



FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 5



OSREDNJA TEMA:
SODOBNA VLOGA
FARMACEVTA
PRI ZDRAVLJENJU
Z ZDRAVILI



FIDIMED

MAJHNE SKRIVNOSTI MORSKIH GLOBIN



Za srce



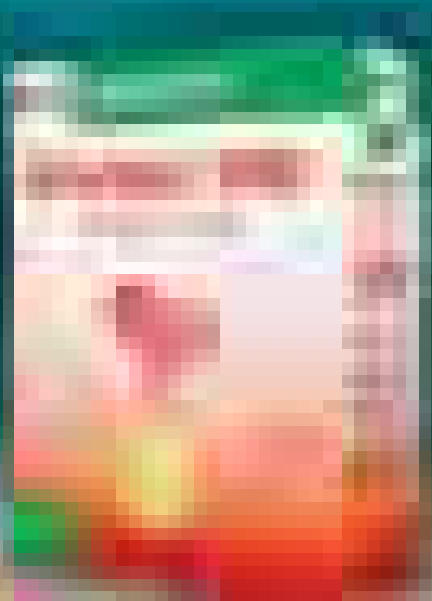
Za uravnavanje
trigliceridov



Za možgane



Za vid



RibaMed® 1000

Najbolj priljubljene omega-3 v Sloveniji!

- 1000 mg **visoko prečiščenega ribjega olja** v eni kapsuli s kar **45% omega-3**.
- Brez strupenih primesi – težkih kovin, dioksina in pesticidov.
- Z naravnim vitaminom E.
- Ne povzroča spahovanja.

Dobro je vedeti, da imata EPK (eikozapentaenojska kislina) in DHK (dokozaheksaenojska kislina) vlogo pri delovanju srca (koristni učinek dosežemo z dnevnim vnosom vsaj 250 mg EPK in DHK), pri vzdrževanju normalne koncentracije trigliceridov (z dnevnim vnosom 2 g EPK in DHK) in pri vzdrževanju normalnega krvnega tlaka (z dnevnim vnosom 3 g EPK in DHK), DHK pa tudi pri delovanju možganov in ohranjanju vida (z dnevnim vnosom 250 mg). Dnevni vnos EPK in DHK naj ne presega 5 g.

RibaMed® 1000 je na voljo v lekarnah, specializiranih prodajalnah ter na spletni strani www.fidimed.si. Prehransko dopolnilo ni nadomestilo za uravnoteženo in raznovrstno prehrano ter zdrav način življenja. Priporočenega odmerka se ne sme preseči.

Fidimedova posvetovalnica



Strokovno svetovanje vsak delovnik med 9. in 15. uro

 PharmaSwiss
Choose More Life

RIB104_05



STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE | PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA

FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 5 | december 2015 | letnik 66

ODGOVORNI UREDNIK:
Borut Štrukelj

GLAVNA UREDNICA:
Nina Kočevnar Glavač

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

IZDAJATELJSKI SVET:
Cvetka Bačar Bole
Darja Frankič
Janez Ilaš
Smilja Milošev Tuševljak
Aleš Obreza
Nina Pisk
Sonja Rupret

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: 3.500 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

Farmacevtski vestnik sofinancira
Javna agencija za raziskovalno dejavnost
Republike Slovenije iz sredstev državnega
proračuna iz naslova razpisa za sofinanciranje
domaćih znanstvenih periodičnih publikacij.

UVODNIK

Z namenom, da boste tudi med božičnimi in novoletnimi prazniki izpopolnjevali svoje strokovno znanje, smo vam v letošnji zadnji številki Farmacevtskega vestnika pripravili sklop prispevkov s področja socialne farmacije. Tako so sodelavci Katedre za socialno farmacijo pod vodstvom izr. prof. dr. Mitje Kosa pripravili tri članke o načinih izboljšanja sodelovanja pri zdravljenju z zdravili, o kazalnikih kakovosti zdravljenja z zdravili z vidika farmacevta in o vlogi implementacijskih raziskav pri uvajanju kognitivnih storitev v lekarniško dejavnost. Tematskemu sklopu sledi članek o biomaterialih v medicini in odzivu telesa nanje. Zanimivo bo nadgraditi znanje o zdravilih za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije izpod peresa Maje Petrovič in doc. dr. Igorja Locatellija. Uredništvo priporoča tudi pregled dveh izvornih znanstvenih člankov o vplivu polimorfizma v genu za enega od encimov CYP na zdravljenje z antipsihotiki in prispevek o vrednotenju predpisovanja intravenske kemoterapije gastro-onkološkim bolnikom v UKC Ljubljana pred vključitvijo kliničnega farmacevta in po njej.

Prav področje klinične farmacije, ki se počasi, a zanesljivo uveljavlja v slovenskem prostoru, predstavlja še eno možnost izpostavitve znanja nas, slovenskih farmacevtov in farmaceutov. Kjerkoli je mogoče, moramo v skladu s farmacevtsko etiko in poslanstvom uporabljati in širiti znanje, najsi bo med strokovno ali splošno javnostjo. Le tako bomo prepoznani kot stroka, ki temelji na znanju in dokazih in ne kot še en način izrabe ekonomskih prijemov z edinim namenom povečanja zaslužka peščice samoizbranih. Pri tem pa ne mislim na trženje znanja, ki bi moralo biti še dodatno izpostavljeno in nagrajevano. Z vso gotovostjo trdim, da je tako odgovorno in visokostrokovno delo, kot ga opravljamo farmacevti v Sloveniji, bistveno premalo plačano. A kaj, ko v branžnem sistemu nismo edini. Se pa vsi strinjamo, da bomo lažje uspeli z zahtevami za primerno plačilo predvsem z demonstracijo znanja in prepoznavnosti, za kar si moramo prizadevati na vseh področjih farmacevtske stroke.

V imenu uredništva Farmacevtskega vestnika vam želim čim bolj sproščene, lepe in pozitivnih čustev polne božične in novoletne praznike!

Prof. dr. Borut Štrukelj
Odgovorni urednik Farmacevtskega vestnika



VSEBINA / CONTENT

PREGLEDNI TEMATSKI ZNANSTVENI ČLANKI – REVIEW THEMATIC SCIENTIFIC ARTICLES

- 371 Andreja Detiček, Mitja Kos
Kazalniki kakovosti zdravljenja z zdravili z vidika farmacevta / *Pharmacotherapy quality indicators from the perspective of a pharmacist*
- 378 Ana Janežič, Mitja Kos
Z dokazi podprte intervencije za izboljšanje sodelovanja pri zdravljenju z zdravili / *Evidence-based interventions to improve medication adherence*
- 387 Urška Nabergoj Makovec, Mitja Kos
Vloga implementacijskih raziskav pri uvajanju kognitivnih storitev v lekarniško dejavnost / *The role of implementation research as part of the cognitive pharmacy services implementation process*

ORIGINALNI ZNANSTVENI ČLANKI – ORIGINAL SCIENTIFIC ARTICLES

- 392 Matej Dobravc Verbič, Kaja Primc, Aleš Mrhar
Vrednotenje predpisovanja intravenske kemoterapije gastro-onkološkim bolnikom / *Evaluation of prescribing of intravenous chemotherapy to patients with gastrointestinal cancer*
- 402 Tea Terzić, Vita Dolžan, Blanka Kores Plesničar
CYP3A4 rs35599367 ne vpliva na zdravljenje z antipsihotiki pri slovenskih bolnikih s shizofrenijo / *CYP3A4 RS35599367 does not influence antipsychotic treatment in Slovenian patients with schizophrenia*

PREGLEDNI ZNANSTVENI ČLANKI – REVIEW SCIENTIFIC ARTICLES

- 407 Lidija Gradišnik, Petra Falabella, Tomaž Velnar
Biomateriali v medicini in odziv telesa nanje / *Biomaterials in medicine and tissue response to implants*
- 414 Maja Petrovič, Igor Locatelli
Zdravila za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije / *Medicines used in the treatment of pulmonary arterial hypertension*

IZ DRUŠTVENEGA ŽIVLJENJA IN OSEBNE VESTI

- 423 Redna letna skupščina Evropskega združenja bolnišničnih farmacevtov
- 424 Poročilo o 8. jesenskem simpoziju Homepatske sekcije SFD
- 426 Razvojno povezovanje podjetij z raziskovalnimi ustanovami
- 429 Stane Osovnikar, osemdesetletnik

PREDSTAVITEV KNJIGE

- 430 Nina Kočevar Glavač
Sodobna kozmetika, sestavine naravnega izvora

KAZALNIKI KAKOVOSTI ZDRAVLJENJA Z ZDRAVILI Z VIDIKA FARMACEVTA

PHARMACOTHERAPY QUALITY INDICATORS FROM THE PERSPECTIVE OF A PHARMACIST

AVTOR / AUTHOR:

Asist. Andreja Detiček, mag. farm.
Izr. prof. dr. Mitja Kos, mag. farm.

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

1 UVOD

Kazalniki kakovosti (tudi kazalci oziroma indikatorji kakovosti) so številčne oziroma statistične mere za vrednotenje kakovosti storitev v nekem sistemu, izračunane na podlagi zbranih podatkov o teh storitvah (1–4). V zdravstvenem sistemu z njimi vrednotimo kakovost izvajanja zdravstvene oskrbe ter preverjamo in iščemo tista področja, kjer je raz-

POVZETEK

V zdravstvenem sistemu s kazalniki kakovosti vrednotimo kakovost struktur, procesov, ki znotraj njih potekajo, ter izidov zdravljenja. Namenjeni so predvsem informiranju izvajalcev storitev, a tudi plačnika in pacientov. Smiselno jih je uvajati postopoma in začeti z najbolj aktualnimi in strokovno relevantnimi, kot so z vidika farmacevtov na primer kazalniki farmakoterapije. V Sloveniji kazalnike trenutno uporabljamo v bolnišnicah, referenčnih ambulantah in ambulantah zdravnikov družinske medicine, a je med njimi takih, ki vrednotijo zdravljenje z zdravili, le nekaj. Ob razvoju novih kognitivnih storitev farmacevta, tj. pregleda uporabe zdravil in farmakoterapijskega pregleda, je pomembno spremljati tudi kakovost. Na voljo imamo številne zglede uveljavljenih kazalnikov in dobre podatke za njihov izračun. Naloga stroke v prihodnosti je, da oblikuje specifične kazalnike, ki bodo odražali cilje storitev farmacevtov – torej kazalnike sodelovanja pacientov, razumevanja zdravljenja, ustrezne uporabe zdravil in specifične kazalnike farmakoterapije, vezane na določena zdravila, populacije in izide zdravljenja.

KLJUČNE BESEDE:

kazalniki kakovosti, zdravljenje z zdravili, kognitivne storitve, pregled uporabe zdravil, farmakoterapijski pregled

ABSTRACT

In the healthcare system, quality indicators can measure the quality of structures, healthcare processes, and treatment outcomes. They are informative for healthcare providers, the payer, and the patients. They should be implemented into the system successively starting with the most actual and professionally relevant ones. In Slovenia quality indicators are already in use in the hospitals and primary ambulatory patient care. Among them, only few measure the quality of pharmacotherapy. Together with the development of new cognitive pharmacy services, such as medication use review and clinical medication review, their quality should be followed. Many useful examples of indicators and good databases are available. In the future, pharmacists are challenged to form specific indicators that will reflect the main goals of their services,



namely the indicators of patient adherence and understanding, appropriate medication use, specific pharmacotherapy indicators that concern various drugs, patient populations, and outcomes.

KEY WORDS:

quality indicators, pharmacotherapy, pharmacy cognitive services, medication use review, clinical medication review

ALI STE VEDELI?

- V zdravstvenem sistemu s kazalniki kakovosti vrednotimo kakovost struktur, procesov ter izidov zdravljenja.
- Pri pregledu uporabe zdravil glede na zastavljene cilje kot ključne kazalnike lahko pričakujemo kazalnike sodelovanja pacientov pri zdravljenju z zdravili, njihovega razumevanja zdravljenja ter kazalnike ustreznosti uporabe oziroma aplikacije zdravil.
- Ob nadaljnjem razvoju storitev bi bilo smiselno nabor kazalnikov kakovosti, ki se v večji meri usmerjajo na vprašanje obsega porabe in s tem povezanim ekonomskim vidikom, nadgraditi v smeri vrednotenja kakovosti farmacevtskih storitev in kliničnih izidov zdravljenja.

korak med izmerjenim rezultatom (kazalnikom) in pričakovano najboljšo možno prakso največji (1). To omogoča usmerjeno načrtovanje intervencij za nadgradnjo kakovosti in s tem izboljšanje oskrbe pacientov na problematičnih področjih (1, 2). Ob nadaljnjem spremljanju kazalnikov lahko preko primerjave rezultatov med različnimi časovnimi obdobji učinek izvedenih intervencij tudi ovrednotimo (3–5). Spremljanje kazalnikov kakovosti je tako namenjeno predvsem izvajalcem storitev, t. j. posameznim ustanovam in njihovim zaposlenim, ki oskrbo pacienta izvajajo v praksi. Tako lahko vrednotijo kakovost lastnega dela, po drugi strani pa primerjajo svoje rezultate z rezultati drugih izvajalcev (3–6). Nedvomno je taka informacija o kakovosti dobrodošla tudi za plačnika (Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije) in ne nazadnje za uporabnika storitev (pacienta) (6).

V proces zdravljenja z zdravili so poleg zdravnika, medicinske sestre in farmacevta vključeni tudi pacienti. Uspešnost

zdravljenja je odvisna od vseh vpletenih v proces zdravljenja, predvsem pa je pomembna kakovost izvedenih storitev zdravstvenih delavcev (1, 7, 8). Za čim bolj kakovostno oskrbo je smiselno v praksi oblikovati ustrezne kazalnike, in sicer najprej tiste, ki so najbolj aktualni in opredeljujejo ključne cilje izvedenih storitev (5, 9).

V zdravstveni dejavnosti se z namenom racionalizacije in optimizacije zdravljenja z zdravili za doseganje želenih ciljev zdravljenja storitve nenehno razvijajo (1, 8, 10). V zadnjem času v Sloveniji spremljamo razvoj dveh kognitivnih storitev v farmacevtski stroki, t. j. pregleda uporabe zdravil in farmakoterapijskega pregleda (11–13). Potek in kakovost izvajanja novih kognitivnih storitev je smiselno spremljati in vrednotiti, kar narekuje razvoj ustreznih kazalnikov kakovosti (1, 10).

2 LASTNOSTI DOBRIH KAZALNIKOV KAKOVOSTI

Za učinkovito vrednotenje kakovosti morajo biti kazalniki vredni merjenja, t. j. vsebinsko pomembni (na primer da merijo težave, ki so številčne ali problematična področja zdravljenja z zdravili idr.) ter podprti z dokazi ali splošnim soglasjem strokovnjakov (na primer temelječi na priporočilih smernic in kliničnih poti, kadar so te na voljo) (1, 3–5, 14). Tehnično morajo biti objektivno in jasno definirani, vsebinsko veljavni in zanesljivi pri merjenju, predvsem pa izvedljivi in enostavni za pridobivanje, obdelavo in interpretacijo (na primer da jih izračunavamo iz že obstoječih zbirk podatkov, ki jih lahko enostavno združimo in rezultate neposredno tolmačimo) (3–5, 15). Podatki, ki jih za vrednotenje kazalnikov kakovosti lahko uporabimo, so raznoliki, še najbolj neposredno pa je izračunavanje kazalnikov iz podatkov o izdanih zdravilih in iz medicinske dokumentacije pacienta (15). Smiselno je torej zastaviti kazalnike, ki so za stroko pomembni, hitro določljivi brez večjega bremena za zdravstvene delavce ter veljavni, kar pomeni, da preverjeno odražajo kakovost oskrbe (16).

Donabedianov model predstavlja koncept, s katerim lahko opišemo večino storitev v okviru zdravstvenega varstva; ta opredeljuje strukturo, v okviru katere izvajamo ustrezne procese, ki vodijo do zdravstvenih izidov (15). Skladno s tem konceptom lahko opredelimo tudi kazalnike in jih ločimo na strukturne, procesne in kazalnike izidov (15). Z

Preglednica 1: Primeri kazalnikov kakovosti v zunanji in bolnišnični lekarni ter ambulanti farmacevta svetovalca.

Table 1: Examples of quality indicators in community and hospital pharmacies and in clinical pharmacist consultant ambulatory care.

	Strukture	Procesi	Izidi
Kaj vrednoti kazalnik?	Fizični ali organizacijski deli: <ul style="list-style-type: none"> • izdajni pulti in prostor za svetovanje, • laboratorij za magistrnalno pripravo zdravil, • protokoli in standardni operativni potopki, • splošne prakse, pravila in navodila, • računalniški sistem... 	Vsa opravila in storitve: <ul style="list-style-type: none"> • izvajanje praks, pravil, navodil, protokolov, vodenje evidenc, • vse, kar se dogaja med farmacevtom in pacientom tehnično, t.j. obdelava recepta, ugotavljanje napak, pregled interakcij, svetovanje... • vse, kar se dogaja med farmacevtom in pacientom medosebno, t.j. posluš za pacienta, razvijanje odnosa s pacientom... 	Rezultati zdravljenja: <ul style="list-style-type: none"> • klinični, humanistični ali ekonomski, • končni (npr. ozdravitev) ali nadomestni (npr. znižanje nekega laboratorijskega parametra).
Primeri kazalnikov v zunanji lekarni	V lekarni je vzpostavljena evidenca beleženja napak farmacevta pri izdaji zdravil.	Povprečno število napak pri izdaji na farmacevta v eni izmeni (npr. v 8-urnem delovniku).	Število pacientov z izraženim neželenim učinkom zaradi napake pri izdaji zdravil.
Primeri kazalnikov v bolnišnični lekarni	V lekarni obstaja standardni operativni postopek za obravnavo bolnika in usklajevanje njegovega zdravljenja z zdravili.	Število izvedenih pogovorov z bolnikom in izdelanih farmakoterapijskih priporočil na farmacevta v nekem obdobju (npr. v enem mesecu).	Število pacientov z astmo, ki so bili hospitalizirani zaradi poslabšanja, povezanega z neustrezno uporabo preprečevalca.
Primeri kazalnikov v ambulanti farmacevta svetovalca	Farmacevt ima vzpostavljen protokol svetovanja v primeru interakcij tipa D in X.	Delež farmacevtovih nasvetov glede interakcij tipa D in X, ki jih je predpisovalec upošteval, glede na vse podane farmacevtove nasvete glede interakcij tipa D in X.	Delež bolnikov, pri katerih se je interakcija tipa D ali X klinično izrazila, glede na vse bolnike s tako interakcijo.

njimi lahko vrednotimo fizične prostore ali organizacijo oskrbe kot tako, izvajanje oskrbe v obliki praks, pravil, navodil, protokolov, vodenja evidenc, pa tudi nadomestne in končne klinične, humanistične in ekonomske izide zdravljenja (15, 16). Primeri kazalnikov v različnih okoljih dela farmacevta v zdravstvu so podani v preglednici 1.

V svetu se je kot najbolj uporabna uveljavila oblika t. i. kazalnikov izvajanja (*»performance indicators«*), ki lahko vrednotijo vse tri dele, a največkrat opisujejo procese, ki kažejo na nek izid, ali pa kar izide, kadar je te možno meriti (15).

Pri pregledu več kot 200 različnih kazalnikov, ki so jih oblikovali in preizkušali v Združenih državah Amerike, Kanadi, Avstraliji, Veliki Britaniji, na Nizozemskem in na Portugalskem, so izstopali ravno kazalniki izvajanja, ki zajemajo

zdravljenje z zdravili (2, 6, 14, 17, 16, 18, 19). Med njimi so bili pogosti kazalniki neprimerne predpisovanja zdravil pri starostnikih, skladno z različnimi kriteriji potencialno neprimerne predpisovanja, kot so Beersovi, Laroche kriteriji, Priscus in evropska lista, ki v klinični praksi omogočajo in olajšajo odločitve glede primernosti predpisa posameznega zdravila (20–23). Primer takšnega kazalnika je recimo število bolnikov, starejših od 65 let, ki se kronično zdravijo z dolgodelujočim benzodiazepinom, ali pa delež pacientov, starejših od 70 let, ki se kronično zdravijo z nesteroidnimi antirevmatikami in hkrati prejemajo zaščito želodca (6, 16, 19).

Poleg teh so se uveljavili tudi številni kazalniki spremljanja zdravljenja z zdravili in preprečevanja neželenih učinkov zdravil, kot je na primer delež bolnikov, ki se zdravijo z zaviralci angiotenzinske konvertaze in imajo izmerjeno vred-



nost serumskega kreatinina oziroma ocenjeno ledvično funkcijo vsaj vsake tri mesece, ali pa delež bolnikov, ki doživijo toksične učinke zdravila (digoksin, teofilin, litij, fenitoin idr.) zaradi pomanjkljivega spremljanja plazemskih koncentracij (18, 19).

Zajeti so bili tudi kazalniki na drugih področjih zdravljenja z zdravili, ki so novejši in jih je mnogo manj kot tistih, ki neposredno vrednotijo težave, povezane z zdravili (2, 6, 14, 17, 16, 18, 19). Med njimi so prisotni kazalniki svetovanja pacientom, kot je na primer delež bolnikov, ki so ob prvi izdaji inhalacijskega zdravila prejeli navodilo za uporabo inhalatorja, in kazalniki izdaje zdravil, kot je na primer število naknadno razrešenih ugotovljenih napak pri izdaji (16).

Pod okriljem Sveta Evrope Komite strokovnjakov za kakovostne in varnostne standarde v farmaciji (*Committee of Experts on quality and safety standards in pharmaceutical practices*, CD-P-PH/PC) pri Evropskem direktoratu za kakovost zdravil in zdravstvene oskrbe (*European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care*, EDQM) od leta 2009 v obliki projekta intenzivno razvija validirane kazalnike farmacevtske skrbi za uporabo v celotni Evropi (24). Projekt se je začel v državah vzhodne in južne Evrope (Bolgariji, Ukrajini, Moldaviji, Gruziji, Albaniji idr.), kjer so se farmacevtske kognitivne storitve razvijale v smeri doseganja nivoja bolj razvitih držav, a se je že v letu 2010 razširil tudi na zahodne države (Nizozemsko, Nemčijo, Švico, Portugalsko idr.) (24). Poleg področij, vezanih na zdravljenje z zdravili (napake in težave, povezane z zdravili, neprimerno predpisovanje ipd.), so kot pomemben vidik kakovosti oskrbe prepoznali tudi pacientovo vključenost v proces farmacevtske skrbi, oblikovali pa so tudi kazalnike sodelovanja pacienta s farmaceutom glede na pacientova pričakovanja in potrebe (24).

3 KAZALNIKI KAKOVOSTI ZDRAVLJENJA Z ZDRAVILI V SLOVENIJI

Sestavni del načrtov za nadgradnjo storitev v slovenskem zdravstvenem sistemu je izboljšanje njihove kakovosti (1, 8, 10). V okviru tega je uporaba kazalnikov kakovosti tudi pri nas že dobila svoje mesto, in sicer v bolnišnicah, ambulantah družinske medicine in referenčnih ambulantah (4, 25, 26). Prvi kazalniki kakovosti v Sloveniji so bili kazalniki bolnišnične oskrbe pacientov in jih je oblikovalo Ministrstvo

za zdravje, s Splošnim dogovorom pa so bolnišnice že od leta 2006 zavezane k njihovem poročanju (27). V letu 2010 se je v okviru Nacionalne strategije razvoja kakovosti v zdravstvu obstoječi seznam nadgradil na skupno 73 kazalnikov, ki so bili vključeni v Splošni dogovor že v sledečem letu (4, 28). Sočasno so se razvijali tudi kazalniki kakovosti v družinski medicini, kar je v obliki projekta v istem letu podprl Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije in tako danes izračunavamo osem kazalnikov, ki merijo odgovorno predpisovanje zdravil posameznih zdravnikov družinske medicine ter 35 kazalnikov kakovosti za oskrbo pacientov v referenčnih ambulantah (25, 26).

Med obstoječimi kazalniki kakovosti v zdravstveni dejavnosti že najdemo tudi nekaj takih, ki zajemajo zdravljenje in spremljanje zdravljenja z zdravili; tri iz nabora bolnišničnih kazalnikov, pet iz nabora kazalnikov v referenčnih ambulantah ter vseh osem kazalnikov odgovornega predpisovanja iz ambulant zdravnikov družinske medicine (4, 25, 26). Omenjeni kazalniki so prikazani v preglednici 2.

4 IZZIVI VREDNOTENJA KAKOVOSTI ZA FARMACEVTSKO STROKO V LEKARNAH IN AMBULANTAH

Farmaceuti v Sloveniji k poročanju kazalnikov kakovosti farmacevtskih storitev še nismo zavezani. V okviru Nacionalne strategije vključevanja lekarništva v razvoj slovenskega zdravstvenega sistema so leta 2010 opredelili ključna področja za kazalnike kakovosti, t. j. izboljšanje rezultatov zdravljenja, zmanjšanje težav, povezanih z zdravili, kakovost življenja in opolnomočenje bolnikov, racionalno predpisovanje zdravil idr., vendar kazalnikov na nacionalni ravni do sedaj še nismo uvedli v prakso (10).

Ob razvoju novih kognitivnih storitev je sočasno z njihovim uvajanjem smiselno pričeti s postavljanjem kazalnikov kakovosti, ki bodo odražali ključne cilje teh storitev (1, 5, 15). Pri pregledu uporabe zdravil glede na zastavljene cilje kot ključne kazalnike lahko pričakujemo kazalnike sodelovanja pri zdravljenju, razumevanja zdravljenja z zdravili ter ustreznosti uporabe oziroma aplikacije posameznih zdravil (29). Za vrednotenje teh je na razpolago več različnih pristopov in tako lahko na primer za oceno pacientovega sodelovanja uporabimo zelo enostavne načine, kot je zapis o razumevanju navodil za odmerjanje, ali kompleksnejše metode,

Preglednica 2: Obstoječi kazalniki kakovosti v slovenskem zdravstvenem sistemu, ki zadevajo zdravljenje in spremljanje zdravljenja z zdravili.
Table 2: Current quality indicators in the Slovenian healthcare system that concern pharmacotherapy and treatment monitoring.

Okolje uporabe	Ime kazalnika kakovosti	Vir
BOLNIŠNICE	Odstotek pacientov, ki jim je bila ob odpustu predpisana acetilsalicilna kislina v skladu s smernicami.	Priročnik o kazalnikih kakovosti 2010
	Odstotek pacientov, ki so profilaktično jemali antibiotik v skladu s smernicami za izbrane elektivne kirurške posege, ki so vključeni v sledenje kazalniku.	Priročnik o kazalnikih kakovosti 2010
	Število porabljenih protimikrobnih zdravil v definiranih dnevni odmerkih, ki jih definira Svetovna zdravstvena organizacija.	Priročnik o kazalnikih kakovosti 2010
AMBULANTE ZDRAVNIKOV DRUŽINSKE MEDICINE	Indeks odstopanja od ciljne vrednosti za zdravnika (razmerje med dejansko vrednostjo receptov brez dragih zdravil, ki jih je zdravnik predpisal, in njihovo standardizirano vrednostjo glede na starostno in spolno strukturo prejemnikov).	Kakovost predpisovanja zdravil v družinski medicini - Bilten Recept 2011
	Povprečna vrednost definiranih dnevni odmerkov v evrih.	Kakovost predpisovanja zdravil v družinski medicini - Bilten Recept 2011
	Število definiranih dnevni odmerkov na standardiziranega prejemnika.	Kakovost predpisovanja zdravil v družinski medicini - Bilten Recept 2011
	Število definiranih dnevni odmerkov na prejemnika za antibiotike (za zdravila J01 po ATC klasifikaciji).	Kakovost predpisovanja zdravil v družinski medicini - Bilten Recept 2011
	Število definiranih dnevni odmerkov na prejemnika za anksiolitike in hipnotike (za zdravila N05B & N05C po ATC klasifikaciji).	Kakovost predpisovanja zdravil v družinski medicini - Bilten Recept 2011
	Število definiranih dnevni odmerkov na prejemnika za zaviralce protonske črpalke (za zdravila A02BC po ATC klasifikaciji).	Kakovost predpisovanja zdravil v družinski medicini - Bilten Recept 2011
	Število prejemnikov, ki jim je bilo predpisanih 10 in več zdravilnih učinkovin hkrati (do ravni 4 po ATC klasifikaciji).	Kakovost predpisovanja zdravil v družinski medicini - Bilten Recept 2011
	Število prejemnikov, ki jim je bilo predpisanih 5 in več ter manj od 10 zdravilnih učinkovin hkrati (do ravni 4 po ATC klasifikaciji).	Kakovost predpisovanja zdravil v družinski medicini - Bilten Recept 2011
REFERENČNE AMBULANTE	1-krat letno ocenjena urejenosti astme z vprašalnikom pri bolnikih z astmo.	Spletna stran referenčnih ambulant družinske medicine - Kazalniki 2015
	1-krat letno ocenjena urejenost astme z vprašalnikom pri bolnikih z astmo.	Spletna stran referenčnih ambulant družinske medicine - Kazalniki 2015
	1-krat letno preverjeni stranski učinki zdravil za zdravljenje kronične obstruktivne pljučne bolezni (hripavost ob inhalacijskih glukokortikoidih) pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo.	Spletna stran referenčnih ambulant družinske medicine - Kazalniki 2015
	1-krat letno preverjeni neželeni učinki zdravil za zdravljenje kronične obstruktivne pljučne bolezni (hripavost ob inhalacijskih glukokortikoidih) pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo.	Spletna stran referenčnih ambulant družinske medicine - Kazalniki 2015
	Vsaj 1x letno izpolnjen vprašalnik za depresijo pri bolnikih z depresijo.	Spletna stran referenčnih ambulant družinske medicine - Kazalniki 2015

AMI = Akutni miokardni infarkt; ATC = anatomsko-terapevtsko-kemična klasifikacija BHP = benigna hiperplazija prostate; DDD = definiran dnevni odmerek; KOPB = kronična obstruktivna pljučna bolezen; MKB = mednarodna klasifikacija bolezni.



kot so štetje tablet, izračun pretečenega časa med zaporednimi dvigi istega zdravila ali uporaba validiranih vprašalnikov za oceno sodelovanja z več postavkami (16, 15, 24). Pristope je možno tudi kombinirati ali vrednotiti isto področje na več načinov (15).

Podobno kot pri pregledu uporabe zdravil se v primeru farmakoterapijskega pregleda, ki stremi k optimizaciji terapije, minimizaciji neželenih učinkov zdravil in ukinitvi nepotrebnih zdravil preko oblikovanja nasveta za zdravnika, zdijo najbolj smiselni kazalniki farmakoterapije, vezani na težave, povezane z zdravili, primernost predpisovanja pri starostnikih itd. (11, 30). Ker storitev zahteva dodatne in bolj poglobljene informacije o pacientu, to hkrati omogoča izračun zelo specifičnih kazalnikov, vezanih na točno določena zdravila, populacije in zdravstveno stanje oziroma izid zdravljenja – na primer število bolnikov, starejših od 65 let, ki so doživeli padec ali zlom kosti zaradi kroničnega zdravljenja z zdravilom, ki poveča tveganje za padec oziroma zlom (16, 19).

Izkušnje z novimi kognitivnimi storitvami farmacevta in kazalniki kakovosti zdravljenja z zdravili pri nas izhajajo iz pilotnega projekta Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (11). Za vrednotenje poteka tega projekta so uporabili dva kazalnika polifarmakoterapije: kazalnik, ki beleži število prejemnikov, ki so jim predpisali 10 in več zdravilnih učinkovin hkrati, ter kazalnik števila prejemnikov, ki so jim predpisali 5 in več ter manj od 10 zdravilnih učinkovin hkrati glede na 4. raven po klasifikaciji ATC (11, 25). Omenjena kazalnika izhajata iz nabora kazalnikov v ambulantah zdravnikov družinske medicine, ki so zastavljeni s strani plačnika in v večji meri usmerjeni na racionalizacijo farmakoterapije in porabe zdravil (25). Med njimi sicer najdemo bolj usmerjene kazalnike, vezane na posamezna farmakoterapijska področja, a so takšni trenutno le trije, in sicer kazalniki porabe antibiotikov, hipnotikov in anksiolitikov ter inhibitorjev protonске črpalke, ki so prikazani v preglednici 2 (25).

Ob nadaljnjem razvoju storitev bi bilo smiselno nabor kazalnikov kakovosti, ki se v večji meri usmerjajo predvsem na vprašanje obsega porabe in s tem povezanim ekonomskim vidikom, nadgraditi v smeri vrednotenja kakovosti farmacevtskih storitev in kliničnih izidov zdravljenja (2, 6, 14, 16–19). Poleg izbire in usklajevanja kazalnikov kakovosti z mnenjem strokovnjakov ter njihove izvedljivosti na vseh področjih zdravljenja z zdravili pogloblitveni izziv predstavlja pobuda za oblikovanje ter pripravljenost izvajalcev za zbiranje in poročanje kazalnikov (5).

5 SKLEP

Kazalniki kakovosti predstavljajo priložnost za iskanje kritičnih informacij o tem, pri katerih strukturah, procesih in izidih zdravljenja je potrebno izboljšanje storitev za bolj kakovostno oskrbo pacientov. Razvoj kazalnikov in njihova uporaba v Sloveniji na področju zdravljenja z zdravili z vidika farmacevtov se tako v prihodnjih letih zdi neizogibna naloga stroke, še zlasti ob razvoju novih kognitivnih storitev. Zgledov dobro uveljavljenih kazalnikov iz drugih držav je veliko, na voljo pa imamo tudi dobre podatke za izračun marsikaterega kazalnika. V skladu z zastavljenimi cilji novih storitev lahko kot prve pričakujemo kazalnike sodelovanja pacientov, razumevanja zdravljenja, ustrezne uporabe zdravil in specifične kazalnike farmakoterapije.

6 LITERATURA

1. Robida A. Nacionalne usmeritve za razvoj kakovosti v zdravstvu. Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije, Ljubljana 2006.
2. Nigam R, Mackinnon NJ, U D, et al. Development of Canadian safety indicators for medication use. *Healthc Q* 2008; 11: 47–53.
3. Leskošek B, Pajntar M. Kakovost v zdravstvu Slovenije. *Inform Medica Slov* 2004; 9: 41–47.
4. Poldrugovac M, Simčič B. Priročnik o kazalnikih kakovosti. Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije, Ljubljana 2010.
5. Kersnik J. Kakovost v zdravstvu. Zbirka PIP - Pravočasno in pravilno. Združenje zdravnikov družinske medicine, Ljubljana 2010.
6. Schoenmakers TWA, Teichert M, Braspenning J, et al. Evaluation of quality indicators for Dutch community pharmacies using a comprehensive assessment framework. *J Manag care Spec Pharm*; 21: 144–152.
7. Academy of Managed Care Pharmacy. Catalogue of Pharmacy Quality Indicators v.2.0. <http://www.amcp.org/>. Dostop: 05-09-2015.
8. Simčič B. Nacionalna strategija kakovosti in varnosti v zdravstvu (2010–2015). Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije, Ljubljana 2010.
9. Robida A. Splošni standardi zdravstvene obravnave za bolnišnice. Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije, Ljubljana 2004; 341–347.
10. Nacionalna strategija vključevanja lekarniške dejavnosti in lekarniških farmacevtov v nadaljnji razvoj slovenskega zdravstvenega sistema. Slovensko farmacevtsko društvo, Ljubljana 2011.
11. Premuš Marušič A. Farmacevtske kognitivne storitev pri zdravljenju z zdravili - Poglej farmacevta svetovalca v ambulanti. *Farm Vestn* 2013; 64: 165–168.

12. Pomurske lekarne. Pregled uporabe zdravil. <http://www.pomurske-lekarne.si/>. Dostop: 12-11-2015.
13. Javni zavod Lekarna Ljubljana. Pregled uporabe zdravil. <http://www.lekarnaljubljana.si>. Dostop: 12-11-2015.
14. Fernandes O, Gorman SK, Slavik RS et al. Development of clinical pharmacy key performance indicators for hospital pharmacists using a modified Delphi approach. *Ann Pharmacother* 2015; 49: 656–669.
15. Nau DP. Measuring pharmacy quality. *J Am Pharm Assoc* 2003; 49 : 154–163.
16. De Bie J, Kijlstra NB, Daemen BJG et al. The development of quality indicators for community pharmacy care. *BMJ Qual Saf* 2011; 20: 666–671.
17. Pereira Guerreiro M, Martins AP, Cantrill JA. Preventable drug-related morbidity in community pharmacy: development and piloting of a complex intervention. *Int J Clin Pharm* 2012; 34: 699–709.
18. Morris CJ, Cantrill JA, Hepler CD et al. Preventing drug-related morbidity- determining valid indicators. *Int J Qual Health Care* 2002; 14: 183–198.
19. Mackinnon NJ, Hepler CD. Preventable drug-related morbidity in older adults 1. Indicator development. *J Manag care Pharm* 2002; 8: 365–371.
20. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 616–631.
21. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 543–551.
22. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71: 861–875.
23. Laroche M-L, Charmes J-P, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 725–731.
24. Evropski direktorat za kakovost zdravil in zdravstvene oskrbe. Policies and Practices for a Safer, More Responsible and Cost-effective Health System 2012. <https://www.edqm.eu/>. Dostop: 15-11-2015.
25. Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. Kakovost predpisovanja zdravil v družinski medicini. <https://partner.zzs.si/>. Dostop: 15-10-2015.
26. Referenčne ambulate družinske medicine. Seznam kazalnikov za poročanje sept.2015. <http://www.referencna-ambulanta.si/>. Dostop: 02-11-2015.
27. Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. Področni dogovor za bolnišnice za pogodbeno leto 2006. <http://www.zzs.si/>. Dostop: 03-10-2015.
28. Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. Priloga BOL IIIb k Splošnemu dogovoru za pogodbeno leto 2011. <http://www.zzs.si/>. Dostop: 03-10-2015.
29. Lekarniška zbornica Slovenije. Vsebina vstopnega preverjanja za pregled uporabe zdravil. <http://www.lek-zbor.si>. Dostop: 12-11-2015.
30. Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik. Zbornik prispevkov Usklajevanje zdravljenja z zdravili, Golniški simpozij 2013. <http://www.klinika-golnik.si/>. Dostop: 12-11-2015.



Z DOKAZI PODPORTE INTERVENCIJE ZA IZBOLJŠANJE SODELOVANJA PRI ZDRAVLJENJU Z ZDRAVILI

EVIDENCE-BASED INTERVENTIONS TO IMPROVE MEDICATION ADHERENCE

Asist. Ana Janežič, mag. farm.
Izr. prof. dr. Mitja Kos, mag. farm.

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

1 SODELOVANJE PRI ZDRAVLJENJU Z ZDRAVILI

Sodelovanje pri zdravljenju se nanaša na pacientovo ravnanje pri jemanju zdravil ali izvajanju nefarmakoloških ukrepov. V preteklosti je bil pacient potisnjen v pasivni, podrejeni položaj, od njega je bilo pričakovano brezpo-

POVZETEK

Pri zdravljenju v največji meri sodelujejo pacienti, ki jih zdravimo z antiretrovirusnimi zdravili zaradi okužbe s HIV, pacienti z artritisom, boleznimi gastrointestinalnega trakta, rakavimi boleznimi, epilepsijo in nevrološkimi boleznimi, najmanj pa tisti z motnjami spanja, diabetesom, respiratornimi boleznimi in ledvično odpovedjo. Sodelovanje pacientov je tesno povezano z uspešnostjo terapije, zato so učinkovite intervencije za optimizacijo sodelovanja nujne. V raziskavah srečamo paleto možnih ukrepov, s katerimi glede na potencialne vzroke nesodelovanja k izzivu pristopamo na različne načine. Spodbudne rezultate kažejo predvsem tehnične intervencije z namenom poenostavitve režima odmerjanja zdravil ali opominjanja pacientov, svetovanje škatlic za zdravila ali priprava pretisnih omotov z dnevnimi odmerki zdravil v lekarni, izobraževanje ter motiviranje in spremljanje pacientov, kot najučinkovitejše pa raziskave kažejo kompleksne intervencije, ki združujejo več različnih strategij. Za uspešnost intervencij je kljub vsemu ključna ustrezna prepoznavna nesodelovanja in vzrokov, ki se skrivajo v ozadju, ter prilagoditev intervencije individualnemu pacientu.

KLJUČNE BESEDE:

sodelovanje, intervencije, zdravljenje z zdravili, pregled uporabe zdravil

ABSTRACT

Medication adherence represents a major challenge as generally only half of the patients with chronic diseases adhere to their treatment. The best adherence rates can be found in HIV patients who are treated with antiretrovirals, patients with rheumatoid arthritis, gastrointestinal diseases, cancer, epilepsy and neurological diseases, and the worst adherence rates in patients with sleep disorders, diabetes, respiratory diseases, and renal failure. Patient non-adherence is often a cause of the treatment failure, so effective interventions to optimize adherence are necessary. The research focuses on a range of possible interventions with regard to potential causes of non-adherence. Technical interventions for simplification of the dosing regimen, reminders, patient education and motivation also show promising results, but complex multifaceted interventions were

shown to be the most effective. However, the success of interventions largely depends on the ability to identify non-adherence and its underlying causes as well as tailoring the interventions to individual patients' disease-related characteristics. Indicators that will reflect the main goals of their services, namely the indicators of patient adherence and understanding, appropriate medication use, specific pharmacotherapy indicators that concern various drugs, patient populations, and outcomes.

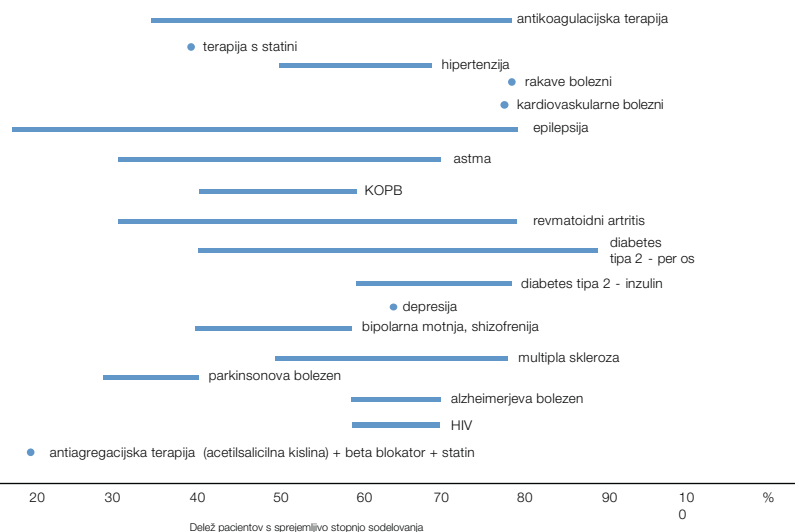
KEY WORDS:

adherence, interventions, pharmacotherapy, medication use review

gojno sledenje zdravnikovim navodilom. V današnjem času sprejemamo odločitve glede zdravljenja na podlagi soglasja med obema ter ob upoštevanju potreb in pričakovanj pacienta, pri čemer je zdravnikova vloga svetovanje, spodbujanje in motiviranje bolnika, ne pa zahteva po sledenju njegovim navodilom (1–3). Sodelovanje pacienta pri zdravljenju je ključnega pomena za uspešnost terapije, saj je neposredno povezano z učinkovitostjo in varnostjo zdravljenja. Pacientovo neupoštevanje dogovora glede jemanja zdravil lahko vodi v slabše zdravstvene izide, ki se odražajo v neustreznem obvladovanju bolezni, pogostejših zapletih bolezni in povečani smrtnosti, ter s tem povezanimi stroški, ki v okvirih zdravstvenega sistema predstavljajo veliko ekonomsko breme (1, 4).

Sodelovanje je problematično predvsem pri zdravljenju kroničnih bolezni, ki za razliko od akutnih zahtevajo dolgotrajno zdravljenje. V razvitih državah pri zdravljenju kroničnih bolezni ne sodeluje v povprečju polovica bolnikov, medtem ko je v državah v razvoju ta delež še večji (1). Metaanaliza DiMattea (5) kaže, da pri zdravljenju v največji meri sodelujejo pacienti, ki se zdravijo z antiretrovirusnimi zdravili zaradi okužbe s HIV, pacienti z artritisom, boleznimi gastrointestinalnega trakta, rakavimi boleznimi, epilepsijo in nevrološkimi boleznimi, najmanj pa sodelujejo pacienti z motnjami spanja, diabetesom, respiratornimi boleznimi in ledvično odpovedjo. Slika 1 prikazuje deleže ustrezno sodelujočih pacientov po različnih terapevtskih področjih.

Rezultati raziskav o sodelovanju precej variirajo zaradi različnih opredelitev sodelovanja v raziskavah in načina vrednotenja sodelovanja. V raziskavah najpogosteje uporabljajo posredne metode, ki se med seboj razlikujejo glede na vir podatkov za oceno sodelovanja. DiMatteo ugotavlja, da so v slabi polovici primerov v raziskavah uporabili objektivne metode (štetje tablet, merjenje fizioloških parametrov in elektronsko beleženje), v dobri polovici pa subjektivne metode vrednotenja sodelovanja, ki temeljijo na pridobivanju informacij iz zdravstvene dokumentacije ali s strani pacienta s pomočjo vprašalnikov (5). Direktno metode (merjenje plazemskih koncentracij, opazovanje jemanja zdravil) zaradi zahtevnosti izvedbe uporabljamo redko. Metoda za vrednotenje sodelovanja, ki bi predstavljala zlati standard, pravzaprav ne obstaja, prednosti in slabosti omenjenih metod pa so prikazane v preglednici 1.



Slika 1: Deleži ustrezno sodelujočih pacientov po različnih terapevtskih področjih (1, 6–28). Slika podaja pregled rezultatov raziskav, vendar podatki iz naslova različnih opredelitev sodelovanja in uporabljenih metod precej variirajo. Figure 1: Proportions of adherent patients across different therapeutic areas. The figure provides an overview of research results, but data vary considerably due to different definitions of medication adherence and methods used.

Preglednica 1: Pregled metod vrednotenja sodelovanja z njihovimi prednostmi in slabostmi (4).

Table 1: Methods of measuring medication adherence with their advantages and disadvantages (4).

Metoda	Prednosti	Slabosti
direktno opazovanje terapije	najbolj natančna ocena	nemogoče v rutinski praksi
meritve plazemskih koncentracij učinkovine, njenih metabolitov ali bioloških markerjev	visoka objektivnost	invazivnost metode, razlike v metabolizmu posameznikov, boljše sodelovanje tik pred obiskom zdravnika, visoka cena
štetje tablet	objektivnost, enostavna izvedba, možnost kvantifikacije sodelovanja	možnost potvarjanja rezultatov s strani pacienta, večanja možnosti napake z daljšanjem obdobja med izdajami
analiza pogostosti izdaj zdravil	objektivnost, enostavno pridobiti podatke	dvig zdravil ne pomeni nujno jemanja zdravil
meritve kliničnih parametrov	enostavna izvedba	na klinični odziv pacienta lahko vplivajo tudi drugi dejavniki
elektronsko spremljanje jemanja zdravil	natančno, možnost kvantifikacije sodelovanja, informacija o vzorcih jemanja zdravil	visoka cena, vpliv zavedanja prisotnosti elektronske naprave na vedenje pacienta
dnevniki pacientov	pomoč pri pacientih s slabšim spominom	možnost potvarjanja rezultatov s strani pacienta
vprašalniki	enostavna izvedba	možen vpliv pristranskosti zaželenosti na odgovore pacienta

Sprejemljiva meja sodelovanja je različna med posameznimi boleznimi ter zdravili in jo je pogosto težko opredeliti. Obenem kvantifikacijo sodelovanja omogočajo le nekatere metode. V raziskavah kot sodelujoče najpogosteje opredelijo tiste paciente, ki vzamejo vsaj 80 % odmerkov (kar

pomeni, da v povprečju ne izpuščajo več kot 20 % odmerkov zdravil). Uporabljena meja je sicer postavljena arbitrarno, vendar temelji na relaciji do zdravstvenih izidov, saj več raziskav kaže negativni vpliv na klinične in humanistične izide, če sodelovanje pri pacientih pade pod 80 %. Nekatere terapije zahtevajo boljše sodelovanje, na primer anti-retrovirusna zdravila, pri katerih dosežemo optimalne klinične izide ob vsaj 95 % sodelovanju pacienta. Že nekoliko nižje, 85 % sodelovanje, je povezano z rezistenco na zdravila za zdravljenje okužbe s HIV (29).

ALI STE VEDELI?

- Nesodelovanje je kompleksen pojav, ki je posledica prepleta vzrokov, vezanih na pacienta, značilnosti terapije in zdravstvenega stanja, zdravstveni sistem ali družbeno-ekonomske dejavnike.
- Intervencije se lahko osredotočajo na enega ali več potencialnih vzrokov nesodelovanja. Te vključujejo:
 - intervencije z namenom poenostavitve režima odmerjanja zdravil,
 - intervencije z namenom izobraževanja pacientov,
 - intervencije z vplivom na vedenje pacientov,
 - intervencije, vezane na socialno podporo pacientu,
 - kompleksne oziroma sestavljene intervencije.
- Sodelovanje pacientov pri zdravljenju z zdravili je eden izmed ključnih ciljev storitve pregleda uporabe zdravil.

2 INTERVENCIJE ZA OPTIMIZACIJO SODELOVANJA PRI ZDRAVLJENJU Z ZDRAVILI

Z javnozdravstvenega vidika nesodelovanje predstavlja velik izziv. Raziskave kažejo na to, da bi imele intervencije, s katerimi bi učinkovito izboljšali raven sodelovanja med pacienti, večji vpliv na zdravje prebivalstva kot kateri koli ukrep za izboljšanje zdravljenja posameznih bolezni (1). Ne-

Viri potencialnih vzrokov nesodelovanja	Primeri vzrokov
Zdravstveni sistem	Slab odnos pacient-zdravstveni delavec, omejena ali neučinkovita komunikacija med pacientom in zdravstvenim delavcem, težave z dostopnostjo do zdravstvenih storitev
Zdravstveno stanje	Kronične bolezni, asimptomatski potek bolezni, depresija
Pacient	Pozabljivost, fizične omejitve pacienta, dojetje bolezni in zdravljenja, pretekle izkušnje z zdravlili, strah pred neželenimi učinki
Značilnosti terapije	Kompleksen terapevtski režim (veliko število zdravil, pogosto jemanje), zahtevna aplikacija zdravila, neželeni učinki zdravil, spremembe terapije
Družbeno-ekonomsko stanje	Pomanjkanje socialne podpore, stigmatizacija, nepismenost, jezikovne ovire, omejena finančna zmogljivost pacienta

sodelovanje je kompleksen pojav, ki je posledica prepleta vzrokov, vezanih na pacienta, značilnosti terapije in zdravstvenega stanja, zdravstvenega sistema ali družbeno-ekonomske dejavnike (preglednica 2) (1). Vzroki so pogosto med seboj prepleteni ali pa izhajajo eden iz drugega, na primer pacientovo poznavanje ali sprejemanje terapije je dejansko lahko posledica narave njegovega odnosa z zdravnikom ali farmacevtom.

Za načrtovanje intervencij, ki bi učinkovito izboljšale sodelovanje pacientov, je ključno poznavanje in razumevanje vzrokov, ki se skrivajo v ozadju. Intervencije je potrebno oblikovati ciljno na več ravneh, poleg tega pa jih v čim večji meri prilagoditi posameznemu pacientu glede na vzroke njegovega neustreznega sodelovanja pri zdravljenju. V literaturi najdemo širok nabor možnih intervencij, ki se osredotočajo na enega ali več potencialnih vzrokov nesodelovanja. Z namenom boljše preglednosti intervencije delimo v naslednje skupine (9):

- intervencije z namenom poenostavitve režima odmerjanja zdravil,
- intervencije z namenom izobraževanja pacientov,
- intervencije z vplivom na vedenje pacientov,
- intervencije, vezane na socialno podporo pacientu,
- kompleksne oziroma sestavljene intervencije.

2.1 INTERVENCIJE Z NAMENOM POENOSTAVITVE REŽIMA ODMERJANJA ZDRAVIL

Kompleksen terapevtski režim je pogost razlog slabšega sodelovanja. Claxtonova s sodelavci je v svoji raziskavi

ugotovila, da ob enkratnem dnevnom odmerjanju pri terapiji sodeluje 79 %, ob dvakratnem 69 %, trikratnem 65 % in štirikratnem 51 % pacientov (30). Režim odmerjanja lahko poenostavimo z zmanjšanjem števila zdravil, in sicer z uvedbo zdravil s fiksno kombinacijo več učinkovin ali zmanjšanjem števila dnevnih odmerkov z uvedbo farmacevtskih oblik, ki omogočajo manj pogosto aplikacijo zdravil (farmacevtske oblike s podaljšanim sproščanjem, depo oblike, obliži). Poenostavitev režima odmerjanja je učinkovit način za povečanje sodelovanja pri večini pacientov s kronično terapijo, med drugim pri tistih s kardiovaskularnimi boleznimi, diabetesom, osteoporozo, hiperholesterolemijo in želodčno razjedo. Intervencija ni učinkovita pri pacientih z depresijo, pri katerih število antidepresivov ni povezano z vztrajnostjo pri jemanju (9, 31, 32).

2.2 INTERVENCIJE Z NAMENOM VPLIVANJA NA VEDENJE PACIENTA

Intervencije z namenom vplivanja na pacienta so v največji meri vezane na vzroke, povezane z značilnostmi pacienta, kot so pozabljivost ter dojetje bolezni in zdravljenja. Pozabljivost se v raziskavah kaže kot najpogostejši razlog za neoptimalno sodelovanje pri zdravljenju, na kar je mogoče vplivati z različnimi pristopi opominjanja pacientov k jemanju zdravil. Pri pacientih z močno okrnjeno kognitivno funkcijo ali demenco so sicer bolj smiselne intervencije, ki se nanašajo na socialno podporo pacientu (na slednje se osredotočamo v poglavju 2.4). Opominjanje pacienta lahko izvajamo z obiski, po telefonu ali elektronski pošti, poleg tega je možna uporaba različnih oblik pripomočkov, kot so sezname zdravil, dnevnik jemanja zdravil, različni opomniki,



škatlice za zdravila, vsebniki z opozorilnimi signali ali pretisni omoti s pripravljeno dnevno terapijo. Po učinku na sodelovanje izstopajo opomniki po telefonu (33), medtem ko računalniško generirani opomniki za vnovičen dvig zdravila niso pokazali obetavnih rezultatov (34). Wiseova in Orario v svojem sistematičnem pregledu zaključujeta, da ni mogoče podati trdnih dokazov o tem, da elektronski opomniki (pozivniki, programirane ure, mobilni opomniki, škatlice za zdravila z alarmi) pomembno izboljšajo sodelovanje pri zdravljenju z antiretrovirusnimi zdravili pri HIV-pozitivnih pacientih (35). Podobno kaže pregled Mistryja in sodelavcev za različna terapevtska področja, saj je učinek elektronskih opomnikov na sodelovanje pokazala le tretjina vključenih raziskav (36). Dodaten vidik predstavlja vprašanje diskretnosti uporabe tovrstnih naprav, ki je, posebej pri pacientih z diagnozami, ki se pogosto srečujejo s stigmatizacijo, zelo pomembno. Podobno nekonsistentne rezultate kažejo raziskave glede učinkovitosti kratkih sporočil (SMS) na sodelovanje. Kratka sporočila, ki niso pokazala učinkovitosti, so bila enostavna in s ponavljajočo se vsebino, medtem ko so pozitiven vpliv na sodelovanje pokazala bolj raznolika in motivirajoča sporočila. Pozitiven učinek kratkih sporočil na sodelovanje se je pokazal pri pacientih s tuberkulozo in okužbo s HIV (37–39). Po drugi strani pa sistematični pregled Trana in sodelavcev kaže, da imajo različni opomniki (kratka sporočila, avtomatizirani klici in avdiovizualni opomniki) pozitiven vpliv na sodelovanje pri pacientih z astmo, niso pa ugotovili vpliva na klinične izide in kakovost življenja (40). Sodelovanje pri pacientih izboljšajo tudi škatlice za zdravila in pretisni omoti z dnevnimi odmerki zdravil, ki so razdeljeni v enote glede na čas dneva, ko mora pacient vzeti zdravilo. Slednji sicer dajejo boljše rezultate, posebej če pacientu pretisne omote pripravijo v lekarni (41). Njihova uporaba je smiselna predvsem pri starostnikih, pacientih s kardiovaskularnimi boleznimi, diabetesom, epilepsijo in duševnimi motnjami (42–45).

Na vedenje pacientov je mogoče vplivati tudi z različnimi pristopi motiviranja. To lahko poteka s pomočjo motivacijskih intervjujev in drugih psiholoških pristopov, spodbujanja pacientov k samospremljanju kazalcev urejenosti bolezni, aktivnega spremljanja pacientov (po telefonu, elektronski pošti, z obiski) ali nagrajevanja ob ustreznem sodelovanju. Intervencije, ki so se v študijah pokazale kot uspešne pri izboljšanju sodelovanja, so spodbujanje pacienta k zavezanju aktivne vloge v procesu zdravljenja in spremljanje nadzora bolezni (na primer meritve krvnega tlaka pri hipertenziji ali največjega pretoka zraka pri astmi) (45–47). Mo-

tivacijski intervjuji imajo obetavno vlogo pri zagotavljanju sodelovanja pri HIV-pozitivnih pacientih (48). Kot učinkovit pristop za zagotavljanje dobrega sodelovanja pri zdravljenju se je izkazalo tudi nagrajevanje pacientov s finančno stimulacijo ali praktičnimi nagradami. Pri pacientih z zmerno dobrim sodelovanjem naj bi nagrajevanje izboljšalo sodelovanje za 20 %, pri pacientih s slabim sodelovanjem pa za vsaj 30 % (49). Morda se poraja vprašanje o smiselnosti tovrstnih ukrepov z ekonomskega stališča, a raziskave kažejo, da so v mnogih primerih učinkovitejši od drugih intervencij in stroškovno učinkoviti. Stroškovna učinkovitost se izrazi posebej v primerih, ko je prisotna korist ne le z vidika individualnega pacienta, temveč tudi z vidika družbe. Primer sta zagotavljanje sodelovanja pri jemanju imunosupresivov in s tem zmanjšanje tveganja za ponovno transplantacijo ali pri zdravljenju infekcij in posledično preprečevanju pojava rezistence (50).

Raziskave kažejo, da intervencije z vplivom na vedenje pacientov ne spodbujajo sodelovanja le pri zdravljenju z zdravili, temveč tudi pri upoštevanju priporočil glede spremljanja kazalcev urejenosti bolezni in nefarmakoloških oblik zdravljenja (9).

2.3 INTERVENCIJE Z NAMENOM IZOBRAŽEVANJA PACIENTOV

Intervencije z namenom izobraževanja se v veliki meri osredotočajo na vzroke, povezane z značilnostmi pacientov. Cilj izobraževanja pacientov je doseči pacientovo poznavanje bolezni, ustrezen režim jemanja in pravilen način aplikacije zdravila, poudariti pomen zdravljenja in sodelovanja pri zdravljenju, pogosto pa izobraževanje vsebuje tudi informacije o neželenih učinkih zdravljenja z zdravili. K učinkovitosti intervencij v obliki izobraževanja pacientov prispeva poleg vsebine podanih informacij tudi način posredovanja informacij, ki je lahko neposreden kontakt s pacientom v obliki individualnih ali skupinskih srečanj ter pisna ali video (avdio-vizualna) predstavitev informacij oziroma kombinacije naštetih.

Izobraževanje kot intervencija za izboljšanje sodelovanja je učinkovito predvsem pri odraslih pacientih z diabetesom tipa 2, metaanaliza Browna pa kaže tudi učinek izobraževanja na zdravstvene izide pacientov (51). Učinkovito je tudi pri pacientih z drugimi kroničnimi boleznimi, kot so hipertenzija, hiperlipidemija in astma, nekonsistentni pa so rezultati vpliva izobraževanja na paciente z revmatoidnim artritisom, osteoporozo in pri starostnikih (31, 32, 52–57).

Pri otrocih in mladostnikih izobraževanje nima zadostnega vpliva za pomembno izboljšanje sodelovanja, je pa uspešnost intervencije boljša, če izobraževanju dodamo elemente intervencij, ki vplivajo na vedenje pacientov (58).

2.4 INTERVENCIJE, VEZANE NA SOCIALNO PODPORO PACIENTU

Intervencije, vezane na socialno podporo pacientu, se osredotočajo na socialno-ekonomske vzroke nesodelovanja. Temeljijo predvsem na vključevanju partnerjev ali drugih pacientu bližnjih oseb v zdravljenje oziroma v zagotavljanje socialne podpore pacientom brez svojcev. Med tovrstne intervencije bi lahko uvrstili tudi svetovanja z namenom destigmatizacije pri motnjah oziroma boleznih, ki so povezane s stigmatizacijo (na primer duševne motnje in okužba s HIV). Podpora družine in prijateljev ima pozitiven vpliv na sodelovanje pacientov pri zdravljenju s spodbujanjem optimizma in samozaupanja, lažjim soočanjem z boleznijo, zmanjševanjem tveganja za razvoj depresije in nudenjem praktične pomoči, ki pacientu olajša zdravljenje (59). Sodelovanje pri zdravljenju kot vmesni člen med socialno podporo in zdravstvenimi izidi bi lahko pojasnilo dejstvo, da pri ljudeh s podporo družinskih članov praviloma opazimo boljše zdravstveno stanje kot pri osebah, ki socialne podpore nimajo. Raziskave glede povezave med socialno podporo in sodelovanjem ne dajejo popolnoma konsistentnih rezultatov, vendar pa metaanaliza DiMattea kaže, da imajo pacienti z dobro socialno podporo 2,35-krat večje obete za sodelovanje kot pacienti s slabo podporo. Učinek je posebej izrazit pri tistih, ki prejemale terapijo z več zdravili (59).

2.5 KOMPLEKSNE INTERVENCIJE

Pogosto intervencije združujejo več elementov iz istih ali različnih skupin intervencij in z delovanjem na različnih ravneh vplivajo na več potencialnih vzrokov nesodelovanja. Večina posameznih enostavnejših intervencij ne daje nedvoumno pozitivnih rezultatov in jasnih prednosti pred ostalimi vrstami ukrepov. Za dolgotrajnejši učinek so potrebne zahtevnejše, večplastne intervencije, sestavljene iz izobraževanja, svetovanja, opomnikov, samospremljanja, družinske terapije in drugih oblik dodatne podpore ter se osredotočajo tudi na odnos med pacientom in zdravstvenim delavcem (60–62). Učinkovitejše so tudi, če uporabimo kar se da individualiziran pristop in intervencijo načrtujemo glede na specifične značilnosti oziroma potrebe posameznega pacienta ali skupine pacientov (na primer adolescentov) (63). Sestavljene intervencije in tiste, ki so bile v večji meri prilagojene posameznemu pacientu, so

se v večji meri pokazale kot učinkovite tudi pri starostnikih (33, 64). George s sodelavci pa v svojem sistematičnem pregledu zaključuje, da je zaradi pomanjkanja dokazov o učinkovitosti posameznih strategij pri starejših pacientih s polifarmakoterapijo najbolj priporočljivo izvajanje intervencij, sestavljenih iz izobraževanja in ukrepov, ki se osredotočajo na spremembe vedenja pacientov (65). Kljub temu več sistematičnih pregledov kaže, da tudi najkompleksnejše intervencije konsistentno ne kažejo izboljšanja sodelovanja pri pacientih (61, 62, 66). Slabost kompleksnih intervencij se kaže tudi v zahtevnosti izvajanja, saj so nekatere intervencije zaradi časovnih ali organizacijskih ovir v rutinski praksi težko izvedljive.

2.6 IZVAJALCI INTERVENCIJ

Na učinkovitost farmacevtskih intervencij kaže metaanaliza Rubio-Valere in sodelavci, saj imajo pacienti, ki prejmejo intervencijo za 64 % večje obete za sodelovanje od tistih, ki so deležni standardne oskrbe (67). Najspodbudnejše rezultate kažejo intervencije, ki jih izvajajo lekarniški farmacevti, nekoliko manjšo uspešnost zasledimo pri farmacevtskih intervencijah, izvedenih v bolnišničnem okolju. Slednje so sicer uspešnejše, če jih izvedemo ob odpuštu pacienta in ne med hospitalizacijo (68). Raziskava Cutrone s sodelavci po drugi strani kaže, da aktivna vloga zdravnikov pri zagotavljanju sodelovanja ni dovolj (69). Pomembno je, da se vsak zdravstveni delavec zaveda pomena sodelovanja pacienta pri zdravljenju in ima le-to v mislih pri obravnavi pacienta. Ključ do uspešne skrbi za pacienta pa je tudi v sodelovanju med zdravstvenimi delavci.

2.7 KAJ IZVAJATI V PRAKSI?

V znanstveno-strokovni literaturi so objavili številne raziskave, ki so ovrednotile intervencije za izboljšanje sodelovanja pri zdravljenju. Raziskave ne dajejo popolnoma konsistentnih rezultatov o učinkovitosti posameznih intervencij. Vzrok za to so lahko neustrezni načrti raziskav in premajhno število vključenih pacientov. Poleg tega si je potrebno zastaviti ključno vprašanje: na katerih pacientih je smiselno tovrstne intervencije izvajati? V raziskavah pogosto zajamejo naključni vzorec, v katerem veliko pacientov sodeluje popolnoma zadovoljivo. Pacienti, ki zares potrebujejo intervencijo, pa so tisti, ki pri zdravljenju ne sodelujejo in so hkrati tudi tisti, pri katerih intervencija sploh lahko deluje. Iz tega razloga se lahko intervencije v raziskavah kažejo kot neučinkovite, čeprav pri pacientih z neoptimalnim sodelovanjem dejansko delujejo. Podobno velja tudi

za izvajanje intervencij v praksi, saj intervencije pri čisto vseh pacientih niso smiselne. V ta namen je smiselna opredelitev skupin pacientov, na katere bi se farmacevtski osredotočali v večji meri. Izpostaviti velja na primer paciente z diabetesom in astmo, saj gre za dva velika javnozdravstvena problema, pri katerih je nesodelovanje pacientov nekoliko pogostejše kot pri drugih kroničnih boleznih, dodatno pa je prisoten element zahtevnejše aplikacije zdravil (vdihovalnikov, inzulinskih peresnikov). Ne glede na to pa je pred izvedbo intervencije potrebno na podlagi podatkov o preteklih izdajah in informacij, pridobljenih s strani pacienta, oceniti njegovo sodelovanje in presoditi, ali intervencijo sploh potrebuje.

Intervencije, ki so v raziskavah pokazale učinek v smislu izboljšanja sodelovanja, so predvsem poenostavljenje predpisane terapije (števila zdravil oziroma dnevnih odmerkov), svetovanje škatlic za zdravila ali priprava pretisnih omotov z dnevnimi odmerki zdravil v lekarni, izobraževanje ter motiviranje in spremljanje pacientov. Najboljše uspehe sicer kažejo kompleksne intervencije, ki kombinirajo več omejenih strategij, kar je povezano s kompleksnostjo prepleta vzrokov in dejavnikov, ki botrujejo nesodelovanju pacientov. Intervencije niso enako uspešne pri vseh skupinah pacientov, zato naj izbira najustrenejše intervencije temelji na značilnostih pacienta in naj bo obravnavanemu pacientu čim bolj prilagojena. Po drugi strani se moramo zavedati, da je za uspešnost intervencije potrebno, poleg ustreznega vsebinskega načrtovanja, zagotavljanje večkratnega kontakta s pacientom v sklopu izvedbe intervencije in kasnejšega spremljanja pacientov. Dodler s sodelavci na podlagi pregleda literature ugotavlja, da so bile neuspešne intervencije za izboljšanje sodelovanja pri pacientih na antipsihotični terapiji izvedene v povprečju v treh srečanjih, medtem ko je bilo število srečanj pri uspešnih intervencijah bistveno večje, in sicer 8 (70).

3 SKLEP

Nesodelovanje je pri kronični terapiji razmeroma pogost pojav, katerega negativne posledice nosijo tako pacienti kot tudi celoten zdravstveni sistem. Iz tega razloga moramo posvetiti več pozornosti intervencijam, ki bi učinkovito izboljšale sodelovanje pri zdravljenju. Raziskave ne dajejo popolnoma konsistentnih rezultatov o učinkovitosti, vendar

pa se kot učinkovite kažejo predvsem kompleksnejše intervencije. Pri izvajanju intervencij v praksi je ključno odkrivanje nesodelovanja in z njim povezanih vzrokov ter prilagoditev intervencije po meri pacienta.

4 LITERATURA

1. Sabaté E. *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. World Health Organization, Geneva 2003.
2. Horne R. *Concordance, adherence and compliance in medicine taking*. National Co-ordinating Centre for NHS Service Delivery and Organisation R & D (NCCSDO), London 2005.
3. Bell JS, Airaksinen MS, Lyles A et al. *Concordance is not synonymous with compliance or adherence*. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64(5): 710–711.
4. Osterberg L, Blaschke T. *Adherence to medication*. *N Engl J Med* 2005; 4: 353(5): 487–497.
5. DiMatteo MR. *Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research*. *Med Care* 2004; 42(3): 200–209.
6. Kim SH, Gerver SM, Fidler S et al. *Adherence to antiretroviral therapy in adolescents living with HIV: systematic review and meta-analysis*. *AIDS* 2014; 24; 28(13): 1945–1956.
7. Emamzadeh-Fard S, Fard SE, SeyedAlinaghi S et al. *Adherence to anti-retroviral therapy and its determinants in HIV/AIDS patients: a review*. *Infect Disord Drug Targets* 2012; 12(5): 346–356.
8. van den Bemt BJ, Zwicker HE, van den Ende CH. *Medication adherence in patients with rheumatoid arthritis: a critical appraisal of the existing literature*. *Expert Rev Clin Immunol* 2012; 8(4): 337–351.
9. van Dulmen S, Sluijs E, van Dijk L et al. *Patient adherence to medical treatment: a review of reviews*. *BMC Health Serv Res* 2007; 7: 55.
10. Bruce JM, Hancock LM, Lynch SG. *Objective adherence monitoring in multiple sclerosis: initial validation and association with self-report*. *Mult Scler* 2010; 16(1): 112–120.
11. Heesen C, Bruce J, Feys P et al. *Adherence in multiple sclerosis (ADAMS): classification, relevance, and research needs. A meeting report*. *Mult Scler* 2014; 20(13): 1795–1798.
12. Remington G, Rodriguez Y, Logan D et al. *Facilitating medication adherence in patients with multiple sclerosis*. *Int J MS Care* 2013; 15(1): 36–45.
13. Fleisher JE, Stern MB. *Medication nonadherence in Parkinson's disease*. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13(10): 382.
14. Daley DJ, Myint PK, Gray RJ et al. *Systematic review on factors associated with medication non-adherence in Parkinson's disease*. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18(10): 1053–1061.
15. Borah B, Sacco P, Zarotsky V. *Predictors of adherence among Alzheimer's disease patients receiving oral therapy*. *Curr Med Res Opin* 2010; 26(8): 1957–1965.
16. Molinuevo JL, Arranz FJ. *Impact of transdermal drug delivery on treatment adherence in patients with Alzheimer's disease*. *Expert Rev Neurother* 2012; 12(1): 31–37.
17. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. *Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes*. *JAMA* 2002; 288(4): 462–467.

18. Ewen S, Rettig-Ewen V, Mahfoud F et al. Drug adherence in patients taking oral anticoagulation therapy. *Clin Res Cardiol* 2014; 103(3): 173–182.
19. Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1218–1224.
20. Salas M, Hughes D, Zuluaga A et al. Costs of medication nonadherence in patients with diabetes mellitus: a systematic review and critical analysis of the literature. *Value Health* 2009; 12(6): 915–922.
21. Bender B, Milgrom H, Rand C. Nonadherence in asthmatic patients: is there a solution to the problem? *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79(3): 177–185.
22. Lasmar L, Camargos P, Champs NS et al. Adherence rate to inhaled corticosteroids and their impact on asthma control. *Allergy* 2009; 64(5): 784–789.
23. Rand CS, Wise RA. Measuring adherence to asthma medication regimens. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(2): S69–76.
24. Restrepo RD, Alvarez MT, Wittnebel LD et al. Medication adherence issues in patients treated for COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; 3(3): 371–384.
25. Stein-Shvachman I, Karpas DS, Werner P. Depression Treatment Non-adherence and its Psychosocial Predictors: Differences between Young and Older Adults? *Aging Dis* 2013; 4(6):329–336.
26. Pampallona S, Bollini P, Tibaldi G et al. Patient adherence in the treatment of depression. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 104–109.
27. Cramer JA, Rosenheck R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatr Serv* 1998; 49(2): 196–201.
28. Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR et al. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(10): 892–909.
29. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation* 2009; 119(23): 3028–3035.
30. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23(8): 1296–1310.
31. Hiligsmann M, Salas M, Hughes DA et al. Interventions to improve osteoporosis medication adherence and persistence: a systematic review and literature appraisal by the ISPOR Medication Adherence & Persistence Special Interest Group. *Osteoporos Int* 2013; 24(12): 2907–2918.
32. Schedlbauer A, Schroeder K, Fahey T. How can adherence to lipid-lowering medication be improved? A systematic review of randomized controlled trials. *Fam Pract* 2007; 24(4): 380–387.
33. van Eijken M, Tsang S, Wensing M et al. Interventions to improve medication compliance in older patients living in the community: a systematic review of the literature. *Drugs Aging* 2003; 20(3): 229–240.
34. Bennett JW, Glasziou PP. Computerised reminders and feedback in medication management: a systematic review of randomised controlled trials. *Med J Aust* 2003; 178(5): 217–222.
35. Wise J, Operario D. Use of electronic reminder devices to improve adherence to antiretroviral therapy: a systematic review. *AIDS Patient Care STDS* 2008; 22(6): 495–504.
36. Mistry N, Keepanasseril A, Wilczynski NL et al. Technology-mediated interventions for enhancing medication adherence. *J Am Med Inform Assoc* 2015; 22(e1): e177–193.
37. Park LG, Howie-Esquivel J, Dracup K. A quantitative systematic review of the efficacy of mobile phone interventions to improve medication adherence. *J Adv Nurs* 2014; 70(9): 1932–1953.
38. Hall AK, Cole-Lewis H, Bernhardt JM. Mobile text messaging for health: a systematic review of reviews. *Annu Rev Public Health* 2015; 36: 393–415.
39. Vervloet M, Linn AJ, van Weert JC et al. The effectiveness of interventions using electronic reminders to improve adherence to chronic medication: a systematic review of the literature. *J Am Med Inform Assoc* 2012; 19(5): 696–704.
40. Tran N, Coffman JM, Sumino K et al. Patient reminder systems and asthma medication adherence: a systematic review. *J Asthma* 2014; 51(5): 536–543.
41. Conn VS, Ruppap TM, Chan KC et al. Packaging interventions to increase medication adherence: systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2015; 31(1): 145–160.
42. Mahtani KR, Heneghan CJ, Glasziou PP et al. Reminder packaging for improving adherence to self-administered long-term medications. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(9): CD005025.
43. Boeni F, Spinatsch E, Suter K et al. Effect of drug reminder packaging on medication adherence: a systematic review revealing research gaps. *Syst Rev* 2014; 3:29.
44. Zedler BK, Kakad P, Colilla S et al. Does packaging with a calendar feature improve adherence to self-administered medication for long-term use? A systematic review. *Clin Ther* 2011; 33(1): 62–73.
45. Viswanathan M, Golin CE, Jones CD et al. Interventions to improve adherence to self-administered medications for chronic diseases in the United States: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012; 157(11): 785–795.
46. Burke LE, Dunbar-Jacob JM, Hill MN. Compliance with cardiovascular disease prevention strategies: a review of the research. *Ann Behav Med* 1997; 19(3): 239–263.
47. Janson SL, McGrath KW, Covington JK et al. Individualized asthma self-management improves medication adherence and markers of asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123(4): 840–846.
48. Hill S, Kavoorkjian J. Motivational interviewing as a behavioral intervention to increase HAART adherence in patients who are HIV-positive: a systematic review of the literature. *AIDS Care* 2012; 24(5): 583–592.
49. DeFulio A, Silverman K. The use of incentives to reinforce medication adherence. *Prev Med* 2012; 55 Suppl: S86–94.
50. Giuffrida A, Torgerson DJ. Should we pay the patient? Review of financial incentives to enhance patient compliance. *BMJ* 1997; 315(7110): 703–707.
51. Brown SA. Studies of educational interventions and outcomes in diabetic adults: a meta-analysis revisited. *Patient Educ Couns* 1990; 16(3): 189–215.
52. de Achaval S, Suarez-Almazor ME. Improving treatment adherence in patients with rheumatologic disease. *J Musculoskelet Med* 2010; 27(10).
53. Galo JS, Mehat P, Rai SK et al. What are the effects of medication adherence interventions in rheumatic diseases: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2015; Feb 9.
54. Schlenk EA, Bernardo LM, Organist LA et al. Optimizing Medication Adherence in Older Patients: A Systematic Review. *J Clin Outcomes Manag* 2008; 15(12): 595–606.
55. Devine EC. Meta-analysis of the effects of psychoeducational care in adults with asthma. *Res Nurs Health* 1996; 19(5): 367–376.
56. Devine EC, Reifschneider E. A meta-analysis of the effects of psychoeducational care in adults with hypertension. *Nurs Res* 1995; 44(4): 237–245.
57. Gwadry-Sridhar FH, Manias E, Lal L et al. Impact of interventions on medication adherence and blood pressure control in patients with essential hypertension: a systematic

- review by the ISPOR medication adherence and persistence special interest group. *Value Health* 2013; 16(5): 863–871.
58. Dean AJ, Walters J, Hall A. A systematic review of interventions to enhance medication adherence in children and adolescents with chronic illness. *Arch Dis Child* 2010; 95(9): 717–723.
 59. DiMatteo MR. Social support and patient adherence to medical treatment: a meta-analysis. *Health Psychol* 2004; 23(2): 207–218.
 60. Roter DL, Hall JA, Merisca R et al. Effectiveness of interventions to improve patient compliance: a meta-analysis. *Med Care* 1998; 36(8): 1138–1161.
 61. Haynes RB, McKibbon KA, Kanani R. Systematic review of randomised trials of interventions to assist patients to follow prescriptions for medications. *Lancet* 1996; 348(9024): 383–386.
 62. McDonald HP, Garg AX, Haynes RB. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. *JAMA* 2002; 288(22): 2868–2879.
 63. Salema NE, Elliott RA, Glazebrook C. A systematic review of adherence-enhancing interventions in adolescents taking long-term medicines. *J Adolesc Health* 2011; 49(5): 455–466.
 64. Low JK, Williams A, Manias E et al. Interventions to improve medication adherence in adult kidney transplant recipients: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30(5): 752–761.
 65. George J, Elliott RA, Stewart DC. A systematic review of interventions to improve medication taking in elderly patients prescribed multiple medications. *Drugs Aging* 2008; 25(4): 307–324.
 66. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD000011.
 67. Rubio-Valera M, Serrano-Blanco A, Magdalena-Belio J et al. Effectiveness of pharmacist care in the improvement of adherence to antidepressants: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2011; 45(1): 39–48.
 68. Cutrona SL, Choudhry NK, Fischer MA et al. Modes of delivery for interventions to improve cardiovascular medication adherence. *Am J Manag Care* 2010; 16(12): 929–942.
 69. Cutrona SL, Choudhry NK, Stedman M et al. Physician effectiveness in interventions to improve cardiovascular medication adherence: a systematic review. *J Gen Intern Med* 2010; 25(10): 1090–1096.
 70. Dolder CR, Lacro JP, Leckband S et al. Interventions to improve antipsychotic medication adherence: review of recent literature. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23(4): 389–399.



Chiesi

People and ideas for innovation in healthcare

anniversary
1935/2015

VLOGA IMPLEMENTACIJSKIH RAZISKAV PRI UVAJANJU KOGNITIVNIH STORITEV V LEKARNIŠKO DEJAVNOST

THE ROLE OF IMPLEMENTATION RESEARCH AS PART OF THE COGNITIVE PHARMACY SERVICES IMPLEMENTATION PROCESS

Asist. Urška Nabergoj Makovec, mag. farm.
Izr. prof. dr. Mitja Kos, mag. farm.

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

POVZETEK

Implementacijske raziskave predstavljajo pomembno orodje pri uvajanju novosti v zdravstveni sistem. Namen takih raziskav je razumeti, kaj, zakaj in kako novost (storitev) deluje v realnem okolju. Na to področje uvrščamo tudi veliko študij, ki so raziskovale, s kakšnimi ovirami in spodbudami se srečujemo pri uvajanju kognitivnih storitev v lekarniško dejavnost. Kot ovire se stalno pojavljajo pomanjkanje časa, pomanjkanje denarja ter slaba podpora in komunikacija z zdravniki. Te ovire lahko predstavljajo tudi močne spodbude, čeprav zgolj spodbuda ne pomeni tudi uspešne implementacije. Poleg omejenih je močna spodbuda tudi ustrezna organiziranost dela in komunikacija v lekarnah.

KLJUČNE BESEDE:

implementacijske raziskave, kognitivne storitve, ovire, spodbude

ABSTRACT

Implementation research is an important tool in translating new interventions into health system. The purpose is to understand what, why, and how a health intervention works in a real, uncontrolled environment. This area covers also many studies aiming to identify barriers and facilitators, which influence implementation of cognitive services in pharmacy practice. Barriers that are met most frequently are lack of time and money and support from as well as communication with local general practitioners. These barriers can be presented also as facilitators; although facilitator by itself does not suggest a successful implementation. Another important facilitator identified is proper work organization, meaning good communication and teamwork.

KEY WORDS:

implementation research, cognitive services, barriers, facilitators

1 UVOD

Lekarništvo je bilo v zgodovini večkrat podvrženo spremembam in prilagajanju novonastalim potrebam. S postavitvijo koncepta farmacevtske skrbi (Hepler – Strand, 1990)



se je pričel proces preusmerjanja lekarniške dejavnosti iz predvsem službe ustrezne preskrbe z zdravili na izvajanje t. i. kognitivnih storitev, ki bi pomembno prispevale k bolj-šim zdravstvenim izidom posameznika in družbe (1).

Spreminjanja obstoječega sistema se lahko lotimo na dva načina: po principu »ISLAGIATT« (*»It seemed like a good idea at the time«*) ali s pomočjo implementacijskih raziskav (*implementation research*). V preteklosti so se, prav zaradi pristopa »ISLAGIATT«, zdravstvene intervencije pogosto izkazovale kot neučinkovite. Zato dandanes toliko bolj poudarjamo pomen resnega razmisleka, kaj želimo z neko intervencijo doseči in kako jo vpeljati v sistem. V ta namen se lahko poslužujemo izvajanja implementacijskih raziskav (2, 3).

2 NAMEN

Namen članka je predstaviti področje implementacijskih raziskav in njihovo uporabnost pri uvajanju sprememb v lekarniško dejavnost.

3 IMPLEMENTACIJSKE RAZISKAVE

Raziskovalna vprašanja implementacijskih raziskav so povezana s prenosom in uveljavitvijo zdravstvenih intervencij

ALI STE VEDELI?

- Namen implementacijskih raziskav je razumeti, kaj, zakaj in kako novost (storitev) deluje v realnem okolju.
- Kazalniki uspešnosti implementacije vrednotijo: sprejemljivost (*acceptability*), primernost (*appropriateness*), privzem (*adoption*), izvedljivost (*feasibility*), skladnost s cilji/protokolom (*fidelity*), dostopnost (*coverage, penetration*), stroške (*implementation cost*) in trajnost (*sustainability*) novih storitev v praksi.
- Pri uvajanju novih storitev v prakso lahko pričakujemo izzive, ki so posledica nezadostnih virov, pomanjkanja ustreznega odnosa, vizije, znanja in veščin ter zahtev okolja.

v praksi. Zdravstvena intervencija navadno pomeni posamezno storitev ali program, širše gledano pa lahko zajema tudi celotno zdravstveno politiko. Namen takih raziskav je razumeti, **kaj, zakaj in kako intervencije delujejo v realnem okolju** (3, 4).

V primerjavi z drugimi vrstami raziskav, kot so na primer raziskave učinkovitosti, prihaja do treh večjih razlik pri izvajanju:

- pogoji raziskav so realni (nekontrolirani),
- raziskave proučujejo vidike različnih deležnikov (izvajalec, uporabnik, plačnik ipd.),
- populacija raziskave je populacija, ki jo intervencija zadeva oziroma storitev uporablja (3).

Uspešnost implementacije merimo z različnimi kazalniki, ki merijo tako uspešnost implementacije kot tudi njen doprinos k zdravstvenim izidom (3, 4, 5).

Proctor in sodelavci so kazalnike uspešnosti implementacije definirali kot učinke namernih in namenskih dejanj pri vpeljevanju novih terapij, storitev in programov. Poimenujejo osem kazalnikov, ki so vsebinsko predstavljeni v preglednici 1 (5).

Uspešna implementacija pomeni dobro in učinkovito raven storitev, ki lahko izboljšajo posameznikove klinične in humanistične izide. Na sliki 1 je prikazan odnos med kazalniki uspešnosti implementacije in drugimi zdravstvenimi izidi (5, 6).

Implementacijske raziskave so tako kvalitativne kot kvantitativne narave, največkrat gre za mešanico obojih. Izbira metode je odvisna od zastavljenega raziskovalnega vprašanja oziroma ciljev raziskave. Na podlagi slednjega se odločimo, katere kazalnike uspešnosti implementacije bomo vrednotili, saj ni vedno smiselno vrednotiti vseh (3).

4 OVIRE IN SPODBUDE PRI UVAJANJU STORITEV V LEKARNIŠKO DEJAVNOST

V tem poglavju predstavljamo štiri raziskave, ki so vrednotile nekatere izmed kazalnikov uspešnosti implementacije (sprejemljivost in primernost, privzem in trajnost). Največkrat je namen teh raziskav identificirati ovire ali spodbude, ki vplivajo na izvajanje storitve in uspešnost implementacije.

Preglednica 1: Kazalniki uspešnosti implementacije (3, 5).

Table 1: Implementation outcome variables (3, 5).

KAZALNIK	VSEBINA
Sprejemljivost (<i>acceptability</i>)	Kako vpeljavajo intervencije sprejemajo različni deležniki in kakšen je njihov pogled nanjo.
Primernost (<i>appropriateness</i>)	Intervencija je primerna za predvideno okolje, populacijo in težavo, ki jo rešuje.
Privzem (<i>adoption</i>)	Namen in odločitev izvajalca, da bo intervencijo izvajal. Izvajalec intervencijo sprejme za svojo (»jo posvoji«) in jo je zato pripravljen izvajati.
Izvedljivost (<i>feasibility</i>)	Ali imamo na voljo usposobljen kader, primerne prostore, opremo ipd., da intervencijo lahko izvajamo?
Skladnost s cilji/ protokolom (<i>fidelity</i>)	Kako dobro intervencija sledi namenu in ciljem, ki smo jih opredelili v protokolu.
Dostopnost (<i>coverage, penetration</i>)	Kako se intervencija širi med izvajalci, komu vse je dostopna ipd.
Stroški (<i>implementation cost</i>)	Stroški implementacije skupaj s stroški izvajanja storitve.
Trajnost (<i>sustainability</i>)	Do katere mere je intervencija postala standard in kako se vzdržuje.



Slika 1: Uspešna implementacija pomeni, da bo storitev varna in učinkovita. Pomeni, da bo zmogla zajeti vse potencialne uporabnike, jih enakovredno in pravočasno obravnavati ter da bo v njenem središču pacient. Posledično se izboljša zadovoljstvo pacientov oziroma uporabnikov, počutje in simptomatika (5, 6).

Figure 1: Successful implementation means safe and effective intervention. It means the intervention will efficiently take care of all potential clients (patients). They will be treated equally, at the right time, and the patient will be the primary focus of an intervention. Consequently, patient's satisfaction, functioning, and symptomatology improve (5, 6).



4.1 SPREJEMLJIVOST IN PRIMERNOST

Van Mill in sodelavci so želeli identificirati ovire pri uvajanju programov farmacevtske skrbi v lekarni v enajstih evropskih državah (7). Kljub temu, da Slovenije ni bilo med njimi, lahko glede na naravo dela pričakujemo, da je stanje pri nas podobno.

Ovire so razdelili na pet vsebinskih področij:

- 1) *pomanjkanje virov* (denar oziroma plačilo, čas, prostor, oprema, usposobljen kader, klinični podatki o pacientu, protokoli in dogovori);
- 2) *odnos in vizija* (kolektiv, stroka, lastnik, bolnik, drugi zdravstveni delavci, kontinuiran profesionalni razvoj);
- 3) *pomanjkanje znanja* (klinična farmacija, socialna farmacija, zdravstveni sistemi, javno zdravje, komunikacija);
- 4) *pomanjkanje veščin* (komunikacijske, dokumentacijske, vodstvene, veščine za primerno obravnavo zdravil);
- 5) *okolje* (zakonodaja, struktura zdravstvenega sistema, zasebnost, neaktivnost farmacevtske stroke).

Pričakovano sta bili zmagovalni oviri pomanjkanje časa in pomanjkanje denarja oziroma plačila za izvajanje programov. Sledil je odnos drugih zdravstvenih delavcev in pomanjkanje znanja s področij klinične farmacije ter komunikacije (7).

Z drugega zornega kota so na spreminjanje lekarniške dejavnosti pogledali avstralski raziskovalci. V seriji raziskav so identificirali in kvantificirali spodbude uvajanja kognitivnih storitev v lekarniško prakso. Spodbude so razdelili na individualne in organizacijske, čeprav gre navadno za preplet obojih. Individualne (na primer izobrazba, kompetence, avtonomija, motivacija ipd.) so vezane na posameznega farmacevta, organizacijske pa na posamezno lekarno in slednje so zanimale Robertsovo in sodelavce (8).

Ugotovili so, da je k uspešnosti novih storitev največ doprinesel dober odnos z lokalnimi zdravniki. Predlagajo, da se na tem čim bolj gradi tako lokalno kot tudi na širši ravni. Denar je imel pomembno vlogo bodisi v obliki plačila za storitev bodisi kot denarna pomoč ob pričetku uvajanja storitve. Močna spodbuda je ustrezna komunikacija ter ekipno delo, saj uspešno izvajanje storitev zahteva zavzetost celotnega kolektiva in primerno razporeditev dela. Ostale prepoznane spodbude so še: dovolj primerno usposobljenega kadra, pričakovanja pacientov (ponudba-povpraševanje), potreba po zunanji strokovni podpori, kot je mentorstvo, in lokacija lekarni z ustreznimi prostori za izvajanje storitev.

Avtorji pri tem poudarjajo, da katera koli spodbuda sama po sebi še ne pomeni uspešne implementacije (8, 9).

4.2 PRIVZEM

Na podoben način kot v Avstraliji so se evalvacije storitve *Medicines Use Review* (MUR) lotili v Angliji. Bradley in sodelavci so želeli ugotoviti, kaj vpliva na odločitev neke lekarni, da prične z izvajanjem MUR (10). Rezultati so pokazali, da se verige lekarn raje odločajo za izvajanje MUR kot samostojne lekarni. Kot glavno oviro za večji privzem so izpostavili pomanjkanje podpore in komunikacije z lokalnimi zdravniki.

4.3 TRAJNOST

Na Danskem, eni izmed prvih evropskih držav, ki je vpeljala kognitivne storitve farmacevtov v svojo prakso, že vrednotijo tudi dolgoročne kazalnike implementacije. Raziskovali so, kako se izvaja storitev za izboljšanje tehnik inhaliranja (ITAS) pet let po uvedbi in kaj vpliva na vzdrževanje take storitve na dolgi rok. Največji vpliv predstavlja zelo različno sprejeta storitev (privzem) na ravni posameznega farmacevta. Farmacevti, ki so do storitve zadržani, navajajo, da sta glavni težavi predvsem njihova zmogljivost in zaupanje v lastne sposobnosti (*self-efficacy*). Čutijo, da ne zmorejo pokriti vseh nalog in detajlov, ki jih njihova služba zahteva. Posledično nimajo zaupanja v lastne kompetence in zato storitve raje ne izvajajo. Na podlagi tega raziskovalci zaključujejo, da je poleg izobraževanja na strokovnih področjih potrebno še toliko bolj poskrbeti za organizacijske in komunikacijske veščine zaposlenih (11).

5 UVAJANJE KOGNITIVNIH STORITEV V SLOVENIJI

Tudi v slovenskem prostoru smo prepoznali potrebo po večji usmerjenosti lekarniške dejavnosti k pacientom. Laična javnost prepoznava farmacevta kot kompetentnega strokovnjaka za izvajanje storitev farmacevtske skrbi in obstaja velika verjetnost uporabe takih storitev (12).

Farmacevti »iz prakse« so že večkrat in na različne načine opredelili svoje poglede do uvajanja kognitivnih storitev (13). To je prispevalo k razvoju dveh storitev na temo pregleda zdravil (*medication review*). V okviru ambulantnega farmacevta-svetovalca izvajajo farmakoterapijski pregled (FTP), ki stremi k optimizaciji zdravljenja z zdravili in je namenjen predvsem zdravnikom. Pregled uporabe zdravil (PUZ) pa se osredotoča na pacienta in naslavlja njegovo dejansko uporabo zdravil ter razumevanje zdravljenja z njimi.

Sočasno potekajo na Lekarniški zbornici Slovenije in v okviru Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije aktivnosti, da se ti dve kognitivni storitvi tudi sistemsko uredita. Februarja 2013 je bil v javno obravnavo dan nov predlog zakona o lekarniški dejavnosti (ZLD-1). Predvideva nadgradnjo obstoječega zakona (ZLD, 2004) in bi zakonsko opredelil pojem »farmacevtska obravnava« in tako še dodatno podprl uvedbo kognitivnih storitev (14, 15).

V luči tega dogajanja je smiselno okrepiti raziskovalni vidik uvajanja kognitivnih storitev, tudi z elementi implementacijskih raziskav. Na podlagi pridobljenih rezultatov bomo lahko storitvi ustrezno nadgrajevali in v polnosti izvajali z dokazi podprto lekarniško dejavnost.

6 SKLEP

Implementacijske raziskave predstavljajo vedno pomembnejše orodje pri uveljavljanju sprememb v zdravstveni sistem. Raziskave kažejo, da uspešno delujejo tudi pri spreminjanju lekarniške dejavnosti. Zgledi drugih držav, ki so se oprle na implementacijske raziskave in uspešno implementirale kognitivne storitve farmacevta, naj bodo spodbuda za nadaljnje korake tudi v Sloveniji.

7 LITERATURA

1. Doucette WR, Nevins JC, Gaither C et al. Organizational factors influencing pharmacy practice change. *Res Social Adm Pharm* 2012; 8:274–284.
2. Hughes CM, Cadoga CA, Ryan CA. Development of a pharmacy practice intervention: lessons from the literature. *Int J Clin Pharm* 2015; 37: 1–6
3. Peters DH, Adam T, Alonge O et al. Implementation research what it is and how to do it. *BMJ* 2013; 347:f6753.
4. Rabin BA, Brownson RC. Developing the terminology for dissemination and implementation research. In: Brownson RC, Colditz GA, Proctor EK. *Dissemination and implementation research in health*. Oxford University Press, 2012: 23–51.
5. Proctor E, Silmere H, Raghavan R et al. Outcomes for implementation research: conceptual distinctions, measurement challenges and research agenda. *Adm Policy Ment Health* 2011; 38: 65–76.
6. Raghavan R. The role of economic evaluation in dissemination and implementation research In: Brownson RC, Colditz GA, Proctor EK. *Dissemination and implementation research in health*. Oxford University Press, 2012: 94–113.
7. Van Mill JWF, de Boer WO, Tromp THFJ. European barriers to the implementation of pharmaceutical care. *Int J Pharm Pract* 2001; 9:163–168.
8. Roberts AS, Benrimoj SI, Chen TF et al. Understanding practice change in community pharmacy: a qualitative study in Australia. *Res Social Adm Pharm* 2005; 1: 546–564.
9. Roberts AS, Benrimoj SI, Chen TF et al. Practice change in community pharmacy: quantification of facilitators. *Ann Pharmacother* 2008; 42:861–868.
10. Bradley F, Wagner AC, Elvey R et al. Determinants of the uptake of medicines use reviews (MURs) by community pharmacies in England: A multi-method study. *Health Policy* 2008; 88: 258–268.
11. Kaae A, Christensen ST. Exploring long term implementation of cognitive services in community pharmacies – a qualitative study. *Pharmacy Practice (Internet)* 2012; 10(3): 151–158.
12. Kos M. Mnenje laične javnosti glede izvajanja ter plačevanja storitev farmacevtske skrbi v Sloveniji. *Farm Vest* 2011; 62: 207–213
13. Kos M, Pisk N, Ilešič A et al. Farmacevtske kognitivne storitve. *Farm Vest* 2013; 64: 151–166.
14. Ministrstvo za zdravje. Predlog zakona o lekarniški dejavnosti (ZLD-1). http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/javna_razprava_2013/j_razprava_ZLD-1_220213.pdf. Dostop: 31-08-2015.
15. Zakon o lekarniški dejavnosti, Uradni list RS, št. 36/2004.



VREDNOTENJE PREDPISOVANJA INTRAVENSKO KEMOTERAPIJE GASTRO- ONKOLOŠKIM BOLNIKOM

EVALUATION OF PRESCRIBING OF INTRAVENOUS CHEMOTHERAPY TO PATIENTS WITH GASTROINTESTINAL CANCER

Matej Dobravc Verbič¹, mag. farm.,
spec. klin. farm.

Kaja Primc², mag. farm.

prof. dr. Aleš Mrhar³, mag. farm.

¹ Univerzitetni klinični center Ljubljana, Lekarna,
Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

² Lek, d. d., Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana

³ Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
matej.dobravcverbic@kclj.si

POVZETEK

Zdravljenje raka je zahteven in dolgotrajen proces, ki zahteva dobro sodelovanje multidisciplinarnega zdravstvenega tima. Bolniki z rakom so običajno starejši ter komorbidni, protitumorna zdravila apliciramo intravensko in imajo ozko terapevtsko okno, zato je pravilen predpis kemoterapije izjemno pomemben. Namen te retrospektivne raziskave je bil ugotoviti skladnost predpisane kemoterapije v Gastro-onkološki ambulanti Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana s sprejetimi kemoterapijskimi režimi, ki jih priporočajo mednarodne smernice za zdravljenje gastro-onkoloških bolnikov, pred vključitvijo kliničnega farmacevta in po njej, ki je zajemala pregled uporabljenih kemoterapijskih režimov, pripravo Zbirke režimov z natančnimi navodili glede odmerjanja, sistematičen pregled naročilnic za pripravo intravenske kemoterapije, na podlagi izdelane Zbirke in v primeru nejasnosti oziroma neskladij na naročilnici izvedba intervencije – uskladitev nejasnosti z zdravnikom. Po vključitvi kliničnega farmacevta in opravljenih intervencijah se je delež neskladnih naročilnic zmanjšal z 61,1 % na 40,1 % ($p < 0,001$). Statistično značilen vpliv je bil viden pri deležu naročilnic z neskladjem pri datumih za kemoterapijo (zmanjšanje s 40,3 % na 24,9 %, $p = 0,001$) in pri predpisanih odmerkih (zmanjšanje z 28,9 % na 2,3 %, $p < 0,001$). Na osnovi rezultatov ocenjujemo, da je vključitev kliničnega farmacevta v zdravljenje gastro-onkoloških bolnikov izboljšala skladnost predpisovanja intravenske kemoterapije.

KLJUČNE BESEDE:

kemoterapija, citostatiki, napake pri predpisovanju zdravil, gastro-onkologija, klinični farmacevt

ABSTRACT

Treatment of cancer is a difficult and long-lasting process that demands good collaboration of a multidisciplinary team. Cancer patients are generally older and have comorbidities, cancer chemotherapy agents are administered intravenously and have a narrow therapeutic index. Therefore, the correct prescribing of chemotherapy is extremely important. The aim of this retrospective study was to determine conformity of the chemotherapy prescribed at the Ambulatory care unit for gastrointestinal can-

cer patients at the Department of Gastroenterology of University Medical Centre Ljubljana with chemotherapy regimens established in international guidelines before and after clinical pharmacist's integration, which included a review of the commonly prescribed chemotherapy protocols, preparation of all protocol algorithms in use with dosing instructions, systematic check-up of chemotherapy order forms based on the prepared protocol algorithms, and performing interventions – making contact with the physician in case of any doubt or discrepancies. After clinical pharmacist's integration and performed interventions the rate of discrepant chemotherapy order forms lowered from 61.1% to 40.1%, ($p < 0.001$); a significant impact was seen in rates of order forms with discrepant dates (lowered from 40.3% to 24.9%, $p = 0.001$) and order forms with prescribed discrepant drug dosages (lowered from 28.9 % to 2.3 %, $p < 0.001$). We concluded that integration of clinical pharmacist in the treatment of gastrointestinal cancer patients significantly improved the conformity of prescribing of intravenous chemotherapy with international guidelines.

KEY WORDS:

chemotherapy, cytostatic agents, prescribing errors, gastrointestinal oncology, clinical pharmacist

1 UVOD

Rak je po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije eden izmed vodilnih vzrokov smrti; v letu 2012 je za rakom umrlo 8,2 milijona ljudi (1). V letu 2013 je bilo v Sloveniji več kot 3000 na novo odkritih bolnikov z rakom prebavil, kar predstavlja več kot četrtno vseh na novo odkritih rakov (2). Izraz »rak prebavil« zajema več oblik, glede na lokalizacijo so to rak debelega črevesa in danke, rak tankega črevesa, rak želodca, rak trebušne slinavke, rak jetrnih celic, rak žolčnika in žolčnih izvodil in rak požiralnika, posebno skupino pa predstavljajo tudi nevroendokrini tumorji (3, 4). Velik delež rakov prebavil odkrijemo šele v napredovali fazi, zato je uspeh pri zdravljenju bolnikov pogosto skromen (4,5).

Zdravljenje raka poteka kirurško z obsevanjem in/ali sistemsko s kemoterapijo (KT), ki zajema tako zdravljenje s citostatiki kot tudi s tarčnimi zdravili (6). Za zdravljenje rakov prebavil med citostatiki najpogosteje uporabljamo 5-fluorouracil (5-FU), kapecitabin, gemcitabin, cisplatin, oksaliplatin, irinotekan, epirubicin in etopozid v različnih kombinacijah in različnih kemoterapijskih režimih. Za zdravljenje raka debelega črevesa in danke so v uporabi (v kombinaciji s citostatiki) tudi monoklonska protitelesa, na primer cetuksimab, bevacizumab in panitumumab (7–9). Onkološki bolniki so običajno starejši ter komorbidni, kemoterapijo pa največkrat apliciramo intravensko (i. v.). Večina učinkovin ima ozko terapevtsko okno (10). Zdravljenje raka tako zahteva dobro sodelovanje multidisciplinarnega zdravstvenega tima (11).

V Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana diagnostiko in sistemsko zdravljenje bolnikov z rakom prebavil izvaja Gastro-onkološka ambulanta (GOA) Kliničnega oddelka za gastroenterologijo (GOA). Priprava i. v. KT po predhodnem naročilu GOA na podlagi ročno izpolnjene naročilnice poteka na Oddelku za pripravo citostatične terapije (PCT) Lekarne Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana.

Pred letom 2013 so farmacevti Oddelka PCT pregledovali ustreznost predpisanih odmerkov in datumov aplikacij na prejetih naročilnicah na podlagi Povzetkov glavnih značilnosti zdravil in v primeru očitnih neskladij opravili intervencijo. Kemoterapijski režimi, po katerih so v GOA predpisovali i. v. KT, niso bili znani. Takšen način ni predstavljal optimalnega pregleda, saj se podatki o odmerjanju posameznih učinkovin pri različnih kemoterapijskih režimih pogosto pomembno razlikujejo. Od leta 2013 se farmacevti Oddelka PCT v večji meri vključujejo v proces zdravljenja z dodatnimi klinično-farmaceutskimi storitvami. Klinični farmacevti so po dogovoru z zdravniki izdali Zbirko kemoterapijskih režimov (v nadaljevanju Zbirka), ki jih uporabljajo v GOA, s podatki o ustreznem odmerjanju zdravil za vsakega izmed kemoterapijskih režimov.

Zbirka zajema režime, ki jih navajajo različne mednarodne onkološke smernice, ter nekatere režime, ki jih v smernicah ni, so pa na voljo podatki posameznih raziskav, na podlagi katerih so režime sprejeli za uporabo v GOA. Na podlagi Zbirke farmacevti Oddelka PCT pregledujejo ustreznost KT na vseh prejetih naročilnicah za pripravo i. v. KT. V primeru nejasnosti ali neskladja izvedejo intervencijo – kontaktirajo lečečega zdravnika ter uskladijo neskladje. Pomen vključitve kliničnega farmacevta v onkološko dejavnost so opisali



v številnih raziskavah, v katerih so kot ključen izpostavili prav pregled predpisa KT (12, 13). S pregledom predpisa, intervencijo ob opaženem neskladju ter odpravo nenamer- nih neskladij farmacevti značilno izboljšajo varnost pacienta med zdravljenjem s KT (10, 13).

Namen raziskave je bil opraviti pregled predpisovanja KT za i. v. aplikacijo gastro-onkološkimi bolnikom, zdravljenim v GOA, ter opraviti primerjavo predpisovanja KT v dveh obdobjih – pred in po vključitvi kliničnega farmacevta v proces zdravljenja.

2 METODE

Raziskava je nastala kot magistrsko delo: *Raziskava skladnosti predpisovanja kemoterapije za intravensko aplikacijo na Gastro-onkološki ambulanti Kliničnega oddelka za gastroenterologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana* (Primc K, Fakulteta za farmacijo Univerze v Ljubljani). V retrospektivni pregled naročilnic za izdelavo i. v. KT smo vključili naročilnice, prejete na Oddelek PCT v izbranih obdobjih štirih mesecev, od septembra do decembra 2012 (1. obdobje) in v enakem obdobju leta 2013 (2. obdobje). Naročilnico smo razdelili na 6 sklopov podatkov in spremljali izpolnjenost in skladnost predpisa. V preglednici 1 so navedeni obravnavani sklopi podatkov in kriteriji, po katerih smo posamezen sklop obravnavali kot izpolnjen oziroma kot skladen.

Za izračun telesne površine smo uporabili Mostellerjevo formulo (enačba 1), ki je validirana, priporočena v literaturi in jo uporabljajo farmacevti Oddelka PCT (14).

Enačba 1: Mostellerjeva enačba za izračun telesne površine.

$$\text{telesna površina (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{telesna višina (cm)} \times \text{telesna teža (kg)}}{3600}}$$

Podatke o predpisu kemoterapijskih režimov na naročilnicah smo primerjali z mednarodno priznanimi onkološkimi smernicami: *European Society for Medical Oncology*, *British Columbia Cancer Agency*, *National Comprehensive Cancer Network in Cancer Care Ontario*.

Naročilnico smo ovrednotili kot izpolnjeno/skladno, kadar so bili vsi sklopi podatkov ovrednoteni kot izpolnjeni/-skladni. Pri izračunu deležev skladno izpolnjenih posamez-

nih sklopov podatkov smo v celotno število zajeli le naročilnice, pri katerih je bilo navedenih dovolj podatkov v tem sklopu, da je bilo določanje skladnosti omogočeno (primer: neskladje v 1. sklopu smo lahko opredelili le pri naročilnicah, ki so imele navedene vse tri podatke v tem sklopu – telesno maso, višino in površino).

V letu 2013, ko so farmacevti začeli z dodatnim pregledom predpisovanja KT na prejetih naročilnicah, smo spremljali tudi število in vrsto izvedenih farmacevtskih intervencij. Izvedene intervencije in njihov izid so farmacevti beležili na naročilnicah. Intervencij za leto 2012 nismo spremljali, saj le-te na naročilnicah niso bile zavedene.

Za zbiranje in analizo podatkov smo uporabili programsko opremo SPSS Statistics 17.0. Podatke o pomanjkljivem izpolnjevanju zahtevanih podatkov, o neskladjih, prisotnih na naročilnicah, ter o intervencijah, ki so jih izvedli farmacevti, smo predstavili deskriptivno s frekvencami in deleži. Statistično primerjavo med posameznimi kategorijami (primerjava naročilnic ali posameznih sklopov na naročilnicah v obeh obdobjih) smo izvedli s pomočjo neparametričnega testa χ^2 ; kot statistično značilno smo opredelili vrednost $p < 0,05$ (dvostransko tveganje).

3 REZULTATI

3.1 IZPOLNJENOST NAROČILNIC

V raziskavo smo v 1. obdobju vključili vseh 216 naročilnic, sprejetih na Oddelek PCT, v 2. obdobju pa 177/178 sprejetih naročilnic, eno naročilnico smo izključili zaradi smrti bolnika. Med vključenimi naročilnicami smo v 1. obdobju 50,5 % (109/216), v 2. obdobju pa 34,5 % (61/177) naročilnic ovrednotili kot pomanjkljivo izpolnjene; deleža se statistično značilno razlikujeta ($p = 0,002$). Frekvence in deleže naročilnic z neizpolnjenim/pomanjkljivo izpolnjenim posameznim sklopom podatkov v obeh obravnavanih obdobjih prikazujemo na grafu 1 (sklopa »Dnevi terapije« in »Odmerek zdravila« sta bila izpolnjena na vseh naročilnicah, zato nista prikazana).

3.2 NESKLADJA

61,1 % (132/216) naročilnic v 1. obdobju in 46,9 % (83/177) naročilnic v 2. obdobju je vsebovalo najmanj eno neskladje; deleža se statistično značilno razlikujeta ($p = 0,005$). Po opravljenih intervencijah farmacevtov v 2. ob-

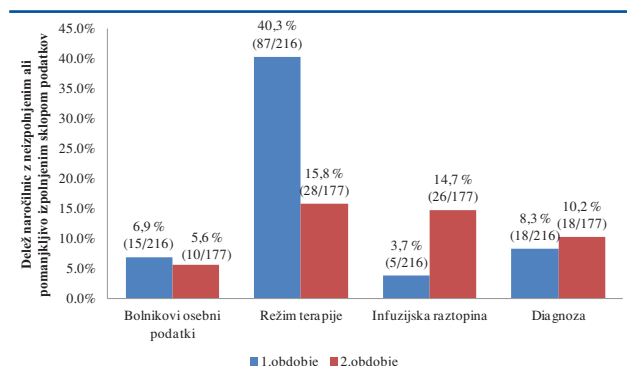
Preglednica 1: Sklopi podatkov in kriteriji za določanje izpolnjenosti in skladnosti posameznih sklopov podatkov.

Table 1: Data sections and criteria for evaluating their completeness and conformity.

Sklop podatkov	izpolnjen	skladen
1. Bolnikovi osebni podatki: telesna masa, višina, površina	- navedeni telesna masa in telesna višina (z ali brez telesne površine)	- navedena telesna površina je skladna s telesno površino, izračunano po Mostellerjevi formuli iz telesne mase in višine (+/- 5 %)
2. Režim terapije	- celovita navedba imena (dogovorjene okrajšave so bile sprejete kot ustrezne)	- popolna navedba imena - skladnost z navedeno diagnozo - naveden režim v smernicah
3. Dnevi terapije (predvideni datumi aplikacije KT za enega ali več ciklov)	- datumi predpisani	- vsi datumi skladni (glede na upoštevane smernice skladen odmerni interval brez zamika posameznih datumov > 4 dni)
4. Odmerek zdravila (imena učinkovin in predpisani odmerki)	- odmerki vseh učinkovin predpisani	- vsi odmerki skladni z izračunom odmerka iz telesne površine (glede na upoštevane smernice +/- 10 %)
5. Infuzijska raztopina (infuzijske raztopine in predpisani volumni)	- predpisana infuzijska raztopina in volumen pri vseh učinkovinah	- predpisane ustrezne infuzijske raztopine in volumni pri vseh učinkovinah
6. Diagnoza	- diagnoza navedena	/ (neskladje med diagnozo in režimom terapije obravnavano kot neskladje v sklopu »Režim terapije«)

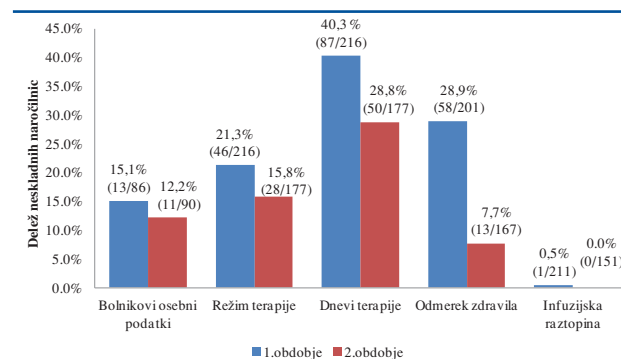
dobju se je ta delež še dodatno znižal na 40,1 % (71/177) naročilnic. Frekvence in deleže naročilnic z neskladjem prikazujemo na grafu 2 (neskladij v sklopu »Diagnoza« ni bilo mogoče vrednotiti, zato ta sklop ni prikazan).

V sklopu »Režim terapije« sta bili prisotni dve vrsti neskladij: pomanjkljivo poimenovanje kemoterapijskega režima (ime režima ni vključevalo zdravila kapecitabin za peroralno aplikacijo) in predpis režima KT, ki se ne nahaja v smernicah.



Graf 1: Frekvence in deleži naročilnic s pomanjkljivo izpolnjenim ali neizpolnjenim sklopom podatkov v obeh obravnavanih obdobjih.

Graph 1: Frequencies and rates of chemotherapy order forms with insufficiently completed or uncompleted data sections in both periods.



Graf 2: Frekvence in deleži naročilnic z neskladjem v posameznem sklopu podatkov na naročilnici v 1. in 2. obdobju (pred izvedenimi intervencijami).

Graph 2: Frequencies and rates of chemotherapy order forms with recognised discrepancies in data sections in both periods (prior to performed interventions).

V preglednici 2 prikazujemo kemoterapijski režim XELIRI (kapecitabin, irinotekan) in cetuksimab, ki ga uporabljajo v GOA in je na podlagi obstoječih raziskav naveden tudi v Zbirki (ne pa v smernicah za zdravljenje), ter njegovo primerjavo z režimom FOLFIRI (5-FU (5-fluorouracil), irinotekan) in cetuksimab, ki ga najdemo v smernicah (15). Podobno Zbirka na podlagi raziskav navaja režima XELIRI in panitumumab (v smernicah FOLFIRI in panitumumab) in XELOX (kapecitabin; oksaliplatin) in panitumumab, čeprav ju v obstoječih smernicah nismo našli. Ker smo v raziskavi predpisovanje primerjali s smernicami in ne z interno Zbirko, smo te režime ovrednotili kot neskladne.

V obeh obdobjih so uporabljali tudi kemoterapijske režime, ki jih nismo našli v smernicah in niso bili sestavni del Zbirke: Bevacizumab; prilagojen režim EOF (epirubicin, oksaliplatin, 5-FU in levkovorin); prilagojen režim EOX (epirubicin, oksaliplatin, kapecitabin); prilagojen režim Etopozid in cisplatin; prilagojen režim GEMOX (gemcitabin, oksaliplatin); Irinotekan in bevacizumab; MAYO-OX (prilagojena shema zdravljenja s 5-FU, levokovorinom in oksaliplatinom); MAYO-OX in bevacizumab; Oksaliplatin; Oksaliplatin in bevacizumab; prilagojen režim XELOX (kapecitabin in oksaliplatin) in bevacizumab. Vse režime smo vrednotili kot neskladja.

V preglednicah 3, 4, 5 in 6 prikazujemo primerjavo nekaterih izmed teh režimov s kemoterapijskimi režimi, kot jih navajajo smernice. Vse spremembe so označene s puščico in ležečo poudarjeno pisavo.

V obeh obdobjih raziskave smo zabeležili velik delež naročilnic z neskladjem v sklopu »Dnevi terapije«, ki je bilo po-

sledica zamika posameznega datuma KT ali neskladnega odmernega intervala (graf 2).

V sklopu »Odmerek zdravila« smo zabeležili večje število odmerkov, premajhnih glede na izračun; in sicer v 1. obdobju na 26,9 % in v 2. obdobju na 4,2 % izpolnjenih naročilnic. Zabeležili smo le manjše število odmerkov, prevelikih glede na izračun, in sicer na 4,2 % izpolnjenih naročilnic v 1. obdobju in 3,6 % v 2. obdobju.

V 2. obdobju, torej po vključitvi kliničnega farmacevta, je bil statistično značilno manjši delež naročilnic z neskladjem pri datumih za kemoterapijo (znižanje s 40,3 % na 28,2 %, $p = 0,010$; dodatno znižanje na 24,9 % po intervencijah, $p < 0,001$) in pri predpisanih odmerkih (znižanje z 28,9 % na 7,8 %, $p < 0,001$; dodatno znižanje na 2,3 % po intervencijah, $p < 0,001$).

3.3 FARMACEVTSKE INTERVENCIJE

V 2. obdobju so farmacevti Oddelka PCT pri sprejemu 177 naročilnic izvedli 60 intervencij (pri posamezni naročilnici lahko več intervencij). Farmacevti niso intervenirali, kadar je bil na naročilnici poleg datumov ali odmerkov zapisan še klicaj, s čimer je zdravnik potrdil namerno prilagoditev. Prav tako niso intervenirali, kadar je zdravnik že pri predhodnih intervencijah za posameznega bolnika pojasnil vzrok prilagoditve. Vrste opravljenih intervencij prikazuje preglednica 7.

Intervencije so statistično značilno zmanjšale delež neskladnih naročilnic ($p < 0,001$) s 46,9 % na 40,1 %.

V Preglednici 8 prikazujemo število opravljenih in število sprejetih intervencij glede na posamezni sklop.

Preglednica 2: Režim FOLFIRI (5-FU, irinotekan) in cetuksimab (16) ter režim XELIRI (kapecitabin, irinotekan) in cetuksimab za zdravljenje raka debelega črevesa in danke (15).

Table 2: Chemotherapy regimens FOLFIRI (5-FU, irinotecan) and cetuximab (16), and XELIRI (capecitabine, irinotecan) and cetuximab for treatment of colorectal cancer (15).

Učinkovina	Odmerjanje	Dan aplikacije	Trajanje cikla
5-FU → kapecitabin	400 mg/m ² , nato 2400 mg/m ² → prvi cikel 800 mg/m², nato 1000 mg/m², dvakrat/dan	1. dan, nato 1. do 2. dan → 1. do 14. dan	14 dni → 21 dni
levkovorin	400 mg/m ²	1. dan	14 dni
irinotekan	180 mg/m ² → prvi cikel 200 mg/m², nato 250 mg/m²	1. dan	14 dni → 21 dni
cetuksimab	Prvi odmerek 400 mg/m ² , nato 250 mg/m ²	1. in 8. dan → 1., 8. in 15. dan	14 dni → 21 dni

Preglednica 3: Prilagoditev režima mFOLFOX6 (5-FU, oksaliplatin in levkovorin) + bevacizumab v MAYO-OX (5-FU, oksaliplatin in levkovorin) + bevacizumab za zdravljenje raka debelega črevesa in danke (17, 18).

Table 3: Adjustment of chemotherapy regimen mFOLFOX6 (5-FU, oxaliplatin, and leucovorin) + bevacizumab to regimen MAYO-OX (5-FU, oxaliplatin, and leucovorin) + bevacizumab for treatment of colorectal cancer (17, 18).

Režim v smernicah			
Učinkovina	Odmerjanje	Dan aplikacije	Trajanje cikla
oksaliplatin	85 mg/m ² → 100 mg/m²	1. dan	14 dni → 28 dni
levkovorin	400 mg/m ² → 20 mg/m²	1. dan → 1.-5. dan	14 dni → 28 dni
5-FU	400 mg/m ² , nato 2400 mg/m ² → 425 mg/m²	1. dan → 1.-5. dan	14 dni → 28 dni
bevacizumab	5 mg/kg → 7,5 mg/kg	1. dan → 1., 15. dan	14 dni → 28 dni

Preglednica 4: Prilagoditev režima EOX (epirubicin, oksaliplatin, kapecitabin) za zdravljenje raka želodca (19).

Table 4: Adjustment of chemotherapy regimen EOX (epirubicin, oxaliplatin, capecitabine) for treatment of gastric cancer (19).

Režim v smernicah			
Zdravilna učinkovina	Odmerjanje	Dan aplikacije	Trajanje cikla
epirubicin	50 mg/m ²	1. dan	21 dni → 28 dni
oksaliplatin	130 mg/m ² → 100 mg/m²	1. dan	21 dni → 28 dni
kapecitabin	625 mg/m ² , 2X/dan	1.-21. dan	21 dni

Preglednica 5: Prilagoditev režima Etopozid in cisplatin za zdravljenje nevroendokrinih tumorjev (20).

Table 5: Adjustment of chemotherapy regimen Etoposide and cisplatin for treatment of neuroendocrine tumours (20)

Režim v smernicah				
Zdravilna učinkovina	Način aplikacije	Odmerjanje	Dan aplikacije	Trajanje cikla
etopozid	i. v. infuzija → Peroralna	100 mg/m ²	1., 2. in 3. dan	28 dni
cisplatin	i. v. infuzija	45 mg/m ²	2. in 3. dan	28 dni

Preglednica 6: Prilagoditev režima GEMOX (gemcitabin, oksaliplatin) za zdravljenje raka žolčnika in žolčnih izvodil ter raka trebušne slinavke (21, 22).

Table 6: Adjustment of chemotherapy regimen GEMOX (gemcitabine, oxaliplatin) for treatment of biliary tract and pancreatic cancer (21, 22).

Režim v smernicah			
Učinkovina	Odmerjanje	Dan aplikacije	Trajanje cikla
gemcitabin	1000 mg/m ²	1. dan → 1., 8. in 15. dan	14 dni → 28 dni
oksaliplatin	100 mg/m ²	1. dan	14 dni → 28 dni

Intervencije glede režima terapije so farmacevti izvedli v 4 primerih, ko je bil ta neskladno poimenovan, in v 1 primeru, ko režima ni bilo v smernicah. Več kot polovico intervencij (31/60; 51,7 %) so izvedli zaradi neskladnega predpisa datuma za KT. 12 intervencij so opravili pri naročilnicah z neu-

streznim zamikom datuma KT, 19 pa pri naročilnicah s predpisanim neskladnim odmernim intervalom. Pred intervencijami so zabeležili skupno 35 neskladnih datumov, tudi po intervencijah pa je število le-teh ostalo veliko (33). V večji meri so z intervencijami popravili datume zaradi nesklad-



Preglednica 7: Vrste intervencij po posameznih sklopih naročilnic.

Table 7: Intervention types according to data sections in chemotherapy order forms.

Sklop naročilnice	Vrsta intervencije
1. Bolnikovi osebni podatki: telesna masa, višina, površina	- preverjanje ustreznosti izračunane telesne površine z lečečim zdravnikom
2. Režim terapije	- dopolnjevanje pomanjkljivo navedenega imena režima - preverjanje ustreznosti predpisa režima, ki ga ni v smernicah
3. Dnevi terapije (predvideni datumi aplikacije KT za enega ali več ciklov)	- predlagan popravek neskladno predpisanega datuma, bodisi zamaknjene bodisi predpisanega z neskladnim odmernim intervalom
4. Odmerek zdravila (imena učinkovin in predpisani odmerki)	- predlagan popravek neskladno predpisanega odmerka skladno z izračunom, ki uporabi telesno površino in odmerjanje zdravila v režimu v smernicah
5. Infuzijska raztopina (infuzijske raztopine in predpisani volumni)	- popravek neskladno predpisane infuzijske raztopine ali volumna le-te
6. Diagnoza	/

Preglednica 8: Število in delež opravljenih in sprejetih intervencij po posameznih sklopih naročilnic.

Table 8: Number and rate of interventions in different data sections on the chemotherapy order forms.

Sklop naročilnice	Število opravljenih intervencij (delež)	Število sprejetih intervencij (delež)
Režim terapije	5/60 (8,3 %)	4/5 (80,0 %)
Dnevi terapije	31/60 (51,7 %)	16/31 (51,6 %)
Odmerek zdravila	11/60 (18,3 %)	10/11 (90,9 %)
Drugi sklopi	13/60 (21,7 %)	/ *

* Ni bilo možno ovrednotiti, ali je bila intervencija v drugih sklopih sprejeta.

nega intervala; teh neskladij je bilo pred intervencijami skupno 36. Pri 14 intervencijah so farmacevtov predlog datuma sprejeli, tako je po intervencijah ostalo 22 datumov z neskladnim intervalom.

Zaradi neskladnega odmerka so farmacevti izvedli 11 intervencij. Na 6 naročilnicah so bili odmerki za >10 % manjši, na 5 naročilnicah pa >10 % večji od izračuna glede na telesno površino. Razen enega so sprejeli vse farmacevtove predloge o spremembi odmerka, s čimer se je skupno število tovrstnih neskladij v 2. obdobju zmanjšalo s 15 na 5. V celoti izpolnjenih in skladnih naročilnic je bilo v prvem obdobju 17,1 %, v 2. obdobju po opravljenih intervencijah pa 36,2 % ($p < 0,001$).

4 RAZPRAVA

Omeniti velja, da večina kemoterapijskih režimov, ki jih uporabljajo v GOA, vključuje tako zdravila za i. v. kot peroralno aplikacijo. Zaradi načina raziskovalnega dela (pregled naročilnic za izdelavo i. v. KT) predpisa peroralne KT nismo mogli spremljati.

4.1 IZPOLNJENOST NAROČILNIC

Celovito izpolnjevanje naročilnice s strani zdravnika farmacevtom Oddelka PCT omogoči temeljit, celosten in časovno

vno učinkovit pregled predpisa zdravljenja in pripravo zdravil, zato je ključno za zagotavljanje kakovosti in varnosti pri zdravljenju gastro-onkoloških bolnikov. Po vključitvi kliničnega farmacevta, torej v 2. obdobju, se je odstotek neizpolnjenih oziroma pomanjkljivo izpolnjenih naročilnic v enem letu značilno zmanjšal, kljub temu pa po naši oceni ostaja prevelik (34,5 %). V drugem obdobju je bilo bistveno manj pomanjkljivosti pri izpolnjevanju sklopa »Režim terapije«, deleži pa so ostali podobni v sklopih »Bolnikovi osebni podatki« in »Diagnoza«. Pri obeh omenjenih sklopih so farmacevti podatke lahko pridobili iz predhodnih naročilnic za posameznega bolnika (kar pa zahteva dodaten čas). Glede na sklop »Infuzijska raztopina« se je odstotek neizpolnjenih naročilnic povečal, kar pripisujemo pred 2. obdobjem sprejetemu dogovoru, da farmacevti na oddelku PCT vedno pripravijo predpisana zdravila v infuzijskih raztopinah ustreznega volumna skladno z izdano Zbirko, tudi če predpisa infuzijske raztopine na posameznih naročilnicah ni ali pa je pomanjkljiv.

Podobna raziskava pri ročnem izpolnjevanju standardiziranih naročilnic za predpis KT navaja znatno manjši delež nepopolno izpolnjenih naročilnic (19 %), pri čemer so raziskovalci uporabili enake zahteve za vrednotenje izpolnjenosti (23). Cilj farmacevtov Oddelka PCT je doseganje 100-odstotne izpolnjenosti in skladnosti prejetih naročilnic. Številne raziskave iz tujine dokazujejo bistveno izboljšanje predpisovanja po vpeljavi enotnega računalniškega sistema za predpisovanje in izdelavo KT (24).

4.2 NESKLADJA

Vzrok neskladij v sklopu »Bolnikovi osebni podatki« je bila lahko uporaba različnih metod za določitev telesne površine. Farmacevti pri pregledu uporabljajo Mostellerjevo formulo. Za izračun telesne površine lahko uporabljamo tudi druge formule, zdravniki pa se pogosto poslužujejo algoritmov, ki jih izdelajo proizvajalci za posamezne učinkovine kot pomoč pri predpisovanju. Pri določenih bolnikih striktna uporaba formul ali algoritmov ni upravičena oziroma jih je potrebno prilagoditi (bolniki z nabiranjem tekočine v tretjem prostoru, na primer ob ascitesu, plevralnem izlivu, edemih okončin, v teh primerih je pri izračunu smiselno upoštevati razliko med dejansko maso in maso akumulirane tekočine) (14). Neskladjem pri izračunu telesne površine bi se lahko v prihodnosti izognili z dogovorom med GOA in Oddelkom PCT glede uporabe enotne formule in z ustrežno navedbo na naročilnici, kadar bi bila formula zaradi določenih stanj prilagojena ali neupoštevana. S tem bi hkrati zagotovili tudi manj neskladij pri predpisovanju odmerkov.

Številna neskladja v sklopu »Režim terapije« so bila posledice namernih prilagoditev posameznih režimov KT – primere predstavljamo v preglednicah 3–7. Največkrat je šlo za prilagoditve režimov za zdravljenje raka debelega črevesa in danke, za katerega v mednarodnih smernicah v prvi liniji zdravljenja navajajo različne kombinacije 5-FU z oksaliplatinom ali irinotekanom z ali brez tarčnega zdravila (cetuksimab, panitumumab ali bevacizumab) (25). Ti režimi zajemajo aplikacijo kontinuirane (46-urne) infuzije 5-FU, česar v GOA zaradi časovnih in prostorskih omejitev v času raziskave niso uporabljali. V praksi 5-FU pogosto zamenjujejo s peroralnim predzdravilom kapecitabinom. V kliničnih raziskavah so dokazali ekvivalentnost učinkovitosti kapecitabina s 5-FU, vendar ne izrecno v vseh kombinacijah s tarčnimi zdravili (26, 27). V preglednici 2 je prikazan primer takšne prilagoditve – režim »XELIRI in cetuksimab«, katerega učinkovitost in varnost pri zdravljenju metastatskega raka debelega črevesa in danke so dokazali v klinični raziskavi II. faze (15). Zaradi navedenih ugotovitev so nekatere režime, na primer »XELIRI in cetuksimab«, sprejeli za uporabo v GOA. Ocenjujemo, da je uporaba režimov, zajetih v interni Zbirki, strokovno upravičena, kljub temu, da jih mednarodne smernice, ki smo jih uporabili za primerjavo v naši raziskavi, ne navajajo. Vzrokov za prilagajanje drugih kemoterapijskih shem od priznanih režimov ne poznamo. Vzrokov prilagoditve datumov aplikacije KT oziroma odmerkov, razen izjemoma, na naročilnicah niso navedli. Možnih razlogov za prilagoditve je več, od slabega splošnega stanja ali hospitalizacije bolnikov, neželenih učinkov KT v preteklih ciklih ali individualnega dogovora z bolnikom, do nenamernih napak pri predpisovanju. V praksi so številni zamiki tudi posledica dela prostih dni, ko GOA ne obratuje. Predpisani odmerni intervali so bili pri posameznih režimih večkrat daljši, kot je uveljavljeno.

Odmerki, premajhni glede na izračun, so bili lahko posledica prilagoditve glede na laboratorijske izvide, ki jih v raziskavi nismo spremljali. Neskladnosti smo najbolj pogosto opazili pri predpisu oksaliplatin. Oksaliplatin uporabljamo pri mnogih KT režimih, pri čemer ima, odvisno od režima, širok razpon odmerjanja (od 85 mg/m² do 130 mg/m²). Odmerke oksaliplatin je potrebno zmanjšati pri izraženi hematotoksičnosti, ledvični ali jetrni okvari in nevrotoksičnosti (28). Vzrokov prilagoditev ne poznamo, zato nismo vrednotili, kdaj je šlo za namerna in kdaj za nenamerna neskladja. Nenamerno neskladen odmerek protitumornega zdravila ima lahko pomembne posledice: neučinkovitost zdravljenja, pojav neželenih učinkov, kumulativno toksičnost in tudi smrt bolnika (13, 24).

Po vključitvi kliničnega farmacevta se je delež neskladnih naročilnic za i. v. KT pomembno zmanjšal, statistično značilna razlika se je pokazala prav pri sklopih »Dnevi terapije« in »Odmerek zdravila«, ki sta ključna za aplikacijo i. v. KT v ustreznem odmerku in ustreznem odmernem intervalu.

V podobni raziskavi, izvedeni v Bolnišnici Golnik, so pri 506 naročilih KT zabeležili 20 odstopanj odmerkov protitumor-nega zdravila glede na izračun, in 14 odmerkov, pri katerih je bila potrebna prilagoditev odmerka glede na krvno sliko, jetrno ali ledvično funkcijo (12). V naši raziskavi smo pri skupno 393 naročilnicah zabeležili 81 odstopanj odmerka protitumor-nega zdravila glede na izračun. Bistveno večje število odstopanj lahko v veliki meri pripišemo dejstvu, da smo v naši raziskavi beležili vsa neskladja, vključno z nezavedenimi namerno prilagojenimi predpisi KT.

4.3 FARMACEVTSKE INTERVENCIJE

Datumov z zamikom tudi v primeru intervencij v večini primerov nismo mogli spremeniti zaradi organizacije dela, časovnih in prostorskih omejitev v GOA, zato je delež neskladnih naročilnic v tem sklopu tudi po izvedenih intervencijah ostal velik. Dejstvo, da so zdravniki sprejeli večino farmacevtovih predlogov o spremembi odmerka, pa utemeljuje potrebo po ponovnem izračunu odmerka s strani farmacevta.

4.4 OMEJITVE RAZISKAVE

Pri opravljeni raziskavi neskladij ni bilo mogoče vrednotiti, kdaj je šlo za namerne odločitve in kdaj za nenamerna odstopanja, saj smo bili omejeni na podatke, navedene na naročilnicah za i. v. KT. Dostopa do bolnikovih laboratorijskih izvidov in drugih podatkov, ključnih pri odločitvi zdravnikov za predpis KT (pridružene bolezni, neželeni učinki v preteklih ciklih), nismo imeli, zato smo beležili vsa neskladja. Zaradi retrospektivne zasnove raziskave ugotovljenih neskladij tudi nismo mogli klinično vrednotiti. V primerih, ko iz podatkov na naročilnici ni bilo moč sklepati o izvedeni intervenciji, smo se posvetovali s farmacevti z Oddelka PCT in se pri tem zanesli na njihovo interpretacijo. Dopusčamo tudi možnost, da nismo ovrednotili vseh izvedenih intervencij (če na primer le-te niso bile zabeležene na vseh naročilnicah).

4.5 UGOTOVITVE

S pomanjkanjem dostopa do bolnikovih podatkov se Oddelek PCT srečuje pri vsakodnevnem delu. Tako lahko farmacevti trenutno ocenijo le, ali je predpis KT na naročilnici skladen z režimom v smernicah oziroma v izdelani Zbirki, ne morejo pa objektivno oceniti ustreznosti predpisa zdravljenja za posa-

meznega bolnika. Odločitev o morebitnem prilagajanju predpisa vselej temelji na zdravnikovi individualni oceni bolnika, vendar menimo, da bi dodaten pregled pomembno zmanjšal število nenamernih odstopanj pri predpisovanju kot tudi izboljšal skladnost predpisovanja z uveljavljenimi smernicami.

Ena od možnosti za izboljššan dostop do podatkov je vključitev sklopa za vnos laboratorijskih vrednosti na naročilnico za pripravo KT, ki pa zaradi dodatne časovne obremenitve zdravnikov najverjetneje ne predstavlja optimalne rešitve. Bolj smotrna bi bila vpeljava računalniškega dostopa do bolnikovih podatkov tudi za farmacevte, kar bi Oddelku PCT pomagalo pri preverjanju skladnosti odmerkov in omogočilo celovit vpogled v potek bolnikovega zdravljenja in razloge za morebitne prilagoditve odmerkov.

Ocenjujemo, da bi se kakovost in varnost zdravljenja gastro-onkoloških bolnikov lahko izboljšala z nekaterimi dodatnimi ukrepi, kot so poenotenje formule za izračun telesne površine pri vseh članih zdravstvenega tima, vključitev kliničnega farmacevta v pregled predpisa peroralne KT in podpornega zdravljenja ter vpeljavo enotnega računalniškega sistema za predpisovanje in izdelavo KT.

5 ZAKLJUČEK

Vključitev kliničnega farmacevta v zdravljenje gastro-onkoloških bolnikov in sistematično izvajanje intervencij pri pregledu predpisa i. v. KT so izboljšali skladnost predpisovanja. Delež neskladnih naročilnic za izdelavo KT se je zmanjšal z 61,1 % (obdobje pred) na 40,1 % (obdobje po vključitvi); $p < 0,001$. Širok spekter izvedenih intervencij je potrdil pomen kliničnega farmacevta, veliko število neskladij v obeh obdobjih pa je kljub temu nakazalo tudi potrebo po dodatnih klinično-farmaceutskih storitvah pri zdravljenju gastro-onkoloških bolnikov.

6 LITERATURA

1. World Health Organization. Cancer. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>. Dostop: 5-1-2014.

2. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. *Epidemiologija in register raka*. Onkološki inštitut Ljubljana. www.slorasi.si. Dostop: 5-1-2014.
3. DeVita V, Lawrence T, Rosenberg S. DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, Vol. 9. Lippincott, Williams & Wilkins, 2011: 312–315.
4. Ocvirk J, Reberšek M. Novosti v zdravljenju raka trebušne slinavke. *Onkologija* 2006; 2(X): 128–129.
5. Ocvirk J. Adjuvantno zdravljenje raka debelega črevesa. *Onkologija* 2013; XVII(1): 35–36.
6. British Columbia Cancer Agency. *Chemotherapy protocols; Gastrointestinal*. <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/ChemotherapyProtocols/Gastrointestinal/default.htm#Carcinoid%20and%20Neuroendocrine%20Tumours>. Dostop: 5-1-2014.
7. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26(12): 2013–2019.
8. Van Cutsem E, CH Kohne, Hittre E et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360(14): 1408–1417.
9. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(31): 4706–4713.
10. Markert A, Thierry V, Kleber M et al. Chemotherapy safety and severe adverse events in cancer patients: strategies to efficiently avoid chemotherapy errors in in- and outpatient treatment. *Int J Cancer* 2009; 124(3): 722–728.
11. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Guidelines on Preventing Medication Errors with Antineoplastic Agents. *Am J Health-Syst Pharm* 2002; 59: 1648–1668.
12. Knez L, Jošt M, Toni J et al. Uvajanje novih farmacevtskih storitev ob prehodu na centralizirano pripravo protitumorskih zdravil. *Zdrav Var* 2011; 50: 12–23.
13. Knez L, Laaksonen R, Duggan C. Evaluation of clinical interventions made by pharmacists in chemotherapy preparation. *Radiol Oncol* 2010; 44(4): 240–256.
14. British Columbia Cancer Agency. *Clinical Pharmacy Guide: Chemotherapy Assessment and Review*. 2014.
15. Moosmann N, von Weikersthal LF, Vehling-Kaiser U et al. Cetuximab plus capecitabine and irinotecan compared with cetuximab plus capecitabine and oxaliplatin as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer: AIO KRK-0104--a randomized trial of the German AIO CRC study group. *J Clin Oncol* 2011; 29(8): 1050–1058.
16. Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2007; 25(18) suppl 4000.
17. Emmanouilides C, Sfakiotaki G, Androulakis N et al. Front-line bevacizumab in combination with oxaliplatin, leucovorin and 5-fluorouracil (FOLFOX) in patients with metastatic colorectal cancer: a multicenter phase II study. *BMC Cancer* 2007; 7: 91.
18. Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD et al. A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2002; 87(4): 393–399.
19. Sumpter K, Harper-Wynne C, Cunningham D et al. Report of two protocol planned interim analyses in a randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer receiving ECF. *Br J Cancer* 2005; 92(11): 1976–1983.
20. Fjallskog ML, Granberg DP, Welin SL et al. Treatment with cisplatin and etoposide in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 2001; 92 (5): 1101–1107.
21. Andre T, Tournigand C, Rosmorduc O et al. Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study. *Ann Oncol* 2004; 15(9): 1339–1343.
22. Poplin E, Feng Y, Berlin J et al. Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009; 27(23): 3778–3785.
23. Dumasia L, Harris E, Drelichman A. Quality performance improvement with the implementation of standard chemotherapy order forms. *J Oncol Pract* 2006; 2(3): 104–107.
24. Slama C, Jerome J, Jacquot C, et al. Prescription errors with cytotoxic drugs and the inadequacy of existing classifications. *Pharm World Sci* 2005; 27(4): 339–43.
25. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Annals of Oncology* 2012; 23(10): 2479–2516.
26. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19(21): 4097–4106.
27. Hoff PM, Ansari R, Batist G et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19(8): 2282–2292.
28. Centralna baza zdravil. Povzetki glavnih značilnosti zdravil. <http://www.cbz.si/>. Dostop: 2-1-2014.



CYP3A4 RS35599367 NE VPLIVA NA ZDRAVLJENJE Z ANTIPSIHOTIKI PRI SLOVENSkih BOLNIKIH S SHIZOFRENIJO

CYP3A4 RS35599367 DOES NOT INFLUENCE ANTIPSYCHOTIC TREATMENT IN SLOVENIAN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

Tea Terzić, dr. med.^a;
prof. dr. Vita Dolžan, dr. med.^b;
prof. dr. Blanka Kores Plesničar, dr. med.^a

^a Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana,
Studenec 48, 1260 Ljubljana, Slovenija

^b Laboratorij za farmakogenetiko, Inštitut za biokemijo,
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani,
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

KORESPONDENČNA AVTORICA:
prof. dr. Blanka Kores Plesničar, dr. med.
Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana,
Studenec 48, 1260 Ljubljana, Slovenija
e-mail: blanka.kores@psih-klinika.si,
Tel: +386-1-5872467

POVZETEK

Citokrom P450 3A4 (CYP3A4) je encim, ki presnavlja določene antipsihotike. Genetska variabilnost CYP3A4 lahko vpliva na aktivnost encima in s tem na presnovo zdravil. Tretjina bolnikov s shizofrenijo kljub zdravljenju ostaja terapevtsko rezistentna. Namen naše raziskave je bil preveriti vpliv polimorfizma CYP3A4 rs35599367 na terapevtsko rezistenco, psihopatološko simptomatiko ter na vsakodnevno funkcioniranje slovenskih bolnikov s shizofrenijo. Pri 138 ambulantnih bolnikov s shizofrenijo in 94 zdravih krvodajalci smo iz periferne krvi izolirali DNA in določili genotipe polimorfizma CYP3A4 rs35599367. Med bolniki s shizofrenijo in krvodajalci nismo našli statistično značilnih razlik v frekvencah genotipov preiskovanega polimorfizma, prav tako jih nismo našli med terapevtsko rezistentnimi in terapevtsko odzivnimi bolniki s shizofrenijo. Pri bolnikih s shizofrenijo nismo opazili vpliva polimorfizma CYP3A4 rs35599367 na simptomatiko shizofrenije in funkcioniranje bolnikov. Zaključimo lahko, da CYP3A4 rs35599367 nima pomembnega vpliva na zdravljenje z antipsihotiki pri slovenskih bolnikih s shizofrenijo.

KLJUČNE BESEDE:

Ključne besede: shizofrenija, zdravljenje, genetska variabilnost, polimorfizem, CYP3A4

ABSTRACT

Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) is an enzyme responsible for metabolism of several antipsychotics. Genetic variability of CYP3A4 can influence activity of the enzyme and drug metabolism. One third of patients with schizophrenia stay treatment resistant despite antipsychotic therapy. The purpose of the study was to investigate if CYP3A4 rs35599367 polymorphism influences treatment resistance, clinical symptoms, and global functioning of Slovenian patients with schizophrenia. We included 138 outpatients with schizophrenia and 94 healthy blood donors, and isolated DNA from their peripheral blood samples and genotyped them for CYP3A4 rs35599367. Genotype frequencies of the investigated polymorphism did not differ significantly between patients with schizophrenia and healthy blood donors or between the treatment responsive and

treatment resistant patients. *CYP3A4* rs35599367 polymorphism was not associated with clinical symptoms and global functioning of patients with schizophrenia. We can conclude, that *CYP3A4* rs35599367 does not influence antipsychotic treatment in Slovenian schizophrenia patients.

KEY WORDS:

Key words: schizophrenia, treatment, genetic variability, polymorphism, *CYP3A4*

1 UVOD

Citokromi P450 (CYP) so skupina encimov, ki imajo pomembno vlogo v presnovi zdravil. Z encimom *CYP3A4* se v jetrih presnavlja skoraj 50 % pogosto uporabljenih zdravil (1). Razlike v aktivnosti *CYP3A4* med posamezniki so lahko tudi do štiridesetkratne (2) in so odvisne od več dejavnikov, med katerimi je pomembna tudi genetska variabilnost (3). Pri genu *CYP3A4* so opisali že veliko polimorfni alelov (alelne variante od *1 do *22), vendar večina ni mogla opisati tako velikih razlik v aktivnosti *CYP3A4* v populaciji (4). Intronski funkcionalni polimorfizem *CYP3A4* rs35599367, ki označuje alel *CYP3A4**22, se razlikuje od ostalih SNP, saj lahko vpliva na zmanjšano aktivnost *CYP3A4* in s tem na presnovo nekaterih zdravil (5). Zaradi teh lastnosti je *CYP3A4* rs35599367 primeren kandidat za farmakogenetske raziskave (4).

Antipsihotiki učinkovito zmanjšujejo simptome shizofrenije, vendar kljub temu tretjina bolnikov s shizofrenijo ostaja terapevtsko rezistentna (6). Terapevtsko rezistentni bolniki s shizofrenijo se od terapevtsko odzivnih razlikujejo po vztrajajočih kliničnih simptomih, med katerimi so poleg pozitivnih (halucinacije, blodnje) izraziti tudi negativni (brezvoljnost, anhedonija, splitven afekt in skop govor) in kognitivni simptomi shizofrenije (spominske motnje, motnje pozornosti in izvršilnih funkcij, kritičnost) (7). Psihopatološka simptomatika je povezana s terapevtsko rezistenco, saj imajo terapevtsko rezistentni bolniki izrazitejšo klinično sliko, predvsem negativno simptomatiko shizofrenije, če jih primerjamo s terapevtsko odzivnimi bolniki. Zaradi izrazitejše klinične slike je pričakovati tudi slabše vsakodnevno funkcioniranje pri terapevtsko rezistentnih bolnikih.

Odzivnost na antipsihotike je lahko odvisna od genetske variabilnosti. Encim *CYP3A4* presnavlja antipsihotike, kot so klozapin, haloperidol, aripiprazol, kvetiapin, paliperidon in ziprazidon (8). Raziskave o povezavi med genotipom *CYP3A4* rs35599367 in odzivnostjo na antipsihotike so za zdaj redke. V nizozemski raziskavi so ugotovili, da so imeli nosilci polimorfne alela *CYP3A4* rs35599367 A večje koncentracije kvetiapina v plazmi kot nosilci normalnega alela (9).

Namen naše raziskave je bil preveriti vpliv polimorfizma *CYP3A4* rs35599367 na terapevtsko rezistenco, psihopatološko simptomatiko in na vsakodnevno funkcioniranje bolnikov s shizofrenijo v slovenski populaciji.

2 PREISKOVANCI IN METODE

V raziskavo smo povabili naključno izbrane ambulantno vodene bolnike s shizofrenijo, ki predstavljajo reprezentativni vzorec slovenskih bolnikov s shizofrenijo v stabilni fazi bolezni, ki ne potrebuje hospitalne obravnave. Bolnike smo klinično ocenili z lestvico pozitivnih in negativnih simptomov (PANSS, *Positive and Negative Symptom Scale*) (10), s kratko lestvico psihiatričnih simptomov (BPRS, *Brief Psychiatric Rating Scale*) (11) ter z lestvico ocene vsakodnevnega funkcioniranja (GAF, *Global Assessment of Functioning*) (12). Terapevtsko rezistentno skupino so po uveljavljenih kriterijih sestavljali tisti bolniki, pri katerih remisija ni bila dosežena kljub zdravljenju z dvema različnima antipsihotikom v ekvivalentnem odmerku 400 do 600 mg klorpromazina, ki v zadnjih petih letih niso imeli zadovoljivega socialnega funkcioniranja (zmožnost zaposlitve, socialnih stikov), ob tem pa so imeli oceno na PANSS ≥ 4 točke v vsaj dveh od določenih kategorij (P2 – formalne motnje mišljenja, P3 – vedenje pod vplivom halucinacij, P6 – občutki nezaupljivosti in preganjanja, G9 – nenavadne miselne vsebine) in oceno na BPRS ≥ 45 točk (12). Terapevtsko odzivno skupino so po uveljavljenih kriterijih sestavljali bolniki z doseženo remisijo in oceno na PANSS ≤ 3 točke v kategorijah P1 – blodnje oz. vsebinske motnje mišljenja, P2 – formalne motnje mišljenja, P3 – vedenje pod vplivom halucinacij, N1 – ohlapen afekt, N4 – pasivnost, N6 – upočasnjenost govornega toka, G5 – manierizmi, stereotipni gibi, G9 – nenavadne miselne vsebine (13, 14). Izključili smo bolnike z drugo duševno motnjo, pomembno telesno boleznijo, nesodelujoče pri jemanju zdravil in tiste z izrazito ek-



strapiramidno simptomatiko. Kontrolno skupino so sestavljali krvodajalci, ki predstavljajo vzorec zdrave populacije. Raziskavo je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko in vsi preiskovanci so podpisali informirano privolitev za sodelovanje.

Iz periferne krvi smo izolirali genomsko DNA in za genotipizacijo CYP3A4 rs35599367 uporabili alelno specifično verižno reakcijo s polimerazo v realnem času (KASPar). Hardy Weinbergovo ravnovesje za porazdelitev genotipov smo izračunali s testom χ^2 . Razlike v frekvenčni porazdelitvi genotipov med terapevtsko rezistentno in odzivno skupino ter med bolniki in kontrolami smo preverili s testom χ^2 . Povezavo med genotipi in kliničnimi simptomi smo analizirali z ANCOVO s trenutnim odmerkom antipsihotika kot kovariato. Statistična moč raziskave, izračunana s programom PS: Power and Sample Size Calculation version 3.1.2, 2014, je znašala 0,79.

3 REZULTATI

V raziskavo smo vključili 138 bolnikov s shizofrenijo, 70 žensk in 68 moških. Razdelili smo jih v dve skupini, 94 v terapevtsko odzivno in 44 v terapevtsko rezistentno. V kontrolno skupino smo vključili 94 zdravih krvodajalcev. Bolniki s shizofrenijo so od prve psihotične epizode naprej prejeli različne antipsihotike, terapija je bila med dolgoletnim zdravljenjem večkrat spremenjena s ciljem doseči čim boljši klinični izid. Izbira antipsihotične terapije je odvisna od zdravnikove presoje in upošteva klinično sliko, somatsko stanje in starost bolnika ter neželene učinke predhodne terapije.

Bolniki so imeli ob vključitvi v raziskavo predpisane različne antipsihotike, nekateri tudi več hkrati. 58 bolnikov je imelo predpisan klopazapin, 28 risperidon, 25 aripiprazol, 21 flufenazin, redkeje predpisani antipsihotiki pa so bili še zyklo-pentiksol, kvetiapin, olanzapin, amisulprid, paliperidon, ziprazidon, flupentiksol, promazin ter haloperidol. Antipsihotike, ki se v celoti ali delno presnavljajo prek CYP3A4, je ob vključitvi v raziskavo jemalo 47 (34 %) bolnikov, 33 terapevtsko odzivnih in 14 terapevtsko rezistentnih. V raziskavo smo vključili tudi ostale bolnike, saj so v preteklosti imeli predpisane tudi druge antipsihotike.

Frekvence genotipov CYP3A4 rs35599367 so bile v vseh preiskovanih skupinah v Hardy-Weinbergovem ravnovesju,

kar smo izračunali s testom χ^2 na danem vzorcu preiskovancev. Frekvence genotipov se ujemajo s frekvencami CEU populacije v podatkovni bazi SNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>). Za slovensko populacijo nimamo podatkov. Polimorfni alel CYP3A4 rs35599367 A je bil zelo redek pri bolnikih (frekvenca redkega alela, *minor allele frequency* – MAF A = 0,0254) in pri kontrolah (MAF A = 0,0372). Med vsemi preiskovanci nismo našli nobenega homozigota in le 7 heterozigotov za polimorfni alel pri bolnikih ter prav tako 7 heterozigotov za polimorfni alel pri kontrolah. Frekvence genotipov CYP3A4 rs35599367 pri bolnikih in zdravih preiskovancih so prikazane v preglednici 1. Med bolniki in kontrolno skupino ter med terapevtsko rezistentnimi in odzivnimi bolniki s shizofrenijo nismo našli statistično značilnih razlik v frekvencah preiskovanih genotipov ($p = 0,317$ in $p = 0,605$) (preglednica 1). Tudi pri celotni skupini bolnikov s shizofrenijo nismo našli statistično značilnih povezav med genotipi in ocenjevalnimi lestvicami (preglednica 2).

4 RAZPRAVA

Različna aktivnost CYP lahko vpliva na presnovo antipsihotikov in vodi v subterapevtske ali prevelike odmerke zdravil. Čeprav v naši študiji nismo spremljali/določali plazemskih koncentracij zdravil, bi glede na nekatere podatke iz literature pri nosilcih polimorfnega alela CYP3A4 rs35599367 pričakovali višje koncentracije antipsihotikov kot pri bolnikih z normalnim genotipom (8) in s tem tudi morebiten vpliv na terapevtsko odzivnost. Polimorfni alel CYP3A4 rs35599367 A je pri beli rasi zelo redek, zato ni presenetljivo, da v našem vzorcu nismo našli homozigotov. Med heterozigoti in homozigoti za normalni alel G nismo našli pomembnih razlik glede tveganja za terapevtsko rezistenco ali psihopatološko simptomatiko.

Pomanjkljivost raziskave je, da nismo določali koncentracij antipsihotikov v serumu, saj so nekateri bolniki jemali po več antipsihotikov hkrati. Z merjenjem koncentracij antipsihotikov v serumu bi lahko zmanjšali dvom o nesodelovanju bolnikov pri jemanju terapije, kar lahko vpliva na klinično sliko. S CYP3A4 se presnavlja več antipsihotikov in zato je težko najti vpliv polimorfimov v celotni skupini bolnikov, ki so jemali zelo različna zdravila. Negativne izide naše raziskave si lahko razložimo tudi z vplivi drugih dejavnikov na

Preglednica 1: Primerjava razporeditve genotipov CYP3A4 rs35599367 med terapevtsko neodzivnimi in terapevtsko odzivnimi bolniki s shizofrenijo ter med vsemi bolniki in kontrolami

SNP	Skupina preiskovancev	Genotip [n (%)]			Vrednost p
CYP3A4 rs35599367		GG	GA	AA	
	vs bolniki	131 (94,9)	7 (5,1)	0 (0,0)	0,317
	kontrole	87 (92,6)	7 (7,4)	0 (0,0)	
	odzivni	89 (94,7)	5 (5,3)	0 (0,0)	0,605
	neodzivni	42 (95,5)	2 (4,5)	0 (0,0)	

SNP – single nucleotide polymorphism
CYP3A4 – gen za citokrom P450 3A4

Preglednica 2: Povezava med genotipi CYP3A4 rs35599367 in ocenjevalnimi lestvicami pri vseh bolnikih s shizofrenijo (ANCOVA)

SNP	Genotip	Podlestvice PANSS in skupni seštevek (povprečje ± SD)				GAF (povprečje ± SD)	CGI (povprečje ± SD)
		pozitivna podlestvica	negativna podlestvica	splošna podlestvica	skupni seštevek		
CYP3A4 rs35599367	GG	11,57 (4,73)	16,69 (6,44)	30,84 (9,51)	59,10 (19,32)	58,28 (10,55)	3,78 (0,79)
	GA	11,29 (6,24)	14,3 (6,39)	25,28 (7,95)	50,85 (2,27)	59,14 (13,16)	3,57 (0,98)
	AA	/	/	/	/	/	/
vrednost p		0,570	0,664	0,355	0,646	0,702	0,916

SNP – single nucleotide polymorphism
CYP3A4 – gen za citokrom P450 3A4
SD – standardna deviacija

PANSS – Positive and negative syndrome scale for schizophrenia
GAF – Global assessment of functioning
CGI – Clinical global impression

presnovno s CYP3A4. Poleg genetske variabilnosti lahko na aktivnost CYP3A4 vplivajo tudi induktorji in inhibitorji encima (15) ter različni prehranski (16), hormonski (17) in patološki (18) dejavniki.

vsakodnevno funkcioniranje bolnikov. Z razširitvijo vzorca bolnikov in analizo več polimorfni alelov CYP3A4, bi morda v prihodnosti lažje opredelili vpliv genetske variabilnosti v presnovi antipsihotikov na odgovor na zdravljenje shizofrenije.

5 SKLEP

Cilj genetskih raziskav v psihofarmakologiji je personalizirana terapija, ki bo omogočala optimalno učinkovitost zdravljenja s čim manj neželenimi učinki. V našem naključno izbranem vzorcu slovenskih ambulantnih bolnikov s shizofrenijo nismo opazili vpliva polimorfizma CYP3A4 rs35599367 na terapevtsko rezistenco, simptomatiko in

6 LITERATURA

1. Danielson PB. The Cytochrome P450 Superfamily: Biochemistry, Evolution and Drug Metabolism in Humans. *Curr Drug Metab* 2002; 3(6): 561–597.
2. Ingelman-Sundberg M. Human Drug Metabolising Cytochrome P450 Enzymes: Properties and Polymorphisms. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2004; 369(1): 89–104.

3. Ozdemir V, Kalow W, Tang BK et al. Evaluation of the Genetic Component of Variability in Cyp3a4 Activity: a Repeated Drug Administration Method. *Pharmacogenetics* 2000; 10(5): 373–388.
4. Elens L, Van Gelder T, Hesselink DA. CYP3A4*22: promising newly identified CYP3A4 variant allele for personalizing pharmacotherapy. *Pharmacogenomics* 2013; 14(1): 47–62.
5. Wang D, Guo Y, Wrighton SA, Cooke GE, Sadee W. Intronic Polymorphism in Cyp3a4 Affects Hepatic Expression and Response to Statin Drugs. *Pharmacogenomics J* 2011; 11(4): 274–286.
6. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the Treatment-resistant Schizophrenic: a Double-blind Comparison With Chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45(9): 789.
7. Conley RR, Kelly DL. Management of treatment resistance in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 898–911.
8. Urichuk L, Prior TI, Dursun S, Baker G. Metabolism of Atypical Antipsychotics: Involvement of Cytochrome P450 Enzymes and Relevance for Drug-drug Interactions. *Curr Drug Metab* 2008; 9(5): 410–418.
9. van der Weide K, van der Weide J. The Influence of the Cyp3a4*22 Polymorphism on Serum Concentration of Quetiapine in Psychiatric Patients. *J Clin Psychopharmacol* 2014; 34(2): 256–260.
10. Kay SR, Flszbein A, Opfer LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (panss) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1987; 13(2): 261.
11. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological reports* 1962; 10(3): 799–812.
12. Hall RCW. Global Assessment of Functioning: a Modified Scale. *Psychosomatics* 1995; 36(3): 267–275.
13. Andreasen NC, Carpenter WT, Kane JM et al. Remission in Schizophrenia: Proposed Criteria and Rationale for Consensus. *Am J Psychiatry*. 2005; 162(3): 441–449.
14. Van Os J, Burns T, Cavallaro R et al. (2006) Standardized remission criteria in schizophrenia. In: (eds) 113(2). Wiley Online Library.
15. Grimm SW, Richtand NM, Winter HR et al. Effects of Cytochrome P450 3a Modulators Ketoconazole and Carbamazepine on Quetiapine Pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61(1): 58–69.
16. Veronese ML, Gillen LP, Burke JP et al. Exposure-dependent Inhibition of Intestinal and Hepatic Cyp3a4 in Vivo By Grapefruit Juice. *J Clin Pharmacol* 2003; 43(8): 831–839.
17. Schirmer M, Rosenberger A, Klein K et al. Sex-dependent Genetic Markers of Cyp3a4 Expression and Activity in Human Liver Microsomes. *Pharmacogenomics* 2007; 8(5): 443–453.
18. George J, Byth K, Farrell GC. Influence of Clinicopathological Variables on Cyp Protein Expression in Human Liver. *J Gastroenterol Hepatol* 1996; 11(1): 33–39.

BIOMATERIALI V MEDICINI IN ODZIV TELESA NANJE

BIOMATERIALS IN MEDICINE AND TISSUE RESPONSE TO IMPLANTS

Lidija Gradišnik¹, Petra Falabella²,
Tomaž Velnar³

¹ Lidija Gradišnik, Laboratorij za celične kulture,
Medicinska fakulteta Maribor

² Petra Falabella, Medicinska fakulteta Ljubljana

³ Tomaž Velnar, Klinika za nevrokirurgijo,
Univerzitetni klinični center Ljubljana

AVTOR ZA KORESPONDENCO:

Dr. Tomaž Velnar, dr. med.,
Klinika za nevrokirurgijo,
Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Zaloška 7, 1000 Ljubljana; tvelnar@hotmail.com

1 UVOD

V sodobnem času postaja v medicini vse bolj pomembno področje biomaterialov in bioinženirstva. Čeprav ta dejavnost ni nova, so pomemben napredek omogočila spoznanja molekularne in celične biologije predvsem v zadnjih 20 letih. V začetnem obdobju pred 50 leti so začeli najprej z

POVZETEK

Področje biomaterialov in bioinženirstva postaja v sodobni medicini vse bolj pomembno. Glavni cilj je razvoj materialov, ki specifično reagirajo z biološkim okoljem, za katerega so jih razvili. Pri njihovi uporabi je pomembno upoštevati interakcije s tkivom ter molekularno-biološke in celične zakonitosti na področju med vsadkom in tkivom. Namestitve vsadka v organizem sproži vnetje s celjenjem poškodovanega tkiva, imunski odziv, reakcijo na tujek z zamejitvijo vsadka in sistemske reakcije, obstaja pa tudi nevarnost okužbe. Na življenjsko dobo vsadka vplivajo dejavniki organizma in vsadka. Cilji proučevanja biomaterialov so razumeti biološki odziv tkiva in organizma na umetne vsadke, kar je v zadnjih letih omogočilo napredek pri zasnovi novih umetnih materialov. V članku opisujemo reakcije organizma na vsadek in njihove mehanizme.

KLJUČNE BESEDE:

biotehnologija, biomateriali, celjenje, reakcija na tujek, vsadek, gostitelj

ABSTRACT

In modern medicine, biotechnology and use of biomaterials is gaining importance. Biomaterials, which are implanted into the body, need to show biocompatibility to normal tissues. Therefore, for the implant use and development, tissue-implant interactions with molecular, cellular and biological characteristics at the implant-tissue side are of vital importance. After implantation, various and tightly controlled events take place: inflammation and healing of tissue, immune response, and foreign body reaction. Potential hazards include systemic toxicity of the implant and imminent infection. In the article, host reactions to implants and their mechanisms are discussed.

KEY WORDS:

biotechnology, biomaterials, wound healing, foreign body reaction, implant, host

uporabo dobro poznanih sinteznih materialov, kasneje pa z analizo in proučevanjem novih materialov, iz katerih so izdelali vsadke za uporabo v medicini (1, 2). Prvih materialov, ki so jih uporabili za defekte tkiv, v osnovi niso razvili kot biomateriale. Tako so bili kostni vsadki iz nizkorjavečega



jekla in drugih zlitin ali polietilena velike gostote. Metakrilatne polimere so uporabljali kot kostni cement in v dentalni medicini, iz vlaken polietilen tetraftalata pa so izdelovali krpice za umetne žile. V tem pionirskem obdobju so uporabljali tudi celulozne membrane, in sicer za filtre v dializnih napravah. Na začetku je bila znanost o biomaterialih najprej usmerjena v njihovo proučevanje v razmerah *in vitro*, ki so posnemale dogajanje v tkivih (3–7). Sledili so poskusi na živih sistemih, ki so omogočili spoznanja o biološkem odzivu tkiv na vsadke ter raziskave o uporabi alternativnih sestavin za biološke vsadke. Večina materialov je bila sinteznih in namenjena izdelavi trajnih vsadkov, ki naj bi nadomestili funkcijo in strukturo poškodovanih ali bolnih tkiv (8–12).

2 TKIVO IN BIOMATERIALI

Pri uporabi biomaterialov je pomembno upoštevati njihove interakcije s tkivom ter molekularno-biološke in celične zakonitosti na področju med vsadkom in tkivom. Proučevanje biomaterialov za žilne aplikacije tako vključuje interakcijo med krvjo in vsadkom, kot tudi dejavnike, ki vplivajo na odziv sestavin krvi na vsadek, in oceno teh pojavov. Pomembni dejavniki organizma pri interakcijah med krvjo in vsadkom so reakcije trombocitov, eritrocitov in levkocitov na umetni material, aktivacija komplementa, koagulacija, adsorpcija proteinov in fibrinolitična aktivnost (6, 7, 13). Na reakcijo krvnih komponent na vsadek vplivajo sestava biomateriala, prisotnost antitrombotičnega agensa, način uporabe in vrsta okvare, zaradi katere smo vsadek uporabili, in učinkovine zdravil, ki takrat delujejo v organizmu (14–16).

Cilji proučevanja biomaterialov so razumeti biološki odziv tkiva in organizma na umetne vsadke, kar je v zadnjih letih omogočilo napredek pri zasnovi umetnih materialov. Raziskovanje vpliva biomaterialov na organizem in vpliva organizma na vsadke se začne z raziskavami *in vitro*, ki so pomembne predvsem pri razvoju biomateriala in njegovi specifični uporabi. Sledijo proučevanja v razmerah *in vivo*, ki se nadaljujejo v klinične raziskave in končno v splošno uporabo vsadka (6, 15–17).

Nekateri biomateriali, ki jih uporabljamo za izdelavo vsadkov, se v tkivih čez čas razgradijo, drugi pa so trajni. Vsadki

so lahko izdelani iz različnih naravnih ali sinteznih biološko kompatibilnih materialov. Te lahko med seboj kombiniramo in neposredno oblikujemo v vsadke ali pa jih uporabljamo za prekrivanje površin vsadkov, ki so izdelani iz drugih materialov, s prekritjem pa zmanjšamo možnost zavrnitvenih reakcij. Med naravne ali biološke materiale sodijo sestavine zunajceličnega ogrodja, njihov izvor je submukoza tankega črevesa in mehurja. Prečiščeni naravni polimeri, ki jih uporabljamo za izdelavo biomaterialov, vključujejo fibrin, kolagen, polisaharide, laktat in lizin (6, 18, 19).

Sintezni polimeri predstavljajo dobro osnovo za izdelavo vsadkov, ker lahko z načinom kemijske sinteze in kombinacijo posameznih sestavin spreminjamo njihove značilnosti in lahko dobro nadzorujemo potek sinteze. Med sintezni materiali uporabljamo na primer poliuretan v umetnem srcu ali poliglikolno kislino, ki je osnova za resorbilne šive. Kaprolakton je sintezni polimer za prekrivanje sklepnih protez, ki izboljša njihove mehanske lastnosti in zmanjša obrabo kovinske površine. Iz metilmetakrilata in njegovih derivatov izdelujemo kostne nadomestke, poliuretan in silikon sta osnova za katetre in izolacijske ovoje žic srčnih spodbujevalnikov. Polipropilen in polietilen uporabljamo za izdelavo žilnih protez in mrežic za učvrstitev tkiva. Kovine, kot so aluminij, nikelj, titanij ter njihove zlitine, uporabljamo za izdelavo sklepnih protez, zobnih vsadkov in srčnih zaklopk. Za sklepne proteze in uporabo v dentalni medicini je zelo primerna keramika (6, 7, 19–21).

3 REAKCIJE TKIVA NA BIOMATERIALE

Vsadki so navadno dobro združljivi z okoliškim tkivom, služijo veliko časa in s tem odvisno od vzroka uporabe izboljšajo kakovost življenja ali podaljšajo preživetje (15). Vendar pa kirurška vsaditev materiala v organizem sproži določeno stopnjo vnetnega odziva in celjenje poškodovanega tkiva. Glede na sestavo, material, površino vsadka, način obrabe in kemičnega razkroja pa je možna še vrsta drugih odzivov, tako lokalnih kot sistemskih. Ti vključujejo imunski odziv, reakcijo organizma na tujek z zamejitvijo vsadka z vezivnim tkivom, nevarnost okužbe in vpliv na življenjsko dobo vsadka (15). Reakcije organizma so lahko tudi zelo izrazite, vodijo v okvaro tkiva in odpoved vsadka, ki se lahko konča tudi s smrtjo organizma.



Slika 1: Shematičen prikaz interakcij, ki potekajo med tkivom in biomaterialom v organizmu.
Figure 1: Schematic representation of interactions between biomaterial and tissue.

Interakcije med vsadkom in tkivom so številne. Razdelimo jih na dve skupini: 1) vplive vsadka na tkivo in 2) vplive organizma na vsadek, ki jih podrobneje prikazuje slika 1 (2, 6, 15, 22–24).

3.1 VNETNI ODZIV ORGANIZMA NA BIOMATERIAL IN CELJENJE TKIVA

Vnos biomateriala v tkivo s kirurškim posegom, injekcijo ali insercijo povzroči poškodbo tkiva in tkivni odziv. Procesi obnove poškodovanega tkiva si sledijo v štirih fazah: I) koagulacija in hemostaza, ki se začne takoj po poškodbi, II) vnetje, III) proliferacija, ki se začne po nekaj dneh in predstavlja glavno fazo celjenja ter IV) nastanek brazgotine (slika 2) (25–28).

I) Koagulacija in hemostaza

Ta proces se začne v rani takoj po poškodbi. Glavni cilj je preprečiti izkrvavitev. Drugi cilj je dolgoročen: krvni strdek bo osnova za vraščanje celic v kasnejših fazah celjenja (29, 30). Dinamično ravnotežje med endotelijskimi celicami, koagulacijskimi faktorji, trombociti in reakcijami fibrinolize uravnava hemostazo in določa količino odloženega fibrina v rani in ob vsadku ter s tem vpliva na kasnejše procese tkivne obnove (31).

Vsaditev biomateriala povzroči poškodbo majhnih žil in iztekanje krvi v rano (31, 32). Poškodovane žile se hitro skrčijo, refleksna vazokonstrikcija lahko začasno zmanjša ali celo ustavi krvavitev. Čez nekaj minut žilni tonus popusti zaradi hipoksije in acidoze v žilni steni, ki povzročita sprostitve glad-

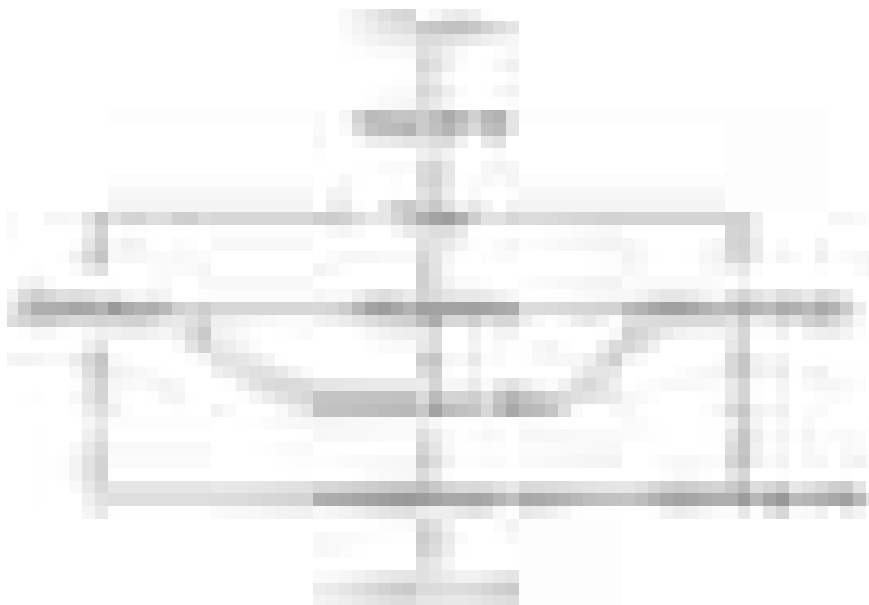
kih mišičnih celic in krvavitev se spet pojavi. Če v tem času ne bi prišlo do nastanka netopnega fibrinskega čepa, bi bili le žilni mehanizmi dolgoročno neučinkoviti (32, 33).

II) Vnetje

Koagulaciji in hemostazi sledita humoralna in celična vnetna faza. Cilj je nastanek imunske ograde okrog tujega materiala in z njim prispelih mikroorganizmov. Vnetni odziv na vsadke vključuje komponento akutnega in kroničnega vnetja ter reakcijo na tujek z nastankom granulacijskega tkiva. Površinske značilnosti biomateriala, organa, naprave ali proteze, regeneracijski potencial tkiva in stopnja poškodbe med implantacijo določajo značilnosti teh komponent (34). Vnetno obdobje vključuje zgodnjo in pozno vnetno fazo. Prva se začne v poznih obdobjih koagulacijske faze in ima številne funkcije. Aktivira komplementno kaskado in procese, ki v rano pritegnejo nevtrofilce. Njihova glavna naloga je preprečitev okužbe (34, 35). Pozna vnetna faza se začne 48 do 72 ur po poškodbi. Tukaj so najpomembnejši makrofagi, ki nadaljujejo s procesom fagocitoze. V rano jih pritegnejo številni kemotaktični dejavniki. Makrofagi so pomembni za pozne faze vnetnega odziva, kjer delujejo kot glavne regulatorne celice, ki aktivirajo keratinocite, fibroblaste in endotelijske celice (36–39). Zadnje celice, ki pridejo v rano v poznem vnetnem obdobju, so limfociti. Ti se na mestu poškodbe pojavijo po 72 urah (34, 39).

III) Proliferacija

Ko delovanje škodljivega dejavnika preneha, je hemostaza dosežena in imunski odziv uspešno poteka. Dogajanja v



Slika 2: Shematičen prikaz celjenja rane po implantaciji biomateriala v tkivo, povzeto po (35).

Figure 2: Schematic representation of wound healing after implantation of biomaterial, adopted from (35).

akutni rani se premaknejo v faze tkivne obnove (26, 34). Proliferativno obdobje se začne tretji dan po ranitvi in traja še približno dva tedna. Glavna značilnost je migracija fibroblastov in odlaganje novonastalega zunajceličnega ogrodja v rano, ki deluje kot nadomestek za začasno mrežo iz fibrina in fibronektina (39–41).

Migracija fibroblastov

Poškodba je sprožilni dejavnik za razmnoževanje fibroblastov in miofibroblastov v okolici rane. Fibroblasti se pojavijo v rani tretji dan po poškodbi. Po prihodu v rano se živahno razmnožujejo (42, 43). Ob koncu prvega tedna je zbranega že veliko zunajceličnega ogrodja, ki dalje pospešuje celično migracijo in je pomemben za proces tkivne obnove. Sedaj se fibroblasti spremenijo v miofibroblaste. Zaradi skrčenja celičnih izrastkov nastopi skrčenje rane, pomemben dogodek v procesu obnove, ki približa robove rane (43–44).

Sinteza kolagena

Kolageni so pomembne komponente v vseh obdobjih celjenja. Omogočajo čvrstost in integriteto tkiv, izdelujejo pa jih fibroblasti (44). Kolageni igrajo ključno vlogo v proliferativni fazi vnetja in v obdobju preoblikovanja rane ter delujejo kot osnova za nastanek zunajceličnega matriksa v rani (35).

Epitelizacija

Migracija epiteljskih celic poteka z robov rane. Začne se že v času nekaj ur po ranitvi. Najprej nastane enojna plast celic, ki prekrije tkivno vrzel. Spremlja jo povečana mitoti-

čna aktivnost ob robovih rane. Ko se napredujoče celice z robov srečajo, migracija preneha in začne se oblikovati bazalna membrana (39, 45).

Angiogeneza in nastanek granulacijskega tkiva

Nastanek in preoblikovanje novih krvnih žil nastopita istočasno z ostalimi procesi obnove. Rastni dejavniki, ki se izločajo že v obdobju hemostaze, privlačijo nevtrofilce in makrofage in pospešujejo angiogenezo (46). Tudi makrofagi sproščajo številne angiogene dejavnike in spodbujajo razmnoževanje novih celic. Kapilarni brstiči z robov rane vraščajo v krvni strdek v rani. Po nekaj dneh nastane mikrovaskularna mreža, sestavljena iz številnih novih kapilar. Makrofagi, fibroblasti in ožiljena stroma sestavljajo s kolagenom, fibrinogenom, fibronektinom in hialuronsko kislino akutno granulacijsko tkivo, ki nadomesti začasno fibrinsko mrežo. Z akumulacijo kolagena se gostota krvnih žil zmanjšuje in granulacijsko tkivo zori, kar vodi v nastanek brazgotine (47).

IV) Nastanek brazgotine in preoblikovanje rane

Preoblikovanje rane je zadnji proces celjenja. Oblikuje se nov epitelij in brazgotinsko tkivo se dokončno preoblikuje. Sinteza zunajceličnega ogrodja v proliferativnem obdobju in faza preoblikovanja se začneta sočasno z nastankom granulacijskega tkiva, trajata pa lahko tudi do eno ali dve leti, včasih celo dlje (42, 43). Natezna čvrstost rane raste sorazmerno z zbiranjem kolagena (48). Število fibroblastov in makrofagov se manjša, s časom preneha tudi rast kapilar, krvni pretok se zmanjša in presnovna aktivnost brazgo-

tine upade. Končno stanje je nastanek zrele brazgotine z veliko natezno čvrstostjo (48–50).

Reakcija na tujek

Reakcija na tujek, ki ga predstavljajo vgrajeni biomateriali, vključuje tri stopnje: začetno obdobje, progresijo in resolucijo. Sodelujejo makrofagi, zbrani na površini vsadka, in okoliško granulacijsko tkivo, ki ga sestavljajo fibroblasti, kolagenska vlakna in mlade kapilare (22). Makrofagi imajo glavno vlogo pri odzivu tkiva na vsadek. Ravne in gladke površine vsadka obdajo makrofagi v eni ali dveh plasteh, glavna komponenta pa je fibroza. Vsadki z grobo površino (žilne proteze) so obdani s plastjo makrofagov z različno količino granulacijskega tkiva. Takšna plast lahko obdaja vsadek tudi njegovo celotno življenjsko dobo in ga izolira od lokalnega tkiva (15). Končna stopnja celjenja tkiva ob vsadku je obnova: reparacija, kjer gre za razmnoževanje vezivnih celic z nastankom vezivne ovojnice, ali pa regeneracija, to je nadomestitev poškodovanega tkiva z enakimi parenhimskimi celicami kot pred poškodbo. Po poškodbi tkiva lahko pride tudi do sprememb v rasti in diferenciaciji celic s hipertrofijo, hiperplazjo, atrofijo ali metaplazijo. Tkivo lahko ob vsadku atrofira zaradi zmanjšane krvnega pretoka ali obremenitve. Ker vsadek deluje na tkivo kot tujek, zavira normalno celjenje. Zato je regeneracija (*restitutio ad integrum*) redek pojav. Lokalni in sistemski dejavniki z zadostnim krvnim pretokom, izpostavljenost okužbi, spremeljajoče bolezni, zdravila in zdravstveno stanje gostitelja vplivajo na končni izhod (51, 52).

3.2 Z VSADKOM SPROŽENA KARCINOGENEZA

Metaplazija celic je včasih lahko vzrok za karcinogenezo (53). Reakcija na tujek je osnova za vnetno reakcijo z razmnoževanjem celic, ki sicer omogoči vključitev vsadka v tkivo. Dolgotrajno vnetje pospešuje nastanek tumorskih celic, predvsem zaradi sproščanja reaktivnih kisikovih radikalov iz vnetnih celic, ki predstavljajo ene najmočnejših genotoksičnih dejavnikov, delno pa tudi zaradi spodbujanja trajnega razmnoževanja celic. Močna rast v vnetnem obdobju lahko vodi do nastanka preneoplastičnih celic ob vsadku, od okolice zamejenih z vezivno ovojnico. V obdobju mirovanja tkivne reakcije se te celice delijo in rastejo. Ko dokončno izgubijo vse kontrolne mehanizme proliferacije, sledi nekontroliran razrast sarkomskih celic (15, 53). Na karcinogenezo naj bi bolj vplivale fizikalne značilnosti tujkov kot kemijske. Čvrsti vsadki z veliko površino so najbolj karcinogeni. Manj je to izraženo pri vsadkih, ki so po

obliki zviti, imajo luknjičasto površino ali so v obliki drobnih delcev. Kemijska indukcija tumorja pa je seveda posledica kemijske sestave snovi (15, 51, 53).

3.3 IMUNSKI ODZIV ORGANIZMA

Glavni steber obrambe organizma je imunski odziv. Primarno je usmerjen proti mikrobom, aktivirajo pa ga lahko tudi tujki. Glavna naloga imunskega sistema je prepoznavanje in razločevanje tujih molekul od lastnih. Ločimo prirojeno in pridobljeno imunost, ki je lahko aktivna ali pasivna. Imunski odziv na biomaterialne vključuje aktivacijo I) humoralne in II) celične komponente (15, 54).

- I) Osnova humoralne komponente so protitelesa in komplementni sistem. Ko pride organizem prvič v stik z antigenom, se bo specifično protitelo pojavilo v serumu po nekaj dneh ali tednih, odvisno od značilnosti, količine in aplikacije antigena. Najprej se pojavijo protitelesa razreda Ig M, sledijo Ig G, Ig A ali obe. Ob ponovnem srečanju z enakim antigenom je odziv protiteles hitrejši zaradi spominskih celic, ki so občutljive na ta antigen. Količina nastalih protiteles Ig M je enaka kot med primarnim odzivom, količina Ig G pa je večja in ta protitelesa vztrajajo dlje (15, 54). Naloga komplemeta je lokalizirana vnetna reakcija na tujek (54, 55).
- II) Celična komponenta vključuje številne tipe celic in njihove produkte. Makrofagi predstavijo antigene limfocitom T preko beljakovin glavnega histokompatibilnega kompleksa, ki se nahajajo na površini. Limfociti T antigene prepoznajo in specifičen klon celic T se začne razmnoževati. Celice T uvrščamo v dve kategoriji: CD4 (vnetne celice TH1, ki aktivirajo makrofage, in celice pomagalk TH2, ki aktivirajo celice B, da začnejo z izdelovanjem protiteles) ter CD8. To so citotoksične celice, ki prepoznajo tumorske ali z virusi okužene celice in jih uničijo (15, 54).

3.4 INTERAKCIJA MED KRVJO IN VSADKOM TER KOAGULACIJA

Poškodba tkiva ob implantaciji povzroči poškodbo žil in aktivacijo homeostatskih mehanizmov, ki preprečujejo izkrvavitve. Tudi stik tujega materiala s krvjo sproži podobno reakcijo. Pri obeh gre za sodelovanje vsadkov in žilne površine, trombocitov in koagulacijskih faktorjev, kar vodi do nastanka krvnega strdka. Kontrolni mehanizmi omogočajo, da je proces omejen le na področje okvare in pretok krvi v okolici ostane nemoten. Iztrženje kontrolnega mehanizma lahko sproži napredujoče strjevanje krvi, širjenje tromboze



iz predela žile z vstavljenim umetnim materialom in njeno zaporo (15, 28–31).

Umetne površine in poškodovane stene krvnih žil sprožijo adhezijo trombocitov, ki ji sledi aktivacija, sekrecija in trombocitna agregacija. Trombociti se povežejo s fibrinom, ki nastane iz fibrinogena. V krvni plazmi pod vplivom trombina nastane čvrst krvni strdek, ki se nato še skrči in približa robove poškodovane žile (31–33).

3.5 SISTEMSKI VPLIV BIOMATERIALOV NA ORGANIZEM

Sistemski vpliv biomaterialov na organizem je lahko posledica prekomerno izražene vnetne reakcije, nastanka vazoaktivnih produktov in aktivacije imunskega sistema ali neposrednega toksičnega delovanja sestavin vsadka, ki se sproščajo iz njega in lahko poškodujejo tarčne organe. Biomateriali so navadno sestavljeni iz številnih komponent in vsaka od njih lahko vpliva na tkivo. Ni pomembna le kemijska sestava, ampak tudi oblika, velikost in količina delcev, ki se sproščajo. Pred splošno klinično uporabo je pomembno testiranje biomaterialov na celičnih kulturah in proučevanje vpliva nanje. Verjetno je to vzrok za razmeroma majhno pogostost toksičnih vplivov (15, 57).

Preobčutljivostne reakcije na biomateriale največkrat opisujejo v zvezi z vgraditvijo kostnih protez (umetnih sklepov), ki vsebujejo številne sestavine, kot so kovinske, polimerne in keramične, pa tudi v zvezi s silikonskimi strukturami in kolagenom, predvsem tistim, ki ni človeškega izvora, saj je močen antigen.

4 SKLEP

Glavna cilja znanosti o biomaterialih sta razvoj in raziskovanje materialov, ki specifično reagirajo z biološkim okoljem, za katerega so jih razvili. Biomateriali naj bi delovali kot začasna sidrišča ali kalupi za izdelavo trodimenzionalnih tkivnih struktur, ki jih kolonizirajo specifični tipi celic (3, 8, 9). Glavni namen je omogočiti boljšo regeneracijo tkiva in čim manjšo reakcijo gostitelja na biomaterial. Posebna, nova funkcija biomaterialov je tudi njihova uporaba pri prenosu molekul v tarčna tkiva pri zdravljenju bolezni, kot je na primer vnos inkapsuliranih genov v celice bolnih tkiv (54–60).

5 LITERATURA

- Rossomondo EF. *Prosthodontics and implants: from xenodontics to biodontics*. *Compend Contin Educ dent* 2007; 28: 418–420.
- Binyamin G, Shafi BM, Mery CM. *Biomaterials: a primer for surgeons*. *Semin Pediatr Surg* 2006; 15: 276–283.
- avarro M, Michiardi A, Castaño O et al. *Biomaterials in orthopaedics*. *J R Soc Interface* 2008; 5: 1137–1158.
- Zim S. *Skeletal volume enhancement: implants and osteotomies*. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 12: 349–356.
- Sepulveda P, Jones JR, Hench LL. *Bioactive sol-gel foams for tissue repair*. *J Biomed Mater Res* 2002; 59: 340–348.
- Courtney JM, Irvine L, Jones C et al. *Biomaterials in medicine—a bioengineering perspective*. *Int J Artif Organs* 1993; 16: 164–171.
- Warren SM, Sylvester K, Chen CM et al. *New directions in bioabsorbable technology*. *Orthopedics* 2002; 25: 1201–1210.
- Wilkinson CD. *Making structures for cell engineering*. *Eur Cell Mater* 2004; 22: 21–26.
- Sigler M, Paul T, Grabitz GR. *Biocompatibility screening in cardiovascular implants*. *Z Kardiol* 2005; 94: 383–391.
- Greisler HP, Petsikas D, Lam T et al. *Kinetics of cell proliferation as a function of vascular graft material*. *J Biomed Mater Res* 1993; 27: 955–961.
- Padera RF, Colton CK. *Time course of membrane microarchitecture-driven neovascularization*. *Biomaterials* 1996; 17: 277–284.
- Kirkpatrick CJ, Krump-Konvalinkova V, Unger RE et al. *Tissue response and biomaterial integration: the efficacy of in vitro methods*. *Biomed Eng* 2002; 19: 211–217.
- Greisler HP, Joyce KA, Kim DU et al. *Spatial and temporal changes in compliance following implantation of bioresorbable vascular grafts*. *J Biomed Mater Res* 1992; 26: 1449–1461.
- Brauker JH, Carr-Brendel VE, Martinson AL et al. *Neovascularisation of synthetic membranes directed by membrane microarchitecture*. *J Biomed Mater Res* 1995; 29: 1517–1524.
- Anderson JM, Gristina AG, Hanson SR et al. *Host reactions to biomaterials and their evaluation*. In: Rattner BD, Hoffman AS. *Biomaterials science*. Academic Press, 1996: 165–214.
- Greisler HP, Dennis JW, Endean ED et al. *Derivation of neointima in vascular grafts*. *Circulation* 1988; 78: 6–12.
- Tardio E, Biondo B, Caputo V et al. *Biodegradation of dacron vascular prosthesis. Physico-chemical, histological, morphometric and ultrastructural study*. *Minerva Cardioangol* 1993; 41: 59–80.
- Browne S, Pandit A. *Biomaterial-mediated modification of the local inflammatory environment*. *Front Bioeng Biotechnol* 2015; 3: 67.
- Langer R, Vacanti J. *Tissue engineering*. *Science* 1993; 260: 920–926.
- Anderson JM, Rodriguez A, Chang DT. *Foreign body reaction to biomaterials*. *Semin Immunol* 2008; 20: 86–100.
- Puskas JE, Chen Y. *Biomedical application of commercial polymers and novel polyisobutylene-based thermoplastic elastomers for soft tissue replacement*. *Biomacromolecules* 2005; 5: 1141–1154.
- Anderson JM. *Inflammatory response to implants*. *Asaio Trans* 1988; 34: 101–107.

23. Albrektsson T. Hard tissue implant interface. *Aust Dent J* 2008; 3: 34–38.
24. Christensen L. Normal and pathologic tissue reactions to soft tissue gel fillers. *Dermatol Surg* 2007; 33: 168–175.
25. Vanwijck R. Surgical biology of wound healing. *Bull Mem Acad R Med Belg* 2001; 115: 175–184.
26. Degreef HJ. How to heal a wound fast. *Dermatol Clin* 1998; 2: 365–375.
27. Attinger CE, Janis JE, Steinberg J et al. Clinical approach to wounds: debridement and wound bed preparation including the use of dressings and wound-healing adjuvants. *Plast reconstr Surg* 2006; 117: 72–109.
28. Szycher M, Lee SJ. Modern wound dressings: a systematic approach to wound healing. *J Biomater Appl* 1992; 7: 142–213.
29. Broughton G, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117: 12–34.
30. Pool JG. Normal hemostatic mechanisms: a review. *Am J Med Technol* 1977; 8: 776–780.
31. Lawrence WT. Physiology of the acute wound. *Clin Plast Surg* 1998; 3: 321–340.
32. Strecker-McGraw MK, Jones TR, Baer DG. Soft tissue wounds and principles of healing. *Emerg Med Clin North Am* 2007; 1: 1–22.
33. Natarajan S, Williamson D, Stiltz AJ et al. Advances in wound care and healing technology. *Am J Clin Dermatol* 2000; 5: 269–275.
34. Hart J. Inflammation 1: Its role in the healing of acute wounds. *J Wound Care* 2002; 6: 205–209.
35. Robinson MC, Steed DL, Franz MG. Current problems in surgery. Wound healing: biologic features and approaches to maximize healing trajectories. *Mosby* 2001; 2: 71–140.
36. Flangan M. The physiology of wound healing. *J Wound Care* 2000; 6: 299–300.
37. Richardson M. Acute wounds: an overview of the physiological healing process. *Nurs Times* 2004; 4: 50–53.
38. Broughton G, Janis JE, Attinger CE. Wound healing: an overview. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117: 1–32.
39. Hunt TK, Hopf H, Hussain Z. Physiology of wound healing. *Adv Skin Wound Acre* 2000; 13: 6–11.
40. Glat PM, Longaker MT. Wound healing. In: Aston SJ, Beasley RW, Thorne CH. *Grabb and Smith's plastic surgery*. Lippencot, 1997: 3–12.
41. Diegelmann RF, Evans MC. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front Biosci* 2004; 9: 283–289.
42. Witte MB, Barbul A. general principles of wound healing. *Surg Clin North Am* 1997; 3: 509–528.
43. Ramasastry SS. Acute wounds. *Clin Plast Surg* 2005; 2: 195–208.
44. Greenhalgh DG. The role of apoptosis in wound healing. *Int J Biochem cell Biol* 1998; 9: 1019–1030.
45. Baum CL, Arpey CJ. Normal cutaneous wound healing: clinical correlation with cellular and molecular events. *Dermatol Surg* 2005; 6: 674–686.
46. Servold SA. Growth factor impact on wound healing. *Clin Podiatr Med Surg* 1991; 4: 937–953.
47. Moon JJ, Matsumoto M, Patel S, et al. Role of cell surface heparin sulphate proteoglycans in endothelial cell migration and mechanotransduction. *J Cell Physiol* 2005; 1: 166–167.
48. Clark RA. Regulation of fibroplasia in cutaneous wound repair. *Am J Med Sci* 1993; 1: 42–48.
49. Mulder GD, Vande Berg JS. Cellular senescence and matrix metalloproteinase activity in chronic wounds. Relevance to debridement and new technologies. *J Am Podiatr Med Assoc* 2002; 1: 34–37.
50. Falanga V. Wound healing and chronic wounds. *J Cutan Med Surg* 1998; 3: 1–5.
51. Luttkhuizen DT, Harmsen MC, Van Luyn MJ. Cellular and molecular dynamics in the foreign body reaction. *Tissue Eng* 2006; 12: 1955–1970.
52. Anderson JM, Rodriguez A, Chang DT. Foreign body reaction to biomaterials. *Semin Immunol* 2008; 20: 86–100.
53. Okada F. Beyond foreign-body-induced carcinogenesis: impact of reactive oxygen species derived from inflammatory cells in tumorigenic conversion and tumor progression. *Int J Cancer* 2007; 121: 2364–2372.
54. Lim WH. The complement system. Activation, modulation, and clinical relevance. *Dermatol Clin* 1990; 8: 609–618.
55. Bohana-Kashtan O, Ziporen L, Donin N et al. Cell signals transduced by complement. *Mol Immunol* 2004; 41: 583–579.
56. Jespersen J. Pathophysiology and clinical aspects of fibrinolysis and inhibition of coagulation. Experimental and clinical studies with special reference to women on oral contraceptives and selected groups of thrombosis prone patients. *Dan Med Bul* 1988; 1: 1–33.
57. Patel ZS, Mikos AG. Angiogenesis with biomaterial-based drug- and cell-delivery systems. *J Biomater Sci Polym Ed* 2004; 15: 701–726.
58. Podack ER, Tschopp J. Membrane attack by complement. *Mol Immunol* 1984; 21: 589–603.
59. Mueller-Eberhard HJ. The killer molecule of complement. *J Invest Dermatol* 1985; 85: 47–52.
60. Langer R. Biomaterials in drug delivery and tissue engineering. *Acc Chem Res* 2000; 33: 94.



ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE PLJUČNE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

MEDICINES USED IN THE TREATMENT OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

Maja Petrovič, mag. farm.^{1,2}
doc. dr. Igor Locatelli, mag. farm.¹

¹ Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Katedra
za socialno farmacijo, Aškerčeva cesta 7, SI-1000
Ljubljana

² Clinres Farmacija d.o.o., Vilharjeva cesta 29, 1000
Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-pošta: Igor.Locatelli@ffa.uni-lj.si
Tel.: +386-1-4769-670

1 UVOD

Evropski parlament je leta 2000 prepoznal neizpolnjeno potrebo po ciljanih zdravljenskih redkih boleznih in ustvaril regulatorne poti za izdelovalce z namenom spodbuditi razvoj

POVZETEK

Pljučna arterijska hipertenzija (PAH) je redka, kronična, progresivna bolezen raznovrstnih etiologij, ki prizadene pljučno žilje. Ne glede na vzrok pojava bolezni, patološke spremembe pljučnega žilja sčasoma vodijo do popuščanja desnega srčnega prekata in prezgodnje smrti. V zadnjih dveh desetletjih pospešeno razvijajo specifična zdravila za zdravljenje PAH, tudi na pobudo Evropske komisije. V samo zadnjih treh letih so odobrili dve novi zdravili, medtem ko odobritev za tretje zdravilo še pričakujemo. V prispevku predstavljamo pregled specifičnih zdravil za zdravljenje PAH, ki spadajo v skupino analogov prostaciklina, selektivnih agonistov prostaciklinskih receptorjev, antagonistov endotelinskih receptorjev, selektivnih zaviralcev fosfodiesteraze tipa 5 ter spodbujevalcev topne gvanilat-ciklaze.

ABSTRACT

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare, chronic and progressive disease of various aetiologies, and affects pulmonary vessels. Irrespective of the cause, pathological changes to pulmonary vasculature lead to right ventricular dysfunction and premature death. The development of new drugs in the treatment of PAH has been accelerated over the last two decades, also on the initiative of the European Commission. In the last three years, two new drugs for the treatment of PAH were approved, while the approval for the third drug is anticipated. Specific drug therapy used in the treatment of PAH is presented in the article, namely prostacyclin analogues, selective prostacyclin agonists, endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase 5 inhibitors, and soluble guanylate cyclase stimulators.

zdravil sirot – zdravil, namenjenih za zdravljenje, preprečevanje ali diagnosticiranje bolezni, katerih prevalenca je največ 5 prizadetih na 10.000 ljudi. V primeru življenjsko nevarnih, resno izčrpavajočih ali hudih in kroničnih bolezni je prevalenca lahko tudi večja (1, 2). V evropskem prostoru se je razširil nabor zdravil za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH), kot so epoprostenol, iloprost, treprostinil, ambrisentan, bosentan, sildenafil in tadalafil, ko sta decembra 2013 oziroma marca 2014 pridobili dovoljenje za promet zdravili siroti macitentan in riociguat (3).

Preglednica 1: Funkcijski razredi PH Svetovne zdravstvene organizacije, prilagojeni glede na razvrščanje v funkcijske razrede ameriškega združenja NYHA (FR – funkcijski razred; PH – pljučna hipertenzija) (6).

Table 1: Functional classification of pulmonary hypertension according to the World Health Organization; modified after the New York Heart Association functional classification.

FR I	Bolniki s PH in brez omejitev v telesni dejavnosti. Običajna telesna dejavnost ne povzroča dispneje ali utrujenosti, bolečine v prsnem košu ali skoraj sinkopo.
FR II	Bolniki s PH in manjšimi omejitvami pri telesni dejavnosti. Kadar mirujejo, se počutijo udobno. Običajna telesna dejavnost povzroča dispnejo ali utrujenost, bolečino v prsah ali skoraj sinkopo.
FR III	Bolniki s PH ter znatnimi omejitvami pri telesni dejavnosti. Kadar mirujejo, se počutijo udobno. Telesna dejavnost, ki je manjša od običajne, povzroča dispnejo ali utrujenost, bolečino v prsnem košu ali skoraj sinkopo.
FR IV	Bolniki s PH ter nezmožnostjo opravljanja telesne dejavnosti brez simptomov. Pri teh bolnikih se pojavijo značilni znaki desnostranskega srčnega popuščanja. Dispneja in/ali utrujenost sta prisotni v mirovanju. Telesna dejavnost povečuje neudobje.

PAH je redka bolezen ali »bolezen sirota« z ocenjeno prevalenco 15 bolnikov na 1.000.000 prebivalcev ter oceno incidence 2,4 bolnika na 1.000.000 prebivalcev v letu dni (4). PAH je lahko idiopatska, dedna, posledica izpostavljenosti toksinom/zdravilom ali povezana z boleznimi veziva, okužbo z virusom HIV, portalno hipertenzijo, prirojenimi obvodni med sistemskim in pljučnim žiljem in shistosomozo (5). Etiologije nastanka PAH so raznovrstne, za vse pa je značilen pojav prekapilarne pljučne hipertenzije (PH). PH je hemodinamsko in patofiziološko stanje, za katerega je značilen srednji tlak v pljučni arteriji v mirovanju ≥ 25 mmHg, izmerjen s kateterizacijo desnega srca (6). PH je napredujoča bolezen in ocena njenega napredovanja je časovno umeščena v obdobje po zaključenem diagnostičnem algoritmu ter pred odločanjem o izbiri zdravljenja. Enostaven napovednik preživetja je uvrščanje bolnika v štiri funkcijske razrede (FR) pljučne hipertenzije Svetovne zdravstvene organizacije (preglednica 1).

Srednji čas preživetja bolnikov s PAH, razvrščenih v razred IV, je 6 mesecev, pri bolnikih, razvrščenih v razred III 2,5 leta, ter 6 let pri bolnikih, razvrščenih v razred II ali I. Slaba prognoza je povezana tudi z manj kot 332 m prehojene razdalje v 6 minutah (*six minute walking distance*, 6MWD), < 90-odstotno nasičenostjo arterijske krvi s kisikom ter s povečanimi koncentracijami atrijskega natriuretičnega peptida (sorazmerne s stopnjo resnosti desnostranskega srčnega popuščanja) in troponina T (specifični označevalci poškodbe srčne mišice) v plazmi (6).

Natančnih mehanizmov, ki sprožijo za PAH značilne patološke spremembe, ne poznamo, vključujejo pa več bio-

kemijskih poti. Slednje vodijo v nenormalno proliferacijo žilja in remodeliranje majhnih pljučnih arterij in arteriol, vazokonstrikcijo ter *in situ* trombozo in ne nazadnje v progresivno povečanje žilnega upora v pljučih ter sčasoma do popuščanja desnega srčnega prekata in prezgodnje smrti (7).

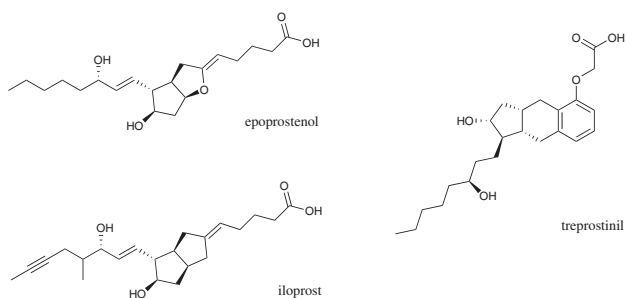
2 ZDRAVLJENJE PAH Z ZDRAVILI

Glede na veljavne smernice velja, da je izbira zdravil ob postavitvi diagnoze odvisna od odzivnosti bolnika na dušikov oksid (NO), izmerjene z invazivnim merjenjem tlakov v pljučni cirkulaciji, in od razvrstitve bolnika v FR (6, 8). Za PAH je značilno spremenjeno nastajanje endoteljskih vazoaktivnih mediatorjev, kot so NO, prostaciklin in endotelin-1 (ET-1) (9). V te signalne poti posegajo tudi učinkovine, ki so specifične za zdravljenje PAH (preglednica 2). Vse so v ustreznih registracijskih raziskavah oziroma randomiziranih kliničnih raziskavah (*randomised clinical trial*, RCT) faze III izboljšale simptome PAH, vrednost 6MWD in rezultate alternativnih opazovanih dogodkov, ki odsevajo vadbeno zmogljivost, hemodinamiko ali kakovost življenja ter so zanesljivi napovedovalci preživetja (10–18). Vrednost 6MWD predstavlja bolnikovo sposobnost opravljanja dnevne aktivnosti in je obratno sorazmerna z razvrstitvijo bolnika v FR. Slednja pa korelira z bolnikovo kakovostjo življenja in je zanesljiv napovednik preživetja (19).



2.1 ANALOGI PROSTACIKLINA

Prostaciklin, ki nastaja v endotelijskih celicah, je močan vazodilatator v pljučnem žilju, raven prostaciklin-sintaze pa je pri bolnikih s PAH znižana, tako pri zdravljenju uporabljamo analoge prostaciklina (20, 21). Njihove strukture prikazuje slika 1.



Slika 1: Strukture analogov prostaciklina.

Figure 1: Structures of prostacyclin analogues.

Intravenska aplikacija prostaciklina (sinonima: prostaglandin I_2 , epoprostenol) ima najdaljšo zgodovino uporabe in najširši nabor podatkov o uporabi, zaradi česar epoprostenol v obliki soli smatramo kot »zlato standard« pri zdravljenju bolnikov z napredovalo obliko bolezni PAH (to so bolniki, razvrščeni v FR III ali IV). V prvi prospektivni RCT je epoprostenol bolnikom z idiopatsko obliko PAH (IPAH) izboljšal preživetje, izboljšal rezultat 6MWD, kakovost življenja ter zmanjšal pljučni žilni upor. V primerjavi s skupino, ki je prejela konvencionalno terapijo (antikoagulate, peroralne vazodilatatorje, diuretike, srčne glikozide, kisik), v skupini, zdravljeni z epoprostenolom, v času raziskave ni bilo smrtnih primerov (10). Zapleti pri zdravljenju so bili povezani tako s farmakološkim delovanjem učinkovine kot tudi z načinom aplikacije zdravila. Resni zapleti zdravljenja vključujejo sepso in septikemijo ter zaporo dolgega intravenskega katetra zaradi tromboze (22). Pomanjkljivosti epoprostenola sta kratek biološki razpolovni čas (glede na *in vitro* podatke je krajši od 6 min) in velika vrednost pH končne raztopine za infundiranje, kar poleg bolečine in rdečine lahko povzroči tudi okvaro tkiva na mestu aplikacije. Zaradi kemične nestabilnosti je sveže pripravljeno raztopino zdravila možno shranjevati pri temperaturi 2–8 °C do 40 ur oziroma je za 24-urno dajanje zdravila pri sobni temperaturi potrebna uporaba infuzijskih črpalk s hladno vrečko (23). Na voljo je tudi termostabilna formulacija z L-argininom, ki ne zahteva uporabe hladnih vrečk ter omogoča vnaprejšnjo pri-

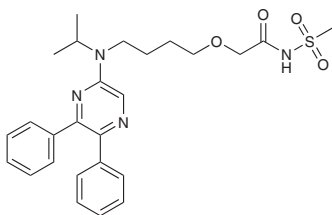
pravo zdravila za dajanje dolgotrajne infuzije po centralnem venskem katetru (do 8 dni pri 2–8 °C) (24).

Iloprost je novejši analog prostaciklina z izboljšanimi farmakokinetičnimi lastnostmi in ga uporabljamo z nebulatorjem za dostavo v pljuča. Inhalirani iloprost ima kratek biološki razpolovni čas (5–25 min), zato je za ustrezno klinično učinkovitost potrebno inhaliranje vsaj šestkrat na dan (22). V RCT, ki je vključevala bolnike z IPAH, bolnike s PAH, povezano z obolenjem vezivnih tkiv, in bolnike s PH, povezano s kronično trombembolijo, je bil pred iztekom 12. tedna zdravljenja delež bolnikov v skupini z iloprostom, ki so se odzvali na zdravljenje, 16,8 %, medtem ko je bil v skupini s placebom delež odzivnih 4,9 %. V tej raziskavi so primarno učinkovitost opredelili kot kombinacijo kriterijev odziva: izboljšanje 6MWD za najmanj 10 % in izboljšanje za vsaj en FR. Med resnimi neželenimi učinki so pogostejše kot v skupini, ki je prejela placebo, zabeležili desnostransko srčno popuščanje in edem ter sinkopo (11). Čeprav so na voljo dokazi o učinkovitosti iloprosta, je delež bolnikov s stabilno boleznijo po enem letu zelo majhen, še zlasti, če prejemajo iloprost kot monoterapijo (25).

V primerjavi z epoprostenolom je treprostinil kemijsko bolj stabilna učinkovina z daljšim biološkim razpolovnim časom (2,9–4,6 ur). Farmakokinetične značilnosti omogočajo intravensko in subkutano aplikacijo, inhaliranje ter peroralno uporabo. V državah EU je trenutno odobrena formulacija raztopina za infundiranje, namenjena intravenski in subkutani kontinuirani aplikaciji. Slednja je za bolnika primernejša, če jo dobro prenaša, saj je verjetnost morebitnih zapletov, značilnih za aplikacijo s centralnim venskim katetrom, majhna. Poleg tega je prehod z intravenske uporabe epoprostenola na subkutano ali intravensko uporabo treprostinila za bolnike varen. Čeprav je biološki razpolovni čas treprostinila 4 ure, se lahko hemodinamične spremembe (povratni učinek oziroma poslabšanje simptomov PAH) pojavijo že uro po prekinitvi aplikacije oziroma nenadnem znatnem zmanjšanju odmerka (26, 27). Klinično učinkovitost treprostinila po subkutani uporabi so proučevali pri 469 bolnikih s PAH (IPAH, PAH, povzročeno z boleznijo veziv ali prirojeno srčno boleznijo) v RCT, v kateri so ocenjevali vadbeno zmogljivost, merjeno kot spremembo 6MWD. Ugotovili so, da je učinkovitost subkutano apliciranega treprostinila statistično značilno boljša kot pri placebo, čeprav je razlika majhna (razlika v mediani 6MWD med podskupinama je bila 16 m). Bolečina in/ali reakcija in/ali krvavitev/modrice na mestu uporabe so bile najpogostejši vzrok za prenehanje subkutane uporabe zdravila (12).

2.2 SELEKTIVNI AGONISTI PROSTACIKLINSKEGA RECEPTORJA

Predstavnik te skupine učinkovin je seleksipag (slika 2). Selektivno se veže na prostaciklinski receptor, kar sproži vazodilatacijo in zavre proliferacijo vaskularnih gladkomišičnih celic.



Slika 2: Struktura seleksipaga, selektivnega agonista prostaciklinskega receptorja.

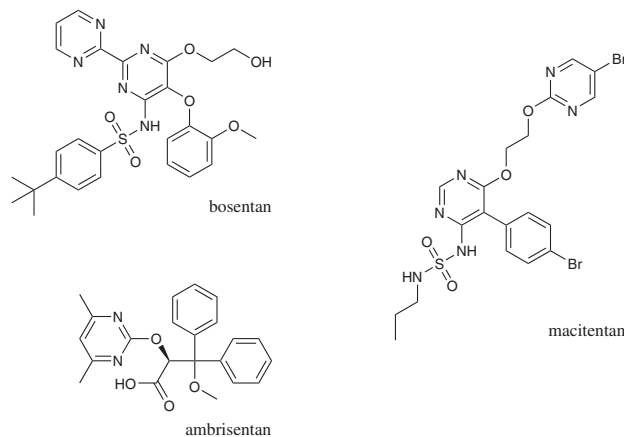
Figure 2: Structure of selexipag, a selective prostacyclin receptor agonist.

V RCT faze III so vključili 1156 bolnikov s PAH, od katerih jih je 80 % že prejelo antagonist endotelinskega receptorja (ERA, *endothelin receptor antagonist*) in/ali zaviralec fosfodiesteraze tipa 5 (PDE-5i, *phosphodiesterase type 5 inhibitor*). Primarno učinkovitost so opredelili kot čas do prvega dogodka: smrti (ne glede na vzrok), napredovanja bolezni (15-odstotnega zmanjšanja 6MWD, poslabšanja razvrstitve v FR ali uvedbe dodatnega zdravljenja za zdravljenje PAH), hospitalizacije zaradi poslabšanja PAH, poslabšanja PAH, atrijske septostomije ali presaditve pljuč, uvedbe parenteralnega zdravljenja z analogi prostaciklina ali zdravljenja s kisikom. Seleksipag je v primerjavi s placebom zmanjšal ogroženost za omenjene dogodke za 40 % (razmerje ogroženosti = 0,60; 99-odstotni interval zaupanja: 0,46–0,78; $p < 0,0001$), učinek pa je bil konsistenten tudi v podskupinah glede na spol, starost, etiologijo bolezni, izhodiščni FR in predhodno zdravljenje PAH (28).

2.3 ANTAGONISTI ENDOTELINSKIH RECEPTORJEV (ERA)

Endotelin 1 (ET-1) vpliva na tonus žilja z vezavo na endotelinskega receptorja A (ETA) in B (ETB). Vezava na receptorje

ETA in ETB na gladkomišičnih celicah posreduje pri njihovi kontrakciji ter proliferaciji. ET-1 z vezavo na receptor ETB, ki je na endoteljskih celicah, inducira tudi vazodilatacijo preko povečanega nastajanja dušikovega oksida (NO) in prostaciklina (29). Pri bolnikih z IPAH so ugotovili večje serumске koncentracije ET-1 v primerjavi s kontrolami (30). Na sliki 3 so prikazane strukture antagonistov endotelinskih receptorjev.



Slika 3: Strukture antagonistov endotelinskih receptorjev.
Figure 3: Structures of endothelin receptor antagonists.

Bosentan je neselektivni antagonist endotelinskih receptorjev in predstavlja prvo učinkovino za peroralno zdravljenje PAH. Učinkovitost bosentana so dokazali v RCT pri 213 bolnikih (z IPAH ali PAH, povezano z boleznimi veziv), ki so bili razvrščeni v FR III ali IV. Po 16 tednih je bila povprečna razlika v rezultatu 6MWD med proučevanima skupinama (z ozirom na to, ali je prejela placebo ali bosentan), glede na izhodišče, 44 m in delež bolnikov, ki so napredovali v FR II, je bil večji v skupini, zdravljeni z bosentanom (42 % v primerjavi s 30 %) (13). Prav tako se je vsak dogodek, ki opredeljuje čas do kliničnega poslabšanja, pogosteje pojavljal v skupini s placebom: smrt, presaditev pljuč, hospitalizacija zaradi PH, nezadostno klinično izboljšanje ali poslabšanje, vključno s prekinitvijo zdravljenja, uvedba epoprostenola, atrijska septostomija. Okvarjeno delovanje jeter je bilo najpogostejši vzrok za predčasno prekinitve zdravljenja z bosentanom (pri 9 % bolnikov) (22).

Selektivni antagonist receptorja ETA, ambrisentan, je v dveh RCT faze III, v katerih je sodelovalo skupno 394 bolnikov (večinoma z diagnozo IPAH, razvrščenih v FR II ali III), izboljšal rezultat 6MWD. V eni raziskavi je znatno izboljšal razvr-

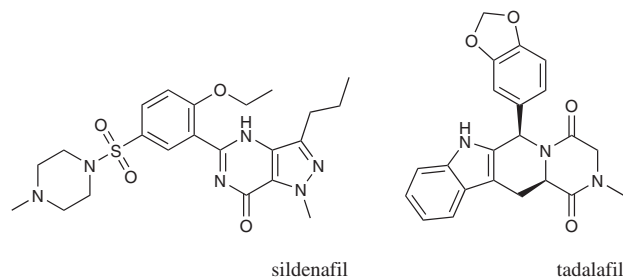
stitev v FR, v drugi pa je podaljšal čas do kliničnega poslabšanja (v primerjavi s placebom). Podobno kot bosentan je ambrisentan povečal aktivnost jetrnih transaminaz (14).

Macitentan, neselektivni antagonist receptorjev za ET-1, je učinkovina z večjo lipofilnostjo, večjo afiniteto do receptorja in podaljšano vezavo na receptor, razvita na osnovi bosentana (31). V RCT faze III so za razliko od ostalih RCT primerljivih učinkovin, spremljali 742 bolnikov (FR II ali III, večina z IPAH ali PAH, povezano z boleznijo veziv) glede na čas do prvega pojava kliničnega dogodka: smrti (ne glede na vzrok), presaditve pljuč, atrijske septostomije, uvedbe parenteralnega zdravljenja PAH ali poslabšanja PAH (15). Z metodo analize preživetja so za prvi dogodek, povezan s PAH, pokazali statistično značilen ugoden terapevtski učinek pri odmerku 10 mg (razmerje ogroženosti = 0,55, 97,5-odstotni interval zaupanja: 0,39–0,76; $p < 0,001$). Po drugi strani pa se umrljivost (pojav smrti ne glede na vzrok) med skupino bolnikov, ki je prejela macitentan, in skupino, ki je prejela placebo, ni bistveno razlikovala. Pri vseh bolnikih so med resnimi zapleti zabeležili okvarjeno delovanje jeter in periferni edem, vendar se je pri bolnikih, zdravljenih z macitentanom, pogosteje pojavljala anemija.

2.4 SELEKTIVNI ZAVIRALCI FOSFODIESTERAZE TIPA 5

Pomembna lastnost okvarjenega delovanja žilnega endotelija je zmanjšano nastajanje NO in manjša biološka uporabnost slednjega v endotelijskih celicah. NO z vezavo na topno gvanilat-ciklazo (sGC, *soluble guanylate cyclase*) stimulira nastajanje cikličnega gvanozinmonofosfata (cGMP, *cyclic guanosine monophosphate*), ki je vazodilatator in zaviralec celične proliferacije. Za razgradnjo cGMP je odgovoren encim fosfodiesteraza tipa 5 (PDE-5). V opisano signalno pot posegajo zdravila, ki imajo dolgoročne ugodne učinke pri bolnikih s PAH, in sicer z zaviranjem encima PDE-5 ali stimulacijo sGC (16–18). Na sliki 4 sta prikazani strukturi dveh selektivnih zaviralcev fosfodiesteraze tipa 5 z odobreno indikacijo za PAH.

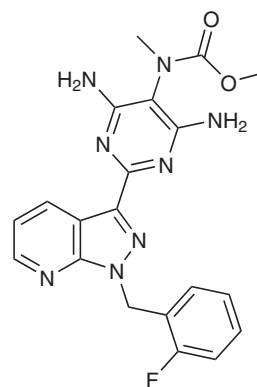
Učinkovitost sildenafil pri zdravljenju PAH so proučevali v RCT pri 278 bolnikih (z IPAH, PAH zaradi boleznj srca) razvrščenih v FR II ali III, v kateri je sildenafil v odmerkih 20, 40 ali 80 mg (trikrat na dan) pokazal primerljiv terapevtski učinek, saj je, glede na placebo, izboljšal rezultat 6MWD za 45 m, 46 m oziroma 50 m. Sildenafil je pokazal tudi ugoden vpliv na pljučno hemodinamiko, vendar časa do kliničnega poslabšanja ni pomembno podaljšal. V povezavi z uporabo sildenafil so



Slika 4: Strukturi selektivnih zaviralcev fosfodiesteraze tipa 5.
Figure 4: Structures of selective phosphodiesterase type 5 inhibitors.

zabeležili dva resna neželena učinka: disfunkcijo levega prekata in posturalno hipotenzijo (16).

V primerjavi s sildenafilom ima tadalafil daljši razpolovni čas, pri zdravem človeku 16 ur, pri bolniku s PAH tudi do 30 ur, zato omogoča odmerjanje enkrat na dan. Njegova absorpcija je razmeroma hitra in največjo plazemsko koncentracijo doseže v 4 urah po zaužitju (22). Učinkovitost tadalafila so proučevali v RCT pri 405 bolnikih (z IPAH ali dedno obliko PAH), ki so 16 tednov prejeli 2,5, 10, 20 ali 40 mg tadalafila na dan. Tadalafil je izboljšal rezultat 6MWD, pri čemer je največji odmerek izboljšal rezultat 6MWD za 33 m. Več kot polovica sodelujočih bolnikov je predhodno jemala bosentan, a rezultat 6MWD v tej podskupini ni bil statistično značilno boljši. Podobno je bil čas do kliničnega poslabšanja statistično značilno daljši v skupini, ki je prejela 40 mg tadalafila na dan, v primerjavi s placebom (17).



Slika 5: Struktura riociguata, spodbujevalca topne gvanilat-ciklaze.
Figure 5: Structure of riociguat, a stimulator of soluble guanylate cyclase.

Preglednica 2: Pregled specifičnih zdravil za zdravljenje PAH.

Table 2: Overview of specific drug therapy used in the treatment of PAH.

Učinkovina	Mehanizem delovanja	Leto prve odobritve v Evropi (33, 34)	Način aplikacije	Dnevni odmerek ali režim odmerjanja pri odraslih	Biološki razpolovni čas	Najpogostejši neželeni učinki (frekvenca pojavljanja $\geq 1/10$ bolnikov)
Epoprostenol	analog prostaciklina	1983 (Velika Britanija)	intravenska	titriranje odmerka se začne z aplikacijo 2 ng/kg/min in hitrost povečuje po 2 ng/kg/min vsakih 15 min ali več	do 6 min	glavobol, zardevanje obraza, slabost, bruhanje, driska, bolečina v čeljusti, bolečina (neopredeljena) (22)
Treprostinil	analog prostaciklina	2005 (Francija)	subkutana, intravenska	začetna hitrost infundiranja 1,25 ng/kg/min; v prvih štirih tednih zdravljenja postopno povečevanje hitrosti infundiranja po 1,25 ng/kg/min tedensko, nato po 2,5 ng/kg/min tedensko (26)	do 4,6 h (26)	glavobol, vazodilatacija, driska, slabost, izpuščaji, bolečina v čeljusti, bolečina na mestu infundiranja, reakcija na mestu infundiranja, krvavitev ali hematoma (26)
Iloprost	analog prostaciklina	1992 (Francija)	inhalacija	začeti z 2,5 μ g, povečati na 5 μ g; aplikacija 6–9-krat na dan	5–25 min	krvavitve, glavobol, vazodilatacija, pordevanje, neprijeten občutek/bolečine v prsnem košu, kašelj, trismus, periferni edem (22)
Seleksipag	selektivni agonist prostaciklinskih receptorjev	zdravilo s seleksipagom še ni odobreno	peroralna	začetni odmerek 200 μ g dvakrat na dan ter titriranje odmerka po 200 μ g dvakrat na dan do največ 1600 μ g dvakrat na dan	0,7–2,3 h (35)	glavobol, driska, navzea, bolečina v čeljustih, bruhanje, bolečine v okončinah, mialgija, nazofaringitis in pordevanje (28)
Bosentan	neselektivni antagonist endotelinskih receptorjev	2002 (Evropska Unija)	peroralna	začetni odmerek 62,5 mg dvakrat na dan, 4 tedne; vzdrževalni odmerek 125 mg dvakrat na dan (22)	5,4 h (22)	glavobol, nenormalne vrednosti preiskav delovanja jeter, edem zaradi preobčutljivostne reakcije, zastajanje tekočine (22)



Učinkovina	Mehanizem delovanja	Leto prve odobritve v Evropi (33, 34)	Način aplikacije	Dnevni odmerek ali režim odmerjanja pri odraslih	Biološki razpolovni čas	Najpogostejši neželeni učinki (frekvenca pojavljanja $\geq 1/10$ bolnikov)
Ambrisentan	selektivni antagonist receptorja ETA	2008 (Evropska Unija)	peroralna	5 mg enkrat na dan (22)	13,6–16,5 h (22)	glavobol (vključno s sinusnim glavobolom, migreno), periferni edem, zastajanje tekočin (22)
Macitentan	neselektivni antagonist endotelinskih receptorjev	2013 (Evropska Unija)	peroralna	10 mg enkrat na dan (22)	do 4 h (22)	nazofaringitis, bronhitis, anemija, glavobol (22)
Sildenafil	zaviralec PDE-5	2005 (Evropska Unija)	peroralna, intravenska	20 mg trikrat na dan; 10 mg trikrat na dan v intravenski bolusni injekciji (22)	3–5 h (22)	glavobol, zardevanje, driska, dispepsija, bolečine v okončinah (22)
Tadalafil	zaviralec PDE-5	2008 (Evropska Unija)	peroralna	40 mg enkrat na dan (22)	16 h (22)	glavobol, zardevanje, nazofaringitis, slabost, dispepsija, mialgija, bolečina v hrbtu, bolečina v udih (22)
Riociguat	spodbujevalec sGC	2014 (Evropska Unija)	peroralna	začetni odmerek 1 mg trikrat na dan, 2 tedna; povečevati vsaka dva tedna za 0,5 mg trikrat na dan do največ 2,5 mg trikrat na dan (22)	do 12 h (22)	omotica, glavobol, dispepsija, driska, navzea, bruhanje, periferni edem (22)

2.5 SPODBUJEVALCI TOPNE GVANILAT-CIKLAZE

Riociguat (slika 5) spodbuja in stabilizira sGC v njeni aktivni konformaciji, kadar je na voljo malo NO. Lahko pa vpliva na nastajanje cGMP tudi v odsotnosti NO. To je pomembno, saj je za bolnike s PAH značilno pomanjkanje endoteljske NO-sintaze in posledično zmanjšano nastajanje NO (32). V RCT faze III je riociguat pri 443 bolnikih izboljšal 6MWD v primerjavi s placebom za 36 m. Izboljšanje so zaznali tako pri bolnikih, ki so se prvič zdravili zaradi PAH, kot tistih, ki so že jemali ERA ali analoge prostaciklina.

Resni neželeni učinki so bili hipotenzija, sinkopa in krvavitev (vključno s hemoptizo) (18).

3 IZBIRANJE PRIMERNEGA ZDRAVLJENJA

Pri bolnikih, ki so neodzivni na NO, pride pri tistih z nižjimi FR v poštev zdravljenje s peroralnimi zdravili. Pri bolnikih z višjimi FR pa v prvi vrsti pride v poštev zdravljenje s ka-

terim od parenteralnih analogov prostaciklina, za katere so že dokazali nedvoumno učinkovitost (8). Izbira učinkovitega zdravljenja za posameznega bolnika, zlasti peroralne oblike zdravljenja pri bolnikih v nižjih FR in po poslabšanju bolnikovega stanja po predhodno učinkoviti monoterapiji, je postala za predpisovalce velik izziv. Vedno bolj se potrjuje predpostavka, da je po odpovedi monoterapije in prehodu v višji FR, pred uvedbo parenteralnega zdravljenja smiselno poskusiti s kombinacijo peroralnih zdravil, čeprav nedvoumnega dokaza o izboljšanju preživetja zaradi uporabe tovrstnih kombinacij zdravil trenutno še nimamo (36). Tudi rezultati metaanaliz podatkov iz RCT dajejo nasprotujoče si izsledke, zlasti zaradi različnih vključenih kriterijev. Tako so Galie in sodelavci leta 2009 objavili metaanalizo podatkov iz 23 RCT pri 3199 bolnikih za analoge prostaciklina, ERA ter PDE-5i in pokazali 43-odstotno zmanjšanje smrtnosti, niso pa ugotovili statistično značilnih razlik glede na posamezno skupino zdravil (37). Coeytaux in sodelavci so leta 2014 objavili metaanalizo podatkov omenjenih zdravil, in sicer iz 28 RCT pri 3613 bolnikih, a niso prišli do enakih zaključkov. Ugotovili so namreč premajhno statistično moč vključenih podatkov, da bi lahko potrdili vpliv omenjenih skupin zdravil na smrtnost, ter statistično značilno zmanjšanje smrtnosti v analizi podskupine podatkov za analoge prostaciklina (38).

4 ZAKLJUČEK

Epoprostenol je uveljavljeno zdravilo za zdravljenje PAH in velja za »zlati standard«, saj je nedvomno povezan z boljšim preživetjem, a lahko zaradi parenteralne aplikacije zmanjša bolnikovo kakovost življenja. Na drugi strani so še neujeljavljene učinkovine (macitentan, riociguat, seleksipag), ki se razlikujejo po profilu neželenih učinkov in v učinkih na opazovane izide zdravljenja, vendar podatkov o njihovi neposredni ali posredni primerjavi učinkovitosti z uveljavljenimi učinkovinami še ni na voljo. Glede na obstoječe izkušnje pri zdravljenju bolnikov oziroma novejša podatke je smiselno poskusiti tudi s kombinacijo učinkovin, kar bodo povzele in predstavile tudi posodobljene Smernice o diagnostiki in zdravljenju pljučne hipertenzije, katerih objavo pričakujemo v zadnjem četrtletju leta 2015.

5 LITERATURA

1. European Parliament. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. *Official Journal of the European Communities*. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:en:PDF>. Dostop: 13-05-2015.
2. European Medicines Agency. Orphan Designation. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000029.jsp. Dostop: 07-05-2015.
3. European Commission. Community register. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index_en.htm. Dostop: 07-05-2015.
4. Orphanet. Prevalence of rare diseases: Bibliographic data, Orphanet Report Series, Rare Diseases collection, May 2014. http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf. Dostop: 15-04-2015.
5. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(25 Suppl): D34–41.
6. Galie N, Hoeper MM, Humbert M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30(20): 2493–537.
7. Rubin LJ. Primary Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* 1997; 336(2): 111–117.
8. Galie N, Corris PA, Frost A et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(25 Suppl): D60–72.
9. Archer S, Rich S. Primary Pulmonary Hypertension: A Vascular Biology and Translational Research "Work in Progress". *Circulation* 2000; 102(22): 2781–2791.
10. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334(5): 296–301.
11. Olschewski H, Simonneau G, Galie N et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347(5): 322–329.
12. Simonneau G, Barst RJ, Galie N et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(6): 800–804.
13. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346(12): 896–903.
14. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008; 117(23): 3010–3019.
15. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369(9): 809–818.



16. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353(20): 2148–2157.
17. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009; 119(22): 2894–2903.
18. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369(4): 330–340.
19. Taichman DB, Shin J, Hud L et al. Health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Res* 2005; 6: 92.
20. Raja SG. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension: an overview. *Cardiovasc Ther* 2010; 28(5): e65–71.
21. Tuder RM, Cool CD, Geraci MW et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(6): 1925–1932.
22. European Medicines Agency. European public assessment report. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicine_s/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Dostop: 15-05-2015.
23. U.S. Food and Drug Administration. Label Information – Flolan. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/020444s021lbl.pdf. Dostop: 15-05-2015.
24. U.S. Food and Drug Administration. Labeling information - Veletri. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022260s005lbl.pdf. Dostop: 15-05-2015.
25. Olschewski H. Inhaled iloprost for the treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2009; 18(111): 29–34.
26. Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Remodulin. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/30AA5F35809B57C2C12579C2003F674A/\\$File/s-014845.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/30AA5F35809B57C2C12579C2003F674A/$File/s-014845.pdf). Dostop: 26-04-2015.
27. Sitbon O, Manes A, Jais X, et al. Rapid switch from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 49(1): 1-5.
28. Actelion. <http://www1.actelion.com/sites/en/scientists/development-pipeline/phase-3/selexipag.page>. Dostop: 23-04-2015.
29. Hirata Y, Emori T, Eguchi S et al. Endothelin receptor subtype B mediates synthesis of nitric oxide by cultured bovine endothelial cells. *J Clin Invest* 1993; 91(4): 1367–1373.
30. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D et al. Expression of Endothelin-1 in the Lungs of Patients with Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* 1993; 328(24): 1732–1739.
31. Kummer O, Haschke M, Hammann F et al. Comparison of the dissolution and pharmacokinetic profiles of two galenical formulations of the endothelin receptor antagonist macitentan. *Eur J Pharm Sci* 2009; 38(4): 384–388.
32. Barst RJ, Galie N, Naeije R et al. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *Eur Respir J* 2006; 28(6): 1195–1203.
33. GlobalData. Podatkovna zbirka Pharma eTrack. <http://www.pharmaetrack.com/>. Dostop: 06-05-2015.
34. Citeline. Podatkovna zbirka Pharmaprojects. <https://citeline.com/>. Dostop: 06-05-2015.
35. Kaufmann P, Okubo K, Bruderer S et al. Pharmacokinetics and Tolerability of the Novel Oral Prostacyclin IP Receptor Agonist Selexipag. *Am J Cardiovasc Drugs* 2015; 15(3): 195–203
36. Seferian A, Simonneau G. Therapies for pulmonary arterial hypertension: where are we today, where do we go tomorrow? *Eur Respir Rev* 2013; 22(129): 217–226.
37. Galie N, Manes A, Negro L et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30(4): 394–403.
38. Coeytaux RR, Schmit KM, Kraft BD et al. Comparative effectiveness and safety of drug therapy for pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2014; 145(5): 1055–1063.

IZ DRUŠTVENEGA ŽIVLJENJA

ACTIVITIES FROM THE SOCIETY

REDNA LETNA SKUPŠČINA EVROPSKEGA ZDRUŽENJA BOLNIŠNIČNIH FARMACEVTOV

Vesna Bizjak, mag.farm., spec.

45. skupščina Evropskega združenja bolnišničnih farmacevtov (EAHP) je bila letos na Portugalskem, v prelepem pristaniškem mestu Porto, med 11. in 14. junijem 2015.

Letošnje leto je zaznamovano z zaključkom predsedovanja Roberta Frontinija. Predsednik se je predstavil in obenem poslovil, saj je s to skupščino potekel njegov desetletni mandat v odboru EAHP, šest let je opravljal funkcijo predsednika. Opisal je svoje začetke, tako delo v farmacevtski stroki kot tudi sodelovanje v EAHP. Spomnil nas je, da je naša stroka kot konglomerat, ki se vali počasi, da se spremembe dogajajo, vendar počasi, zato moramo biti strpni in vztrajni. Ob tem je poudaril, da je bistvo farmacije »mešanje« in da ne smemo pozabiti svojih »korenin«, ohranjanje moramo svojo prvobitno strokovno delo.

Omenil je organizacijski trud EAHP v podporo implementaciji 44 Evropskih določil o bolnišnični farmaciji. Pri tem je poudaril pomen dobrih praks (GPIs, *Good Practice Initiative*), ki so nastajajoči in pomemben del letnega kongresa EAHP. Predsednik je spodbudil člane iz držav, kjer je določena praksa dobro razvita, da jo delijo in širijo znanje med ostale članice ter pomagajo navdihniti implementacijo Evropskih določil.

Po uvodnih besedah je sedanja, lansko leto izvoljena predsednica **Joan Peppard** govorila o pomenu SOP-jev in ostalih notranjih navodil, ki jih moramo člani skupščine poznati. Pri volitvah je potrebno upoštevati statut tudi glede na geografsko lego. Še zlasti je to pomembno, kadar je

kandidatov za upravni odbor več (lansko leto jih je bilo kar osem). V upravnem odboru je potrebno zagotavljati geografsko razpršenost in upoštevati razlike v spolu, strokovnih in finančnih zmožnostih.

Richard Price, ki je v uradu EAHP v Bruslju zaposlen kot lobist, je predstavil svoje obsežno poročilo in v njem tematike, ki so pomembne za našo stroko. Naj osvetlim nekatere najpomembnejše:

• **Common Training Framework (CTF) in mobilnost delavcev:** Novembra 2014 je v Bruslju potekalo srečanje šestih držav Evropske unije, ki že imajo vpeljana specializacijo iz bolnišnične farmacije, to so Belgija, Francija, Italija, Portugalska, Španija in Nizozemska. Njihova naloga je pripraviti okvir programa in primerjati sisteme specializacij posameznih držav. Dogovorili so se, da se ustvari organizacijski odbor, ki bo nadziral projekt. Povabili so tudi Češko, kjer je nacionalno združenje bolnišničnih farmacevtov zelo aktivno in je prevzelo pobudo ter sodeluje z odgovornim ministrstvom pri vzpostavitvi specializacije iz bolnišnične farmacije.

Pomanjkanje zdravil: Problematika lahko prizadene prav vse bolnišnice, ne glede na finančno sposobnost in politično usmerjenost. Rezultati raziskave iz leta 2013, ki jo je izvedel EAHP, so bili koristni pri ozaveščanju Evropske agencije za zdravila (EMA), Evropskega parlamenta in drugih zdravstvenih strokovnih in bolnišničnih organizacij o tej problematiki. Zato se je leta 2014 EAHP odločila izvesti drugi krog raziskave, ki je bila še bolj podrobna in je poskušala doseči še večji odziv. Povzetek 600 odgovorov iz 36 držav je:

- 86 % bolnišničnih farmacevtov pravi, da je pomanjkanje zdravil problem v njihovi bolnišnici,
- 66 % jih meni, da je to dnevni ali tedenski problem,
- najbolj zastopane skupine zdravil v zvezi s pomanjkanjem so protimikrobna zdravila, onkološka in nujna zdravila,
- več kot 75 % jih meni, da je pomanjkanje negativno vplivalo na oskrbo bolnikov.

Rezultate so objavili v poročilu, ki se je končalo z več političnimi pobudami pri EMA in Evropski komisiji:

- izboljšano zbiranje informacij o pomanjkanju zdravil v Evropi, vključno z morebitnimi premiki v smeri evropske zbirke podatkov,
- razjasnitev in uveljavljanje pravne odgovornosti za dobavitelje, da poročajo o morebitnih motnjah in težavah v zgodnji fazi,
- odgovornost bi morala sprejeti Evropska komisija, ki bi reševala pomanjkanje kot čezmejno nevarnost za zdravje,



- potrebno je postaviti merila za pravično porazdelitev v primeru pomanjkanja, ki bi temeljila na potrebah pacientov in ne na komercialnih interesih.

Richard Price meni, da je poročilo izpolnilo svoje cilje oza-veščanja, ker so o problematiki pomanjkanja zdravil obveščali mediji več držav po vsej Evropi, tudi v Veliki Britaniji, Italiji, na Malti, v Španiji, Nemčiji in celo v Rusiji.

• Direktiva o ponarejenih zdravilih

Ponarejena zdravila so »neprava« zdravila, ki se pojavijo na trgu kot prava, odobrena zdravila. Evropska unija ima močan pravni okvir za izdajo dovoljenj, proizvodnjo in distribucijo zdravil, ki je vezan na Direktivo o ponarejenih zdravilih za uporabo v humani medicini. Le lekarne z licenco in odobreni trgovci smejo tržiti zdravila, vključno s prodajo preko interneta (v skladu z zakoni in predpisi).

Direktiva je začela veljati 21. julija 2011. Ena od zahtev Direktive je uvedba sistema »unikatne identifikacije« zdravil, ki bo veljala za vsa zdravila, ki so na tržišču v Evropi ter bodo vključena v centralni evropski sistem skladišča. Ostale podrobnosti, ki jih bo potrebno določiti, bo Evropska komisija določila s podzakonskim aktom, to je Delegirani akt, ki bo sprejet do konca leta 2015. Rok za izvršitev bo v letu 2018.

Ključni vidiki, ki bodo določeni v Delegiranem aktu, so:

- Unikatni identifikator bo 2D črtna koda z oznako zdravila, serijsko številko in datumom izteka roka uporabnosti.
- 2D črtna koda se bo nahajala na zunanji ovojnini zdravila.
- Vsaka bolnišnica v Evropski uniji mora zagotoviti končno preverjanje paketa zdravila (verifikacija in avtentikacija zdravila).

EAHP ima tri naslednje pomisleke:

- Za bolnišnične lekarne pomeni verifikacija časovno in kadrovske obremenitev, zato se zavzemamo za možnost verifikacije v paketu (ne le vsako škatlo zdravila posebej).
- 10-dnevni rok za vračilo zdravil je prekratek.
- Delegirani akt, napisan za zaprtimi vrati, je lahko ovira pri izvajanju zahtev Direktive. Posvetovanje o končnem besedilu Delegiranega akta pred sklenitvijo postopka bi moralo biti odprtega tipa.

Richard Price je pozval vse članice EAHP, ki še niso pisale pisma o zaskrbljenosti glede implementacije Direktive na svoja Ministrstva za zdravje, naj to storijo oziroma vzdržujejo korespondenco z njim.

Pri finančnem poročilu je bila pomembna tematika deljeno financiranje uradnega časopisa EAHP, *European Journal*

of Hospital Pharmacy (EJHP), z založniško hišo *British Medical Journal* (BMJ). V zadnjem letu je prišlo do nepričakovano večjih stroškov pri sofinanciranju EJHP, predvsem zaradi valutnega nihanja, saj je založbena hiša BMJ angleška. Padec evra za 20 % v primerjavi s funtom je povzročil, da je EAHP za EJHP porabil več sredstev, kot so načrtovali. Glavni stroški EJHP so provizija BMJ za upravljanje in cena na izvod (stroški produkcije in distribucije), prihodki pa oglaševanje, prodaja in naročnine. Predlogi za zmanjšanje stroškov so bili:

- Zmanjšati provizijo BMJ za upravljanje – dogovor in sprememba pogodbe z BMJ.
- Zmanjšati število natisnjenih izvodov ter potencialno pošiljati EJHP le bolnišničnim lekarnam in ne vsakemu bolnišničnemu farmacevtu.
- Objaviti manjše število izdaj na leto, na primer štiri namesto šest, kar bi vplivalo na prihodek, ki ga EJHP dobi z oglaševanjem.
- Objavljati le e-verzijo časopisa, kar bi lahko pomenilo popoln izpad prihodka iz oglaševanja.
- Časopis vsak član EAHP prejema brezplačno. 10 evrov naročnine letno na osebo bi pomenilo, da EAHP s časopisom ne bi imel več finančnega bremena. Dosedanji direktor za finančne zadeve EAHP Tony West meni, da bi bilo naročnike težko prepričati, naj začnejo plačevati nekaj, kar so do sedaj vedno prejeli brez plačila.

Delegati smo enotno izglasovali, da EJHP ohranimo in da se podaljša pogodba z založbeno hišo BMJ, vendar pod novimi pogoji, ki bi bili bolj ugodni za EAHP.

Po pestri diskusiji o tem, ali bi morali člani plačevati za revijo in ali bi bila ta samo v elektronski obliki, smo se delegati odločili, da ohranimo trenutno stanje: vsak član EAHP še naprej prejema po pošti tiskano verzijo EJHP brezplačno.

POROČILO O 8. JESENSKEM SIMPOZIJU HOMEOPATSKE SEKCIJE SLOVENSKEGA FARMACEVTSKEGA DRUŠTVA

**Alenka Andjelić Dolžan, mag. farm.,
predsednica Homeopatske sekcije
Slovenskega farmacevtskega društva**

V oktobru 2015 je Homeopatska sekcija organizirala celodnevni 8. simpozij z naslovom Homeopatska obravnava simptomov izgorelosti in kronične utrujenosti v posameznih življenjskih obdobjih. Vabljeni so bili tako aktivni homeopati,



kolegi iz lekarn kot tudi študentje in vsi, ki jih homeopatija zanima. Zato smo v program zajeli tako teoretične osnove repertoriziranja po Hahnemannu kot tudi sodobni pristop z uporabo naprednega računalniškega programa Vithoulkas Compass Expert System (VC). Oba načina smo prikazali skozi vodilno, aktualno temo današnjega časa – sindromom izgorelosti. Najavljena tema je naletela na dober odziv in številčno udeležbo. Dogodek je sponzorirala Kemofarmacija. Vsakemu od udeležencev smo omogočili preizkus delovanja homeopatskega računalniškega programa v obliki enomesečnega brezplačnega dostopa z dodatno osebno pomočjo in svetovanjem o uporabi.

V uvodu sem predstavila spodbudne rezultate anket uporabnikov metod komplementarne in alternativne medicine kolegice Nine Pisk in diplomske naloge diplomantke J. Petauera s Fakultete za farmacijo o naraščanju uporabe homeopatske metode in zadovoljstvu uporabnikov homeopatije od uvedbe homeopatskih zdravil v slovenske lekarne od marca 2011 do danes. Udeležence simpozija sem seznanila z osnovami etiologije sindroma izgorelosti in konstelacijo sprožitvenih dejavnikov ter z znaki, po katerih ga lahko prepoznamo. Homeopatska metoda je pri obravnavani patologiji še posebej primerna ravno zaradi njenega celostnega, individualiziranega pristopa. Simpozij sem nadaljevala s predstavitvijo specifične problema izgorevanja pri starostnikih in njim prilagojeno celostno homeopatsko obravnavo, vključujoč tudi pridružene sistemske bolezni.

Predavateljica dr. Katarina Lucija Glas, spec. spl. med., organizatorica dvoletnega e-izobraževanja IACH (International Academy for Classical Homeopathy) v Sloveniji, katerega udeleženci so pretežno farmacevti, je obnovila osnove klasične homeopatije po Organonu in predstavila ključne postavke repertoriziranja s klasifikacijo, evaluacijo in analizo simptomov. Udeleženci simpozija so se seznanili s praktičnim prikazom repertoriziranja simptomov obravnavane problematike z računalniškim programom VC, ki je trenutno najmočnejše orodje s tega področja. Deluje on-line. Njegov šestletni razvoj temelji na znanstveni metodi obdelave metapodatkov tisočev rešenih kliničnih evidenc. Vsebuje on-line repertorije večine klasičnih avtorjev z jasno označenimi stopnjami simptomov in njihovo sistematično klasifikacijo. Poleg klasične flat repertorizacije nam omogoča tudi diferencialno analizo simptomov, analizo specifičnih remedij, direkten pristop za akutne patologije, konzultacijske predloge in on-line izmenjavo podatkov. Za natančnejšo predstavbo smo pripravili tudi v VC repertoriziran konkreten primer izgorelosti iz klinične prakse.

Ključni znaki za predpisovanje homeopatskih remedij pri otrocih temeljijo v glavnem na njihovih konstitucijskih prepoznanih znakih. Kot zanimivost smo našli tudi Hahnemannovo pismo pacientu s sindromom izgorelosti iz 19. stoletja.

Materio Medico, obravnavano v okviru tematike na simpoziju, smo tokrat predstavili s stališča prepoznavanja esencialnih znakov, ki so vpadljivi, redki, za pacienta specifični, karakteristični, ker je simptomatika sindroma izgorelosti kompleksna in večplastna. Predstavili smo bile slike zdravil *Arsenicum album*, *Calcarea carbonica*, *Carbo vegetabilis*, *Causticum*, *Cocculus*, *Gelsemium*, *Ignatia amara*, *Kalii phosphoricum*, *Lachesis muta*, *Natrium muriaticum*, *Phosphoric acidum*, *Pulsatilla*, *Sepia* in *Staphisagria*. Našeta zdravila so dostopna tudi v slovenskih lekarnah.

Simpozij so popestrili nazorni video primeri akademije IACH, kjer smo v praksi spoznali jemanje anamneze in video predavanje prof. G. Vithoulkasa, eminence med homeopati našega časa, o strategijah za predpisovanje homeopatskega zdravila.

Ob zaključku nam je kolegica Maruša Hribar povedala, kaj je novega v homeopatiji v svetovnem merilu. Letos je aktivno sodelovala na drugem srečanju HRI (Homeopathy Research Institute) v Rimu in kongresu 70. Liga LMHI v Riu de Janeiru. Na obeh srečanjih so predstavili aktualno raziskovalno delo, spodbudne rezultate kliničnih raziskav in nove trende ter razvoj novih zdravil, kar vse govori v prid pospešenemu razvoju homeopatije kot komplementarne metode v zdravstvenem sistemu.

Poleg podajanja okvirov in smernic za pristop k homeopatski obravnavi sindroma izgorelosti v različnih starostnih skupinah smo želeli udeležence spodbuditi k širšemu razmišljanju o homeopatskem zdravljenju, tudi k zavedanju o odgovornem predpisovanju homeopatskih zdravil ter o pomenu pravnega razumevanja tudi pacientovega neverbalnega, subtilnega sporočanja. Želeli smo jih spodbuditi k stalnemu nadaljnjemu izobraževanju in prikazati, kako si v vsakdanji praksi lahko pomagajo s sodobnimi, zanesljivimi, sofisticiranimi orodji. Po odzivih sodeč je bil naš namen dosežen.

Že dlje časa je vizija Homeopatske sekcije tudi širitev sodelovanja in izmenjava izkušenj s farmacevti homeopati iz tujine, zato načrtujemo, da se bomo naslednje leto v novembru udeležili kongresa ECH na Dunaju, ki je v veliki meri posvečen prav homeopatiji v lekarnah (www.homeopathy-congress.eu/2016).



RAZVOJNO POVEZOVANJE PODJETIJ Z RAZISKOVALNIMI USTANOVAMI

Prof. dr. Irena Mlinarič-Raščan, doc. dr. Tanja Gmeiner, prof. dr. Borut Božič

Posvet o razvojnem povezovanju podjetij z raziskovalnimi ustanovami sta 4. novembra 2015 organizirali Sekcija farmacevtskih znanosti Slovenskega farmacevtskega društva in Fakulteta za farmacijo. Namen posveta je bil nasloviti in javno izpostaviti vprašanja o tem, koliko je farmacevtska stroka pomembna za slovenski gospodarski in družbeni napredek, kakšne so družbene prioritete in kako oblikovati okolje za optimalno izrabo možnosti in sposobnosti, ki jih imamo.

V uvodnem delu posveta so svoje poglede na izpostavljena vprašanja predstavili dr. Matjaž Oven, direktor Biofarmaceutike v Leku, dr. Darja Ferčej-Temeljotov, vodja strateških programov v Leku, d. d., in prof. dr. Irena Mlinarič-Raščan, prodekanja za znanstveno-raziskovalno področje na Fakulteti za farmacijo. Razpravo so nadaljevali aktivni udeleženci okrogle mize, prof. dr. Stane Pečovnik (Inovacijsko stičišče), dr. Andreja Čufar (JAZMP), mag. Urban Krajcar (MIZŠ), mag. Vojmir Urlep (Lek, d. d.), dr. Mateja Štampelj (Medis) in prof. dr. Borut Božič (FFA). Posveta se je udeležilo 75 vabljenih gostov in udeležencev iz ministrstev, gospodarstva, javnega zdravstva, raziskovalnih inštitutov in izobraževalnih ustanov.

Posvet smo organizirali v luči aktualnih dogodkov, ko v Sloveniji interpretiramo in implementiramo strategije države, ki mora omogočiti krepitev konkurenčnosti gospodarstva s krepitvijo njegove inovacijske sposobnosti. Vlada RS je namreč na 53. redni seji dne 20. 9. 2015 sprejela Slovensko strategijo pametne specializacije – S4 (<http://www.svrk.gov.si/>), ki jo je dan pred posvetom, dne 3. 11. 2015, potrdila tudi Evropska komisija.

S4 temelji na študiji opredelitve prednostnih področij, ki je posebno pozornost namenila mednarodni konkurenčnosti posameznih panog oziroma produktnih skupin, analizi izvoznih primerjalnih prednosti, privlačnosti posameznega področja za tuje investicije ter dinamični analizi uspešnosti z vidika rasti produktivnosti in izvozne uspešnosti. V strukturi gospodarskih panog v Sloveniji izstopa »proizvodnja farmacevtskih surovin in preparatov« tako glede razkritih izvoznih kot tehnoloških primerjalnih prednosti, ki se dinamično krepijo (Burger, Kotnik, 2014.). Ta panoga uporabi 25 % vseh bruto izdatkov za raziskave in razvoj in je na vrhu področij, kjer je ugotovljeno najbolj intenzivno sodelovanje med jav-

nimi raziskovalnimi organizacijami in gospodarstvom (ARRS, 2013).

Vizija Fakultete za farmacijo je prispevati k sooblikovanju prihodnosti, ostati v svet odprta, odzivna in odgovorna akademska izobraževalna in raziskovalna ustanova, z ustvarjanjem in širjenjem znanstvenih spoznanj delovati v dobrobit slovenskih državljanov, splošnemu razvoju ter tako utrjevati nacionalno samobitnost.

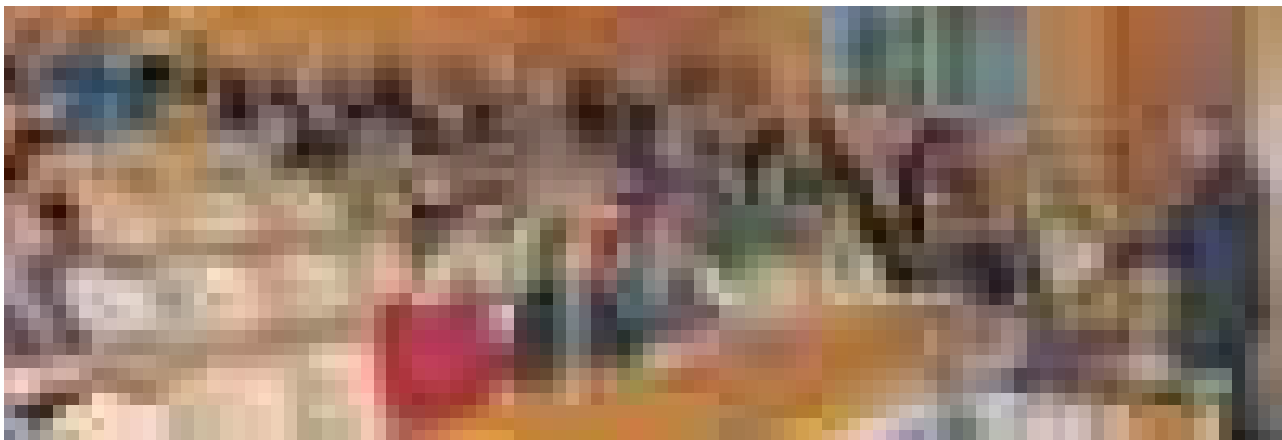
Pri svojem delovanju sloni Fakulteta za farmacijo na intenzivnem nacionalnem in mednarodnem sodelovanju s partnerskimi organizacijami iz akademske, javne in gospodarske sfere. S krepitvijo sodelovanja in oblikovanja skupnih strategij želimo doseči boljši in hitrejši pretok in izmenjavo znanj, novih dognanj in prenos/translacijo iz bazičnih raziskovalnih laboratorijev v industrijsko okolje oziroma zdravstvene zavode. Partnerstvo na osi življenjskega cikla zdravila integrira bazične in klinične raziskovalce, strokovnjake v proizvodnji in zakonodaji ter zdravstvene delavce v farmacevtski in zdravstveni oskrbi.

Slovenija na področju razvoja lastne farmacevtske industrije sodi v svetovni vrh in je, gledano z gospodarskega stališča, pomembna ekonomska panoga in kategorija slovenskega gospodarstva, saj samo Lek in Krka ustvarita 5 % BPD v Sloveniji, kar je verjetno svojevrsten svetovni fenomen. Poleg neposrednega dohodka, povezanega z razvojem in proizvodnjo zdravil, je pomembno upoštevati tudi gospodarske panoge in dejavnosti, ki so vezane na farmacevtsko industrijo, med katere spadajo dobavitelji surovin in opreme, storitveni sektor in drugi.

Fakulteta za farmacijo v t. i. »trikotniku znanja« povezuje razvojni, inovativni in izobraževalni vidik: kot družbeno odgovorna visokošolska ustanova skrbi za razvoj kritično mislečih diplomantov, sposobnih soočanja z izzivi prihodnosti, in za prenos in uporabo novih znanstvenih spoznanj in znanj, pri čemer se zelo dobro zaveda vseh ravni tehnološke razvitosti izdelka ali storitve.

Farmacevtska industrija in globalni partnerji na primer v Sandozu in v Novartisu prepoznava slovenske kadre kot inovativne, visoko usposobljene in kakovostne, kar je rezultat dobrega izobraževalnega sistema, povezovanja akademske in gospodarske sfere v obliki skupnih projektov ipd. Prednost tesnejšega povezovanja so boljše rešitve za več izzivov, dosežena večja konkurenčnost na trgu delovne sile in v razvojnem smislu. Nujno je, da akademska sfera upošteva potrebe farmacevtske industrije. Skupni projekti, kjer partnerji iz obeh sredin redno za skupno »mizo« iščejo najboljše rešitve, so v tem pogledu izjemnega pomena. Lek vidi v povezovanju in sodelovanju s Fakulteto priložnost iskanja boljših rešitev in s tem promocijo slovenske





farmacevtske industrije, slovenskih strokovnjakov globalno v skupini Sandoz/Novartis.

Farmacevtska industrija ima dobre izkušnje pri sodelovanju z akademsko sfero. Vendar pa oboji ugotavljajo, da je država ob vstopu v krizo iz partnerstva izstopila. Vloga države bi moralo biti ustvarjanje ustreznega okolja, ki spodbuja inovativnost, raziskave in razvoj.

Pomembno je, da iz dosedanjih izkušenj potegnemo primere dobrih praks sodelovanja in jih poskušamo še nadgraditi, utrditi in razširiti. Pri oblikovanju partnerstev in realizaciji zastavljenih ciljev

je bistvenega pomena upoštevanje načel etičnega ravnanja in transparentnosti. Intelktualna lastnina pri sodelovanju ne sme biti ovira, je pa pomembno, da so pravila in sodelovanje vnaprej ustrezno opredeljeni tudi v smislu zaščite intelektualnih pravic oziroma lastnine.

Pri tem bi v Sloveniji morali preseči kulturo silosnega razmišljanja in jo spremeniti v kulturo povezovanja in sodelovanja. Povezovanje med raziskovalnimi institucijami in gospodarstvom na področju razvoja novih zdravil in njihove smotrne uporabe je ključnega pomena, saj posamezne institucije oziroma partnerji nimajo zadostnih visokospecifičnih znanj, opreme, infrastruktur



Okrogla miza, na kateri so sodelovali predstavniki državnih ustanov in gospodarstva



in finančnih sredstev, da bi lahko izpeljali celoten proces od ideje do registracije in trženja oziroma uporabe zdravil. Le s povezovanjem lahko dosežemo večjo osredotočenost vlaganj in boljšo izkoriščenost razpoložljivih kapacitet ter preprečimo nepotrebno drobljenje in podvajanje, ki je neučinkovito in drago.

Fakulteta za farmacijo želi v povezovanju s strateškimi partnerji s črpanjem sredstev v okviru slovenske Strategije pametne specializacije (S4) in ostalih kohezijskih sredstev nadgraditi in razvijati infrastrukturo in kompetence na matičnem področju razvoja zdravil z uveljavljanem koncepta translacijskih raziskav na področju farmacije. Na odprt poziv Službe Vlade RS za razvoj in evropsko kohezijsko politiko (SVRK) za opredelitev perspektivnih tehnoloških področij in produktnih smeri Strategije pametne specializacije je Fakulteta za farmacijo posredovala pobudo z naslovom »Center infrastruktur translacijskih raziskav v farmaciji v Sloveniji (CITRI.si)«. Pobuda naslavlja vse cilje, zapisane v Strategiji na prednostnem področju 2.3.2. Industrija - zdravje – medicina, in je bila kot ena od najperspektivnejših predstavljena tudi na Investicijski konferenci, ki jo je SVRK organiziral v juniju 2015. Vzpostaviti želi močno partnerstvo na področju, ki bo Slovenijo pozicioniral kot enega globalnih stebrov razvoja na področju biofarmacevtike v simbiozi med velikimi, srednjimi ter malimi in novo nastalimi podjetji; vzpostaviti Slovenijo kot vrhunski raziskovalni center za translacijske raziskave na področju farmacije in terapij; spodbuditi razvoj novih produktnih smeri, vezanih na naravne sestavine in zdraviliški turizem (naravna zdravila, dermakozmetika ter celična terapija in rehabilitacija), ter povezati farmacevtsko industrijo pri razvoju kadrov.

Zavedamo se, da lahko vrhunske kadre vzgajamo in izobražujemo le v učnih bazah z najsodobnejšo opremo in z dostopom do najsodobnejših tehnologij, v katerih imamo tudi sami možnost raziskovalnega in inovativnega ustvarjanja. Univerzitetno raziskovanje je po svojem bistvu odprto v širino in ne nujno racionalno na kratki rok, saj odkriva in sporoča osnovne principe delovanja, najsi bo v tehnologiji, tehniki, biomedicini ali javnem zdravstvu. Po drugi strani pa je podjetniški razvoj osredotočen na konkreten izdelek ali storitev in se ne zamuja s splošnimi principi delovanja. Oba pristopa sta naravna, logična in ne izključujoča. In oba pristopa sta za dobrobit družbe nujna. Udeleženci v enem ali drugem pristopu morajo biti sposobni najti presečišča, da osnovne principe, zamisli in koncepte iz prvih treh stopenj tehnološkega razvoja, ki so praviloma domena raziskovalnih organizacij, preoblikujejo v končne tri faze tehnološkega razvoja, ki so praviloma domena gospodarskih organizacij. Za vmesne tri faze pa je ključno dobro poznavanje drug drugega in tesno sodelovanje podjetij in raziskovalnih ustanov, kar je naslovna tema današnjega posveta.

Na Fakulteti za farmacijo se lahko pohvalimo, da v znanstvenem in pedagoškem pogledu ne ostajamo na prvih treh razvojnih ravneh, temveč dosegamo skupaj s svojimi partnerji demonstracije prototipov v operativnem okolju, kar predstavlja visoke stopnje tehnološke zrelosti.

Toda za gospodarski razvoj in blaginjo ne zadošča samo dokazovanje sposobnosti na posamičnih primerih. Potrebno je te sposobnosti in posamične primere pomnožiti in jih iz posamičnega spremeniti v splošno, torej vplesti v redno delo in produkcijo. Na tem mestu so nujna veriženja in mreženja, je nujno povezovanje podjetij z raziskovalnimi ustanovami.

Predhodni pogoj za postavljanje ciljev je ustrezna vizija iz izdelano realno sliko prihodnosti. Izvedba zastavljenih ciljev so potem samo koraki, kako priti do slike v prihodnosti. Za globalni preboj Slovenije je nujno opredeliti prednostna področja, ki bodo imela tržni učinek oziroma dosegla globalni preboj – pri tem je potrebno upoštevati razliko med znati in kako to znanje modro uporabiti, da pridemo do želenega/zastavljenega cilja. Za postavljanje vizije so pomembne dobre prakse predhodnega sodelovanja.

Pri postavljanju vizije in ciljev in oblikovanju partnerstev moramo upoštevati različno razumevanje in različne poglede na reševanje istih izzivov v različnih okoljih. Pri oblikovanju timov je nujno vključevati vse vidike in poskrbeti za kulturo sodelovanja, zaupanja in odgovornosti.

Na področju razvoja in načrtovanja zdravil je potrebno varnost in kakovost vgrajevati od same ideje do končne uporabe na vsakem koraku, za kar je nujno upoštevati regulatorne zahteve in jih dosledno izvajati oziroma vgrajevati v izdelke in storitve. Pomembno je zagotoviti, da se tehnološko napredne rešitve v praksi tudi dejansko izvajajo in uporabljajo na način, kot so bile načrtovane. Nujen je prenos novih znanj, tehnologij in implementacija dobrih praks iz farmacevtske industrije v zdravstvo oziroma izvajanje zdravstvenih storitev vse do pacienta oziroma uporabnika v smislu odgovornosti in zagotavljanja kakovosti. Pri oblikovanju timov in strateških partnerstev je nujno vključevati vse vidike in poskrbeti za kulturo sodelovanja, zaupanja in odgovornosti ter uravnotežiti sodelujoče v smislu komplementarnosti pri upravljanju znanja in izkušenj glede potenciala za trženja in profitabilnosti. Na ta način bomo lahko zagotovili: usmerjanje raziskav na področja, ki bodo dala tržno zanimive rezultate, hitrejši in boljši prenos znanja in izkušenj na raziskovalno sfero, industrijo (proizvodnjo, trženje), izvajalce storitev in regulativo, ustvarjanje ustreznega okolja s strani države, opredelitev realnih potreb in problemov s strani izvajalcev in uporabnikov storitev in v končni meri globalni preboj države.

STANE OSOVNIKAR, 80-LETNIK

Franc Kozjek – Cac

Letos avgusta je kolega Stane Osovnikar (na fakulteti smo ga začeli klicati Fšk, ker Škofjeločani rečejo fižolu, ki je bil naša pogosta študentska hrana, fšk) v prijetni družbi sorodnikov in prijateljev praznoval svoj osemdeseti rojstni dan. Praznovanje, ki je bilo sicer prijetno in slovesno, primerno osemdesetletnici, ni bilo tako veselo kot v mlajših letih. Tako se spomnim enega od praznovanj Stanetovega rojstnega dne. Bilo je konec septembra v Zagrebu (avgusta smo bili vsi še razpršeni po Sloveniji). Stane naju je s kolegom Štefanom Predinom povabil na kosilo v Frankopanski dvor, kar ugledno restavracijo sredi Zagreba. Kosilo je bilo dobro, pijače pa je bilo odločno premalo. Zato smo si privoščili še manjši sprehod po mestu. Pridno smo nabirali kilometrino in prijatelje, tako da smo se v poznih večernih urah znašli, v kar veliki družini, v Gradskem podrumu. Slovenci ne bi bili Slovenci, če ne bi ob kozarcu vina kakšno zapeli. In med drugim smo zapeli tudi Prešernovo Zdravljico. Nakar je k nam hitro priteknel glavni natak in rekel, da je v njihovem lokaliku petje prepovedano. Strumno smo ga pričeli prepričevati, da smo zapeli našo obvezno himno in da se temu ne moremo in ne smemo odreči ob tako pomembnih slovesnostih, kot je rojstni dan našega kolega. Če pomislimo, da je bilo to daljnega leta 1959, smo se kar dobro odrezali. Vendar nam ni veliko pomagalo. Užaljeni smo vstali in zapustili gostilno in se nikoli več nismo v njej pojavili (bila je predraga).

Ker Fška dobro poznam, saj prijateljstva že 60 let, lahko rečem, da nikoli ni miroval. Okoli njega se je vedno kaj dogajalo, na fakulteti, pri športu, na zabavah, v službi. Zato se tako radi z njim družimo. Po diplomi v Zagrebu, se je najprej zaposlil na Zavodu za farmacijo in preizkušanje zdravil, vendar ga delo v laboratoriju ni zadovoljevalo in poiskal je bolj dinamično delo v tovarni zdravil Krka. Tu je kot farmakoinformator uresničil svoje želje po potovanjih in spoznavanjih novih krajev in kolegov. Ni mu bilo težko navezovati nova poznanstva in tako uspešno opravljati zaupano mu delo. Zato je tudi hitro napredoval v vodjo enote za prodajo zdravil tovarne Krka na področju Slovenije. Ker so bili to šele začetki resnega informiranja zdravnikov in farmacevtov o lastnostih zdravil, ki jih je proizvajala Krka, mu je novo delovno mesto prineslo veliko odgovornost in tudi večje možnosti pomagati kolegom farmacevtom pri reševanju njihove problematike. Uspešno je vpeljeval mlajše sodelavce v delo farmakoinformatorjev, jih pošiljal na razna strokovna srečanja in jih tako dodatno izobraževal. Pri tem pa je z udeležbami na strokovnih srečanjih in predavanjih zdravnikov, farmacevtov, medicinskih sester in farmacevtskih tehnikov pridobival nova znanja tudi sam. Vendar se strokovnih srečanj ni

samo udeleževal, temveč jih je tudi organiziral in tako veliko doprinesel k stalnemu izobraževanju zlasti mlajših kolegov.

Ob svoji upokojitvi je zapustil strokovno podkovan in delovno zavzeto skupino farmakoinformatorjev, ki je nadaljevala njegovo delo. Tega je tudi najbolj vesel. Vse svoje dolgoletne izkušnje pa je še naprej uporabljal pri organiziranju številnih izletov upokojenih kolegov farmacevtov, kot podpredsednik Seniorske sekcije Slovenskega farmacevtskega društva. Tako nas je popeljal po znamenitih krajih Slovenije in zamejstva, ki jih je dobro poznal, in nas seznanil z njihovimi kulturnimi in zgodovinskimi znamenitostmi. Zaradi svoje vesele narave, prijetnega petja in živahnega pripovedovanja veselih dogodivščin in šal je med svojimi kolegi zelo priljubljen.

Stane je bil v mladih letih tudi dober športnik, igral je namizni tenis in odbojko. Redno je nastopal v fakultetnih reprezentancah. Pri odbojki se je zlasti odlikoval z začetnim udarcem preko glave. Ne vem, kje se je tega naučil, vendar je z njim vlival strahospoštovanje vsem nasprotnikom. V kasnejših letih je gojil zlasti tek. Odgovarjale so mu predvsem dolge proge, saj je po naravi zelo vzdržljiv. Spomnim se, da mi je neko nedeljo pripovedoval, kako se je v jutranjih urah odpeljal iz Medvod v Tamar, se povzpел na Jalovec in se za kosilo vrnil domov. To se mi je zdel skoraj nemogoč podvig, pa čeprav sem tudi sam veliko prehodil po gorah. Ko smo se neko drugo nedeljo odpravili skupaj s kolegi proti Stolu, sem se na lastne oči prepričal, česa vse je bil v tistih letih spodoben Stane. Medtem ko smo se mi priplazili do Valvazorjevega doma pod Stolom (1284 m) nam je on že sporočil, da je na vrhu (2236 m). Ko pa smo v domu malo posedeli in se odpočili, se je on že vrnil z gore. Vzel nam je vse veselje, da bi se še isti dan tudi mi povzpeli na vrh. Skupaj smo se vrnili v dolino in se hvalili, da smo bili na Stolu.

Izreden pa je bil Stane tudi v teku na smučeh. V letih njegovega aktivnega udejstvovanja v tekih na smučeh je bil zelo aktiven tudi njegov smučarski klub v Medvodah. Med mladinci so osvajali veliko mednarodnih priznanj. Med njimi tudi Stane v svoji starostni skupini med rekreativci ni izostajal. Bil je večkratni slovenski prvak v smučarskem maratonu in zmagovalac številnih smučarskih tekem.

Zato ni čudno, da je še danes pravi korenjak. Sam pravi, da mu na goro še vedno ni problem priti, težje se je spustiti v dolino, ker so kolena že malo načeta. No, pa saj se tudi po ravnem daleč pride.

Stane, vse najboljše in še veliko skupnih izletov po dolini!



PREDSTAVITEV KNJIGE SODOBNA KOZMETIKA, SESTAVINE NARAVNEGA IZVORA

Doc. dr. Nina Kočever Glavač, mag. farm.
Fakulteta za farmacijo Univerze v Ljubljani
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana
nina.kocevar.glavac@ffa.uni-lj.si



ZA UVOD ...

Verjamem, da ste ob zgornjem naslovu z zanimanjem dvignili obrvi vsi ljubitelji naravnega, zlasti pa vsi, ki se vsaj malo spomnite *Sodobne fitoterapije*, najboljše slovenske knjige o zdravilnih rastlinah. Na slednjo smo še vedno izjemno ponosni, saj je doživela odličen sprejem ne le v strokovni, ampak tudi splošni javnosti.

TAKO SE JE TOREJ ZAČELO ...

Bilo je dobri dve leti nazaj, na majskem simpoziju Slovenskega farmacevtskega društva v Portorožu, kjer smo s kolegi predavali o zdravilnih rastlinah in sodobni fitoterapiji. Na petkovo popoldne smo jo mahnilo na sprehod ob obali. Beseda je dala besedo, iz kupčka novih idej o raziskovalnem delu je zrasel kup novih načrtov, med temi tudi ideja o *Sodobni kozmetiki*. Še isto poletje je res začela nastajati prva slovenska knjiga o kozmetičnih sestavinah naravnega izvora in sodobni naravni kozmetiki, ki je zdaj končno med nami.

ZAKAJ SODOBNA KOZMETIKA?

Če se ponovno vrnem k *Sodobni fitoterapiji* ... Pri pisanju *Sodobne fitoterapije* smo izhajali iz preprostega razloga, da v slovenskem prostoru nismo imeli sodobne strokovne publikacije, s katero bi kot strokovnjaki nadgrajevali svoja

znanja o zdravilnih rastlinah in – morda še pomembneje – s katero bi si kot strokovnjaki pomagali pri svetovanju bolnikom o zdravljenju z zdravilnimi rastlinami. Ta razlog je, ko govorimo o kozmetiki, še bolj dobesedno v nebo vpijoč.

Pomembno se mi zdi poudariti, da nas je pri *Sodobni kozmetiki* v veliki meri vodilo tudi globlje dojetje današnje družbe, v kateri je trend vračanja k naravi vedno bolj prisoten. S *Sodobno kozmetiko* želimo ta trend pametno nadgraditi in uveljaviti koncept kozmetike, ki upošteva fiziološke potrebe kože, uporablja fiziološko sprejemljive kozmetične sestavine, pozna pristope sodobne kozmetologije in hkrati tudi spoštuje ekološke vrednote.

Seveda pa ne smemo mimo dejstva, ki ga danes mnogi radi pozabljajo: da le naravno ni dovolj, mora biti tudi varno in kakovostno. Nekateri vidiki kakovosti so v določenih segmentih kozmetike pogosto prepuščeni proizvajalcem oziroma podrejeni obljubam oglaševanja. Pri tem je naše edino »orožje« znanje oziroma prava mera kritičnosti, ki jo prinaša tudi *Sodobna kozmetika*.

S ČIM SE LAHKO ŠE POHVALIMO?

917 strani, 26 poglavij, 800 podrobno opisanih in več kot 1000 vseh opisanih kozmetičnih sestavin – to je obsežna

statistika *Sodobne kozmetike*, ki jo ponosno dopolnjuje podatek, da je knjigo napisalo 10 domačih avtorjev in 1 tuja avtorica, po izobrazbi smo farmacevti in vsi strokovnjaki na področju kozmetologije ali zdravilnih rastlin. Med nami je kar 9 doktorjev znanosti, od tega 5 univerzitetnih učiteljev (profesorjev ali docentov, zaposlenih na Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani).

Sodobna kozmetika je z vsebinskega vidika popolna novost ne le v slovenskem, ampak tudi veliko širšem prostoru, saj tako celovitega opisa kozmetičnih sestavin naravnega izvora na svetovni ravni trenutno ni.

NA KRATKO O VSEBINI KNJIGE ...

Prva tri poglavja smo zasnovali kot splošen uvod, ki uokvirja znanja o opisanih kozmetičnih sestavinah, saj definira tri zelo pomembne širše vsebine:

- zakonodajne vidike kozmetike, vključno s certifikati za naravno in ekološko kozmetiko,

- kožo z njenimi glavnimi sestavnimi deli in značilnostmi,
- podlage in nosilne sisteme, ki so bistvo kozmetičnih izdelkov s tehnološkega vidika.

V sledečih poglavjih predstavljamo kozmetične sestavine naravnega izvora, ki so opisane v obliki monografij. Te so zasnovane enotno in pregledno. Posamezne sestavine so navedene s slovenskim, angleškim in nemškim imenom, imenom INCI in vlogo v skladu z opredelitvijo Evropske komisije. Ključni deli monografij so opisi:

- rastlin oziroma lastnosti posameznih kozmetičnih sestavin,
- delovanja in uporabe, kjer so zajeti podatki o tradicionalni in sodobni uporabi, podatki, ki izvirajo iz znanstvenih raziskav, opozorila in možna tveganja pri uporabi.

Knjiga je polna bogatega slikovnega gradiva, pri branju pa bo zagotovo v veliko veselje tudi več kot 800 zanimivosti.

KOMU JE TOREJ KNJIGA NAMENJENA?

Sodobna kozmetika je pomemben vir informacij tako za

1. Naravna kozmetika – kaj vse bi morali vedeti	14. Kozmetično aktivne sestavine s protivnetnim delovanjem
2. Koža – najpomembnejša dva kvadratna metra našega življenja	15. Kozmetično aktivne sestavine za povečanje prekrvitve
3. Tehnološki pogled na kozmetične izdelke – podlage in nosilni sistemi	16. Kozmetično aktivne sestavine za posvetlitev
4. Rastlinska masla in olja	17. Kozmetično aktivne sestavine za samoporjavitev
5. Emolienti in okluzivi	18. Kozmetično aktivne sestavine s hormonskim delovanjem
6. Emulgatorji in površinsko aktivne snovi za čiščenje	19. UV-filtri
7. Zgoščevala	20. Luščila
8. Vlažila in kozmetične sestavine za ohranjanje vlažnosti	21. Barvila in anorganski pigmenti
9. Kisline – za uravnavanje pH	22. Sladila
10. Antioksidanti	23. Adsorbenti in polnila
11. Vitamini	24. Absoluti, eterična olja in sorodne snovi
12. Kozmetično aktivne sestavine s toničnim delovanjem	25. Izvlečki
13. Kozmetično aktivne sestavine s protimikrobnim delovanjem	26. Polsintezne sestavine



strokovno kot tudi splošno javnost. Zaradi svoje znanstveno-uporabne vrednosti je namenjena farmacevtom, zdravnikom, študentom farmacevtsko-medicinskih smeri in kozmetični industriji. Pomembna ciljna publika je tudi najširši krog uporabnikov (naravne) kozmetike, zlasti ljubiteljev domače kozmetike.

ŠE NEKAJ SKLEPNIH BESED KNJIGI NA POT ...

Sodobna kozmetika ni le knjiga tradicionalnih in sodobnih znanj – je tudi knjiga, ki so jo zaznamovale zanimive ideje, prijetna naključja ter dolgo in vztrajno delo dveh let. Želim si, da bo upravičila pričakovanja vseh, ki jih to področje zanima strokovno ali ljubiteljsko. Zlasti pa bo odtehtala naš trud, če bo pritegnila pozornost tistih, ki na kozmetiko (še) ne dajo prav dosti.

SODOBNA KOZMETIKA

je na voljo na

www.sodobna-kozmetika.si,

kjer lahko tudi prelistate nekaj vzorčnih strani.

Cena: 90 EUR.

ZAHVALA ...

Prvo in največjo zahvalo namenjam souredniku, sodelavcu in prijatelju Damjanu Janešu, s katerim sva z veliko dobre volje, zanosu in trme uspela prekrmariti vse dolge delovne dneve in noči. Vam, dragi soavtorji, prav tako glasen »Hvala!«, bili ste najboljša ekipa.

Recenzentom se iskreno zahvaljujem za njihove ostre oči in neprecenljiva široka znanja. Velika zahvala gre tudi Fakulteti za farmacijo, da je s svojim slovesom akademske institucije knjigi dala pečat strokovnosti in neodvisnosti.



Spoštovani bralci, avtorji in recenzenti!

V imenu uredništva Farmacevtskega vestnika se ob koncu leta 2015 zahvaljujem vsem avtorjem in recenzentom za sodelovanje in pomoč pri oblikovanju revije, bralcem pa za pozornost, ki jo namenjate osrednjemu glasilu slovenske farmacije. Ob tej priložnosti vas vabim, da se opogumite in tudi sami pošljete prispevke in s tem prispevate zanimive vsebine v naš/vaš Farmacevtski vestnik. Prispevki naj ne bodo za nas le črke in slike na papirju oziroma nabirek točk, za katere se potegujemo, ampak naj predstavljajo obogatitev in gojitev našega strokovnega jezika kot tudi orodje za prenos znanja. Bodite aktivni! Upajte si! Veseli bomo vaših razmišljanj in vsebin.

Na koncu pa še želja, ki velja ob času, ko se leto spet obrne ... Želim vam lepo in nasmejeno leto 2016, veliko pogumnih in produktivnih idej, sreče in zdravja, predvsem pa veliko prijetnih trenutkov v krogu ljudi, ki jih imate najrajši!
doc. dr. Nina Kočevnar Glavač, glavna urednica Farmacevtskega vestnika

Recenzenti:

asist. Alenka Premuš Marušič • prof. dr. Aleš Obreza • Prof. dr. Aleš Mrhar • Ana Banovič, mag. farm., spec.
asist. Ana Janežič • asist. dr. Andreja Čufar • dr. Andrijana Tivadar • doc. dr. Barbara Ostanek
Bojan Belec, dr. med., spec. • prof. dr. Bojan Tršinar • prof. dr. Borut Štrukelj • Breda Barbič Žagar, dr. med.
prof. dr. Danijel Kikelj • Danila Hriberšek, mag. farm., spec. • doc. dr. Igor Locatelli
Iztok Gradecki, dr. med., spec. • prof. dr. Janez Ilaš • Janez Toni, mag. farm. • asist. Jure Koprivšek
dr. Lea Knez • Luka Plešec, mag. farm. • Maja Tršinar, mag. farm., spec. • prof. dr. Marija Petek Šter
prof. dr. Marija Sollner Dolenc • asist. dr. Marko Drešček • mag. Marko Lovšin • prof. dr. Matjaž Jeras
Matjaž Tuš, mag. farm. • asist. dr. Miha Vodnik • Mihaela Tršinar, mag. farm., spec. • mag. Mirjana Radovanović
• mag. Miroslava Abazović • prof. dr. Mojca Kržan • dr. Monika Štalc • mag. Nina Pisk • prof. dr. Odon Planinšek
• prof. dr. Samo Kreft • prof. dr. Saša Baumgarner • asist. Senta Frol • dr. Simona Borštnar
Stanislav Pišek, mag. farm., spec. • dr. Tatjana Prokšelj • doc. dr. Tomaž Bratkovič • prof. dr. Tomaž Vovk
asist. dr. Urban Švajger • prof. dr. Vesna Švab • doc. dr. Žiga Jakopin

RAZPIS ZA PODELITEV DRUŠTVENIH PRIZNANJ V LETU 2016

Odbor za podeljevanje društvenih priznanj objavlja razpis za podelitev društvenih priznanj v letu 2016. Podružnice in sekcije prijavijo kandidate skladno z določili Pravilnika o podeljevanju društvenih priznanj najkasneje do **31. januarja 2016.**

Za utemeljitev uspešnosti kandidata mora predlagatelj navesti pozitivne spremembe v delovnem okolju, ki so posledica kandidatovih aktivnosti. Iz predloga mora biti razvidno, kako je kandidat v smislu kvalitete in kvantitete presegel svoje obveznosti, ki izhajajo iz opisa del in nalog delovnega mesta, ki ga zaseda. Predlogi morajo biti pripravljeni na obrazcih, ki so sestavni del Pravilnika. Predlog za podelitev društvenih priznanj mora predlagatelj poslati skupaj s prilogami v enem izvodu v elektronski obliki na naslov: **info@sfd.si**

in v enem izvodu v tiskani obliki tajništvo Slovenskega farmacevtskega društva **najkasneje do 31. januarja 2016.**

Elektronsko oddane prijave, posredovane po elektronski pošti, morajo biti popolnoma enake kot pisne, poslane z navadno pošto.

NAVODILA ZA AVTORJE

Spodnja poglavja podajajo pomembne informacije za avtorje. Prosimo, da jih pri pripravi člankov dosledno upoštevate.

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

Strokovni in znanstveni članki so recenzirani. Uredništvo pošlje vsak strokovni in znanstveni članek v recenzijo najmanj dvema recenzentoma. Med postopkom ugotavljanja primernosti prispevka za objavo v Farmacevtskem vestniku zagotavljamo tajnost avtorstva.

SPREJEM PRISPEVKA V UREDNIŠTVO

Članke in druge prispevke sprejemamo v uredniški postopek, če vloga za objavo, poslana po elektronski pošti, poleg članka ali drugega prispevka, vsebuje tudi spremni dopis z izjavo in dovoljenjem za objavo slik.

1. Spremni dopis

- Naslov članka ali drugega prispevka,
- Imena in priimki avtorjev z njihovimi nazivi,
- Imena in naslovi ustanov, v katerih so zaposleni,
- Telefonska številka in elektronski naslov korespondenčnega avtorja,
- Lastnoročno podpisana izjava, da članek oziroma prispevek še ni bil objavljen ali poslan v objavo v drugo revijo ter da se z vsebino strinjajo vsi soavtorji.

2. Dovoljenje za objavo slik:

V primeru ponatisa ali minimalnih sprememb slik ali drugih elementov v prispevku mora avtor priložiti dovoljenje lastnika avtorskih pravic za objavo v Farmacevtskem vestniku.

PRVA VERZIJA ČLANKA

V prvi verziji strokovnega ali znanstvenega članka, ki jo avtorji pošljejo uredništvu v recenzijo, avtorji niso imenovani. Obseg članka ne sme presegati **20.000** znakov, vključno s presledki.

1. Oblika

NASLOV ČLANKA

- Times New Roman 12 pt, krepko, razmik vrstice 1,0; obojestranska poravnava; enokolonsko.
- Naslov ne vsebuje števil in okrajšav ter ne presega 90 znakov, vključno s presledki.

PODNASLOVI ČLANKA

- Times New Roman 12 pt, krepko, razmik vrstice 1,0; obojestranska poravnava; enokolonsko.
- Vsak podnaslov je oštevilčen z zaporedno številko. Ne vsebuje števil in okrajšav ter ne presega 90 znakov, vključno s presledki.

BESEDILO ČLANKA

- Times New Roman 12 pt, navadno, razmik vrstice 1,0; obojestranska poravnava; enokolonsko.

2. Vsebina članka

- Članek je sistematično strukturno urejen in razdeljen na poglavja.
- **Izvirni znanstveni članek** imajo najmanj naslednja poglavja:
 - Povzetek v slovenskem in angleškem jeziku (vsak po največ 150 besed),
 - Ključne besede v slovenskem in angleškem jeziku (največ 5),
 - Uvod,
 - Materiali in metode,
 - Rezultati in razprava,
 - Sklep,
 - Literatura.

Pregledni strokovni ali znanstveni članek pa:

- Povzetek v slovenskem in angleškem jeziku (vsak po največ 150 besed),
- Ključne besede v slovenskem in angleškem jeziku (največ 5),
- Poglavja in podpoglavja, ki si smiselno sledijo,
- Sklep,
- Literatura.

Vsaka trditev je podkrepljena z literaturnim virom, zaporedna številka literaturnega vira pa je navedena na koncu trditve, v oklepaju pred piko. Če je literaturnih virov več, so številke ločene z vejicami in presledki, na primer (1, 3, 8). Prispevek vsebuje največ 40 literaturnih virov, ki so navedeni v vrstnem redu, kot se pojavljajo v besedilu.

3. Slike, grafi in preglednice

Slike, grafi in preglednice so označeni z zaporedno številko ter opremljeni s pripadajočim besedilom v slovenskem in angleškem jeziku, ki je navedeno pod sliko ali grafom (primer 1) oziroma nad preglednico (primer 2). V besedilu so navedeni tudi ustrezni literaturni viri, razen v primeru, kadar je lastnik slike avtor oziroma je preglednico pripravil sam.

3.1 Slike in grafi

Slike in grafi merijo v širino in višino največ 17 cm. Dimenzijsko se morajo čim bolj približati dejanski velikosti v tiskani verziji. Velikost besedila na sliki ali grafu je lahko med 8 in 10 pt. Grafi in slike iz excela so uvoženi v besedilo kot »*enhanced metafile*«. Slike mora avtor shraniti in poslati tudi neodvisno od besedila prispevka v ustreznem slikovnem zapisu:

- bitni zapis – jpg, png, tiff z ločljivostjo 300 dpi ali več,
- vektorski zapis – eps, emf, wmf.

Slike in grafi so označeni glede na vrstni red v članku (slika1, slika2 ...).

Primer 1:



Slika 1: Logo Slovenskega Farmacevtskega društva (1).
Figure 1: Logo of the Slovenian Pharmaceutical Society (1).

Primer 2:

Preglednica 1: Število objav v Farmacevtskem vestniku v letu 2009 (1).

Table 1: Number of publications in the Journal of Pharmaceutical Society in 2009 (1).

Vrsta objave	Število objav
Pregledni članek	X
Izvirni znanstveni članek	X

4. Poimenovanja in okrajšave

Poimenovanja in okrajšave so navedeni skladno po IUPAC, IUBMB in HUGO. Terminologija je skladna z uveljavljenimi slovenskimi terminološkimi izrazi ter s Formularium Slovenicum in terminološkim slovarjem SBD.

5. Primer navajanja literature

1. Če so avtorji posameznega literaturnega vira več kot trije, navedemo le prve tri, nato sledi »et al.«.
2. Obreza A. Vanadij v živem organizmu in farmaciji. *Farm Vestn* 2003; 54: 713–718.
3. Danesh A, Chen X, Davies MC et al. The discrimination of drug polymorphic forms from single crystals using atomic force microscopy. *Pharm Res* 2000; 17(7): 887–890.
4. Doekler E. Cellulose derivatives. In: Peppas NA, Langer RS. *Advances in polymer science 107, Biopolymers I*. Springer-Verlag; 1993: 200–262.
5. Slovensko Farmacevtsko Društvo. <http://www.sfd.si/>. Dostop: 10-12-2008. (Avtor spletne strani. Naslov prispevka. Spletni naslov. Dostop: datum dostopa.)

KONČNA VERZIJA ČLANKA

Avtor članka prejme po opravljenem recenzijskem postopku obvestilo o sprejemu članka oziroma navodila glede potrebnih popravkov. Uredništvo pričakuje, da bo avtor pri pombe recenzentov in uredništva dosledno upošteval in **najkasneje dva tedna po prejetju recenzij** popravljeni prispevek v elektronski obliki poslal na naslov glavne urednice.

Končna verzija

1. Naslovna stran (prva stran) vsebuje:

Naslov prispevka (v slovenskem in angleškem jeziku)

Imena in priimke vseh avtorjev z nazivi, skupaj z imeni in naslovi ustanov, v katerih so zaposleni,

Korespondenčnega avtorja in njegov elektronski naslov.

2. Besedilo

Poglavja in podpoglavja članka si sledijo v vrstnem redu in obliki, kot je navedeno zgoraj, s slikami, preglednicami in grafi.

3. Slike

Slike mora avtor poslati tudi neodvisno od besedila prispevka v ustreznem slikovnem zapisu. Velikost se mora ujemati z zgoraj navedenimi zahtevami zaradi ohranjanja kakovosti in razmerij ob pripravi na tisk.

DRUGI PRISPEVKI

Prispevki za rubrike »Zanimivosti iz stroke«, »Iz društvenega življenja«, »Predstavitve knjige« vsebujejo praviloma največ **6.000 znakov** (vključno s presledki). Prispevki za rubriko »Osebne vesti« ne smejo presegati **3.000 znakov** (vključno s presledki). Prispevke o osebnih vesteh objavlja uredništvo ob jubileju, smrti ali za posebne dosežke v aktualnem ob-

dobju. Uredništvo si pridržuje pravico, da po strokovni presoji objavi tudi daljše prispevke.

KOREKTURE

Krtačne odtise oblikovanega prispevka je avtor dolžan natančno pregledati in označiti nujne popravke (tiskarske škrate), s katerimi ne sme posegati v vsebino prispevka. Korekture vrne v uredništvo v **elektronski obliki** v treh delovnih dneh.

Prvi avtor prejme tri izvode tiskanega Farmacevtskega vestnika.

POŠILJANJE PRISPEVKOV

Avtorji pošljejo članke in druge prispevke v elektronski obliki na naslov glave urednice:
urednica-fv@sfd.si.

Farmacevtski vestnik je v pdf obliki dostopen na spletni strani: <http://www.sfd.si/>.

PREGLEDNI ZNANSTVENI ČLANKI – REVIEW SCIENTIFIC ARTICLES

Smernice zdravljenja z zdravili za alzheimerjevo bolezen / <i>Guidelines for drug treatments of alzheimer's disease</i> (Klarendić G, Stokin BG)	3
Antidementivi in podporna terapija – kaj je dobro vedeti? / <i>Antidementives and supportive therapy – what is good to know?</i> (Premuš Marušič A, Deberšek K)	9
Polifarmakoterapija pri demenčnem bolniku - klinični primer / <i>Polypharmacy in a patient with dementia - clinical case</i> (Tašker B)	13
Zdravljenje parkinsonove bolezni / <i>Treatment of parkinson's disease</i> (Flisar D)	19
Nevrološki bolniki in težave zaradi drobljenja tablet / <i>Neurological patients and difficulties because of crushing tablets</i> (Kovačič S)	23
Optimizacija zdravljenja z antiepileptičnimi zdravili glede na neželene učinke zdravil: Kako pristopiti / <i>Optimization of Antiepileptic Drug Pharmacotherapy Related to Adverse Drug Effects: How to Approach</i> (Štuhec M)	28
Spremljanje plazemskih koncentracij antiepileptikov / <i>Therapeutic drug monitoring of anti-epileptic drugs</i> (Petre M, Strah) A	35
Interakcije antiepileptičnih zdravil – klinični primer / <i>Anti-epileptic drugs interactions - clinical case</i> (Zabavnik V)	42
Obravnava bolnika z akutno možgansko kapjo / <i>Management of patient with acute stroke</i> (Klanjšček G)	49
Novejša antikoagulantna zdravila in znotrajmožganske krvavitve / <i>New oral anticoagulants and intracerebral haemorrhage</i> Frol S	56
Srčno-žilno tveganje pri bolniku po možganski kapi / <i>Cardiovascular risk in patients after stroke</i> (Hanžel J, Piletič Ž, Šabovič)	60
Svetovanje lekarniškega farmacevta pri bolnikih po možganski kapi in najpogostejših posledicah kapi / <i>Patient counselling of community pharmacists to patient with stroke and most common sequel in the poststroke population</i> (Pisk N)	65
Zdravljenje multiple skleroze / <i>Treatment of multiple sclerosis</i> (Hojs Fabjan T)	73
Biološka zdravila pri multipli sklerozi / <i>Biological medicinal products in the treatment of multiple sclerosis</i> (Štrukelj B)	80
Sindrom nemirnih nog - klinični primer iz prakse / <i>Restless legs syndrome- clinical case</i> (Petre M)	85
Migrena in pristop k svetovanju v zunanji lekarni (Potočnik Benčič D)	91
Radikali in oksidativni stres / <i>Free radicals and oxidative stress</i> (Mravljak J)	127
Praktična uporaba antioksidantov pri telesni aktivnosti / <i>Practical use of antioxidants in physical activity</i> (Kozjek Rotovnik N)	127
Antioksidanti in zdravstvene trditve / <i>Antioxidants and health claims</i> (Tuš M)	139
Shizofrenija – patofiziologija, etiologija, epidemiologija / <i>Schizophrenia – pathophysiology, etiology, epidemiology</i> (Kores Plesničar B)	145



Farmakoterapija shizofrenije / <i>Pharmacotherapy of schizophrenia</i> (Bačar Bole C)	152
Bipolarne afektivne motnje danes / <i>Bipolar affective disorders today</i> (Terzič D)	164
Farmakoterapija psihičnih motenj v nosečnosti in po porodu / <i>Psychiatric disorders in pregnancy, postpartum and psychopharmacotherapy</i> (Hriberšek D)	171
Hiperkinetični sindrom: Od epidemiologije do zdravljenja z zdravili / <i>Hyperkinetic Syndrome: From Epidemiology to Pharmacotherapy</i> (Štuhec M)	177
Psihotične motnje v adolescenci in njihova povezava z uživanjem prepovedanih drog / <i>Psychotic disorders in adolescence and association with use of psychoactive substances</i> (Gregorič Kumperščak H)	185
Zamenjava / ukinjanje terapije s psihofarmaki (Banović A, Bačar Bole C, Božič V)	190
Ovisnost od zdravil/ <i>Drug dependence</i> (Pišek S)	196
Bolezni prostate in urinska inkontinenca / <i>Prostate diseases and urine incontinence</i> (Jagodič K)	202
Zdravila za zdravljenje bolezni prostate in mehurja / <i>Drugs for treating diseases of prostate and bladder</i> (Obreza A)	209
Ereksijska motnja in prezgodnji izliv / <i>Erectile dysfunction and premature ejaculation</i> (Štrus B)	215
Zdravljenje erektilne disfunkcije in prezgodnje ejakulacije / <i>Treatment of erectile dysfunction and premature ejaculation</i> (Ferk P)	218
Sistem zunanje primerjave cen zdravil z vidika Slovenije / <i>External reference pricing system from the perspective of Slovenia</i> (Mardetko N, Kos M)	231
Elementi upravljanja s stroški zdravil v Sloveniji / <i>Elements of medicine cost management in Slovenia</i> (Kos M)	239
Monoklonska protitelesa v zdravljenju raka dojke/ <i>Monoclonal antibodies for the treatment of breast cancer</i> (Borštnar S)	245
Biološka in podobna biološka zdravila – kako izmeriti podobnost? / <i>Biologicals and biosimilars – how to measure similarity?</i> (Čufar A)	250
Varnost, kakovost in učinkovitost originalnih in podobnih bioloških zdravil / <i>Safety, quality and efficacy of biologicals and biosimilars</i> (Štrukelj B)	256
Spletno prijavljanje domnevnih neželenih učinkov zdravil / <i>On-line reporting of suspected adverse drug reactions</i> (Brvar M, Klopčič J)	295
Vloga zdravnika družinske medicine v obvladovanju neželenih učinkov zdravil / <i>The role of a family doctor at the management of adverse drug reactions</i> (Zelko E)	299
Zastrupitve z zdravili / <i>Drug poisoning</i> (Leban V, Brvar M)	306
Neželeni učinki statinov / <i>Adverse effects of statins</i> (Šabovič M, Hanžel J)	313
Hialuronska kislina - naravna učinkovina za vlaženje in zaviranje znakov staranja kože / <i>Hyaluronic acid – natural moisturizing and anti-ageing ingredient</i> (Kravos K, Gašperlin M)	318
Zaviralci človeške DNA topoisomerase IIa - pomembne tarče protirakavih zdravilnih učinkovin / <i>Inhibitors of human DNA Topoisomerase IIa - an important target of anticancer therapy</i> (Pogorelčnik B, Janežič M, Perdih A)	326
Kazalniki kakovosti zdravljenja z zdravili z vidika farmacevta / <i>Pharmacotherapy quality indicators from the perspective of a pharmacist</i> (Detiček A, Kos M)	371
Z dokazi podprte intervencije za izboljšanje sodelovanja pri zdravljenju z zdravili / <i>Evidence-based interventions to improve medication adherence</i> (Janežič A, Kos M)	378

Vloga implementacijskih raziskav pri uvajanju kognitivnih storitev v lekarniško dejavnost / <i>The role of implementation research as part of the cognitive pharmacy services implementation process</i> (Naberjogj Makovec U, Kos M)	387
Biomateriali v medicini in odziv telesa nanje / <i>Biomaterials in medicine and tissue response to implants</i> (Gradišnik L, Falabella P, Velnar T)	407
Zdravila za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije / <i>Medicines used in the treatment of pulmonary arterial hypertension</i> (Petrovič M, Locatelli I)	414

ORIGINALI ZNANSTVENI ČLANKI – ORIGINAL SCIENTIFIC ARTICLES

Imunomodulatorna aktivnost kombinacij arabinogalaktana in β -(1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6)-glukana in njuna indukcija protimikrobne aktivnosti / <i>The immunomodulatory activity of the combination of arabinogalactan and β-(1\rightarrow3, 1\rightarrow6)-glucan in relation to their's induction of antimicrobial activity</i> (Filipič B, Gradišnik L, Pereyra A, Jaklič D, Potokar J)	260
Neželeni učinki zdravil – vloga lekarniškega farmacevta na primeru novejših peroralnih antikoagulacijskih zdravil / <i>Adverse drug reactions – the role of a community pharmacist in the case of novel oral anticoagulant drugs</i> (Pisk N, Pavšar H, Balaban M, Jagodic Vilfan AH)	334
Vrednotenje predpisovanja intravenske kemoterapije gastro-onkološkim bolnikom / <i>Evaluation of prescribing of intravenous chemotherapy to patients with gastrointestinal cancer</i> (Dobravc Verbič M, Primc K, Mrhar A)	392
CYP3A4 rs35599367 ne vpliva na zdravljenje z antipsihotiki pri slovenskih bolnikih s shizofrenijo / <i>CYP3A4 RS35599367 does not influence antipsychotic treatment in Slovenian patients with schizophrenia</i> (Terzić T, Dolžan V, Kores Plesničar B)	402

KRATKI ZNANSTVENI ČLANKI – SHORT SCIENTIFIC ARTICLES

Clinical Pharmacy in Croatia (Bačić Vrca V)	95
Poraba izbranih skupin zdravil v nevrologiji (Fürst J, Samaluk V)	96
Prehod učinkovin na mesto delovanja v osrednjem živčnem sistemu (Laptoš T)	99
Parkinsonova bolezen - primer bolnika v zunanji lekarni (Centrih M)	103
Uvodnik J (Toni J)	106
Smernice zdravljenja ekstravazacije s protirakavimi zdravili na oil in pregled vseh dokumentiranih primerov ekstravazacije v obdobju 2010 – 2013 (Fortuna Lužar M, Bernot M, Borštnar S, Hotujec S, Tavčar P, Virant I, Sonc M, Eberl A, Kovačević M, Rožman S)	108
The analysis of pharmacotherapy at hospital admission and discharge (Marinović I, Bačić Vrca V, Marušić S, Mucalo I, Klarić M, Morović-Vergles)	109
Zdravljenje zunajbolnišnične pljučnice na infekcijskem in pljučnem oddelku Splošne bolnišnice Novo mesto (Tomšič T)	109
Do patients seek professional help in treating headache with medications? (Smontara S, Falamić S, Samardžić I, Bačić-Vrca V)	111
Poročanje neželenih dogodkov pri zdravljenju z zdravili v Kliniki Golnik (Stariha E)	111
Hereditary angioedema- how can medicines reach the patient? (Jošt M, Zidarn M, Košnik M)	112
Ocena pojavnosti in ukrepov ob pojavu hematoloških neželenih učinkov pri bolnikih zdravljenih v gastro-onkološki ambulanti UKC Ljubljana (Dobravc Verbič M, Homec K, Mrhar A)	113
Stability of dextran diluted in water for injection at two temperatures (Capjak I, Kučak A, Gujić I)	114



Overall survival in advanced lung cancer patients proposed to receive initial chemotherapy according to actual chemotherapy delivery (Knez L, Sadikov A, Jakelj A, Mohorčič K, Turnšek Hitij N, Cufer T)	115
Drug interactions in cancer treatment: measures for their identification and prevention in routine clinical practice (Knez L, Kerec Kos M, Cufer T)	115
Good clinical pharmacy practice in oncology: the experience from University Clinic Golnik, Slovenia (Knez L)	116
Antimicrobial therapy of community-acquired pneumonia at the University Clinic Golnik (Šarčević A, Stariha E, Tomič V, Šuškovič S, Mrhar A)	117
Terapevtsko spremljanje koncentracij lamotrigina in njegovega presnovka 2-N glukuronida s pomočjo posušenih krvnih madežev (Vovk T, Guštin B, Milosheška D, Lorber B, Trontelj J, Grabnar I)	118
Ukrepanje magistra farmacije ob pojavu mišičnih bolečin pri pacientu, ki se zdravi s statinom (Madjar B)	345
Prepoznavanje pojava laktacidoze pri jemanju metformina in ustrezno ukrepanje magistra farmacije (Martinc B)	345
Zapleti ob trombotični profilaksi z novimi antikoagulacijskimi zdravili - klinični primer (Petre M)	353
Klinični primer bolnika z zastrupitvijo z varfarinom (Leban V, Škafar M, Brvar M)	356
Klinični primer bolnika z zastrupitvijo s paracetamolom (Leban V, Brvar M)	359
Klinični primer bolnika z namerno samozastrupitvijo z acetilsalicilno kislino (Škafar M, Leban V, Brvar M)	363
Prebrali smo za vas	272
Iz društvenega življenja	274, 276, 285, 423, 424, 426, 428
Osebnosti	285, 428



INDEX AVTORJEV / INDEX OF AUTHORS

Abazović M	293	Jagodič K	202
Anderluh M	125	Jakelj A	115
Bačar Bole C	152, 190	Jaklič D	260
Bačić Vrca V	95, 109, 111	Janežič A	378
Balaban M	334	Janežič M	326
Banović A	190	Jošt M	112
Bernot M	108	Kerec Kos M	115
Bizjak V	423	Klanjšček G	49
Borštnar S	108, 245	Klarendić G	3
Božič B	285, 426	Klarić M	109
Božič V	190	Klopčič J	295
Brvar M	295, 306, 356, 359, 363	Knez L	115, 116
Capjak I	114	Kočevar Glavač N	431
Centrih M	103	Kores Plesničar B	145, 402
Čufer T	115	Kos M	231, 239, 371, 378, 387
Čufar A	250	Košnik M	112
Deberšek K	9	Kovačevič M	108
Detiček A	371	Kovačič S	23
Dobravc Verbič M	113, 392	Kozjek F	429
Dolinar J	274, 288	Kozjek Rotovnik N	133
Dolžan Andjelić A	424	Kravos K	318
Dolžan V	402	Kristl J	276
Eberl A	108	Kučak A	114
Falabella P	407	Laptoš T	99
Falamić S	111	Leban V	306, 356, 359, 363
Ferk P	218	Locatelli I	414
Filipič B	260	Lorber B	118
Flisar D	19	Madjar B	345
Fortuna Lužar M	108	Marc G	283
Frol S	56	Mardetko N	231
Fürst J	96	Marinović I	109
Gašperlin M	286, 318	Martinc B	349
Gmeiner T	426	Marušič S	109
Grabnar I	118	Milosheska D	118
Gradišnik L	260, 407	Mlinarič Raščan I	426
Gregorič Kumperščak H	185	Mohorčič K	115
Gujjić I	114	Morovič-Vergles J	109
Guštin B	118	Mravljak J	127
Hanžel J 60,	313	Mrhar A	1, 113, 117, 392
Hojs Fabjan T	73	Mucalo I	109
Homec K	113	Nabergoj Makovec U	387
Hotujec S	108	Obreza A	209
Hriberšek D	171	Pavšar H	334
Jagodica Vilfan AH	334	Perdih A	326



Pereyra A	260
Petre M	35, 85, 353
Petrovič M	414
Piletič Ž	60
Pisk N	65, 293, 334
Pišek S	196
Pogorelčnik B	326
Potočnik Benčič D	91
Potokar J	260
Premuš Marušič A	9
Primc K	392
Rožman S	108
Sadikov A	115
Samaluk V	96
Samardžić I	111
Smontara S	111
Sonc M	108
Stariha E	111, 117
Stokin BG	3
Strah A	35
Šabovič M	60, 313
Šarčević A	117

Škafar M	356, 363
Štrukelj B	1, 80, 125, 256, 272, 229, 293, 369
Štrus B	215
Štuhec M	28, 177
Šuškovič S	117
Tašker B	13
Tavčar P	108
Terzič D	164
Terzić T	402
Tomič V	117
Tomšič T	109
Toni J	106
Trontelj J	118
Turnšek Hitij N	115
Tuš M	139, 288
Velnar T	407
Virant I	108
Vovk T	118, 125, 293
Zabavnik V	42
Zelko E	299
Zidarn M	112



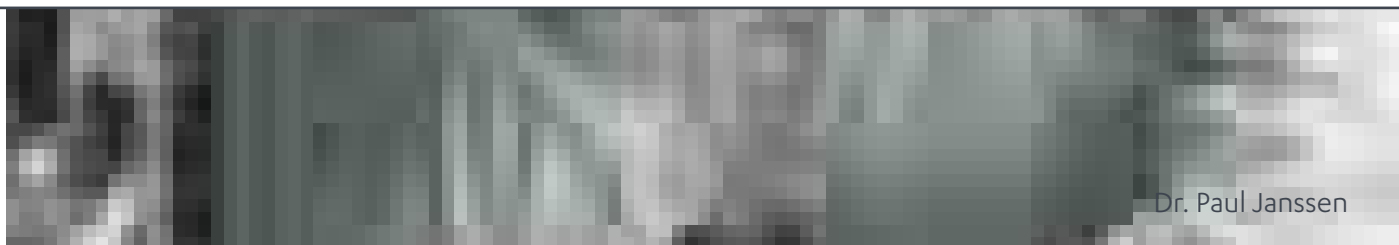
TEVA

PLIVA

*živeti
življenje*

Datum priprave informacije: oktober 2015.

Pliva Ljubljana, d.o.o.
Pot k Sejmišču 35, 1231 Ljubljana Črnuče
tel. 01 58 90 390, e-mail: info@tevasi.si



Dr. Paul Janssen

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

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

Kaj znanost zmore

V podjetju AstraZeneca verjamemo, da moč znanosti lahko spremeni potek resnih bolezni, kot so rak, bolezni srca, sladkorna bolezen, KOPB in astma. Vemo tudi, da je do prelomnih

znanstvenih dosežkov mogoče priti le s sodelovanjem, ki bo vodilo do odkritja in razvoja novih zdravil. Zato smo ustanovili Odprto inovacijsko platformo, katere namen je spodbuditi

podobno misleče znanstvenike iz industrije in akademskega sveta k izmenjavi idej in znanja. Na ta način bomo skupaj razvili zdravila, ki bodo bolnikom spremenila življenje.

Regeneracija srca

AstraZeneca raziskuje vlogo različnih signalnih beljakovin v aktivaciji matičnih celic, da same popravijo srčnomišično tkivo.



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).

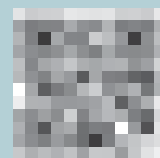
Možnost uporabe tudi
na pametnem telefonu
ali tabličnem računalniku.

www.farmapro.si

Spletno izobraževanje FarmaPro je namenjeno *strokovni zdravstveni javnosti*.



KEMOFARMACIJA



**NOVO:
SUBKUTANA
OBLIKA**

RoACTEMRA®
tocilizumab



- za zdravljenje zmerno do hudo aktivnega revmatoidnega artritisa¹
- dokazana učinkovitost tudi v monoterapiji²

Skrašjen povzetek glavnih značilnosti zdravila

IME ZDRAVILA: RoActemra 162 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA: Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 162 mg tocilizumab je rekombinantno humanizirano antihumano monoklonsko protitelesno podskupine imunoglobulinov G1 proti topnim in membranskim receptorjem za interleukin-6. **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Zdravilo RoActemra je indicirano za zdravljenje zmerno do hudo aktivnega revmatoidnega artritisa v kombinaciji z metotreksatom pri odraslih bolnikih, ki se niso zadostno odzvali na predhodno zdravljenje z enim ali več imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili ali zaviralci tumorje nekrotizirajočega faktorja ali takšnega zdravljenja niso prenašali. Pri bolnikih, ki metotreksata ne prenašajo ali zanje nadaljnje zdravljenje z metotreksatom ni primerno, se lahko zdravilo RoActemra uporabi v monoterapiji. Zdravilo RoActemra v kombinaciji z metotreksatom zmanjša hitrost napredovanja okvar sklepov, ki jih spremljamo z rentgenskim slikanjem, in izboljša funkcijsko zmogljivost.

ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE: Zdravljenje mora vpeljati zdravnik, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem revmatoidnega artritisa (RA). Vsi bolniki, ki se zdravijo z zdravilom RoActemra, morajo dobiti opozorilno izkaznico. O primernosti bolnika za subkutano domačo uporabo je treba presoditi in bolnikom naročiti, da obvestijo zdravstvenega delavca, če izkusijo simptome alergijske reakcije, preden si dajo naslednji odmerek. V primeru pojava simptomov resne alergijske reakcije, morajo bolniki nemudoma poiskati zdravniško pomoč. Odmernjevanje: Priporočeno odmerjanje je 162 mg subkutano enkrat na teden. Podatkov o prehajanju bolnikov z intravenske oblike zdravila RoActemra na subkutano obliko s fiksним odmerkom je malo. Upoštevati je treba odmerjanje enkrat na teden. Bolniki, ki preidejo z intravenske na subkutano obliko, morajo prejeti prvi subkutani odmerek namesto naslednjega načrtovanega intravenskega odmerka pod nadzorom usposobljenega zdravstvenega delavca. Način uporabe: Celotno vsebino napolnjene injekcijske brizge je treba dati kot subkutano injekcijo. Priporočena mesta injiciranja (trebuh, stegno in zgornji del roke) je treba spreminjati. Napolnjene injekcijske brizge se ne sme stresati. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov. Aktivne, hude okužbe. **POSEBNA OPOZORILO IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Okužbe: Pri bolnikih, ki so prejeli imunosupresivna zdravila so poročali o resnih in včasih smrtnih okužbah. Zdravljenja z zdravilom RoActemra ne smete uvesti pri bolnikih z aktivnimi okužbami. Če se pojavi resna okužba, je treba uporabo zdravila RoActemra prekiniti, dokler okužba ni obvladana. Zdravniki morajo biti previdni pri odločanju za uporabo zdravila RoActemra pri bolnikih z anamnezo ponavljajočih se ali kroničnih tumorjev ali z drugimi boleznimi, ki lahko povečajo nagnjenost k okužbam. Med zdravljenjem zmerne do hudega RA z biološkimi zdravili je treba nameniti pozornost pravočasnemu odkrivanju resnih okužb, kajti znaki in simptomi akutnega vnetja se zaradi zavrtje reakcije akutne faze lahko zmanjšajo. **Tuberkuloza:** Kot velja za druga biološka zdravila, je treba bolnike z RA pred začetkom zdravljenja z zdravilom RoActemra presrejalno pregledati glede latentne tuberkuloze. **Reaktivacija virusov:** V zvezi z biološkimi zdravili je treba bolnike z RA so poročali o reaktivaciji virusov (npr. virusa hepatitisa B). Bolniki, ki so bili na presejalnem testu za hepatitis pozitivni, niso bili vključeni v klinična preskušanja s tocilizumabom. **Zapleti divertikulitisa:** Pri bolnikih z anamnezo razjede v prebavilih ali divertikulitisa morate zdravilo RoActemra uporabljati previdno. Bolnike s simptomi, ki lahko nakazujejo zaplete divertikulitisa (npr. z bolečinami v trebuhu, krvavitvijo in/ali nepojasnjeno spremembo v razporedu iztrebljanja in zvišano telesno temperaturo), je treba takoj pregledati, da bi zgodaj odkrili divertikulitis, ki ga lahko spremlja perforacija v prebavilih. **Preobčutljivostne reakcije:** Opisane so bile hude preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaksijo, povezane z zdravilom RoActemra. Tovrstne reakcije so lahko hujše in morebiti tudi smrtno pri bolnikih, pri katerih so se preobčutljivostne reakcije pojavile med predhodnim zdravljenjem s tocilizumabom, tudi če so le-ti prejeli premedikacijo s steroidi in antihistaminiki. Če pride do anafilaktične ali druge hude preobčutljivostne reakcije, je treba dajanje zdravila RoActemra nemudoma prekiniti, pričeti s primernim zdravljenjem in uporabo tocilizumaba trajno ukiniti. **Aktivna bolezen jeter in okvara jeter:** Zdravljenje z zdravilom RoActemra lahko spremlja zvišanje jetrnih transaminaz, zlasti če se uporablja z metotreksatom, zato morate biti pri odločanju za uporabo zdravila RoActemra pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter ali okvaro jeter previdni. **Zvišanje jetrnih transaminaz:** Previdnost je potrebna, če razmišljate o uvedbi zdravila RoActemra pri bolnikih, ki imajo ALT ali AST zvišano na > 1,5-kratno ZMN. Zdravljenje ni priporočljivo pri bolnikih, pri katerih sta ALT ali AST izhodiščno > 5-krat nad ZMN. Vrednosti ALT in AST je treba pri bolnikih z RA prvih 6 mesecev zdravljenja kontrolirati na 4 do 8 tednov, pozneje pa na 12 tednov. V primeru zvišanja ALT ali AST na > 3- do 5-kratno ZMN je treba zdravljenje z zdravilom RoActemra prekiniti. **Hematološke nepravilnosti:** Bolniki, ki so že bili zdravljeni z antagonistom TNF, imajo lahko večje tveganje za neutropenijo. Pri bolnikih, ki predhodno niso bili zdravljeni z zdravilom RoActemra, zdravljenja ni priporočljivo uvesti pri bolnikih z absolutnim številom nevtrofilcev (ANC), ki je manjše od $2 \times 10^9/l$. Previdnost je potrebna, če razmišljate o uvedbi zdravila RoActemra pri bolnikih z majhnim številom trombocitov. Huda neutropenija je lahko povezana s povečanim tveganjem za hude okužbe, čeprav do sedaj v kliničnih preskušanjih z zdravilom RoActemra ni bilo jasne povezave med zmanjšanjem števila nevtrofilcev ter pojavom hudih okužb. Nevtrofilce in trombocite morate pri bolnikih z RA kontrolirati od 4 do 8 tednov po začetku zdravljenja, pozneje pa v skladu s standardno klinično prakso. **Vrednosti lipidov:** Pri bolnikih z RA je treba meritev lipidov opraviti od 4 do 8 tednov po uvedbi zdravljenja. **Nevrološke motnje:** Zdravniki morajo biti pozorni na simptome, ki bi lahko pomenili novonastalo centralno demielinizacijsko motnjo. Trenutno ni znano, kolikšna je možnost centralne demielinizacije med uporabo zdravila RoActemra. **Malignome:** Bolniki z RA imajo večje tveganje za malignome. Imunomodulirajoča zdravila lahko povečajo tveganje za malignome. **Cepljenje:** Med zdravljenjem z zdravilom RoActemra ne smete uporabljati živih in živih oslabljenih cepiv, ker klinična varnost ni ugotovljena. V randomizirani odprti študiji so odrasli bolniki z RA, ki so jih zdravili z zdravilom RoActemra in metotreksatom, razvili učinkovit odziv na 23-valentno pnevmokokno polisaharidno cepivo in cepivo s tetanusnim toksoidom. Ta je bil primerljiv odziv pri bolnikih, ki so prejeli samo metotreksat. Priporočljivo je, da se vsi bolniki cepijo v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje pred začetkom zdravljenja z zdravilom RoActemra. **Srčno-žilno tveganje:** Bolniki z RA imajo večje tveganje za srčno-žilne bolezni, zato mora njihova običajna standardna obravnava vključevati obvladanje dejavnikov tveganja. **Kombinacija z zaviralci TNF:** Ni izkušenj z uporabo zdravila RoActemra z zaviralci TNF ali drugimi biološkimi zdravili za RA. Zdravilo RoActemra ni priporočljivo uporabljati z drugimi biološkimi zdravili. **Sledljivost:** Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba zaščiteno ime uporabljenega zdravila jasno zabeležiti v bolnikovi dokumentaciji. **MEDSEBOJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ:** Sočasna uporaba posamičnega odmerka 10 mg/kg tocilizumaba in 10 do 25 mg metotreksata enkrat na teden ni klinično pomembno vplivala na izpostavljenost metotreksatu. Analize populacijske farmakokinetike niso odkrile, da bi metotreksat, nesteroidna protivnetna zdravila ali kortikosteroidi vplivali na očistek tocilizumaba. V študiji pri bolnikih z RA so se koncentracije simvastatina en teden po enkratnem odmerku tocilizumaba znižale za 57 % in dosegle podobne ali malo višje koncentracije od teh, ki so jih izmerili pri zdravih ljudeh. Bolnike, zdravljene z zdravili, ki se presnavljajo s CYP450 3A4, 1A2 ali 2C9 (npr. atorvastatin, zaviralci kalcijevih kanalčkov, teofilin, varfarin, fenpropukon, fenitoin, ciklosporin ali benzodiazepini), morate po uvedbi ali prenehanju dajanja tocilizumaba nadzorovati, ker utegnejo za ohranitev terapevtskega učinka potrebovati večje odmerke. Glede na dolgi eliminacijski razpolovni čas tocilizumaba lahko njegov učinek na aktivnost encima CYP450 traja še več tednov po koncu zdravljenja. **NEŽELENI UČINKI:** Pri bolnikih z RA, zdravljenih s tocilizumabom v monoterapiji ali v kombinaciji z metotreksatom ali drugimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili v obdobju dvojno slepe kontrole: **Zelo pogosti:** okužbe zgornjih dihal in hiperholesterolemija. **Pogosti:** levkopenija, neutropenija, konjunktivitis, bolečina v trebuhu, razjeda v ustih, gastritis, periferni edem, preobčutljivostna reakcija, reakcija na mestu injiciranja, flegmona, pljučnica, oralni herpes simplex, herpes zoster, zvišanje jetrnih transaminaz, zvečanje telesne mase, zvišanje celotnega bilirubina, glavobol, omotica, kašel, dispneja, izpuščaj, srbenje, urtikarija in hipertenzija. **Občasni:** hipotiroidizem, vnetje ušne sluznice, razjeda v želodcu, divertikulitis, hipertrigliceridemija in nefrolitiaz. Poročanje o domnevnih neželenih učinkih: Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omočga namerč stalno spremljanje razmerja med koristimi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana. Faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si. **REŽIM IZDAJE:** Rp/Spč **IMETNIK DOVOLJENA ZA PROMET:** Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Velika Britanija. **VERZIJA:** 1.0/15 **INFORMACIJA PRIPRAVLJENA:** november 2015

Samo za strokovno javnost

Reference: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila je dosegljiv na http://www.ema.europa.eu/docs/si_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf. 2. Gabay C. et al. Ann Rheum Dis 2012; 71 (Suppl3):152.

DODATNE INFORMACIJE SO NA VOLJO PRI: Roche farmacevtska družba d.o.o., Vodovodna cesta 109, 1000 Ljubljana



75-15-AC-A1-G



THE
[Blurred text]
[Blurred text]
[Blurred text]
[Blurred text]
[Blurred text]
[Blurred text]





*Za boljše življenje.
Že vse od 1896.*

Tradicija napredka znanosti in
medicine. Včeraj, danes in jutri.

