnika oziroma skrbnika/svojca in zdravnika o nadaljevanju zdravljenja glede na predlagane ugotovitve s strani farmacevta. Tak način dela bi bil možen z vzpostavitvijo e-zdravja. V pomoč bi bil informacijski sistem, ki bi omogočal dostop do podatkov ter prenos podatkov med različnimi ravni zdravstvene oskrbe (elektronski recept, odpustnica, izvidi).

4 LITERATURA

1. Nacionalna strategija vključevanja lekarniške dejavnosti in lekarniških farmacevtov v nadaljnji razvoj slovenskega zdravstvenega sistema. *Farm vest*. 2011; 62: 221-222.
2. Zakon o pacientovih pravicah. <http://www.uradni-list.si/1/objava.jsp?stevilka=455&urlid=200815>. Dostopano: 15-03-2013.
3. Viktil KK, Blix HS. The impact of clinical pharmacists on drug-related problems and clinical outcomes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008; 102 (3):275-80.
4. PGEU Statement. eHEALTH SOLUTIONS IN THE EU COMMUNITY PHARMACIES: helping to realise professional potential. <http://www.pgeu.eu/en/policy/9-e-health.html>. Dostopano: 15-03-2013.
5. PGEU Annual report 2012. <http://www.pgeu.eu/en/library/147-annual-report-2012.html>. Dostopano: 15-03-2013.
6. C. Bačar Bole. Izvid kliničnega farmacevta v Psihiatrični bolnišnici Idrija. *Zdrav Vestn* 2012; 81:761-74.
7. Certificate in Public Health Community Pharmacy - Keele University. http://www.keele.ac.uk/pharmacy/education/cp/cp_cert. Dostopano: 10-04-2013.
8. Koder B., Pisk N., Rakovec R. Farmacevt zdravniku – predstavitev projekta Gorenjskih lekarn. *Farm Vestn* 2012; 63:253-258.

FARMACEVTSKE KOGNITIVNE
STORITVE PRI ZDRAVLJENJU Z
ZDRAVILI -

POGLED FARMACEVTA NA KLINIČNEM ODDELKU BOLNIŠNICE

PHARMACEUTICAL
COGNITIVE SERVICES
IN PHARMACOTHERAPY -

PHARMACIST'S
PERSPECTIVE AT A
HOSPITAL WARD

AVTOR / AUTHOR:

Maja Petre, mag. farm., spec. klinične farmacije

*Lekarna UKC Maribor, Ljubljanska ulica 5,
2000 Maribor*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

Tel: 02 321 27 91, 02321 27 52

E-mail: maja.petre@ukc-mb.si

POVZETEK

Prispevek obravnava pogled kliničnega farmacevta na trenutno stanje ter odprte možnosti za izvajanje farmacevtskih kognitivnih storitev na oddelkih slovenskih bolnišnic. Predstavljeni so trije modeli izvajanja farmacevtskih kognitivnih storitev, njihove prednosti in pomanjkljivosti. Največ rezultatov bi pokazala storitev, ki omogoča kontinuirano delovanje kliničnega farmacevta v multidisciplinarnem timu.

KLJUČNE BESEDE:

*farmacevtske kognitivne storitve, klinični
farmacevt, klinični oddelek, multidisciplinarni tim*

SUMMARY

The paper discusses a clinical pharmacist's perspective on the current situation and future possibilities for providing pharmaceutical cognitive services at departments in Slovenian hospitals. Three models for providing pharmaceutical cognitive services with their advantages and shortcomings are presented. Most results would be obtained from a service which enables a clinical pharmacist continuous work in a multidisciplinary team.

KEY WORDS:

*pharmaceutical cognitive services, clinical
pharmacist, clinical ward, multidisciplinary team*

1 UVOD

Vse večje bolnišnice v Sloveniji imajo svojo lekarno, ki je zadolžena za to, da dobijo bolniki pravo zdravilo ob pravem času. Večina farmacevtov v slovenskih bolnišničnih lekarnah pa bi se strinjala, da je njihova vloga v zdravstvenem sistemu mnogo širša. Bolniku želijo zagotoviti maksimalno stroškovno učinkovito zdravljenje s čim manj neželenimi učinki.

Zadnjih nekaj let smo spoznali, da je potrebno intenzivneje pristopiti k reševanju te problematike, tudi tako, da natančneje definiramo kognitivne storitve, ki jih lahko ponudimo zdravstvenemu sistemu – tako zdravstvenim delavcem kot bolnikom in si s tem zagotovimo temelje za naš nadaljnji



obstoj in razvoj. V prid našemu položaju je direktiva Evropske unije, ki postavlja bolnišnicam kot pogoj za delovanje na odprtem trgu akreditacijo po zahtevah NIAHO standarda. Pogoji akreditacije med drugim zahtevajo tudi storitev kliničnega farmacevta, ki je odgovoren za varno, učinkovito in racionalno rabo zdravil.

2 FARMACEVTSKE KOGNITIVNE STORITVE NA KLINIČNEM ODDELKU BOLNIŠNICE

2.1 DEFINICIJA KOGNITIVNIH STORITEV

Farmacevtski terminološki slovar definira kognitivno storitev v lekarni kot storitev strokovnega delavca v lekarni, ki v procesu uporabe zdravila ali reševanju pacientovega zdravstvenega problema zagotavlja pravilno, varno in stroškovno učinkovito uporabo (1).

2.2 MOŽNOSTI IZVAJANJA KOGNITIVNIH STORITEV V BOLNIŠNIČNEM OKOLJU

Na kliničnem oddelku se lahko farmacevt na različnih nivojih vključuje in glede na stopnjo usposobljenosti nudi različne oblike kognitivnih storitev. Ob tem se je uveljavila besedna

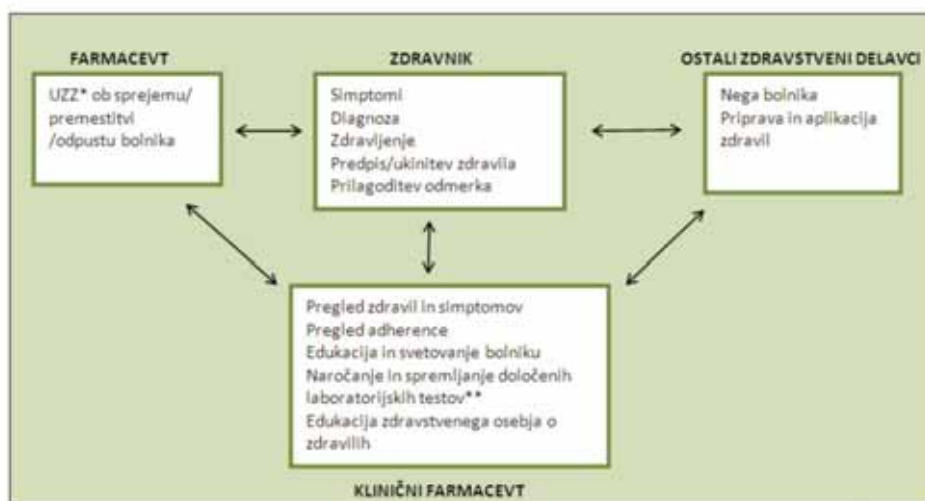
zveza, da izvaja storitev klinične farmacije. Izbira storitve, ki jo lahko nudi, je zelo odvisna od števila ljudi, ki lahko to dejavnost opravljajo, od njihove usposobljenosti ter naklonjenosti bolnišnice do teh storitev.

Slika 1 prikazuje splošni prikaz komunikacijskega toka podatkov med farmacevtom, kliničnim farmacevtom, zdravnikom in ostalim zdravstvenim osebjem, ki ga je možno aplicirati na različne modele pristopa izvajanja kognitivnih storitev.

V grobem bi lahko farmacevtsko kognitivno storitev razdelili na dva dela:

- Usklajevanje zdravljenja z zdravili ob sprejemu, premestitvi ali odpustu bolnika iz bolnišnice

Preprečevanje napak v zdravljenju z zdravili je med temelji zagotavljanja varne, učinkovite in kakovostne farmakoterapije. Slaba komunikacija med različnimi ravni zdravstvenega varstva predstavlja dodatno tveganje za napake v zdravljenju z zdravili, ki izvirajo iz pomanjkljive in netočne zgodovine zdravljenja z zdravili (ZZZ). Izvajanje usklajevanja zdravljenja z zdravili (UZZ) zmanjša število in resnost tovrstnih napak. Kot pokazano v številnih tujih študijah, smo farmacevti med zdravstvenimi delavci najbolj primerni za pridobitev popolnih in točnih informacij o ZZZ (2). To storitev bi lahko imenovali tudi Pregled uporabe zdravil.



Slika 1: Prikaz komunikacijskih vlog med zdravnikom, farmacevtom, kliničnim farmacevtom in ostalimi zdravstvenimi delavci.

Picture 1: Communication Flow between Physician, Pharmacist, Clinical Pharmacist and other healthcare providers.

* UZZ: usklajevanje zdravljenja z zdravili

**Običajno so to testi, ki so potrebni za terapevtsko spremljanje koncentracij učinkovin.

- Zdravljenje z zdravili med hospitalizacijo

V ekskluzivnih zdravnikovih rokah ostaja pregled bolnika, postavitve diagnoze in načrt zdravljenja bolnika. Na vseh ostalih stopnjah zdravljenja pa se lahko klinični farmacevt vključuje kot svetovalec zdravniku.

2.3 PRIKAZ RAZLIČNIH MODELOV ZA IZVAJANJE FARMACEVTSKIH KOGNITIVNIH STORITEV V BOLNIŠNIČNEM OKOLJU

Trenutno se v slovenskih bolnišnicah poslužujemo treh modelov izvajanja farmacevtskih kognitivnih storitev:

- Kontinuirano sodelovanje v multidisciplinarnem timu

To je najbolj celostna oblika sodelovanja. Številne študije so pokazale, da je sodelovanje farmacevta v timu ugodno vplivalo na skrajšanje ležalne dobe, na zmanjšanje stroškov zdravljenja ter na zmanjšanje števila preprečljivih neželenih dogodkov povezanih z uporabo zdravil.

Seveda pa ta oblika multidisciplinarnega sodelovanja zahteva zadostno kadrovske zasledbe kliničnih farmacevtov. Glede na nacionalno strategijo lekarniške dejavnosti za vključevanje v slovenski zdravstveni sistem bi bilo za optimalno delo potrebno zagotoviti enega kliničnega farmacevta na deset zdravnikov (3).

Ob tem je potrebno poudariti, da lahko v multidisciplinarnem timu delujeta samostojno tako farmacevt kot klinični farmacevt, vendar vsak za svojo storitev za katero sta usposobljena. Farmacevt je dobro usposobljen za storitev UZZ, zato to lahko počne samostojno.

Klinični farmacevt pa je dovolj kompetenten, da lahko poleg storitve UZZ opravlja tudi storitev neodvisnega svetovalca pri zdravljenju pacienta tekom hospitalizacije. Ob tem prevzema svoj del soodgovornosti. Farmacevt brez specializacije ali specializant klinične farmacije mora vedno delovati pod nadzorom farmacevta specialista, kateremu je lahko v pomoč pri delu, hkrati pa od njega črpa znanje in izkušnje za kasnejše samostojno delo.

Najboljši način evidentiranja dela kliničnega farmacevta v multidisciplinarnem timu je beleženje intervencij na temperaturno/terapevtski list. Klinični farmacevt sodeluje na skupnih sestankih in vizitah, prav tako je več ur prisoten na oddelku. To mu zagotavlja stalen stik z osebjem in prakso.

- Pregledovanje predpisane terapije

Za storitev, ki jo danes opravljajo klinični farmacevti v številnih bolnišnicah se v praksi uporabljajo različna imena:

farmakoterapijski pregled, pregled terapije z zdravili, klinični pregled zdravil in še kaj. Klinični farmacevt opravi pregled na podlagi razgovora z zdravstvenim osebjem ter bolnikom in s pregledom zdravstvene dokumentacije. Na podlagi vseh pridobljenih podatkov napiše izvid, ki je namenjen zdravniku in je praviloma del bolnikove zdravstvene dokumentacije. Ob tem ovrednoti učinkovitost zdravljenja, interakcije med zdravili, oceni neželene učinke zdravljenja ter stroškovni vidik zdravljenja. Zdravniku po potrebi svetuje alternativne možnosti zdravljenja.

Pregled predpisane terapije lahko klinični farmacevt opravi na pobudo zdravnika ali na lastno pobudo. V vsakem primeru mora ob ugotovljenih odstopanjih o tem ustno in pisno seznanimi zdravnika.

Ta način dela se je izoblikoval zaradi velike želje predvsem mlajše generacije specializantov in specialistov klinične farmacije, ki so začutili, da jim samo teoretično znanje ne zadostuje in da potrebujejo stik z bolnikom in zdravstvenim osebjem. Po drugi strani pa jim narava dela ni in jim pogosto še vedno ne dopušča daljše odsotnosti iz lekarne in sodelovanja v multidisciplinarnem timu. Ta oblika dela ima zagotovo večje pomanjkljivosti, predvsem zato, ker klinični farmacevti nimajo stalnega kontinuiranega stika z zdravstvenim osebjem in bolniki. Za pregled terapije posameznega bolnika porabijo bistveno več časa kot če bi bolnika sledili kontinuirano ves čas hospitalizacije. Pogosto se na ta način sodelovanja zdravniki odzivajo odklonilno in dojemajo ta način komunikacije kot kritiko. Na ta način so obravnave kliničnega farmacevta deležni le nekateri bolniki, ostali pa so za to storitev prikrajšani.

- Celostna obravnava določene skupine bolnikov

Ta način se je razvil, ker smo klinični farmacevti želeli ponuditi svojo storitev celotni bolnišnici, pri tem pa smo se osredotočili na ozko skupino pacientov, pri katerih je potreben dodaten skrbni nadzor ob zdravljenju z zdravili. Primer takšne skupine so bolniki, ki prejemajo zdravilo, kjer je potrebno spremljanje in prilagajanje plazemskih koncentracij. Ta način je zelo učinkovit, saj lahko z relativno majhno kadrovske zasledbe uspešno nadzoruješ celotno skupino bolnikov na vseh oddelkih bolnišnice. Zahteva dobro komunikacijo z zdravstvenim osebjem, da pravočasno posredujejo podatke o potencialnih bolnikih ter medsebojno zaupanje ob posredovanju navodil za nadaljevanje zdravljenja. Zelo pomembno je, da je storitev evidentirana s pisnim priporočilom, ki naj bo del zdravstvene dokumentacije pacienta. Pomanjkljivost tega pristopa je, da komunikacija večinoma poteka po telefonu in da klinični farmacevt bolnika fizično ne spremlja. Z zdravstvenim osebjem večinoma



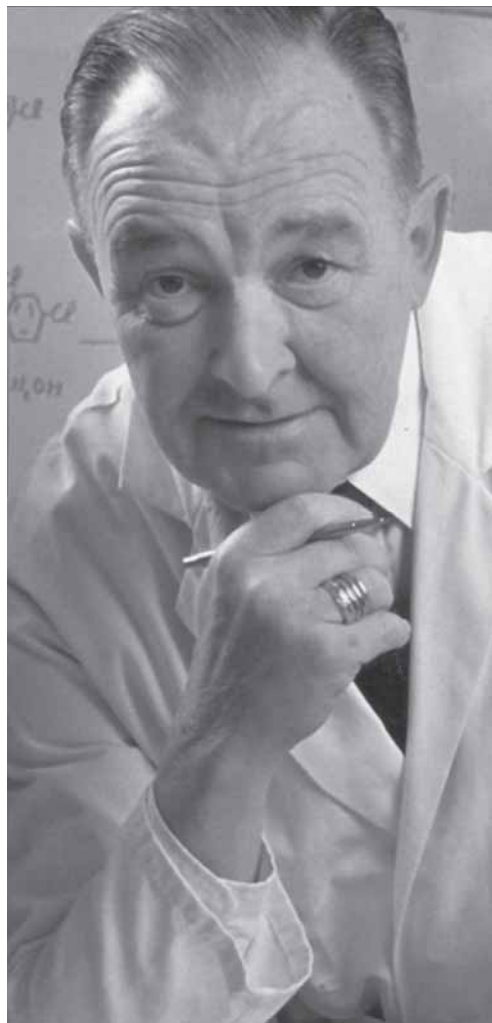
komunicira le ozko usmerjeno o problematiki, ki jo spremlja, nima pa vpogleda v celostno obravnavo bolnika.

3 ZAKLJUČEK

Farmacevtske kognitivne storitve na kliničnih oddelkih je potrebno razvijati v smeri delovanja kliničnega farmacevta v multidisciplinarnih timih, saj je to sodelovanje glede na objavljene študije najbolj pozitivno tako za bolnika kot za zdravstveni sistem. Še vedno obstajajo pomisleki v smislu, ali smo v procesu oskrbe pacientov sploh potrebni. Naša naloga zato je, da dokažemo, da lahko zdravstveno osebo in pacienti z farmacevtskimi kognitivnimi storitvami samo pridobijo v smislu boljše oskrbe bolnikov.

4 LITERATURA

1. Humar M, Šmidt Korpar J, Obreza A. *Farmacevtski terminološki slovar*, Založba ZRC, 2011.
2. Jančar P, Knez L, Mrhar A. *Usklajevanje zdravljenja z zdravili pri prehodih bolnikov med različnimi ravni zdravstvene oskrbe*. *Farm Vestn* 2012;63:133-36.
3. Slovensko farmacevtsko društvo. *Nacionalna strategija vključevanja lekarniške dejavnosti in lekarniških farmacevtov v nadaljnji razvoj slovenskega zdravstvenega sistema*. Maj 2011.



Dr. Paul Janssen

Ponosni smo na preteklost.
Ustvarjamo boljše **prihodnost**.

Nadaljujemo z znanstvenim delom dr. Paul Janssen-a, ustanovitelja farmacevtskega podjetja Janssen in enega najbolj inovativnih znanstvenikov na področju farmacije.

Samo za strokovno javnost

JAC-SLO-A-043-090212

janssen 
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson

Janssen, farmacevtski del Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska 53, 1000 Ljubljana, tel: 01 401 18 00

FARMACEVTSKE KOGNITIVNE
STORITVE PRI ZDRAVLJENJU Z
ZDRAVILI -

POGLED FARMACEVTA SVETOVALCA V AMBULANTI

PHARMACEUTICAL
COGNITIVE SERVICES
IN PHARMACOTHERAPY -
PHARMACIST'S
CONSULTANT
PERSPECTIVE AT AN
AMBULANCE

AVTOR / AUTHOR:

Alenka Premuš Marušič, mag. farm.,
spec. klin. farm.

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
Tel.: +386-2-512 3443, Fax: +386-2-512 3425

POVZETEK

Kognitivne storitve pri zdravljenju z zdravili s strani farmacevtov se v različnih državah Evrope in drugod po svetu izvajajo na različne načine. Razpon pristojnosti specialistov klinične farmacije sega od predpisovanja zdravil v Veliki Britaniji in Združenih državah Amerike, do farmakoterapevtskih skupin in farmacevta svetovalca na Nizozemskem. V Sloveniji trenutno poteka razvojna naloga Skupine kakovostnega predpisovanja zdravil in Farmacevt – svetovalec. Farmacevt svetovalec v ambulantni pregleda terapijo z zdravili bolnikov, ki mu jih z napotnico pošljejo zdravniki. Izvid poda v obliki farmakoterapijskega pregleda, ki ga dobi zdravnik. S to razvojno nalogo je prvič sistematično vzpostavljeno sodelovanje kliničnih farmacevtov z zdravniki splošne oziroma družinske medicine.

KLJUČNE BESEDE:

farmacevt svetovalec, farmakoterapijski pregled, klinični farmacevt

SUMMARY

Pharmacist cognitive services in different countries in Europe and around the world are carried out in various ways. The range of responsibilities of clinical pharmacists is ranging from prescribing medicine in the United Kingdom and the United States, to pharmacotherapy groups and pharmacist consultant in the Netherlands. Pharmacotherapy Groups and Clinical Pharmacist's Consultation is a currently ongoing development program in Slovenia. Within the program, the clinical pharmacist reviews the treatment of patients. A pharmacotherapy report is made and sent back to the general practitioner for potential therapy change. This development program stimulates further integration of a clinical pharmacist into primary health care and also the optimization of pharmacotherapy for the patient.

KLJUČNE BESEDE:

clinical pharmacist consultant, pharmacotherapy medical review, clinical pharmacist



1 AMBULANTE FARMACEVTA SVETOVALCA PO SVETU

Kognitivne storitve pri zdravljenju z zdravili s strani farmacevtov se v različnih državah Evrope in drugod po svetu izvajajo na različne načine. Najbolj razpoznavni so farmacevti v nekaterih Evropskih državah, ki lahko zdravila ne samo svetujejo, ampak tudi predpisujejo. Večinoma so to specialisti s področja klinične farmacije, ki pridobijo še posebno licenco. V Veliki Britaniji so v preteklih letih razširili krog predpisovalcev zdravil na druge strokovne kadre, ki imajo dodatno izobraževanje in so posebej usposobljeni za predpisovanje zdravil iz določenih terapevtskih skupin (farmacevti predpisovalci, medicinske sestre predpisovalke) (1,2). Ob uvajanju so uredili tudi zakonsko podlago in strokovna pravila. Farmacevti predpisovalci so se uvedli pri ambulantnem predpisovanju zdravil, na primarni in na sekundarni ravni zdravstvenega varstva (1,2).

Nizozemci so vpeljali model farmacevta svetovalca v osnovnem zdravstvenem varstvu in farmakoterapevtske skupine. V zdravstvenih domovih je na določeno število zdravnikov prisoten farmacevt svetovalac. Farmakoterapevtske skupine delujejo enotno, usmerja jih državna agencija za kakovost predpisovanja zdravil. Skupine sestavljajo splošni zdravniki in farmacevt, imajo 8 – 12 članov. Na Nizozemskem je tudi v bolnišnicah dobro razvita klinična farmacija, ki ob dobri informacijski podpori deluje optimalno. Klinični farmacevt pred vsako izdajo zdravil pregleda terapijo na interakcije in ustreznost odmerjanja (3).

V Združenih državah Amerike (ZDA) so že pred dvajsetimi leti uvedli ambulate farmacevta svetovalca, ki je bil klinični farmacevt. Glavna naloga kliničnega farmacevta je bila pregled terapije z zdravili in težav povezanih z zdravili ter optimizacija terapije glede stroškovne učinkovitosti. Dokazali so, da z ambulantno kliničnega farmacevta prihranijo štirikratni znesek kot pa je strošek plače kliničnega farmacevta (4). Zanimiv primer farmacevtske ambulate v ZDA je farmacevt svetovalac, ki obravnava bolnike s hiperlipidemijo. Farmacevt ima določene pristojnosti, ki jih imajo drugače le zdravniki, kar pomeni napotitev bolnika v druge ambulate, naročanje laboratorijskih in diagnostičnih preiskav ter izbor zdravil za zniževanje lipidov in vodenje bolnika tekom zdravljenja. Priporočila in izbor terapije zdravnik potrdi in izda recept za priporočeno zdravilo. Farmacevt v ambulantni tudi svetuje pacientom s hiperlipidemijo, svetuje zdrav način življenja in poda vse podrobne informacije glede zdravljenja. Tekom zdravljenja vodi pacienta farmacevt,

spremlja laboratorijske vrednosti in učinkovitost terapije (5).

V ZDA sta trenutno vpeljana dva modela farmacevtov svetovalcev oz. predpisovalcev. Prvi so »odvisni« farmacevti predpisovalci (angl. Supplementary prescribing pharmacist), te srečamo ponekod še tudi v Veliki Britaniji v določenih regijah države. Pri tem modelu zdravnik preda delo oz. pooblastila farmacevtu predpisovalcu. To pomeni, da zdravnik diagnosticira in predpiše zdravilo, farmacevt pa izbere npr. ustrezen zaviralec angiotenzinske konvertaze, izbere npr. ustrezen zaviralec adrenergičnih receptorjev beta ipd. Zdravilo farmacevt predpiše na recept in kasneje spremlja pacienta, ki se vrača k farmacevtu za prilagajanje terapije. Drug model predpisovalcev so »neodvisni« farmacevti predpisovalci (angl. Independent prescribing pharmacist), ki sami sprejemajo bolnike s postavljenimi diagnozami iz bolnišnice in jih spremljajo ter jim že od začetka predpisujejo terapijo. Ti imajo posebno specializacijo (angl. IP Authority) (6).

ALI STE VEDELI?

- V Združenih državah Amerike so že pred dvajsetimi leti uvedli ambulate kliničnega farmacevta – svetovalca.

2 RAZVOJNA NALOGA SKUPINE KAKOVOSTNEGA PREDPISOVANJA ZDRAVIL IN FARMACEVT – SVETOVALEC

Število predpisanih zdravil na pacienta v Sloveniji iz leta v leto narašča, zato se povečuje tudi pojavnost polifarmakoterapije. Največ zdravil se predpiše ljudem, starejšim od 65 let. Poraba zdravil v letu 2011, merjena v definiranih dnevni odmerkih (DDD), se je glede na predhodno leto zvišala za 2,6 %. V zadnjih petih letih se poraba povečuje povprečno za 5,2 % letno. Vsaj en zeleni recept je v letu 2011 prejelo 1.490.288 (72,7 %) prebivalcev. Poraba zdravil na prejemnika se je v zadnjih 5 letih povečala povprečno za 4,5 % letno (7).

Vse večja poraba zdravil in naraščanje polifarmakoterapije sta bila vodilna razloga, da je Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) pristopil k razvojni nalogi Skupine kakovostnega predpisovanja zdravil in Farmacevt – svetovalac (8). Namen razvojne naloge je s sodelovanjem dveh

komplementarnih strok izboljšati varnost in učinkovitost zdravljenja z zdravili, s tem pa tudi povečanje zdravja za varovancev in zmanjšanje neposrednih stroškov za zdravila kot tudi stroškov za zdravstveno varstvo (ambulantne obravnave, hospitalizacije) zaradi zapletov zdravljenja z zdravili (8). Zato so v okviru razvojne naloge v zdravstvenih domovih organizirane Skupine kakovostnega predpisovanja, hkrati pa so tako v zdravstvene domove kot v domove starejših občanov uvedene tedenske ambulate farmacevta –svetovalca (8).

3 AMBULANTE FARMACEVTA SVETOVALCA V SLOVENIJI IN KOGNITIVNA STORITEV FARMAKOTERAPIJSKI PREGLED

Ambulante farmacevta –svetovalca so pričele s svojim delom 3.decembra 2012. Skupno bo tekom razvojne naloge v okviru vsake Skupine kakovostnega predpisovanja izvedenih 54 popoldanskih svetovalnic oz. ambulant. V ambulantah Farmacevta svetovalca delajo specialisti klinične farmacije oz. specializanti nad dve leti. Vsako četrto posvetovalnico (oz. enkrat mesečno) izvede farmacevt v domu starejših občanov, v katerem je določen za delo. Zdravnik lahko napoti bolnika osebno, da se farmacevt z njim tudi pogovori ali pa pošlje medicinsko dokumentacijo, iz katere so razvidne bolezni in njihovo zdravljenje. V vsakem primeru izpolni posebno napotnico za mnenje kliničnega farmacevta (slika 1) v kateri tudi označi, zakaj želi Farmakoterapijski pregled predpisanih zdravil (na primer polifarmacija, sum na neželeni stranski učinek zdravila ipd). Farmacevt – svetovalec sodeluje z zdravnikom na področju predpisovanja zdravil tako, da naredi Farmakoterapijski pregled (slika 2) predpisanih zdravil (pregleda tudi medicinsko dokumentacijo, ki je pomembna za odločitve glede zdravljenja) in izda pisni predlog optimiziranja zdravljenja z zdravili. Osnova za pristop k oblikovanju Farmakoterapijskega pregleda so Smernice za obvladovanje polifarmacije in dodatna literatura (9 - 14).

Izdelan farmakoterapijski pregled prejme zdravnik, ki nato v dogovoru z bolnikom optimizira zdravljenje: prilagodi odmerke in čas jemanja zdravil, zamenja ali ukine zdravila. V primeru nejasnosti ali različnih mnenj se zdravnik dodatno posvetuje s farmacevtom – svetovalcem.

Slika 1: Napotnica za mnenje kliničnega farmacevta (1)
Figure 1: Referral to a clinical pharmacist review (1)

Slika 2: Farmakoterapijski pregled (2)
Figure 2: A pharmacotherapy report (2)

ALI STE VEDELI?

- Klinični farmacevt v ambulantni pregleda terapijo z zdravili pacienta na podlagi izdane napotnice za mnenje kliničnega farmacevta s strani zdravnika.

4 TRIMESEČNA EVALVACIJA DELA V AMBULANTAH FARMACEVTA SVETOVALCA

V prvih treh mesecih dela so farmacevti svetovalci v 51-ih ambulantah pregledali terapije 189 napotenih pacientov. Povprečno je bilo na ambulantno pregledanih 3,7 terapij (povprečje na farmacevta je od 3,2 – 4,3). Pri terapijah je bilo ugotovljenih 317 interakcij tipa D in 39 interakcij tipa X med zdravili, zavedenih v podatkovni bazi Lexi-Comp Online (14). Povprečno število zdravil pri pacientih ob prihodu v ambulantno je bilo 12,5, po pregledu terapije je bilo v povprečju svetovanih 9,9 zdravil. Farmacevti so v povprečju ukinjali za 2,6 zdravil na terapijo (povprečje na farmacevta je od 1,8 – 4,4).

Celotna evalvacija razvojne naloge se bo izvedla po končanih vseh ambulantah farmacevtov svetovalcev. Učinki razvojne naloge bodo spremljani s prevalenco polifarmakoterapije v območni enoti Murska Sobota, s kazalnikoma kakovosti 7 in 8 iz projekta Kakovost predpisovanja v družinski medicini (15), ob zaključku projekta pa tudi s vprašalnikom o delu Skupin kakovostnega predpisovanja in Farmacevta – svetovalca.

ALI STE VEDELI?

- V prvih treh mesecih dela ambulant Farmacevta-svetovalca so zdravniki k njim napotili 189 pacientov.

5 SKLEP

Sodelovanje kliničnega farmacevta z družinskimi zdravniki preko Skupin kakovostnega predpisovanja zdravil in ambulate Farmacevta – svetovalca je nov pomemben korak na področju kakovosti zdravljenja pacientov, ki hkrati omogoča tudi neodvisno učenje. Pri delu farmacevta svetovalca je pri vsakem pregledu terapije izdelan farmakoterapijski pregled, ki je razpoznavna kognitivna storitev v ambulanti. Farmakoterapijski pregled za delo v ambulanti Farmacevta – svetovalca je bil pripravljen v ožji delovni skupini farmacevtov in zdravnikov, ki ga pri svojem delu uporabljajo. Samostojne ambulate Farmacevta – svetovalca v Pomurju so prikaz dobrega sodelovanja dveh specialističnih komplementarnih strok, kar pripomore k izboljšani varnosti in učinkovitosti zdravljenja z zdravili, s tem

pa tudi k povečanju zdravja zavarovancev. Posledica dobrega sodelovanja je tako zmanjšanje neposrednih stroškov za zdravila kakor tudi stroškov za zdravstveno varstvo (ambulantne obravnave, bolnišnična zdravljenja) zaradi zapletov zdravljenja z zdravili.

6 LITERATURA

1. Department of Health. A Guide to Implementing Nurse and Pharmacist Independent Prescribing within the NHS in England. http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130107105354/http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_4133747.pdf. Dostop: 19.4.2013
2. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Hospital Pharmacy Practice in the UK and the Responsible Pharmacist Requirements. <http://www.psn.org.uk/documents/384/Hospital+Guidance+Responsible+Pharmacist.pdf> Dostop: 19.4.2013
3. Scheepers-Hoeks A., Seidling H. How to grow clinical pharmacy and keep adding value. 16th Congress of the European Association of Hospital Pharmacists. Seminar 5, EAHP 2011
4. Mason JD, Colley CA. Effectiveness of an ambulatory care clinical pharmacist: a controlled trial. *Ann Pharmacother* 1993; 27 (5): 555-559.
5. Furmaga EM. Pharmacist management of a hyperlipidemia clinic. *American Society of Health-System Pharmacists*. 1993; 50: 91-95.
6. Stewart D. Evolution of the role of the Pharmacist Prescriber in the UK and beyond. Seminar 10, EAHP 2011.
7. Zdravila na recepte v obveznem zdravstvenem zavarovanju v letu 2011. *Bilten Recept*, št. 1/2012, 9. julij 2012
8. Premuš Marušič A., Mrak J., Fürst J. Sodelovanje kliničnega farmacevta z družinskimi zdravniki – predstavitev modela v razvojni nalogi Skupine kakovostnega predpisovanja zdravil in Farmacevt-svetovalca. *Med Razgl* 2013; 52:S1: 115-119.
9. NHS Scotland. Polypharmacy Guidance October 2012. NHS Scotland; 2012.
10. Scott IA, Gray LC, Martin JH, et al. Minimizing inappropriate medications in older populations: a 10-step conceptual framework. *Am J Med*. 2012; 125 (6): 529-37.
11. Scott IA, Gray LC, Martin JH, et al. Effects of a drug minimization guide on prescribing intentions in elderly persons with polypharmacy. *Drugs Aging*. 2012; 29 (8): 659-67.
12. Matanović SM, Vlahovic-Palcevski V. Potentially inappropriate medications in the elderly: a comprehensive protocol. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012; 68: 1123-38.
13. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Intl*. 2010; 107: 543-51.
14. Podatkov na baza Lexi-Comp Online [internet]. Wolters-Kluwer, UpTo Date Marketing Professionals; 2012 [citirano 18.april 2013]. Dosegljivo na: <http://www.uptodate.com>
15. Bagari Bizjak N, Fürst J, Kramberger B, et al. Kakovost predpisovanja zdravil v družinski medicini. *Bilten Recept*. 2011; 9 (1): 93-5.

KLINIČNI PRIMERI BOLNIKOV Z ASTMO V BOLNIŠNIČNI PRAKSI

ASTHMA PATIENTS IN A HOSPITAL SETTING – CASE REPORTS

AVTOR / AUTHOR:

asist. dr. Lea Knez, mag. farm.

*Univerzitetna klinika Golnik, Lekarna, Golnik 36,
4204 Golnik*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

Telefon: 04 25 69 360

E-mail: lea.knez@klinika-golnik.si

POVZETEK

Pri zdravljenju astme imamo na voljo zelo učinkovita zdravila z relativno ugodnim varnostnim profilom. Ob pravilni uporabi teh zdravil bi lahko velika večina bolnikov imela dober nadzor nad astmo brez omejitev v vsakodnevnih aktivnostih. Pa vendar v klinični praksi tega pogosto ne dosežemo. Nekateri bolniki imajo težko obliko astme, ki zahteva zdravljenje s sistemskimi glukokortikoidi. Drugi bolniki imajo številne spremljajoče bolezni, ki se lahko poslabšajo ob slabo urejeni astmi in obratno. V članku predstavljamo dva taka primera in razpravljamo o podanih predlogih za izboljšanje zdravljenja z zdravili.

KLJUČNE BESEDE:

astma, β_1 -agonisti, β_2 -antagonisti, glukokortikoidi, klinična farmacija

ABSTRACT

Very effective medicines with an appealing safety profile are available for the treatment of asthma. Their correct use should secure good asthma control with no limitation in daily activities. However, this is often not mirrored in everyday clinical practice. Some patients have severe asthma that requires treatment with systemic glucocorticoids, while others present with numerous comorbidities that can precipitate in poorly controlled asthma and vice versa. Below, two clinical cases are presented with a detailed discussion of the interventions proposed to improve drug treatment.

KEY WORDS:

asthma, β_1 -agonists, β_2 -antagonists, glucocorticoids, clinical pharmacy

1 UVOD

Pri zdravljenju astme imamo na voljo zelo učinkovita zdravila, to so inhalacijski glukokortikoidi (IGK) in agonisti adrenergičnih receptorjev β_2 (β_2 -agonisti). Njihova uporaba v obliki aerosolov omogoča dostavo učinkovine na mesto delovanja – v pljuča, in zmanjšanje sistemske izpostavljenosti in posledično sistemskih neželenih učinkov (1). Ob



pravilni uporabi teh zdravil bi lahko dosegli dober nadzor nad astmo brez omejitev v vsakodnevni aktivnosti pri večini bolnikov. Pa vendar temu ni tako in nekaj vzrokov za ta odstopanja prikazujemo v spodnjih primerih.

2 KLINIČNI PRIMERI

2.1 PRVI PRIMER: »TEŽEK BOLNIK« S TEŽKO ASTMO

2.1.1 OPIS PRIMERA

Bolnik Kratka Sapa, star 25 let, je bil sprejet v bolnišnico zaradi testiranja preobčutljivosti na lokalne anestetike. Bolnik ima težko astmo, ki zahteva zdravljenje s sistemskimi glukokortikoidi, in sezonski alergijski rinitis z dokazano alergijo za pršico in brezo. Bolnik je pred sprejemom v bolnišnico imel predpisana naslednja zdravila:

- Esomeprazol GR tbl 20 mg, 1 tbl x 1 / dan, zjutraj na tešče
- Flutikazon pršilo za nos 50 µg na vpih, 2 vpiha v vsako nosnico x 1 / dan, zjutraj
- Budezonid / formoterol Turbuhaler 160 / 4,5 µg na vpih, 2 vpiha na 8 ur
- Metilprednizolon tbl 4 mg, 2 tbl x 1 / dan, zjutraj
- Alfakalcidol tbl 0,5 µg, 1 tbl x 1 / dan, zjutraj
- Kalcijev karbonat tbl 1 g, 1 tbl x 1 / dan, opoldne
- Salbutamol pršilnik 100 µg na vpih, 1 vpih po potrebi, ob težki sapi

Ob sprejemu v bolnišnico je bila astma pri bolniku pod nadzorom, v laboratorijskih izvidih ni bilo nobenih odstopanj, niti v nivoju glukoze v krvi, tudi vrednosti krvnega tlaka so bile zadovoljive.

Bolnik je za vsa navedena zdravila poznal indikacije. Povedal je, da mu je bil esomeprazol predpisan za preprečevanje peptičnih razjed ob zdravljenju s sistemskimi glukokortikoidi (GK). Ker bolnik v preteklosti ni imel gastrointestinalnih težav, niti ni jemal drugih zdravil, ki povečujejo tveganje za peptične razjede, smo svetovali ukinitve zdravljenja z esomeprazolom. Ker je imel bolnik ustrezno ledvično funkcijo, smo za preprečevanje z GK povzročene osteoporoze predlagali zamenjavo aktivne oblike vitamina D (alfakalcidol) z neaktivno obliko (holekalciferola) v enkrat tedenskem odmerku.

2.1.2 DISKUSIJA

Med 5 in 10 % bolnikov ima hudo astmo, ki zahteva redno zdravljenje s sistemskimi GK (2). Zaradi resnih neželenih učinkov sistemskih GK, je zdravljenje pri teh bolnikih usmerjeno k uporabi čim manjših odmerkov sistemskih GK, s katerimi še dosegamo zadovoljivo urejenost astme (1). To je tudi namen sočasnega zdravljenja z inhalacijskimi in sistemskimi GK: uporaba inhalacijskih GK v obliki vdihovalnikov omogoča lokalno dostavo zdravila v pljuča in posledično uporabo relativno manjših odmerkov ob pomembno manjši pojavnosti sistemskih neželenih učinkov v primerjavi s sistemskimi GK (3). Zato sočasna uporaba inhalacijskega in sistema GK pri našem bolniku ne predstavlja podvajanja terapije. Podoben razmislek velja tudi za uporabo nosnega GK za zdravljenje alergijskega rinitisa. Preden bolniku uvedemo sistemske GK seveda najprej preverimo učinkovitost ostalih terapevtskih možnosti, ki jih dopuščajo smernice: antagonisti levkotrienskih receptorjev so bili pri našem bolniku v preteklosti neučinkoviti, IGK pa je predpisan v kombinaciji z dolgodelujočimi β_2 -agonisti (1).

Zdravljenje s sistemskimi GK je zahtevno tako za bolnika kakor za zdravnika. Neželeni učinki sistemskih GK so resni in zrcalijo fiziološke učinke GK (3-5). Sistemske GK uporabljamo predvsem zaradi njihovega protivnetnega in imunosupresivnega delovanja, pri tem so vsi ostali učinki pojavijo kot neželeni učinki, katere je potrebno predvideti, preprečiti in upoštevati pri vodenju zdravljenja.

Pri zdravljenju s sistemskimi GK za obdobje daljše od treh mesecev, kot v primeru našega bolnika, je potrebno vpeljati ukrepe za preprečevanje oz. zakasnitev pojava osteoporoze. Med temi ukrepi sta tudi ustrezen vnos kalcija (1200 mg / dan) in vitamina D (800 iu / dan) s hrano in / ali zdravili (6). Smernice za preprečevanje osteoporoze ob zdravljenju s kortikosteroidi ne priporočajo uporabo aktivne oblike vitamina D pred neaktivno obliko, čeprav dikcija v slovenskih smernicah je manj jasna in dopušča tudi to interpretacijo (1, 6-9). Upoštevajoč, da je hiperkalcemija bolj pogosta pri uporabi aktivnih oblik vitamina D ter da holekalciferol omogoča bolj prijazen režim jemanja in predstavlja manjši strošek za zdravstveno blagajno, je pri našem bolniku bil slednji ocenjen kot boljša izbira.

Zdravljenje s sistemskimi GK so pogosto povezovali z večjim tveganjem za peptične razjede želodčne sluznice, vendar so novejša raziskava to povezavo ovrgle (10). Povečanje tveganja je opisano le ob sočasnem zdravljenju z nesteroidnimi antirevmatiki in le v tem primeru je preventivno zdravljenje z inhibitorji protonske črpalke tudi smi-

selno. V klinični praksi so, podobno kot v našem primeru, inhibitorji protonске črpalke pogosto predpisani brez prave indikacije.

Predstavljen bolnik je na dolgotrajnem zdravljenju s sistemskimi GK, zato je pomembno, da se pri vodenju zdravljenja skušamo izogniti pojavu odpovedi nadledvične žleze (1,4,5). Pri izbiri režima odmerjanja sistemskih GK moramo upoštevati cirkardialni ritem izločanja kortizola, ki je največje v zgodnjih jutranjih urah. To je pri našem bolniku upoštevano, saj ima sistemske GK predpisane v enkratnem jutranjem odmerku. Še bolj pomembno je oceniti pojav odpovedi nadledvičnice ob ukinjanju sistemskih GK. Če bi se pri našem bolniku odločili za ukinitvev sistemskega zdravljenja z GK, bi ob neodzivnosti nadledvične žleze na ACTH, sistemske GK morali ukiniti postopoma, sicer se ob nenadni ukinitvi telo ne bi moglo ustrezno odzvati z izločanjem endogenega kortizola, kar je lahko tudi življenje ogrožajoče.

Ne smemo pozabiti tudi, da je imunski odziv pri bolnikih na sistemskem zdravljenju z GK oslavljen in da so ti bolniki bolj dovzetni za okužbe (4,5). Dodatno, zdravljenje z GK prekrije nekatere znake okužbe kot npr. vročino, in zabriše druge, npr. pogosto se ob zdravljenju sistemskimi GK pojavi leukocitoza. Žal, je tu edini možni preventivni ukrep cepljenje proti gripi (kar je tudi sicer priporočljivo pri večini bolnikov z astmo; 1).

Drugi neželeni učinki sistemskih GK (katarakta, glaukom, tanjšanje kože, sladkorna bolezen, pojav Cushingovega sindroma z vsemi spremljajočimi tveganji) se pri predstavljenem bolniku niso (še) razvili, kljub temu ostaja pomembno spremljanje njihovega pojava in pravočasno ukrepanje.

ALI STE VEDELI?

- Da je pri bolnikih s hudo astmo sočasna uporaba inhalacijskega GK in sistemskega GK smiselna?
- Da je pri daljšem zdravljenju s sistemskimi GK potreben predpis kalcija in vitamina D za preprečevanje osteoporoze?
- Da zdravljenje s sistemskimi GK ni indikacija za predpis inhibitorjev protonске črpalke?
- Da je po dolgotrajnem zdravljenju sistemske GK potrebno ukiniti postopoma?

2.2 DRUGI PRIMER: »TEŽEK BOLNIK« S TEŽKIMI KOMORBIDNOSTMI

2.2.1 OPIS PRIMERA

Bolnica Stara Leta, častitljive starosti 94 let, je bila sprejeta zaradi težkega dihanja ob obstruktivnem sindromu. Bolnica je povedala, da je v zadnje pol leta že trikrat imela podobno poslabšanje, ki se vedno začne s prehladom, gospa ob tem kašlja, piska, se duši. Že ob predhodnih poslabšanjih je ob zdravljenju z metilprednizolon tabletami prišlo do precejšnjega izboljšanja. Bolnica pove, da je zadnje pol leta jemala bisoprolol tablete, in sicer je bilo zdravilo uvedeno s strani kardiologov zaradi diastolnega srčnega popuščanja. Gospa se zdravi tudi zaradi arterijskega hipertenzije in atrijske fibrilacije.

Bolnica je pred sprejemom v bolnišnico imela predpisana naslednja zdravila:

- ramipril / hidrokortiazid tbl 2,5 / 12,5 mg, 1 tbl x 1 / dan, zjutraj
- bisoprolol tbl 1,25mg, 1 tbl x 2 / dan
- ramipril tbl 2,5 mg, 1 tbl x 1 / dan, opoldne
- ramipril tbl 5 mg, 1 tbl x 1 / dan, zvečer
- varfarin tbl 3 mg, po shemi: 1 + 1,5 + 1 + 1,5 + 1 + 1,5 + 1 tbl x 1 / dan, zvečer

Bolnica je bila ob sprejemu orientirana in relativno neprizadeta. Izmerjene so bile vitalne funkcije: krvni tlak 127 / 71 mmHg, pulz 90 / min z atrijsko fibrilacijo v EKG-ju, saturacija brez dodanega kisika 93%, ob tem frekvenca dihanja 24 / min. V laboratorijskih izvidih ob sprejemu je izstopala slabša ledvična funkcija s serumskim kreatininom 144 μ mol / L z oceno glomerulne filtracije po MDRD 29 mL / min ter povišan NTproBNP (4673), ki nakazuje na dekompenzirano srčno popuščanje.

V bolnišnici so s testi pljučne funkcije potrdili diagnozo astme. Uvedli so specifično inhalacijsko ter peroralno terapijo:

- budezonid / formoterol Turbuhaler 160 / 4,5 μ g / vpih, 2x2 vpiha
 - salbutamol pršilnik 100 μ g / vpih, 2 vpiha po potrebi, ob težki sapi
 - montelukast tbl 10 mg, 1 tbl x 1 / dan, zvečer
- ter terapijo z antagonistom beta-2 adrenergičnih receptorjev zamenjali z:
- verapamil tbl 40 mg, 1 tbl x 3 / dan,
- ki je bilo usmerjeno predvsem v nadzorovanje srčne frekvence.



Zaradi manifestnega srčnega popuščanja so predpisali diuretiko terapijo:

- furosemid tbl 40 mg, 1 tbl x 1 / dan, zjutraj na tešče.

Ob pregledu terapije smo farmacevti svetovali manj agresivno začetno zdravljenje astme, in sicer z IGK v monoterapiji (npr. budesonidom v odmerku 200 µg / vpih, 1 vpih x 2 / dan) in 1 vpihom salbutamola ob težki sapi. Sočasno zdravljenje z antagonistom levkotrienskih receptorjev se nam je zdelo nepotrebno, izbira kombinacije IGK in dolgodelujočega β_2 -agonista pa v primeru bolnice z atrijsko fibrilacijo in povečano srčno frekvenco celo nevarna. Starejši bolniki imajo pogosto težave z uporabo vdihovalnikov s suhimi praški, saj ne zmorejo dovolj hitrega vdihavanja za pravilno jemanje, zato smo predlagali preveriti tehniko jemanja vdihovalnika in, v eventualnem primeru, zamenjavo s pršilnikom. Po pogovoru je zdravnik upošteval naš nasvet in kombinacijo IGK in bronhodilatatorja zamenjal z monoterapijo IGK, zdravljenja z montelukastom ni ukinil, zamenjava vdihovalnikov pa ni bila potrebna, saj je bolnica pokazala ustrezno tehniko uporabe vdihovalnika.

Nadalje, smo pri gospe predlagali prilagoditev terapije glede na ocenjeno slabšo ledvično funkcijo, ki je zahtevala ukinitve zdravljenja s hidroklortiazidom in omejitev dnevnega odmerka ramiprila na 5 mg. Ob tem smo svetovali skrbno spremljanje krvnega tlaka, srčne frekvence in simptomov srčnega popuščanja. Zdravnik se je z našimi predlogi strinjal in jih vpeljal.

Čeprav je bilo ob sprejemu zdravljenje z varfarinom pod nadzorom, smo ob spreminjanju bolniščne terapije, predvsem ob uvajanju verapamila, pričakovali potrebo po prilagoditvi odmerkov varfarina. Zato smo svetovali ustrezno spremljanje njegovega učinka s pogostejšimi meritvami INR.

2.2.2 DISKUSIJA

Zdravljenje astme je stopenjsko in predvideva postopno uvajanje zdravil in povečevanje odmerkov IGK ob oceni doseganja ciljev zdravljenja v obdobju treh mesecev (1,11). Tako v prvi stopnji zdravljenja astme uvedemo bodisi IGK v srednjem odmerku bodisi montelukast. Začetno zdravljenje z več različnimi zdravili ni samo dražje, temveč tudi onemogoča oceno učinkovitosti posameznega zdravila in lahko celo škodi bolniku. Čeprav je profil neželenih učinkov zdravil v obliki vdihovalnikov relativno ugoden, tudi ta zdravila imajo neželene učinke, ki so lahko, predvsem pri starejših bolnikih z več sočasnimi boleznimi, pomembna (12). Med ostalimi neželenimi učinki, zdravila iz skupine β_2 -agonistov povzročajo tahikardijo in palpitacije, ob uporabi večjih odmerkov pa tudi hipokaliemijo. V meta-analizi so njihovo uporabo pri bolnikih

z astmo in KOPB povezali tudi z večjim tveganjem za srčno-žilne dogodke, med katerimi so opisani tudi poslabšanje ishemične bolezni, srčnega popuščanja, aritmije in nenadna srčna smrt (13). Zato je tudi ob predpisu teh zdravil potrebna skrbna ocena varnosti zdravljenja. Pri predstavljeni bolnici seveda moramo predpisati salbutamol za uporabo ob dispneji, formoterol pa nima pravega mesta v začetni terapiji astme, zdravljenje s formoterolom je bilo odsvetovano, saj bi lahko poslabšalo simptomatiko bolniščnih srčno-žilnih bolezni ob že nenadzorovani srčni frekvenci in srčnem popuščanju v poslabšanju.

ALI STE VEDELI?

- Da je zdravljenje astme stopenjsko in predvideva uvedbo samo enega zdravila v vsaki stopnji?
- Da imajo tudi β_2 -agonisti sistemske neželene učinke kot so tremor, tahikardija, palpitacije?
- Da uporaba kardioselektivnih β_1 -antagonistov za srčno popuščanje, ishemično bolezen srca in maligne motnje ritma ni kontraindicirana v slovenskih priporočilih?

Ob uporabi zaviralcev adrenergičnih receptorjev β_1 (β_1 -antagonisti) pri bolnikih z astmo moramo vedno preveriti namernost sočasnega zdravljenja in urejenost astme. Uporaba β_1 -antagonistov pri bolnikih z astmo je v nekaterih smernicah odsvetovana, druge pa dopuščajo uporabo kardioselektivnih β_1 -antagonistov pri bolnikih z urejeno astmo za indikacije, pri katerih ti dokazano podaljšuje preživetje (11, 14). V slovenskih priporočilih uporaba kardioselektivnih β_1 -antagonistov ni kontraindicirana pri bolnikih s srčnim popuščanjem, ishemično boleznijo srca in malignimi motnjami ritma, pri zdravljenju arterijske hipertenzije pa se svetuje uporabo drugih zdravil (11). Seveda je pri uvajanju zdravljenja z β_1 -antagonisti pri bolnikih z astmo zahtevana previdnost. Uvajanje mora potekati v bolnišničnem okolju in ob rednem, enkrat mesečnem spremljanju urejenosti astme vse dokler se odmerek β_1 -antagonistov povečuje. Pri naši bolnici pojav simptomov astme in poslabšanja bolezni sovпада z začetkom zdravljenja z bisoprololom, zato je smiselna njegova ukinitve in zamenjava z drugim ustreznim zdravilom. Pri oceni varnosti uporabe β_1 -antagonistov pri bolnikih z astmo nas ne skrbi samo poslabšanje urejenosti astme, ki je le redko hitro in nenadno, temveč tudi slabša odzivnost na zdravljenje z β_2 -agonisti med samim poslabšanjem, kar lahko akutno bolj ogroža bolnika (15). Zdravljenje bolnikov s številnimi spremljajočimi boleznimi predstavlja svojevrsten izziv, saj lahko slaba urejenost

astme poslabša ostale komorbidnosti in zdravljenje ostalih komorbidnosti izpostavi bolnika večjemu tveganju za poslabšanje astme.

3 SKLEP

Zdravljenje astme je v teoriji v enostavno, v klinični praksi pa ne vedno. Nekateri bolniki imajo težko obliko astme, ki zahteva zdravljenje s sistemskimi GK. Drugi bolniki imajo številne spremljajoče bolezni, ki se lahko poslabšajo ob slabo urejeni astmi in zdravljenje katerih lahko vodi do poslabšanja astme. V teh primerih je še toliko bolj pomembno sodelovanje farmacevta pri zagotavljanju varnosti in učinkovitosti zdravljenja.

4 LITERATURA

1. Global Initiative for Asthma (GINA): GINA Report, Global strategy for Asthma Management and prevention (Updated 2012), dostopano na www.ginaasthma.org aprila 2012.
2. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:405.
3. Mash B, Bheekie A, Jones PW. Inhaled vs oral steroids for adults with chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD002160.
4. Despopoulos A, Silbernagl S: *Color Atlas of Physiology*, 4th Edition, Hormonal Control. Thieme Medical Publication, Stuttgart, 1991.
5. Spina D, Page CP, Metzger WJ, et al.: *Drugs for the Treatment of Respiratory Diseases: Chapter 2: Glucocorticosteroids*. Cambridge University Press, Cambridge, 2003.
6. Homik J, Suarez-Almazor ME, Shea B, et al. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000952
7. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced
8. Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. *Arthritis Rheum* 2001;44:1496.
9. Devogelaer JP, Goemaere S, Boonen S, et al. Evidence-based guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2006;17:8
10. Kocijančič A. Smernice za odkrivanje in zdravljenje osteoporoze. *Zdrav Vestn* 2002;71:571
11. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med*. 1991;114:735
12. Šuškovič A, Košnik M, Fležar M, et al. Stališče Bolnišnice Golnik – KOPA, Združenja pulmologov Slovenije in Katedre za družinsko medicino do obravnave odraslega bolnika z astmo. *Zdrav Vestn* 2007;76:369
13. Gupta P, O'Mahony MS. Potential adverse effects of bronchodilators in the treatment of airways obstruction in older people: recommendations for prescribing. *Drugs Aging* 2008;25:415.
14. Salpeter SP, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular Effects of β -Agonist in Patients With Asthma and COPD: A Meta-Analysis. *Chest* 2004;125:2309
15. McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, et al., Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail* 2005;7:710
16. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardiorespective beta-blockers for reversible airway disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD002992.



KLINIČNI PRIMERI BOLNIKOV Z ASTMO V BOLNIŠNIČNI PRAKSI; težave pri vodljivosti bolnikov

ASTHMA PATIENTS IN A HOSPITAL SETTING – CASE REPORT of a patient with poor compliance

AVTOR / AUTHOR:
Janez Toni, mag. farm.

Univerzitetna klinika Golnik, Lekarna, Golnik 36,
4204 Golnik

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: janez.toni@klinika-golnik.si
Telefon: 04/25-69-358, Fax: 04/25-69-162

POVZETEK

Bolnikovo sodelovanje in pravilna uporaba zdravil naj bi omogočala dober nadzor nad boleznijo pri veliki večini bolnikov z astmo, vendar temu ni tako. Jemanje zdravil v obliki pršilnikov in vdihovalnikov in s tem povezane težave se razlikuje od zdravljenja večine drugih bolezni. Prav tako bolniki ne občutijo učinka protivnetnih zdravil, ki so osnova zdravljenja astme. Žal pogosto prihaja do težav pri vodljivosti bolnikov, kar lahko vpliva na izid zdravljenja. Pomembno vlogo v izobraževanju in posledično boljši vodljivosti pa imamo vsi zdravstveni delavci. V primeru so navedeni vzroki nesodelovanja bolnikov pri zdravljenju astme.

KLJUČNE BESEDE:

astma, sodelovanje, vodljivost, pršilniki, vdihovalniki

SUMMARY

Compliance and correct drug application technique should be enough to achieve disease control in most asthma patients. Therapy with pressurized metered dose inhaler and dry powder inhaler technique is different from most of other treatments. Patients do not perceive drug effects and are often non-compliant. Health care workers have an important role in improving patients' education and compliance. Below, causes for non-compliance are discussed.

KEY WORDS:

asthma, compliance, adherence, pressurized metered dose inhaler, dry powder inhaler

1 UVOD

Nesodelovanje pri zdravljenju astme ima lahko zavedno ali nezavedno ozadje, ki sta pri posamezniku lahko prepletena.

2 OPIS PRIMERA

Bolnik Sam Svoj zdravnik je bil sprejet v bolnišnico zaradi življenjsko ogrožajočega poslabšanja astme. Bolnik se zdravi

samo zaradi astme, ostalih pridruženih bolezni nima. V terapiji pred sprejemom je imel predpisani samo dve zdravili:

- flutikazon Diskus 250µg/vpih, 1 vpih zjutraj in 1 vpih zvečer
- salbutamol pršilnik 100µg/vpih, 2 vpiha po potrebi ob težki sapi

V zadnjem času je pogosto uporabljal pršilnik s salbutamolom, saj mu precej olajša težave z dihanjem. V zadnjih dneh ga je uporabljal večkrat dnevno. Tik pred sprejemom ga je uporabljal vsakih nekaj minut, med odmori pri jemanju zdravil je komaj uspel poklicati reševalce. Diskus s flutikazonom je prenehal uporabljati pred 9 meseci, saj ni čutil, da mu pomaga.

3 DISKUSIJA

Bolnikova vodljivost pri zdravljenju astme je ključnega pomena za uspeh terapije, ki ga opredelimo kot:

- odstotnost dnevnih simptomov,
- ni zbujanja zaradi astme,
- ni uporabe bronhodilatatorjev (olajševalcev),
- ni poslabšanj,
- ni ovir pri telesni dejavnosti,
- normalna pljučna funkcija FEV_1 in/ali PEF >80% predvidenega. (1)

Nesodelovanje pri zdravljenju astme je pogostejše kot pri ostalih kroničnih boleznih ima lahko zavedno ali nezavedno ozadje. Kot že omenjeno, se komponente zavednega in nezavednega nesodelovanja pri posamezniku lahko prepletajo. (2, 3)

Bolnikovo zavedno zavračanje jemanja protivnetnih zdravil je lahko posledica zakasnjene nastopa učinkov inhalacijskih glukokortikoidov (IGK), saj za učinkovanje potrebujejo več mesecev. Bolnik učinka jemanja IGK ne čuti, saj ti ne prinesejo takojšnjega izboljšanja. Ob rednem jemanju IGK bo brez težav in posledično ne bo več zaznal potrebe po nadaljnjem jemanju zdravil. Nadzor nad boleznijo se bo pri delu bolnikov, ki samovoljno prenehajo z jemanjem IGK, poslabšal šele v nekaj tednih do mesecih po prenehanju jemanja zdravila. Poslabšanja astme bodo pri teh bolnikih pogostejša in hujša, lahko tudi življenje ogrožujoča. (1, 2, 3)

Dodatni razlog zavednega zavračanja IGK je lahko zaskrbljenost pred pojavom predvsem sistemskih neželenih učinkov ali pa je do določenih neželenih učinkov, predvsem lokalnih kot sta hripavost in kandidaza, že prišlo. Nastop neželenih učinkov je lahko povezan z nepravilno tehniko jemanja zdravil. (2, 3)

Nezavedno nesodelovanje je lahko posledica napačnega razumevanja astme, nerazumevanje navodil zdravstvenih delavcev, nenamernega izpuščanja posameznih odmerkov ali pa nepravilne tehnike jemanja IGK. (2, 3)

Bolniki pogosto astmo jemljejo kot bolezen, ki se pojavi ob poslabšanju. Ne zavedajo se, da gre za kronično bolezen, ki zahteva vseživljenjsko zdravljenje. Dokazano je, da z izobraževanjem bolnikov s strani zdravstvenih delavcev izboljšamo njihovo razumevanje bolezni in posledično zavzetost za zdravljenje. (2, 3)

Nerazumevanje navodil zdravstvenih delavcev ima lahko enostaven razlog, npr. nerazumevanje slovenskega jezika, del bolnikov pa si enostavno navodil zdravstvenih delavcev ne zapomni. (2, 3)

Pravilna tehnika jemanja zdravil je izjemno pomembna za dostavo zdravilne učinkovine na mesto delovanja. Različne raziskave so pokazale, da večina bolnikov ne zna pravilno uporabljati pršilnikov in vdihovalnikov, veliko jih tudi ni deležnih nikakršnega izobraževanja o pravilni uporabi pršilnikov in vdihovalnikov. Nepravilna uporaba je povezana s slabšo urejenostjo bolnikov z astmo oziroma KOPB. (4, 5, 7)

Po ocenah različnih raziskovalcev je pri več kot polovici bolnikov tehnika uporabe pršilnikov in vdihovalnikov tako slaba, da zdravila ne dosežejo pričakovanega učinka. Bolnik lahko sicer navede pravilno tehniko uporabe inhalacijskih zdravil, vendar tega ne zna pravilno izvesti v praksi. Znano je, da znanje o pravilnem načinu uporabe vdihovalnikov in pršilnikov pomembno upade že po 2 do 3 mesecih. Še bolj zaskrbljujoči so podatki raziskav, ki kažejo, da pravilno tehniko uporabe pršilnikov in vdihovalnikov prikaže le nekaj več kot polovica zdravstvenih delavcev. (4)

Dokazana je povezava med nepravilno uporabo pršilnikov in vdihovalnikov in višjo starostjo, nižjo stopnjo izobrazbe in slabšo kakovostjo navodil o pravilni uporabi pršilnikov oziroma vdihovalnikov. Izobraževanje je edini dejavnik, na katerega lahko vplivamo. (5)

Že kratko, 2,5-minutno svetovanje o pravilni tehniki uporabe vdihovalnikov pri bolnikih z astmo izboljša tehniko jemanja zdravil in urejenost bolezni. Pomembno je, da takšno svetovanje izvajamo v rednih časovnih intervalih, saj znanje bolnikov s časom upade. Podobno je pri bolnikih, ki uporabljajo pršilnike. (7, 8)

Svetovanje o pravilni uporabi pršilnikov in vdihovalnikov mora vsebovati tako pisna in ustna navodila kot tudi demonstracijo pravilne tehnike jemanja zdravil. Pomembno je, da mora tudi bolnik prikazati pravilni način jemanja zdravil. (9)



Tehnika pravilne uporabe pršilnikov (pred prvo uporabo oziroma po nekaj dnevni neuporabi je potrebno vedno pršilnik najprej 1 do 2-krat razpršiti v prazno):

- 1) Odstrani pokrovček in pretresi, drži pršilnik v navpični legi; pretresanje je potrebno samo pri suspenzijah.
- 2) Izdihni ves zrak iz pljuč; izdih mora potekati stran od ustnika pršilnika.
- 3) Z ustnicami objemi ustnik pršilnika; jezik mora biti pod ustnikom, čeljusti morajo biti razprte.
- 4) Začni vdih, sproži pršilnik in počasi, globoko vdihni (3-5s); vdih ne sme biti prehiter.
- 5) Zadrži dih (10s, če ne gre, lahko tudi manj); med zadrževanjem diha (zaprta usta) ne izdihuj skozi nos.
- 6) Speri usta; spiranje ust pri uporabi beta agonistov sicer ni potrebno, ne more pa škoditi. Bolje je, da bolniki spirajo usta tako pri IGK in beta agonistih, kot pa da navodila narobe razumejo in ust ne spirajo po uporabi IGK.
- 7) Ponovni odmerek lahko vzamemo čez 30 s; pri suspenzijah je potrebno ponovno pretresti pršilnik in nadaljevati s korakom 2.

Tehnika pravilne uporabe vdihovalnikov s suhimi praški:

- 1) Naloži odmerek; različne tehnike nalaganja odmerkov, bodisi z obračanjem ročaja oziroma premikanjem vzmeti bodisi z vstavljanjem in prediranjem kapsule z zdravilno učinkovino.
- 2) Izdihni ves zrak iz pljuč; pozorni moramo biti, da izdih nemo stran od vdihovalnika, saj lahko s sapo navlažimo praške in se ne bodo mogli razbiti na majhne delce.
- 3) Objemi ustnik vdihovalnika in močno, globoko vdih nemo (1-2s); pomembno je, da je vdih izjemno močan in hiter, da se bo prašek razbil na majhne delce.
- 4) Zadrži dih (10s); nekateri bolniki med zadrževanjem diha z zaprtimi usti, vseeno izdihujejo skozi nos.
- 5) Speri usta; glej opombe pri pršilnikih.

- 6) Ponovni odmerek lahko vzamemo čez 30 s; glej opombe pri pršilnikih.

Poslabšanje astme se kaže kot povečana intenzivnost simptomov astme ter težave pri govorjenju. Poslabšanje astme navadno nastopi postopoma, v nekaj dneh. Pri hujših oblikah poslabšanja pride do motnje zavesti, izčrpanosti, aritmij, hipotenzije ali cianoze. Neukrepanje pri poslabšanju astme je lahko življenje ogrožujoče. Bolnik mora v primeru poslabšanja astme vzeti toliko olajševalca, kolikor ga potrebuje.

V praksi se uporablja salbutamol v pršilu, maksimalnega odmerka ni. Če se stanje po uporabi prvih odmerkov olajševalca izboljša, ni potrebna takojšnja napotitev v zdravstven ustanovo, seveda pa se mora bolnik o tem pogovoriti s svojim zdravnikom.

V primeru hujšega napada, ko salbutamol ne pomaga, morajo bolnik oziroma svojci takoj poklicati urgentno službo. Bolniki dobijo metilprednizolon, kombinacijo beta agonista in antiholinergika, kisik ter adrenalin. (1, 10)

Seveda ne smemo zamešati rednega jemanja olajševalca in jemanja olajševalca zaradi akutne življenjske ogroženosti.

Preglednica 1: Nekatere napake pri uporabi pršilnikov in vdihovalnikov s suhimi praški. (4, 6)

Napaka	Delež bolnikov v skupini s pršilniki (%)	Delež bolnikov v skupini z vdihovalniki s suhimi praški (%)
Nepravilna koordinacija sprožitve in vdiha	27	-
Nezadostno zadrževanje sape po inhalaciji	26	23
Nepravilen vdih (prehiter/premalo intenziven)	19	17
Nezadostno pretresanje pred uporabo	13	-
Ni izdiha pred vdihom	4	24
Vdihovanje skozi nos med sprožitvijo	2	-
Izdih med sprožitvijo	1	19
Napačen položaj naprave	<1	35
Po inhalaciji izdih v ustnik	-	20

ALI STE VEDELI?

- Sodelovanje pri zdravljenju lahko izboljšamo z izobraževanjem
- Poznavanje pravilne tehnike jemanja zdravil v obliki pršilnikov in vdihovalnikov pomembno upade po 2-3 mesecih
- Pravilno tehniko uporabe pršilnikov in vdihovalnikov prikaže le nekaj več kot polovica zdravstvenih delavcev
- Že 2.5-minutno svetovanje o pravilni tehniki uporabe vdihovalnikov izboljša tehniko jemanja zdravil in urejenost astme
- Pri učenju/ prikazu pravilne tehnike jemanja inhalacijskih zdravil je bistveno, da tehniko prikaže bolnik sam
- Ob hudem poslabšanju astme ni maksimalnih odmerkov olajševalca

4 LITERATURA

1. *Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2012.* www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2012Feb13.pdf, dostop 16.4.2013
2. Horne R, Price D, Cleud J, Costa R, Covey D, Gruffydd-Jones K, Haughney J, Henrichsen SH, Kaplan A, Langhammer A, Oestrem A, Tomas M, van der Molen T, Virhoc JC, Williams S. Can asthma control be improved by understanding the patient's perspective. *BMC Pulmonary Medicine* 2007; 7:8.
3. Horne R. Compliance, Adherence, and Concordance: Implications for Asthma Treatment. *Chest* 2006; 130;65S-72S.
4. Rau JL. Practical problems with aerosol therapy in COPD. *Respiratory care* (2006) vol 51; 2.
5. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, Cinti C, Lodi M, Martucci P, Serra M, Scichilone N, Sestini P, Aliani M, Neri M. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respiratory Medicine* (2011) 105, 930-938.
6. Chrystyn H, Price D. Not all asthma inhalers are the same: factors to consider when prescribing an inhaler. *Primary Care Respiratory Journal* (2009); 18(4): 243-249.
7. Giraud V, Allaert F-A, Roche N. Inhaler technique and asthma: Feasibility and acceptability of training by pharmacists. *Respiratory Medicine* (2011) 105, 1815-1822.
8. Basheti IA, Reddel HK, Armour CL, Bosnic-Anticevich SZ. Improved asthma outcomes with a simple inhaler technique intervention by community pharmacists. *Journal of Allergy and Clinical Immunology. (Letter)* 2007; 119(6): 1537-8.
9. Bosnic-Anticevich SZ, Sinha H, So S, Reddel HK. Metered-dose inhaler technique: The effect of two educational interventions delivered in community pharmacy over time. *Journal of Asthma*, 47:251-256, 2010.
10. Šuškovič S, Košnik M, Fležar M, Šifer F, Bajrovič N, Drnovšek-Kaljanac M, Šorli J. Strokovna izhodišča za smernice za obravnavo odraslega bolnika z astmo. *Zdravniški Vestnik* 2002; 71: 563-9.



ASTMA: KLINIČNI PRIMERI IZ LEKARNIŠKE PRAKSE

ASTHMA: CLINICAL CASES IN PHARMACY PRACTICE

AVTORJA / AUTHORS:

Milan Balaban, mag. farm.¹

Nataša Okretič Likovič, mag. farm.²

¹ Lekarna Ljubljana, Komenskega ulica 11, 1000 Ljubljana

² Obalne Lekarne Koper, Kidričeva ulica 2, 6000 Koper – Capodistria

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: milan.balaban@lekarna-lj.si

E-mail: natasa.okretic@obalne-lekarne.si

1 UVOD

Lekarniški farmacevt ima pri obravnavi pacienta v lekarni pomembno vlogo pri uspešnem svetovanju astmatikom glede zdravljenja z zdravili, pri usklajevanju zdravljenja z zdravili in preverjanju pravilne in varne uporabe zdravil, saj je pacientu najbolj dostopen zdravstveni delavec z obsežnim znanjem o delovanju in uporabi zdravil. Na podlagi

pridobljenih informacij o jemanju zdravil in zdravstvenem stanju lahko pacientu ustrezno svetuje na njemu razumljiv način, preverja pacientovo razumevanje in stremi k vzpostavljanju pacientovega zaupanja v metode zdravljenja ter s tem bistveno prispeva k stopnji sodelovanja pacienta pri zdravljenju astme.

Cilj svetovanja v lekarni je izboljšati urejenost astme, torej izboljšati izide zdravljenja pacientov z astmo in posredno izboljšati in vzdrževati ustrezno kakovost življenja astmatika.

2 KLINIČNI PRIMERI IZ LEKARNIŠKE PRAKSE

PRIMER 1:

Gospa, stara 67 let, ima predpisana na recept naslednja zdravila:

- fenoterol / ipratropijev bromid 50/20 mcg
- salmeterol / flutikazon 50/250 mcg v obliki diskusa
- perindopril 4 mg
- bisoprolol 2,5 mg
- acetilsalicilna kislina 100 mg
- rosuvastatin 10 mg

Pri pregledu uporabe zdravil predpisanih na recept smo ugotovili, da je med salmeterolom in fenoterolom na eni strani ter bisoprololom na drugi interakcija stopnje C. Gre za stopnjo interakcije, ki je klinično pomembna, vendar so koristi za pacienta večje kot potencialno tveganja.

Svetovanje pacientu v lekarni:

Gospo smo opozorili, da mora obe terapiji uporabljati redno in dosledno in naj se v primeru težav, kot so težko dihanje, povečano število astmatičnih napadov, povečana potreba po olajševalnih zdravilih, povečanim srčnem utripu itd., obrne na zdravnika.

Gospa je zaradi prehladnega obolenja želela kupiti tudi naslednja zdravila:

- acetilcistein 200 mg praške
- ibuprofen 400 mg

Svetovanje pacientu v lekarni:

Gospo smo opozorili na možnost sprožitve astmatičnega napada ob uporabi aspirina in ibuprofena, ven-

dar nam je zagotovila, da zdravila uporablja že dalj časa in da nikoli ni imela težav zaradi njih.

Glede na njeno diagnozo in terapijo smo ji svetovali uporabo paracetamola namesto nesteroidnih antirevmatikov (NSAID), saj smo ob pregledu interakcij med acetilsalicilno kislino in ibuprofenom, zaznali za ta primer interakcijo stopnje D. Povedala je, da ji paracetamol ne pomaga in vztrajala pri ibuprofenu. Interakciji med acetilsalicilno kislino in ibuprofenom se lahko ognemo, če se zdravili jemljeta v različnih časovnih obdobjih, zato smo ji svetovali naj ibuprofen jemlje vsaj 6 ur pred jemanjem acetilsalicilne kisline oziroma vsaj dve uri po njej.

Zaradi kašlja je želela kupiti acetilcistein, kar smo ji iz previdnosti odsvetovali, ker lahko učinkovina sproži astmatični napad in ji priporočili druge ekspektoranse, npr. ambroksol ali bromheksin.

Med zdravili, ki jih pacientka prejema in ki jih je želela kupiti je več takšnih, ki lahko sprožijo astmatični napad: bisoprolol, acetilsalicilna kislina, ibuprofen in acetilcistein. Po pregledu možnosti uporabe vseh zgoraj navedenih zdravil v nadaljevanju podajamo podrobnejšo obrazložitev o pridobljenih podatkih glede interakcij med posameznimi zdravili in tveganjih uporabe določenih zdravil pri astmatikih, ki so privedle do odločitve za navedeno svetovanje pacientki.

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko izničijo bronhodilatatorni učinek bronhoselektivnih agonistov adrenergičnih receptorjev beta-2, ker so si njihovi farmakodinamični učinki nasprotujoči (1). Pacienti so bolj ogroženi, če uporabljajo neselektivne zaviralce adrenergičnih receptorjev beta ali večje odmerke selektivnih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta (2,3). Čeprav večina astmatikov

dobro prenaša selektivne zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, študije kažejo, da nekaj več kot 10 odstotkov pacientov doživi močnejši bronhospazem (2). Študije kažejo tudi, da lahko agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2 preprečijo poslabšanje astme zaradi delovanja selektivnih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta. Te študije so bile narejene pri odmerkih do 100 mg atenolola, 40 – 200 mg metoprolola in 10 – 20 mg bisoprolola, aplicirano peroralno (2,4). Ena doza selektivnih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta naj bi znižala forsirani ekspiratorni volumen v prvi sekundi (FEV1) za 7,46 %. Ob tem so ugotovili, da se pri sočasnem jemanju agonistov adrenergičnih receptorjev beta-2 FEV1 poveča za 4,63 %. Pri enomesečni terapiji niso zaznali nadaljnjega padca FEV1, pri čemer se je odgovor na terapijo z agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2 povečal na 8,74 % (5). Druga študija je pokazala, da 40 mg propranolola zmanjša FEV1 med 19,2 in 21,9 %, 100 mg atenolola pa med 6,2 in 13,6 % (6). Agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2 nimajo vpliva na preprečitev poslabšanja astme ob sočasnem jemanju z neselektivnimi zaviralci adrenergičnih receptorjev beta. V določenih primerih je celo topikalna ali očesna uporaba le teh sprožila hude, celo usodne, astmatične napade (3,4). Zato svetujemo astmatikom, ki jemljejo selektivne zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, previdnost in samokontrolo (npr. s prenosnim merilcem največjega ekspiratornega pretoka), zlasti med uvajanjem ali povečevanjem odmerka. Neselektivni zaviralci adrenergičnih receptorjev beta so za astmatike kontraindicirani.

ALI STE VEDELI?

- Agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2 lahko preprečijo poslabšanje astme zaradi delovanja selektivnih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta, ne pa tudi neselektivnih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta.

Tabela 1: Interakcije med bronhoselektivnimi agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2 in zaviralci adrenergičnih receptorjev beta (2,3,7)

SKUPINA	ZDRAVILNA UČINKOVINA	VRSTA INTERAKCIJE PO	
		LEXICOMP	DRUGS.COM
neselektivni zaviralci adrenergičnih receptorjev beta	sotalol propranolol	stopnje X	major
zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa in beta	karvedilol	stopnje D	major
selektivni zaviralci adrenergičnih receptorjev beta	atenolol bisoprolol metoprolol nebivolol	stopnje C	moderate



Pri astmatikih se občutljivost na acetilsalicilno kislino lahko pojavi pri 4 do 20 odstotkih. Bolj pogosta je pri osebah ženskega spola in osebah, ki imajo nosne polipe. Pogostost takšnih napadov narašča s starostjo (8,9). Pri otrocih je dokaj redka in se pojavlja v približno 5 % primerov. Obremenilni test na acetilsalicilno kislino je pozitiven, če pride do 20 % padca FEV1 in izraženih kliničnih simptomov (9). Bronhospazem se prične nekaj minut do nekaj ur po zaužitju zdravila (8,10). Reakcije so hude in pogosto življenjsko ogrožajoče. Mehanizem trenutno ni potrjen. Predpostavlja se, da se zaradi inhibicije ciklooksigenaze v pljučih več arahidonske kisline pretvori v levkotriene C4 in D4, ki omogočajo sproščanje histamina in s tem začetek bronhospazma (8). Velja tudi načelo navzkrižne preobčutljivosti med acetilsalicilno kislino in nesteroidnimi antirevmatikami (NSAID) (8,9). Pacienti, ki so imeli reakcijo na acetilsalicilno kislino, so v 98 % primerov imeli tudi reakcijo na ibuprofen, v 93 % primerov na diklofenak in v 100 % primerov na naproksen. Na drugi strani je pri uporabi paracetamola imelo težavo le 7 % pacientov. Pacienti so dobro prenašali nimesulid in meloksikam v nižjih dozah, zaradi njune COX-2 selektivnosti, med tem ko sta učinkovini v višjih dozah sprožili bronhospazem (9). Navzkrižno preobčutljivost lahko sprožijo tudi flurbiprofen, indometacin, ketoprofen in etodolak (8,11). Študije narejene na celekoksibu, etorikoksibu in rofekoksibu kažejo, da koksibi ne sprožajo bronhospazma in so varni za uporabo. Iz raziskav sklepajo, da je glavni dejavnik tveganja, pri sprožitvi tovrstne astme, inhibicija encima COX-1 (12,13,14). Pri sprožitvi astmatičnega napada je pomemben odmerek zdravila, ker mora biti prag za sprožitev bronhialnega spazma presežen (8). Če je pacient v zadnjih šestih mesecih zaužil acetilsalicilno kislino ali NSAID in se simptomi niso pojavili je velika verjetnost, da občutljivosti na ta zdravila ni (10).

ALI STE VEDELI?

- Če je pacient v zadnjih šestih mesecih zaužil acetilsalicilno kislino ali NSAID in se simptomi niso pojavili je verjetno, da občutljivosti na ta zdravila ni.
- Pacienti, ki so imeli reakcijo na acetilsalicilno kislino, so imeli tudi reakcijo na NSAID.

Za acetilcistein je že dalj časa znano, da lahko povzroči bronhospazem, in sicer preko direktne iritacije dihalnih poti (8). Svetuje se previdnost pri astmatikih in ljudeh, ki so že imeli bronhospazem (15). Astmatiki imajo reakcije na acetilcistein dokaj pogosto, ampak so le redko kdaj resne (8,16). Večja verjetnost za pojav bronhospazma je pri intravenskem odmerjanju, s katerim zdravimo zastrupitev s

paracetamolom. Tam so odmerki acetilcisteina precej večji (med 75 in 150 mg/kg/24 ur) kot pri samozdravljenju (do 600 mg na 24 ur). Pri zdravljenju zastrupitev s paracetamolom se acetilcistein rutinsko uporablja in so neželeni učinki zlahka obvladljivi, med tem ko se pri samozdravljenju astmatikom svetuje previdnost (15,16).

Tabela 2: OTC učinkovine na slovenskem trgu, ki lahko sprožijo napad astme (8)

ZDRAVILNA UČINKOVINA	MEHANIZEM
propifenazon papain	anafilaksa preko IgE
acetilcistein	direktna iritacija dihalnih poti
aspirin ibuprofen naproksen	inhibicija ciklooksigenaze

Ob vsem navedenem moramo pri tem primeru opozoriti še na najpogostejši neželeni učinek zdravil iz skupine zaviralcev angiotenzinske konvertaze (ACE), ki je kašelj (18). Pojavil naj bi se pri 1 do 10 % pacientov (8) in sicer pri 7 % pacientov, ki jemljejo enalapril (10-20 mg na dan), pri 5,1 % pacientov, ki jemljejo kaptopril (25-75 mg na dan), pri 2,2 % pacientov, ki jemljejo perindopril (2-8 mg na dan) in pri 1,6 % pacientov, ki jemljejo lizinopril (5-20 mg na dan). Kašelj ni odvisen od doziranja (18). Osebe ženskega spola so bolj dovzetne na ta neželeni učinek, ker imajo nižji prag tolerance draženja na kašelj. Ta se je pojavil pri 14,6 % oseb ženskega spola in 6,0 % oseb moškega spola (8). Mehanizem nastanka kašlja še vedno ni povsem znan. Odgovorna naj bi bila inhibicija angiotenzinske konvertaze, ki katalizira hidrolizo bradikina in substance P. Bradikinin in substanca P sta namreč odgovorna za stimulacijo receptorjev za kašelj v pljučih (8,19). Kašelj je po navadi suh, neproduktiven in trdovraten ter neodziven na antitusike ali bronhodilatatorno terapijo (8,19). Pojavi se po nekaj dnevih, lahko pa tudi po enem letu od začetka jemanja. Po prenehanju jemanja zdravila se po navadi umiri v nekaj dneh, lahko pa traja tudi do enega meseca (8). V povprečju se zmanjša za 50 % v treh dneh in popolnoma izgine v desetih dneh (19). Zamenjava enega zaviralca ACE za drugega se ne priporoča in edina učinkovita rešitev je ukinitve terapije z zaviralci ACE ter zamenjava za drugo terapevtsko skupino (9,19). Ob pojavu kašlja je bronhialna aktivnost, merjena s histaminsko ali metaholinsko provokacijo, lahko poslabšana pri pacientih z astmo, med tem ko pri ostalih skupinah ni. Kljub temu pacienti s hiperaktivnimi dihalnimi potmi niso bolj ogroženi od ostalih (8).

ALI STE VEDELI?

- Ob pojavu kašlja zaradi uporabe ACE zaviralcev je bronhialna aktivnost pri astmatikih lahko poslabšana.
- Zdravljenje astme med nosečnostjo in dojenjem poteka nespremenjeno.

PRIMER 2:

Nosečnica, stara 28 let, je prvič dobila zdravila za zdravljenje astme, ki jih je predpisal zdravnik, specialist:

- salbutamol 100 mcg
- budenozid / formoterol 160/4,5 mcg

Gospo je zanimalo, če se lahko uporablja predpisana zdravila v nosečnosti in kasneje pri dojenju in kaj lahko naredi, da čim bolj zmanjša uporabo teh zdravil.

Svetovanje pacientu v lekarni:

Zagotovili smo ji, da glede na smernice in dosedanja dognanja, zdravila lahko varno uporablja v nosečnosti in med dojenjem. Dobro vodena in uravnana astma je nujna, če se želimo izogniti tveganjem, tako za mater kot za otroka. Zato je zdravila potrebo jemati redno in v predpisanih količinah.

Svetovali smo ji tudi o nefarmakoloških ukrepih (navedeni v nadaljevanju), vendar smo jo opozorili, da mora kljub izvajanju teh ukrepov zdravila uporabljati redno in da naj sama ne zmanjšuje predpisanih odmerkov zdravil. Nefarmakoloških ukrepov je sicer veliko, vendar niso vsi enako učinkoviti. Za nekatere je dokazano, da pomagajo pri uravnavanju astme, za druge pa nimamo prepričljivih dokazov, da delujejo.

Zdravljenje astme med nosečnostjo in dojenjem poteka nespremenjeno (20,21). Slabo uravnana astma je povezana z nosečniško hipertenzijo, preklampsijo, krvavitvami v maternici, prezgodnjim porodom, nižjo telesno težo novorojenčka in kongenitalnimi malformacijami. Zaradi akutnih napadov astme lahko pride do nezadostne preskrbe zarodka s kisikom. Pri nosečnicah z dobro vodeno in uravnano astmo je izid nosečnosti enak kot pri neastmatičnih nosečnicah (21). Pri uporabi inhalacijskih kortikosteroidov, inhalacijskih agonistov adrenergičnih receptorjev beta-2 in teofilina niso zaznali povečanega tveganja za preklampsijo, kongenitalne malformacije, prezgodnje rojstvo ali nižjo težo novorojenčkov. Povečano tveganje za preklampsijo, zmanjšano telesno težo novorojenčka in razcepljeno us-

tnico (prvo tromesečje) je povezano z uporabo peroralnih kortikosteroidov (22). Kljub temu so ta tveganja manjša, kot bi bila nekontrolirana huda astma. Zato v primeru hude astme dajemo peroralne kortikosteroide tudi med nosečnostjo (20,22).

Prva izbira pri zdravljenju astme med nosečnostjo so inhalacijski kortikosteroidi. Budenozid je najbolj zaželen, ker je njegova varnost dokazana z dolgoletno uporabo pri nosečnicah (20,22).

Terapija z agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2 je varna, sploh če gre za kratkodelujoča zdravila kot je salbutamol. Dolgodelujoči agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2 se dodajo takrat, ko kortikosteroidi sami ne morejo uravnati astme (20,23). Pri uporabi visokih odmerkov kratko in dolgodelujočih agonistov adrenergičnih receptorjev beta-2 so zaznali neželene učinke pri novorojenčkih. Ti so bili manj izraziti pri inhalacijskih agonistih adrenergičnih receptorjev beta-2 in prehodne narave (23).

Teofilin se lahko uporablja, če astme ne zmoremo kontrolirati z inhalacijskimi kortikosteroidi in agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2 (20,23), vendar v nižjih dozah zaradi dokaj ozkega terapevtskega okna. Če so matere jemale teofilin v višjih dozah pred porodom, so pri novorojenčkih zaznali neželene učinke prehodne narave (npr. bradikardijo, tahikardijo, cianozo, bruhanje...) (23).

Levotrienom naj bi se v nosečnosti izogibali (23), izjeme so le tisti najhujši primeri astme, ki je druga zdravila ne zmorejo uravnati (20,23).

Podobne smernice veljajo tudi med dojenjem (20). Inhalacijski kortikosteroidi se med dojenjem lahko varno uporabljajo, enako velja za peroralne kortikosteroide. Le pri jemanju večjih doz peroralnih kortikosteroidov so zaznali povečane koncentracije v materinem mleku, zato svetujemo, da se doji s štiri urnim zamikom po zadnjem odmerjanju (23).

Salbutamol, formoterol in salmeterol se lahko varno uporabljajo, med tem ko se je peroralnim agonistom adrenergičnih receptorjev beta-2 potrebno izogibati (23).

Ipratropijev bromid se lahko med dojenjem varno uporablja (23). Prav tako teofilin, ki sicer v manjših količinah prehaja v materino mleko, ampak v premajhnih, da bi izzval neželene učinke pri novorojenčkih (23). Za levotriene nimamo ustreznih podatkov, vendar velja enako kot med nosečnostjo. Če terapija z drugimi zdravili ni zadostna za ustre-



zno kontrolo astme, jih lahko dodamo k terapiji. Pri tem moramo pozorno spremljati dojenčka na znake neželenih učinkov zdravila (23).

NEFARMAKOLOŠKI UKREPI

Najpomembnejši ukrep pri primarni prevenciji astme je dojenje, ki se ga spodbuja. Raziskave kažejo na potencialne zaščitne učinke dojenja pri zgodnji in otroški astmi (20). Starše je treba spodbujati, da otroke ne izpostavljajo cigaretnemu dimu, ker ta lahko precej poslabša astmo. Tudi samim astmatikom se odsvetuje kajenje. Astmatiki, ki so izpostavljeni cigaretnemu dimu, večkrat sežejo po rešilnih zdravilih – olajševalnih zdravilih in imajo višje terapevtske odmerke od ostalih astmatikov (20). Izogibanje alergenom, ki sprožijo astmatični napad pomaga pri samokontroli astme, zato je odstranjevanje teh in vzdrževanje higiene pomemben del preprečevanja napadov. Med znane alergene sodijo pršice, plesni, cvetni prah, dlaka domačih živali itd. (20,24). Kljub temu ni dovolj trdnih dokazov, ki bi potrdile učinkovitost tega ukrepa. V eni od študij so ocenjevali učinkovitost izogibanja pršicam s pomočjo posteljnine, ki je bila neprepustna za alergen. Kljub temu, da je 60 % ljudi bilo alergičnih na pršice, ob takem ukrepu ni prišlo do povečanja PEF (25). Imunoterapija pomaga pri tistih astmatikih, ki se ne morejo izogniti znanemu alergenu (20). Astmatični napad lahko sprožijo tudi stres, pretirana telovadba, hladen ali onesnažen zrak in nekatera zdravila, zato je pomembno, da se pacienti tem dejavnikom izogibajo, sploh če so jim v preteklosti že sprožili astmatični napad (24). Dokazana je povezava med telesno težo in astmatičnimi napadi. Ljudje s povečano telesno težo imajo bolj pogosto težave, zato je zmanjšanje telesne teže priporočen ukrep pri kontroli astme (20). Ni dokazano, da bi jemanje prehranskih dopolnil, kot so vitamin C, vitamin E, magnezij ali ribje olje vplivalo na izboljšanje astme, čeprav imajo nekateri posamezniki lahko korist od jemanju navedenih izdelkov (25). Pri kontroli simptomov astme lahko pomagajo določene tehnike dihanja, kot je Buteyko dihalna tehnika (20), čeprav ni trdnih dokazov da izboljša funkcijo pljuč (25).

PRIMER 3:

Mama 5-letnega otroka je prišla v lekarno in je želela kupiti izdelek za preprečevanje kašlja. Opisala je, da je otrokov kašelj najbolj moteč ponoči. Iz pogovora smo izvedeli, da je otrok astmatik ter iz kartice zdravstvenega zavarovanja razbrali, da je njegova terapija naslednja:

- montelukast 4 mg žvečljive tablete,
- flutikazon 125 mcg pršilnik,
- salbutamol pršilnik.

Svetovanje pacientu v lekarni:

Glede na to, da je bila gospa nekoliko zaskrbljena zaradi zdravstvenega stanja otroka in ker smo želeli razbrati razumevanje pravilne uporabe zdravil, smo najprej povzeli navodila za jemanje zdravil. Inhalacijski kortikosteroid (flutikazon) mora otrok jemati redno v skladu z zdravnikovimi navodili (2x na dan 2 vpiha). Prav tako mora otrok jemati redno vsak dan antagonist receptorjev za levkotriene, in sicer mora prežvečiti 1 žvečljivo tableto zvečer 1 uro pred ali 2 uri po jedi. Kratkodelujoči bronhodilatator (salbutamol) naj otrok jemlje samo po potrebi, ko ima poslabšanja, vedno pred inhalacijskim kortikosteroidom. Mamo smo tudi opozorili, da mora biti pozorna, če se uporaba kratkodelujočega bronhodilatatorja povečuje, da o tem obvesti otrokovega zdravnika.

Po ugotavljanju skladnosti jemanja zdravil z navodili, smo preverili pravilnost tehnike jemanja inhalacijskih zdravil ter razumevanje pacientovega načrta za zdravljenje astme. Glede na to, da je kašelj lahko znak poslabšanja urejenosti astme, smo se z otrokovo mamo in otrokom pogovorili o zgoraj naštetem in zaključili, če se stanje ne bo izboljšalo kljub upoštevanju vseh zdravnikovih in naših navodil, naj obiščeta zdravnika.

Po klasifikaciji nadzora bolezni GINA je pri otroku iz našega primera astma le delno pod nadzorom, saj mati otroka navaja nočne simptome povezane s kašljem (26). Iz pregleda terapije je razvidno, da ima otrok predpisan inhalacijski kortikosteroid in antagonist levkotrienov istočasno, kar nam lahko nakazuje, da gre morda za primer kjer stanje z monoterapijo ni bilo urejeno, kot je priporočilo po smernicah zdravljenja (26).

ALI STE VEDELI?

- ... da bi moralo biti po smernicah zdravljenja astme pri otrocih bolezensko stanje urejeno že z monoterapijo preprečevalnega zdravila.
- Če je izmerjeni PEF v mejah 80-100 % osebne najboljše vrednosti PEF je stopnja urejenosti astme v varnem območju in pacient nadaljuje z redno uporabo vsakodnevno predpisanih odmerkov zdravil.
- V primeru, da se uporaba kratkodelujočega bronhodilatatorja – olajševalnega zdravila pri astmatiku povečuje, pomeni da stanje astme ni urejeno in ga je potrebno napotiti k zdravniku.

ZNAKI POSLABŠANJA ASTME

Znaki poslabšanja astme pri majhnem otroku so:

- Kašelj – suh, dražeč ali produktiven, zlasti nočni kašelj ter kašelj ob naporu;
- Povečano število vdihov na minuto – predvsem v spanju;
- Hiter vdih, podaljšan in poudarjen izdih;
- Piskanje – pozen znak, ki pomeni že težje poslabšanje (27).

Zelo pomembno je, da pacienti in njihovi skrbniki znajo prepoznati poslabšanje astme in kako nato ukrepati. Pomembno je tudi, da znajo preprečiti poslabšanje astme. Svojo bolezen morajo čim bolj poznati ter razumeti pomen rednega in pravilnega zdravljenja. Hkrati je bistvenega pomena, da se naučijo razlikovati med simptomi spremljajočih bolezni (prehladna obolenja, alergijski rinitis itd.) in znaki poslabšanja astme.

SPREMLJANJE UREJENOSTI ASTME

Zdravnik, običajno specialist, v sodelovanju s pacientom izdelava pisni načrt zdravljenja poslabšanja astme, ki je individualno specifičen in za vsakega pacienta posebej prilagojen. Na podlagi le-tega se pacient ravna in glede na opredelitev stopnje astme po izvedenih meritvah največjega pretoka zraka nadaljuje s točno predpisanim zdravljenjem.

Pljučno zmogljivost z merjenjem vrednosti največjega pretoka zraka pri izdihu na vso moč (PEF-peak expiratory flow) lahko ocenimo otrokom od 4. leta dalje in definiramo urejenost astme po analogiji semaforja (27,33).

Z merilcem pretoka ali PEF-metrom, s katerim astmatiki dnevno preverjajo svoje stanje največjega pretoka zraka (v enotah L/min), spremljamo časovni potek zožitve dihalnih poti (obstrukcije). Z vodenjem dnevnika izvedenih meritev se pacienti aktivno vključijo v samokontrolo svojega bolezenskega stanja. Ko je astma stabilna, je dovolj, da si pacienti izmerijo PEF redno 3 do 7 dni zaporedoma dvakrat dnevno vsak drugi mesec. Večkrat dnevno pa si izmerijo PEF ob prehladu, kašlju, težkem dihanju, ob izpostavljenosti alergenom in po spremenjenem odmerku zdravil za zdravljenje astme.

Meritev mora pacient ponoviti vsaj trikrat zaporedoma in si zapisati največjo vrednost. Kakovost meritve ocenjuje tako, da se dve najboljši meritvi ne razlikujeta za več kot 50 L/min. Zelo pomembno je, da pacient ve, kolikšna je njegova osebna najboljša vrednost PEF. Če pri vrednosti PEF pride do nihanj večjih od 20 %, je to znak, da gre za bronhialno preodzivnost (34).

Stopnjo urejenosti astme se na podlagi PEF meritev opredeli po analogiji semaforja. Po izmerjenem PEF se določi, v kateri stopnji urejenosti se bolnik nahaja (pri otrocih je to poenostavljeno z barvami):

ZELENA – VARNO	stanje astme je stabilno: izmerjeni PEF je v mejah 80-100 % osebne najboljše vrednosti PEF,
RUMENA – POZOR	izmerjeni PEF je pod 80 % osebne najboljše vrednosti PEF,
RDEČA – NEVARNO	izmerjeni PEF je pod 50 % osebne najboljše vrednosti PEF (33).

Na podlagi določitve stopnje urejenosti astme sledi zdravljenje v skladu s pisnim načrtom zdravljenja. Ko so izmerjene vrednosti PEF v varnem območju, je to pokazatelj, da je pacient brez težav in da stanje lahko vzdržuje z redno uporabo vsakodnevno predpisanih odmerkov zdravil. Če so vrednosti dlje časa v tem območju se zdravnik lahko odloči, da bo pacientu zmanjšal odmerke zdravil.

Pacient z vrednostmi PEF v rumenem območju mora prehodno povečati odmerek bronhodilatatorja – olajševalnega zdravila in po potrebi tudi preprečevalnega zdravila, po predhodnem posvetu s svojim zdravnikom (33). Poskrbeti mora, da se njegovo stanje čim prej vrne v varno območje tudi z nefarmakološkimi ukrepi.

Ko so vrednosti PEF v nevarnem območju, mora pacient povečati odmerek preprečevalnega in olajševalnega zdravila ter v dogovoru z zdravnikom zaužiti tudi peroralni kortikosteroid. Če se vrednosti v dnevu ne povrnejo v rumeno



območje, se mora pacient posvetovati s svojim zdravnikom oziroma v primeru hitrega slabšanja stanja takoj poiskati zdravniško pomoč (33).

Za oceno urejenosti astme pri otrocih se lahko uporablja tudi otroški ACT (asthma control test) vprašalnik, ki je namenjen otrokom od 4. do 11. leta starosti. Vprašalnik vsebuje 4 vprašanja namenjena otroku in tri vprašanja, na katera odgovorijo starši in se nanašajo na simptome v preteklem mesecu (27). Vprašalnik naj bi astmatiki izpolnjevali enkrat mesečno. Primeren je tudi za obravnavo pacientov z astmo v lekarnah.

Vprašanja namenjena otroku se glasijo (27):

1. Kakšno je stanje tvoje astme danes?
2. Kako veliko težavo ti povzroča astma, ko tečeš, telovadiš ali se ukvarjaš s športom?
3. Ali zaradi astme kašljaš?
4. Ali se ponoči zaradi astme zbujaš?

Vsak odgovor otrok oceni z intenzivnostjo od 0 do 3, kar mu je prikazano v slikah.

Starši odgovarjajo na vprašanja, katera točkujejo od 0 do 5:

5. Koliko dni je vaš otrok v preteklih 4 tednih kazal kakršnekoli dnevne znake astme?
6. Koliko dni je vašemu otroku v preteklih 4 tednih piskalo v prsih zaradi astme?
7. Koliko dni se je vaš otrok v preteklih 4 tednih ponoči prebudil zaradi astme?

Seštevek točk 19 ali manj je lahko znak, da otrokova astma ni pod tako dobrim nadzorom, kot bi lahko bila. V tem primeru svetujemo skrbniku otroka, da se mora pogovoriti o rezultatu z otrokovim zdravnikom, ki bo po potrebi spremenil načrt zdravljenja otrokove astme. Če je otrokov rezultat 20 točk ali več, je to znak, da je otrokova astma morda pod nadzorom. Otrokov zdravnik poda potrditev nadzora nad boleznijo (27).

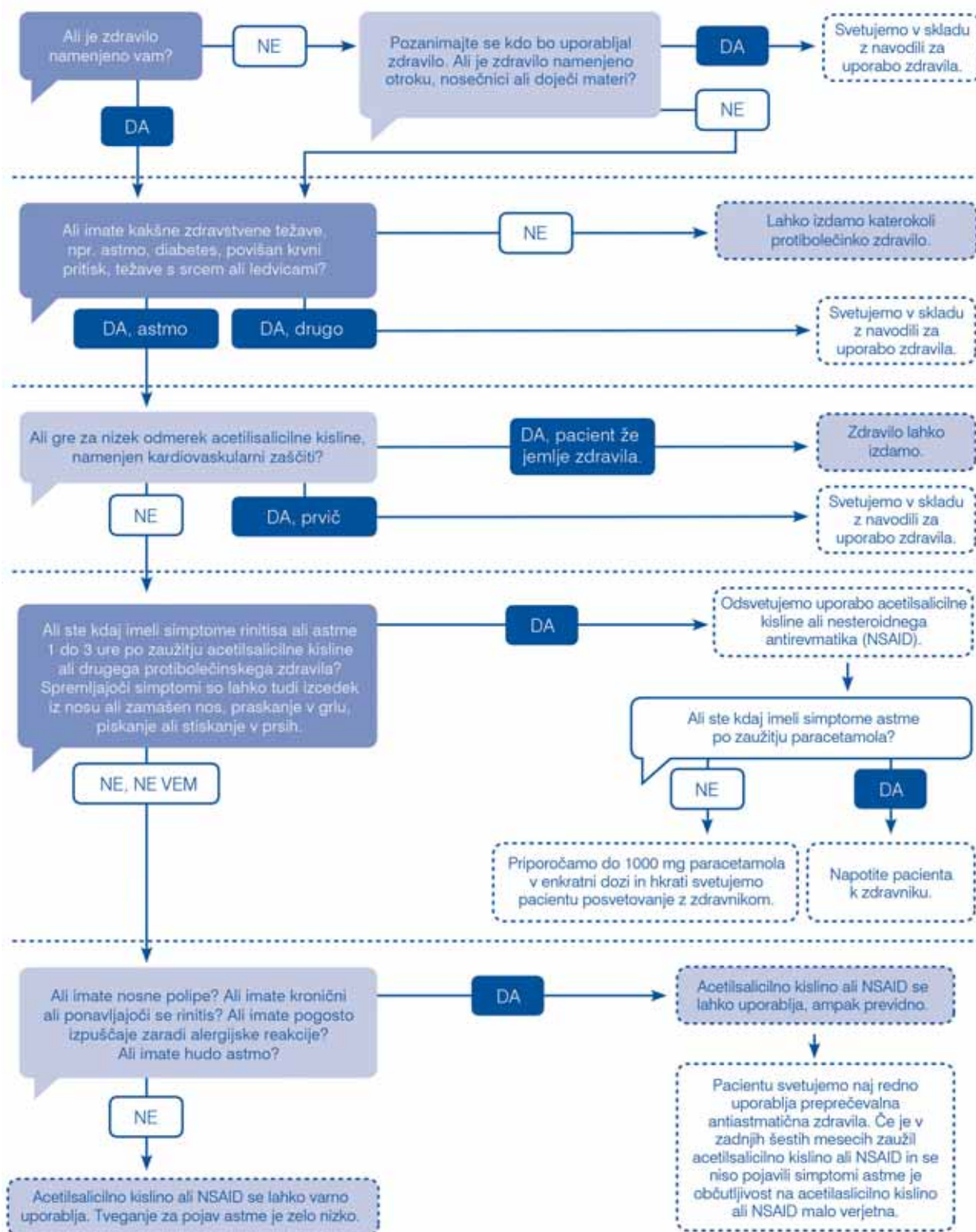
stvenem stanju in drugih pomembnih informacijah, ki lahko vplivajo na delovanje zdravil in s tem na zdravstveno stanje pacienta. V procesu samozdravljenja pridruženih stanj svetuje uporabo za astmatika varnih zdravil in drugih izdelkov, ki potencialno ne povzročajo poslabšanja astme. Pomembno vlogo ima tudi pri posredovanju znanj o nefarmakoloških ukrepih, ki so bistvenega pomena pri preprečevanju poslabšanja astme.

Lekarniški farmacevti lahko z ustrezno obravnavo pacientov prispevamo k izboljšanju izidov zdravljenja. S pacienti se srečujemo ob vsaki izdaji zdravil in vsakič lahko poskrbimo za spodbujanje pacientove zavzetosti za zdravljenje. Skupni cilj je delovanje v smeri učinkovitega, varnega in racionalnega zdravljenja v dobrobit pacientu.

3 ZAKLJUČEK

Vloga lekarniškega farmacevta pri obravnavi pacienta z astmo je, da ob posvetu s pacientom ali skrbnikom pacienta prepozna znake poslabšanja astme, svetuje o pravilni in varni uporabi zdravil ter razrešuje in preprečuje težave povezane z zdravili. Posebno pozornost mora nameniti tudi obravnavi vseh informacij o pacientovem zdrav-

VPRAŠANJA ZA PACIENTA - PROTIBOLEČINSKA ZDRAVILA



4 LITERATURA

1. Hawkins NM, MC Petrie, MacDonald ME et co. Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Am Coll Cardiol* 2011 57(21): 2127 - 2138.
2. Interakcije agonistov beta in selektivnih zaviralcev beta: <http://online.lexi.com/lco/actioin/interact>. Dostop: 11. 04. 2013.
3. Interakcije agonistov beta in neselektivnih zaviralcev β_2 : <http://online.lexi.com/lco/actioin/interact>. Dostop: 11. 04. 2013.
4. Decalmer PBS, Chatterjee JM, Cruickshank MK et co. Beta-blockers and asthma. *British Heart Journal* 1978; 40: 184 – 189.
5. Ashrafian H, Violaris AG. Beta-blocker therapy of cardiovascular diseases in patient with bronchial asthma or COPD: The pro viewpoint. *Primary Care Respiratory Journal* 2005; 14: 236 – 241.
6. Doshan HD, Rosenthal RR, Brown E et co. Celiprolol, Atenolol and Propranolol: A Compraison of Pulmonary Effects in Asthmatic Patients. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1986; 8 (4): 105 – 108.
7. Interakcije agonistov beta in zaviralcev beta: http://www.drugs.com/drug_interactions.html. Dostop: 18. 04. 2013.
8. Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, WELLS BG, Posey LM. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. Seventh Edition, McGraw-Hill Medical, New York 2008: 521 – 526.
9. Gohi U, Modan A, Gohil P. Apsirin Induced Asthma – a Review. *Global Journal of Pharmacology* 2010; 4 (1): 19 – 30.
10. National Asthma Council Australia: Aspirin / NSAID – intolerant asthma: pharmacy notes 2009.
11. Bahatia P, Katira R, O'Reilly J. Aspirin sensitive asthma: current concepts. *Primary Care Respiratory Journal* 2002; 11: 125 – 127.
12. Garcia CM, Hinojosa M, Berges P et co. Safety of a Cyclooxygenase-2 Inhibitor in Patients With Aspirin-Sensitive Asthma. *Chest* 2002; 121(6): 1812-1817.
13. Woessner KM, Simon RA, Stevenson DD. The Safety of Celecoxib in Patients With Aspirin-Sensitive Asthma. *Arthritis & Rheumatism* 2002; 46(8): 2201 – 2206.
14. Miedany YE, Youssef S, Ahmed I, Gaafary ME. Safety of etorcoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2006; 97(1): 105 – 109.
15. Fluimukan: SmPC, www.zdravila.net. Dostop: 11. 04. 2013.
16. Schmidt LE, Dalhoff K. Risk factors in the development of adverse reactions to N-acetylcysteine in patients with paracetamol poisoning. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2001; 51(1): 87 – 91.
17. Appelboom AV, Dargan PI, Knighton J. Fatal anaphylactoid reaction to N-acetylcysteine: caution in patients with asthma. *Emerg Med J* 2002; 19: 594 – 595.
18. Yesil S, Yesil M, Bayata S, Postaci N. Ace Inhibitors and Cough. *Angiology* 1994; 45(9): 805-808.
19. Dicipingaitis PV. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors-Induced Cough. *Chest* 2006; 121 (1): 169 – 173.
20. The British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *British Guideline on the Management of Asthma: Quick Reference Guide*. May 2011.
21. Tan KS, Thomson NC. Asthma in pregnancy. *The American Journal of Medicine* 2000; 109 (15): 727 – 733.
22. Schatz M. The efficacy and safety of asthma medications during pregnancy. *Semin Perinatol* 2001; 25(3): 145 - 152.
23. Schaefer C, Peters P, Miller RK. *Drugs During Pregnancy and Lactation: Treatment Option and Risk Assessment*. Second Edition, Elsevier, Amsterdam 2007: 63 – 75, 639 – 644, 752 – 753.
24. Scullion J. A proactive approach to asthma. *Nursing Standard* 2005; 20: 57 – 65.
25. Currie GP, Devereux GS, Lee DK, Ayres JG. Recent developments in asthma management. *British Medical Journal* 2005; 330: 585 - 589.
26. Global strategy for asthma management and prevention. Global Initiative for Asthma (GINA): www.ginasthma.org. Dostop: april 2013.
27. www.asthma.com. Dostop: april 2013.
28. Praprotnik M, Mrhar A. Vpliv programa farmacevtske skrbi na kakovost zdravljenja bolnikov z astmo in KOPB. *Farm Vest* 2005; 56: 173-175.
29. Šuškovič S. et al. Stališče Bolnišnice Golnik – KOPA, Združenja pneumologov Slovenije in Katedre za družinsko medicino do obravnave odraslega bolnika z astmo. *Zdrav Vestn* 2007; 76: 369-79.
30. Morgan T, Šuškovič S: Farmakološko zdravljenje astme in KOPB. *Farm Vest* 2005; 56: 153-159.
31. Poplas Susič T. e tal. Astma – protokol vodenja kroničnega bolnika in ukrepanje ob zapletih. *Revija ISIS-Februar* 2010: 52-55.
32. Šuškovič S. Dnevnik astme. Priročnik o zdravljenju astme za bolnike. Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Bolnišnica Golnik.
33. Spletna stran Društva pljučnih in alergijskih bolnikov Slovenije: <http://www.dpbs.si>. Dostop: april 2013.
34. Fležar M. Uporaba merilcev PEF pri astmi. Golniški simpozij 2012.
35. <http://www.cbz.si>. Dostop: april 2013.

PREDSTAVITEV KNJIGE: SODOBNA FITOTERAPIJA, Z DOKAZI PODPRTA UPORABA ZDRAVILNIH RASTLIN

AVTOR / AUTHOR:

prof.dr. Samo Kreft, mag.farm.

Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani

Končno je pred nami knjiga, ki smo si jo tako dolgo želeli in jo tako pogrešali. V knjigi »Sodobna fitoterapija« je 16 avtorjev na skoraj 700 straneh opisalo najnovejše raziskave in tudi klinično prakso in tradicijo uporabe nekaj več kot stotih najpomembnejših zdravilnih rastlin.

V slovenščini sicer imamo že kar nekaj knjig o zdravilnih rastlinah. Večinoma gre za prevode, nekaj pa je tudi knjig slovenskih avtorjev. Obstoječe knjige so večinoma posvečene nabiranju in gojenju zdravilnih rastlin in v manjši meri njihovi uporabi in delovanju. Zdravilne rastline se v večini teh knjig obravnavajo iz stališča ljudske medicine in manj s stališča sodobne fitoterapije.

Knjiga, ki je sedaj pred nami, že z naslovom »Sodobna fitoterapija« in podnaslovom »Z dokazi podprta uporaba zdravilnih rastlin« pove, da so v njej upoštevane najsodobnejše raziskave in na njih temelječa uporaba zdravilnih rastlin. Dejstvo, da je knjigo napisalo 16 domačih avtorjev, za bralce morda niti ni tako pomembno, pomembno pa je, da so prav vsi avtorji strokovnjaki na tem področju. Med njimi je 15 farmacevtov in ena mikrobiologinja, 13 je doktorjev znanosti in med njimi 9 univerzitetnih učiteljev (profesorjev ali docentov).

Posebnost knjige je tudi v tem, da so poglavja razvrščena po anatomsko terapevtskem sistemu in ne morda po botaničnem ali kemijskem ključu. Knjigo tako začnemo s poglavjem o centralnem živčnem sistemu, nadajujemo pa z imunskim sistemom, dihalni, srcem in ožiljem, prebavili, urogenitalnim traktom, kožo in zaključujemo s sluznicami. Poglavje o živčnem sistemu je naprej razdeljeno na podpoglavja o pomirjevalih, antidepresivih, itd. Bralec lahko tako enostavno primerja pet zdravilnih rastlin s podobnim učinkom (pet rastlin s pomirjevalnim učinkom, šest laksativnih rastlin, šest rastlin za zdravljenje vnetja in razjed ustne sluznice...). Izven sistema anatomske terapevtske ureditve je le zadnjih nekaj poglavij v knjigi. V dvanajstem poglavju tako razlagamo o snoveh, ki se jih zaradi močnega učinka in s tem povezane potrebe po natančnem odmerjanju uporablja v izolirani obliki: atropin, morfin, kolhicin, taksol... Trinajsto poglavje je na 60 straneh posvečeno zdravilnim gobam, ki jim rečemo tudi medicinske gobe. Opisanih je 14 najpomembnejših gob ter njihove učinkovine in učinki. Čeprav gobe niso rastline, so zdravila iz njih v mnogočem, predvsem po kompleksni kemijski sestavi, podobna zdravilom rastlinskega izvora in jih tudi evropska direktiva o



zdravilih prišteva k rastlinskim snovem. Medicinske gobe v slovenski literaturi do sedaj še niso bile tako celovito predstavljene, kot so v knjigi Sodobna fitoterapija.

Za strokovnjake in kemijsko navdahnjene ljubitelje zdravilnih rastlin bo knjiga tudi dragocen vir informacij o kemijskih strukturah rastlinskih snovi. V knjigi je namreč preko 500 kemijskih formul, katerih strukture so bile preverjene in narisane po enotnem sistemu prav za to knjigo.

Knjiga je napisana dovolj strokovno in obsežno, da jo bodo lahko študentje farmacije uporabljali kot učbenik pri predmetih Farmakognozija in Fitofarmaki. Enako primerna bo tudi za strokovnjake farmacevte in zdravnike, ki bodo pri svojem vsakdanjem strokovnem delu želeli preveriti vsebine, ki so jih od svojega študija že pozabili ali pa jih tekom študija niso imeli priliko dovolj podrobno spoznati. Kljub strokovnosti je po drugi strani knjiga napisana v lepem poljudnem jeziku. Vsi izrazi so ustrezno razloženi, tako da bodo knjigo lahko uporabljali tudi ljubitelji zdravilnih rastlin, ki nimajo niti zdravstvene, niti druge naravoslovne izobrazbe. Knjiga je tudi po obliki prilagojena raznolikim bralcem. Strokovnjaki in študentje bodo veseli, da bodo pri posamezni zdravilni rastlini našli stalne rubrike z iskanimi informacijami: latinsko ime rastline, latinsko ime droge, botanični opis rastline, učinkovine, farmakološke raziskave, klinične raziskave, neželeni učinki in opozorila. Ljubiteljem bo v veselje slikovno gradivo (vsaka rastlina je predstavljena s po eno nazorno risbo in nekaj lepimi, velikimi, barvnimi fotografijami), prebiranje knjige pa bo popestrilo tudi 520 kratkih zanimivosti, ki so navedene ob robu osnovnega teksta.

Na tem mestu se zahvaljujem vsem sodelavcem, ki so sodelovali pri nastajanju knjige (sourednici, avtorjem, recenzentu, oblikovalki,...), Slovenskemu farmacevtskemu društvu za izpeljavo tega (tudi finančno) zahtevnega projekta, Fakulteti za farmacijo za omogočanje uredniškega dela in ne nazadnje sponzorjem. Želim si, da bo knjiga med bralci dobro sprejeta in da bo njihovo zadovoljstvo odtehtalo naš vloženi trud.



FARMA^{pro}

**Spletno izobraževanje
za farmacevtske strokovne
delavce v lekarni.**

Nov način
pridobivanja
strokovnega znanja.

Dostopnost
24 ur na dan,
7 dni v tednu (24/7).

Možnost uporabe tudi
na pametnem telefonu
ali tabličnem računalniku.

www.farmapro.si

Spletno izobraževanje FarmaPro je namenjeno strokovni zdravstveni javnosti.



Slovensko farmacevtsko društvo
je izdalo novo knjigo

