

# Farmaceutski vestnik 2



Š T 2 . M A J 2 0 1 2 . L E T N I K 6 3

STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE · PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA

# FD

## FARMACEVTIKA - DENTAL

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



# FARMADENT

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

Telefon:  
Fax:  
E-mail:

+386 2 450 28 11  
+386 2 462 20 52  
info@farmadent.si



# Farmaceutski vestnik

STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE • PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA

Š T . 2 • M A J 2 0 1 2 • L E T N I K 6 3

## Odgovorni urednik

Borut Štrukelj

## Častni glavni urednik

Aleš Krbavčič

## Glavna urednica

Petra Slanc Može

## Uredniški odbor

Janja Marc

Lucija Peterlin Mašič

Alenka Rutar Pariš

Andrijana Tivadar

Jurij Trontelj

Matjaž Tuš

## Izdajateljski svet

Mira Abazovič

Mitja Kos

Polonca Fiala

Katja Razinger

Sonja Rupret

Tanja Šegula

Anamarija Zega

Naslov uredništva / Address of the Editorial Office:

Slovensko farmacevtsko društvo,

Dunajska 184a, 1000 Ljubljana, Telefon (01) 569 26 01

Transakcijski račun pri Novi LB d.d. Ljubljana:

02010-0016686585.

Izhaja petkrat letno.

Letna naročnina je 70 EUR.

Za tuje naročnike 100 US\$.

Tiska: COLLEGIUM GRAPHICUM

Naklada: 3.400 izvodov

Farmaceutski 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.

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

Letnik 2012 sofinancira Javna agencija za knjigo Republike Slovenije.

## UVODNIK

Tematika številke Farmaceutskega vestnika, ki je pred vami, je posvečena simpoziju ob 37. skupščini Slovenskega farmacevtskega društva. Kot običajno je dogodek organiziran v Portorožu, ki je v prvih majskih dneh še prav posebej privlačen. Prvi dan je namenjen sodobni tematiki, ki zaobjema tako prednosti kot pasti nanotehnologije. Področje, ki je še posebej zanimivo v farmaciji, se že leta razvija tudi na Fakulteti za farmacijo. Osrednji del simpozija je namenjen pregledu zdravil in boleznih grla, nosu in ušes, kjer se bomo seznanili s sodobnimi zdravili in cepivi sinteznega, naravnega in biotehnološkega izvora. Sobota pa je namenjena vlogi farmacevtov pri usklajevanju zdravljenja z zdravili. Po podatkih Ameriškega združenja za geriatrične bolnike je bilo v letu 2008 nepravilno oziroma neoptimalno predpisovanje zdravil, skupaj z resnimi neželenimi učinki, tretji najpogostejši vzrok smrti pri bolnikov med 55 in 65-tim letom, zato je vloga farmacevta pri usklajevanju v sistemu zdravnik-farmacevt-bolnik izjemno pomembna.

Portoroški simpoziji torej zopet ponujajo obilico novih spoznanj, priložnost pa bo tudi za izmenjavo strokovnih mnenj in pogledov. Na koncu pa naj obudiva še pomen grške besede simpozij: izraz izhaja iz starogrškega συμπίνειν, ki pomeni „piti skupaj“. Stari Grki so torej pod besedo „simpozij“ razumeli zbor moške družbe, ki je ob pijači razpravljala o določeni tematiki. V duhu razprav potekajo tudi strokovna srečanja SFD, ki povezujejo različne generacije in profile članov SFD in širijo njihova obzorja. Simpoziji SFD odražajo aktualnost razvoja farmacevtske stroke in znanosti, njeno prepletenost z drugimi strokami ter vlogo v zdravstvenem sistemu. Želimo si, da bi tudi preko simpozijev SFD postavili močnejšo strukturo, ki bo sposobna proaktivno odgovarjati na izzive sodobne družbe.

Z željo po še enem uspešnem srečanju vas v imenu Slovenskega farmacevtskega društva lepo pozdravlja in pričakujeva v Portorožu!

Predsednik SFD:

dr. Gašper Marc

Predsednik organizacijskega odbora:

prof.dr. Borut Štrukelj

# Vsebina

## *Pregledni znanstveni članki – Review scientific articles*

**Julijana Kristl**

Vpliv nanotehnologije na razvoj zdravil  
*Implication of nanotechnology on development of medicines* **67**

**Petra Kocbek**

Novosti na področju farmacevtske nanotehnologije  
*Novelties in the field of pharmaceutical nanotechnology* **75**

**Mateja Cegnar, Janez Kerč**

Nanozdravila  
*Nanomedicines* **82**

**Metka Filipič**

Koristi in tveganja uporabe nanotehnologij v živilski industriji  
*The benefits and potential risks of the use  
of nanotechnology in food industry* **88**

**Irena Hočevar Boltežar**

Bolezni grla in diagnostika  
*Laryngeal diseases and diagnosis* **92**

**Anton Gros**

Vnetje srednjega ušesa in zapleti  
*Middle ear infection and complications* **96**

**Marko Anderluh**

Izbrane učinkovine kemijskega izvora v terapiji vnetij nosu,  
obnosnih votlin, ušesa in grla  
*Selected synthetic drugs for the treatment of rhinitis,  
sinusitis, ear and throat inflammation* **100**

**Samo Kreft**

Izbrana zdravila naravnega izvora za zdravljenje bolezni ORL  
*Selected herbal medicinal products  
in otolaryngology* **109**

**Borut Štrukelj**

Sodobna cepiva proti vnetju srednjega ušesa  
*Novel vaccines against otitis media* **112**

**Andrej Janžič, Igor Locatelli, Andreja Devetak, Mitja Kos**

Parametri vključevanja konjugiranih pnevmokoknih cepiv v slovenski  
zdravstveni sistem  
*Uptake parameters of pneumococcal conjugate vaccines  
into the Slovenian health care system* **116**

**Mateja Cvirn Novak, Nataša Čater, Marina Urbanc, Tomaž Vovk**

Lekarniški farmacevt in boleznin ušesa, nosu in grla  
*Community pharmacist and diseases of ear,  
nose and throat* **122**

**Petra Jančar, Lea Knez, Aleš Mrhar**

Usklajevanje zdravljenja z zdravili pri prehodih bolnikov med  
različnimi ravnmi zdravstvene oskrbe  
*Medication reconciliation at patients transition across  
the healthcare interfaces* **133**

**Helena Pavšar**

Usklajevanje zdravljenja z zdravili v Lekarnah Maribor  
*Medication reconciliation in Community pharmacy Maribor* **137**

**Karmen Bončina**

Usklajevanje zdravljenja z zdravili v domu starejših občanov  
*Medication reconciliation in nursing home* **140**

# Vpliv nanotehnologije na razvoj zdravil

## Implication of nanotechnology on development of medicines

Julijana Kristl

**Povzetek:** Nanotehnologija ima velik vpliv na razvoj nanozdravil, ki predstavljajo pripravo bionanosistemov, ciljano dostavljanje učinkovin pa tudi tkivni inženiring, vključno z nanoelektronskimi biosenzorji. Izdelava, karakterizacija in vrednotenje zahtevajo nove sofisticirane metode, postopke in opremo, drugačno, kot smo jo poznali doslej. Predstavljen je kratek pregled trendov v nanotehnologiji in nanozdravilih, njihova implementacija in nekatere obetajoče tehnike, ki bodo temeljito spremenile naše predhodno razumevanje zdravljenja. Države po vsem svetu so pograbile priložnosti, ki jih ponuja nanotehnologija za pomemben prodor tako v raziskavah, inovacijah in trženju nanozdravil. Njihove strategije so prilagojene na dinamične in hitre spremembe, tako z vidika sodelovanja in konkurence. Posebno pozornost namenjajo toksikološkimi in regulatornim vidikom nanozdravil.

**Ključne besede:** nanotehnologija, nanozdravila, nanodelci, dostavni sistemi

**Abstract:** Nanotechnology has a significant impact on the development of nanomedicines, which represent formulation bionanosystems, targeting drug delivery and tissue engineering including nanoelectronic biosensors. Preparation, characterization and evaluation need new sophisticated methods, procedures and equipments, different from known before. A brief review of novel trends in the scope of nanotechnology and nanomedicine is presented, their implementation and some promising techniques, which could thoroughly change our previous understanding of healing. Countries around the world have seized on the opportunities offered by nanotechnology for significant breakthroughs in development, innovation and marketing of nanomedicine. Their strategies are adapted on dynamic, fast moving changes in view to collaboration and competition. Special attention is focused on toxicological and regulatory aspect of nanomedicine.

**Keywords:** nanotechnology, nanomedicine, nanoparticles, drug delivery

## 1 Uvod

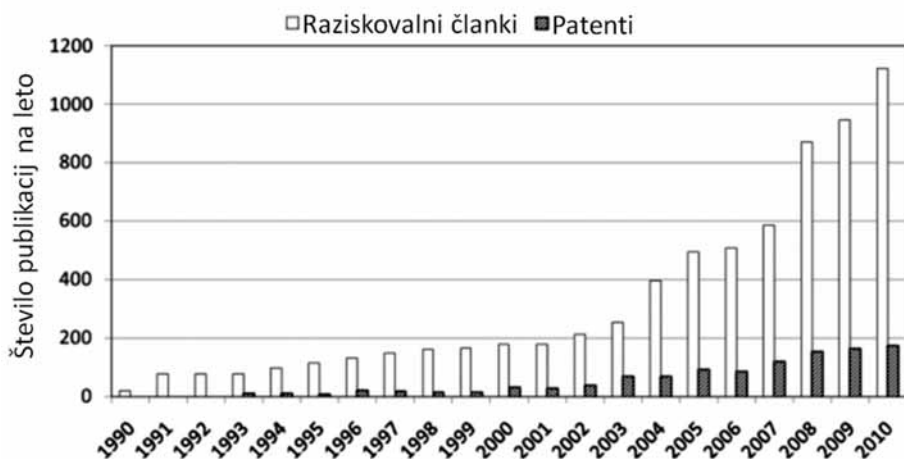
Napredek nanotehnologije je najbolj viden v zadnjih desetih letih, čeprav je prve izvirne ideje dal že leta 1959 Richard Feynman, eden največjih fizikov in Nobelov nagrajenec, pa tudi velik vizionar. V enem od svojih del je nekoč omenil tovarne, v katerih naj bi nanostroj izdelovali kompleksne produkte, med drugim tudi nove nanostroje (1). Ta ideja predstavlja osnovo za vpeljavo pojma »nanotehnologija« v znanstvene vode. O tem je kasneje obširno pisal Eric Drexler v svojih priljubljenih knjigah *Engines of Creation*, 1986 (2), in v *Nanosystems: Molecular Machinery, Manufacturing, and Computation*, 1992 (3). Najbolj podrobna teoretična razprava o nanostrojih, vključno s specifičnimi vprašanji, kot so zaznavanje, moč komunikacije, navigacija, manipulacija, gibanje in računanje, je predstavil Robert Freitas v treh knjigah *Nanomedicine* v letih 1998 in 1999 (4, 5). Freitas je videl prednosti in zmožnosti molekularnih strojev in implementacijo le teh na področje medicine in sorodnih znanosti, ter že znano na področju nanotehnologije predstavil v povsem novi luči.

Rast števila znanstvenih objav in patentov na področju nanotehnologije farmacevtskih oblik za zadnje desetletje je prikazana na sliki 1. Presenetljivo je, da so kreirali več kot 64 novih znanstvenih revij, ki so ekskluzivno posvečene nanopodročju (tabela 1). Revija *Nano Letters* je bila lansirana v letu 2001, *Small* 2005, *Nature Nanotechnology* v 2006,

*ACS Nano* v 2007 itd. Po letu 2004 tvorijo tovrstne revije s faktorjem vpliva samostojno skupino »nanoznanost in nanotehnologija«. Razen tega so bili v zadnjem desetletju ustanovljeni veliki raziskovalni inštituti, pripravljene študijski programi na vseh treh stopnjah univerzitetnega izobraževanja in razpisani številni veliki in majhni projekti širom sveta. Upošteva napredek v razvoju in inovacijah v sorodnih strokah farmacevtskih znanosti (molekularni in celični biologiji, proteomiki, genetiki, toksikologiji, bioinženiringu, bioinformatiki, naprednih materialih in raziskavah na mejnih površinah), predstavlja osnovo za identificiranje novih izzivov, temelječih na molekularnem prepoznavanju, genomskih informacijah in »omics« udejanjanju, ki so dokaj realni v bližnji prihodnosti, še posebej, ker je obetajoč napredek v ključnih inženirskih tehnologijah za izvedbo idej (6,7).

## 2 Nanoznanost in nanotehnologija

*Nanoznanost* je veda o proučevanju zgradbe in dinamike materialov na atomskem in molekularnem nivoju (8). *Nanotehnologija* udejanja nastanek in uporabo funkcionalnih materialov, naprav in sistemov z novimi funkcijami in lastnostmi, ki temeljijo bodisi na velikosti ali na specifičnih posebnostih nanostruktur (8,9). S poznavanjem metod za mikromanipulacijo atomov in molekul je možno zgraditi nove spojine, naprave in stroje s povsem novimi lastnostmi in novimi uporabnimi



Slika 1: Število znanstvenih objav in patentov s področja nanotehnologije dostavnih sistemov učinkovin v zadnjih dvajsetih letih

možnostmi v primerjavi z istimi materiali večjih dimenzij. Nanotehnologija je zelo raznolika. Ukvarja se z razvojem materialov, naprav ali drugih izdelkov, ki imajo vsaj eno dimenzijo v velikosti od 1 do 100 nanometrov in kjer se izražajo tudi kvantno-mehanski pojavi.

O prihodnosti nanotehnologije obstaja veliko razprav. Z nanotehnološkimi procesi lahko ustvarimo veliko novih materialov in naprav s še večjo paleto aplikacij v medicini, elektroniki, na področju biomaterialov, proizvodnje energije in drugje. Po drugi strani pa se na račun nanotehnologije postavljajo številna vprašanja, tako kot so se vse nove tehnologije, vključno z vprašanji o toksičnosti in vplivu nanomaterialov na ljudi in okolje ter o možnih posledicah za svetovno ekonomijo, pa tudi špekulacije o različnih črnih scenarijih. Ti pomisleki so pripeljali do razprave med zagovorniki skupin in vlad o tem, ali je potrebna posebna zakonska ureditev nanotehnologije (10).

Tabela 1: Naslovi najodmevnejših revij v skupini »nanoznanost in nanotehnologija« v letu 2011

	Ime revije
1	Nature Nanotechnology
2	Nano Letters
3	Nano Today
4	Advanced Materials
5	ACS Nano
6	Advanced Functional Materials
7	Small
8	Lab on a Chip
9	Nanomedicine
10	Biosensors & Bioelectronics
11	Nano Research
12	Internat. Journal of Nanomedicine
13	Nanomedicine-Nanotechnology, Biology and Medicine
14	Journal of Physical Chemistry C
15	Biomicrofluidics
16	Nanotoxicology
17	Nanotechnology

Z odkritjem mikroskopa na atomsko silo, ki omogočajo spremljanje zgradbe, karakterizacijo in izdelavo posameznih nano elementov, kot tudi

vedno večji vpogled v samoorganizacijo teh struktur, se je pričel viden nanotehnološki razvoj. Nanotehnologija je trenutno najbolj v razmahu v računalništvu, na področju pridobivanja energije in materialov, saj je potreba po teh izdelkih vedno večja, le-ta pa potiska meje izdelave v vedno manjše dimenzije. Pri tem ni zanemarljivo dejstvo, da na teh področjih dolgotrajne študije klinične učinkovitosti in toksičnosti niso nujne. Hitrost tržnih inovacij je privedla do stanja, ko so teoretične osnove še v fazi raziskav, medtem ko so prve skupine proizvajalcev in zdravil že na svetovnih trgih ali v kliničnem testiranju (11, 12).

### 3 Nanomedicina in nanozdravila

Izraz *nanomedicina* uporabljajo danes za različne namene in ni nedvoumne definicije. Dejstvo je, da je znanstveno in tehnološko podskupina nanotehnologije, ki uporablja različne pristope, metode, orodja in sisteme (nanorobote, biočipe, nanozdravila) za nadzor in manipuliranje na nivoju nanometra oz. reda velikosti molekul in atomov, z namenom diagnosticiranja, zdravljenja in preprečevanja bolezni (13, 14). Področje nanomedicine se razvija v dveh smereh, prva je razvoj natančno nadzorovanih ali programiranih medicinskih nanonaprav in nanorobotov (medicinska nanotehnologija) in druga razvoj nanozdravil in medicinskih pripomočkov, kamor sodijo tudi diagnostična sredstva. Medicinska nanotehnologija pokriva vse druge poti, po katerih nanotehnologija vpliva na zdravje, predvsem vse tisto, kar povezuje informacije in komunikacijske tehnologije v diagnostična orodja in spremljanje zdravja. Ta vrsta medicinske nanotehnologije lahko sproži temeljito prestrukturiranje odnosov med zdravniki, bolniki in bolnicami. Takšen razvoj je verjetno mogoče izpodbijati, in pozivajo k razpravi o njihovih etičnih in družbenih posledicah (15).

*Nanozdravila* (nanomedicine) so kompleksni sistemi z velikostjo od nekaj do več sto nanometrov, ki so sestavljena najmanj iz dveh komponent od katerih je ena aktivno delujoča sestavina, ki določa namen in funkcijo sistema (16,17,18). Nanosistemi so lahko vključeni v mikro ali makrosisteme, ali kar v biološko okolje(19). Težišče je vedno na nanointerakcijah bodisi v okviru večjih sistemov ali biološkem okolju celic in njenih organel ali encimov. Cilji nanomedicine je spremljanje, nadzorovanje, varovanje, izboljšanje in popravljanje bioloških sistemov na nivoju molekul z uporabo nanosistemov/nanozdravil z namenom, da

se doseže želeni klinični izid (20). Predstavlja stičišče različnih strok, ki se povezujejo v smislu razvoja:

- analiznih in diagnostičnih metod in tehnik
- lastnosti nanomaterialov, pripomočkov in sistemov
- novih terapevtikov in dostavnih sistemov
- boljšega razumevanja patofizioloških procesov bolezni in zdravljenja
- klinične uporabnosti nanoterapevtikov ter
- regulative in toksikologije.

V povezavi z raziskavami nanozdravil najpogosteje krožijo izrazi kot so *teranostiki* (21) (to so zdravila, ki vsebujejo učinkovino in diagnostično sredstvo hkrati v nanodelcu), *ciljano dostavljanje učinkovin* (19, 26) in *regenerativna zdravila*. Cilji, povezani s temi izrazi so terapevtsko bolj učinkovita in individualizirana zdravila (22, 42). Od njih ne moremo pričakovati, da bi povzročila revolucijo medicine, lahko pa njen napredek. Nanozdravila bodo prispevala k zdravljenju določenih bolezni, povečala bodo biološko uporabnost določenih učinkovin, prispevala k izboljšanju slikovnih tehnik in drugih diagnostičnih orodij.

Po vseh teh novostih se lahko vprašamo, kaj ločuje rezultate nanotehnoloških raziskav od temeljnih raziskav interakcij atomov in molekul, ki so že stoletje tradicionalno raziskovalno področje in ali je še vedno potrebno? Odgovor je v različni jakosti in vrsti interakcij, ki so posledica bistveno drugačnih lastnosti novih nanostrukturiranih materialov, pridobljenih po nadzorovani pripravi na atomski in molekularni ravni.

Kaj pa podskupina nanotehnologije, nanomedicina? Kako se nanomedicinske raziskave ločijo od tradicionalnih medicinskih raziskav, ki so jih znanstveniki opravljali desetletja ali več nazaj? Bistvena razlika je v tem, da se bolezenski dogodki raziskujejo z vidika procesov in mehanizmov na nanonivoju, čemur ustrezno sledi zdravljenje. Ali drugače, enostavneje, uvajanje natančnejših slikovnih in biokemičnih tehnik, uporaba novih zdravil in pripomočkov s ciljem uvajanja preiskav in terapij, ki bodo učinkovitejše in prijaznejše za uporabnika.

## 4 Nanotehnologija v dostavljanju učinkovin in tkivnem inženirstvu

Nanotehnologija ima vse večji vpliv na oblikovanje dostavnih sistemov (7, 22). Danes znane različne vrste nanodelcev (ND), ki so v razvojni fazi ali se že uporabljajo za zdravljenje so navedene v tabeli 2. ND so lahko iz različnih materialov in vsaka skupina ima edinstveno arhitekturo (slika 2) (22). Primarni podatki ND za klinično uporabo so velikost in oblika, biokompatibilnost, zadržano sproščanje, pa tudi njihov vstop v celice in mehanizem biološke razgradnje (23-30). ND lahko penetrirajo skozi biološke bariere, celo skozi krvno-možgansko bariero, skozi odprtine majhnih kapilar v posamezne celice, ali pa tudi ne, če niso dovolj majhni in ustreznih lastnosti. Pri izdelavi in uporabi ND je potrebna velika pozornost za varnost in toksičnost. Poseben pomen moramo posvetiti toksičnosti praznih delcev. V primeru počasi razgradljivih ali nerazgradljivih ND lahko opazimo odlaganje na enem mestu, ki na koncu rezultira v kroničnem vnetnem odgovoru. ND imajo kvalitativno različne lastnosti od večjih delcev iz istega materiala, kar lahko vodi do spremenjene porazdelitve po telesu, prehajanja skozi BBB, lahko sprožijo hemolizo ali koagulacijo krvi in drugo. Obloženi ali neobloženi ND težijo k zbiranju v jetrih in vranici, zato je pomembno, da natančno proučimo mehanizem distribucije in izločanja iz telesa (31).

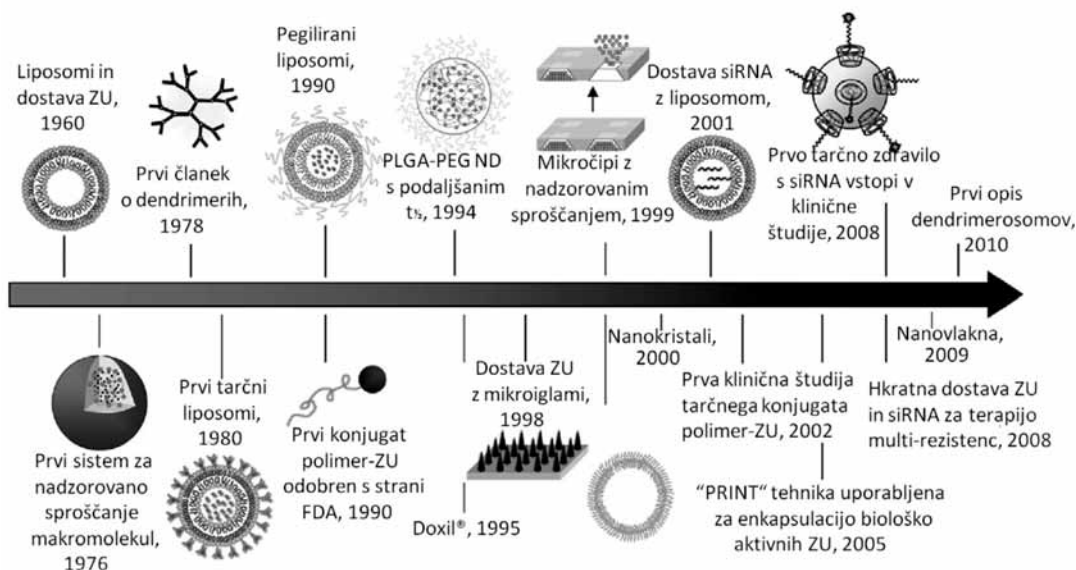
Prednosti nanodelcev

- povečajo vodotopnost učinkovine pod 100 nm velikosti delcev
- zaščitijo učinkovino pred razgradnjo
- zagotovijo podaljšano sproščanje
- izboljšajo biološko uporabnost učinkovin
- zagotovijo ciljano dostavljanje učinkovin,
- zmanjšajo toksične vplive učinkovin
- nudijo ustrezno obliko za vsakovrsten način dajanja

**Tabela 2:** Primeri različnih nanodelcev, kot dostavnih sistemov za zdravilne učinkovine

Vrsta	Opis
Liposomi 120-250 nm	Lipofilen dvosloj, hidrofilna notranjost in modificirana površina; poznane so 4 generacije liposomov, ki se razlikujejo predvsem po površinskih skupinah. Možnost vgrajevanja hidrofilnih, lipofilnih ali amfifilnih učinkovin
Dendrimeri 2-10 nm	So simetrično razvejani polimeri z velikim številom perifernih funkcionalnih skupin, ki omogočajo lažjo pripenjanje ligandov, fluorescentnih barvil ali učinkovin.
Polimerni nanodelci 20-400 nm	Najpogostejši nano-dostavni sistemi, so izjemno raznoliki po sestavi in funkcijah. Učinkovino lahko vgradimo v jedro, ali na mejno površino z adsorpcijo ali s kovalentnimi vezmi. Površina nanodelcev lahko vsebuje hidrofilne polimere, pripete različne ligande in druge skupine.
Kvantne pike 2-10 nm	Običajno se uporabljajo kot diagnostična sredstva, za dostavo ZU, so multifunkcionalni, primerni za termično ablacijo po laserskem vzburjenju
Ogljikove nanocevčice 0,4-3 nm x 2-100 nm	Predstavljajo novo obliko ogljika. So inertne, biološko nerazgradljive in težko topne. Na površino lahko priprnemo različne ligande, da povečamo njihovo funkcionalnost. Funkcionalizirane ogljikove nanocevčice lahko <i>in vivo</i> delujejo kot inertni bio-konjugati
Lipoproteini	Biokompatibilni kompleksi protein-lipid, ki omogočajo dostavo hidrofobnih ZU do tarčnega tumorja, z minimalno toksičnostjo
Polimerni miceli 20-250 nm	So primer samo-asocirajočih blokovnih polimerov ali konjugatov polimer-učinkovina, ki tvorijo velike micle in ob tem vgradijo učinkovino
Nanovlakna premer od nekaj 10 do 1000 in teoretično neomejene dolžine	Trdna vlakna, za katere je značilna relativno velika površina na enoto mase, majhna velikost por, večja prožnost in mehanska trdnost v primerjavi s katerokoli obliko istega materiala večjih dimenzij. Njihova uporabnost v biomedicini se kaže kot razvoj tkivnih nadomestkov, sodobnih oblog za celjenje ran in dostavnih sistemov za vnos zdravilnih učinkovin.



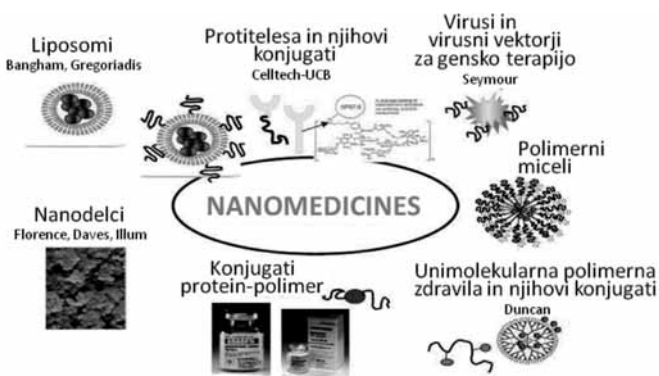


Slika 2: Nekateri mejniki v zgodovini nanodostavnih sistemov učinkovin

Nekatere biotehnoško pridobljene učinkovine, kot so peptidi, proteini in nukleinske kisline, imajo mesto delovanja znotraj celic, zato morajo prispeti tja, da dosežejo farmakološki učinek. Zaradi omejene permeabilnosti in stabilnosti biofarmaceutikov, je za učinkovito dostavo potrebno vgrajevanje v specializirane dostavne sisteme (DDS), usmerjene na mesto delovanja. DDS za ciljanje v organ, tkivo ali celice je tema intenzivnih raziskav številnih raziskovalcev (slika 3). Izvedljivost in potencialna učinkovitost tega pristopa še nista popolnoma jasni, zahtevajo razvoj novih DDSs, kot na primer funkcionaliziranih nanodelcev s posebnimi usmerjevalnimi ligandi in njihovo podrobno *in vitro* in *in vivo* karakterizacijo, pa tudi varnost (slika 4) (26, 32). Varno in ciljano dostavljanje bo izboljšalo prihodnost že nekaterih znanih učinkovin na trgu, še več, imelo bo implikacije na razvoj novih terapevtskih pristopov. V farmacevtsko biotehnoškem sektorju predstavljajo nanodelci izboljšanje ali celo rešitev terapevtskega indeksa novim in prihajajočim vrstam biotehnoških produktov, kot so rekombinantni proteini in oligonukleotidi. Nanodelci odpirajo nove terapevtske možnosti za učinkovine, ki sicer nebi mogle biti učinkovito uporabljane v konvencionalnih farmacevtskih oblikah zaradi majhne biološke uporabnosti in nestabilnosti. Samo nanotehnoški pristopi omogočajo, in bodo v prihodnosti še bolj, uresničevanje želja in izdelavo novih, biodozivnih DDS (slika 5) in s tem neposredno korist ne le za bolnika, pač pa tudi za gospodarstvo in družbo v celoti (31, 33).

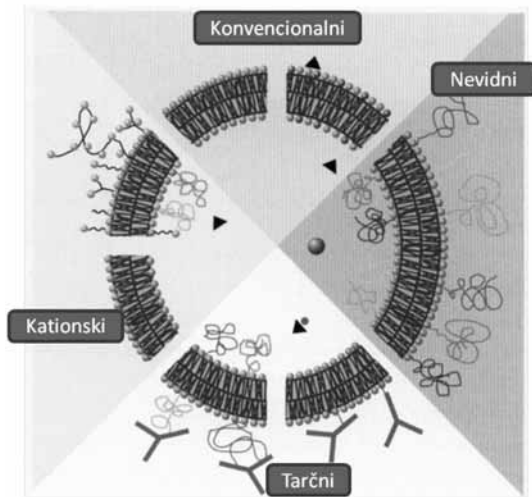
Prve uporabne aplikacije nanosistemov so bile namenjene zdravljenju rakavih tumorjev ali hkrati za identifikacijo in uničenje rakavih celic (11). Nove raziskave, ki se bodo na področju nanozdravil še stopnjevale so usmerjene v nanozdravila proti raku, proti znotrajceličnim patogenom (bolezni tuberkuloza, hepatitis, HIV/AIDS), za zdravljenje nevroloških motenj in s tem dostavljanje v možgane, dostava v vnetna področja, aktivno ciljanje s protitelesi in podpora regenerativni medicini (34-40). Zadnji tehnološki napredek v nanotehnologiji in nanomedicini je vzporeden z odkritji in napredkom farmakogenomike, kar daje temelje za osebna zdravila (personalized medicine), kot nova usmeritev za zdravljenje z zdravili (41) (slika 6). Skratka, nerešene zdravstvene težave čakajo na nanomedicinske rešitve.

Diagnostične nanonaprave bodo uporabne za spremljanje notranjega biokemijskega stanja telesa. Mobilni nanoroboti, opremljeni z brezžičnimi oddajniki, bi zaradi svoje majhnosti lahko krožili v krvi in limfnih žilah in oddajali opozorila, ko pride do kemičnih neravnovesij ali sprememb. Torej, v prihodnosti se od nanotehnologije pričakuje, da bi nanoroboti po injiciranju opravili delo na celičnem nivoju, nanozdravila pa izboljšala tiste specifične lastnosti, ki jih s klasičnimi farmacevtskimi oblikami ni moč doseči (povečanje hitrosti raztapljanja, biološke uporabnosti, ciljano dostavo učinkovin in drugo), kar je obširno prikazano v naslednjih dveh prispevkih Farmaceutskega vestnika (11, 12). Danes so pogosto škodljivi stranski učinki zdravljenja s citostatiki rezultat načina sproščanja učinkovin, ker ne prispejo do obolelih ciljnih celic, kar pa rešimo, če jih vgradimo v nanodelce.

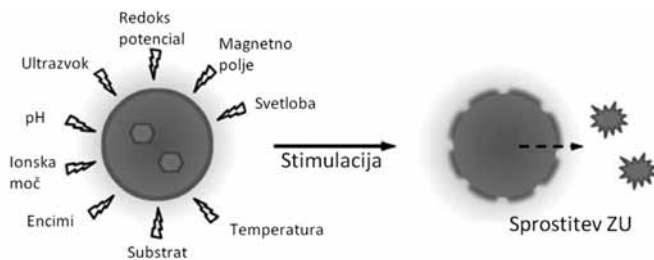


Slika 3: Shematski izgled in primeri nanozdravil





**Slika 4:** Možnosti za spremembo površine liposomov in doseganje specifičnih lastnosti. Enak princip lahko uporabljamo tudi na drugih vrstah nanodelcev. Konvencionalni liposomi so na površini prazni, nevidni liposomi so sterično stabilizirani z molekulami PEG in jih makrofagi v krvnem obtoku ne prepoznajo, tarčni imajo PEG verige in ligande za ciljno vezavo na specifično mesto na celicah in kationski, ki imajo pozitiven naboj in omogoča vgraditev dezoksiribonukleinske kisline.

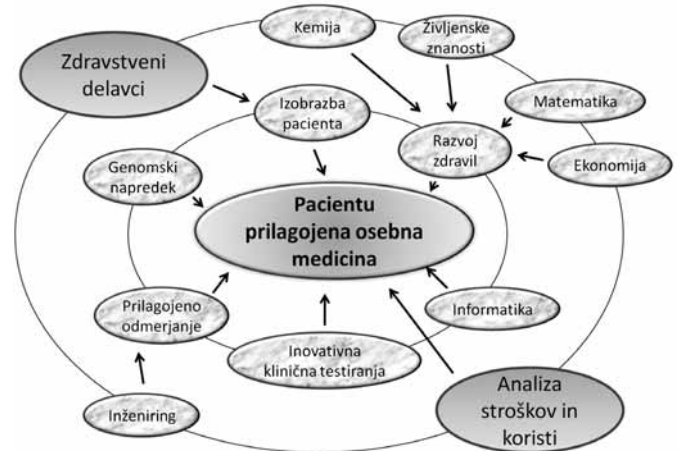


**Slika 5:** Primer nanodelca, ki se odziva na šibke dražljaje iz okolja in sprošča učinkovino

## 5 Nanovlakna v regenerativni medicini

Tkivno inženirstvo, imenovano tudi regenerativna medicina, je obetavno multidisciplinarno področje, katerega osnovni cilj je razvoj in izdelava biokompatibilnih tkivnih nadomestkov, ki v kombinaciji z živimi celicami in/ali bioaktivnimi molekulami obnavljajo, nadomeščajo, ohranjajo ali zdravijo poškodovane celice ali tkiva ter spodbujajo fiziološke procese regeneracije. Osnovna ideja je pripraviti nosilec iz biomaterialov v obliki prizadetega tkiva ali organa, nanj naseliti avtologne pacientove celice, ki naj bi tvorile celične elemente in elemente zunajceličnega ogrodja, nato pa celoten sistem implantirati v telo (22). Po drugi strani pa je v regenerativni medicini za zdaj v prednosti strategija, ko gre za aplikacijo samega poroznega tridimenzionalnega nadomestka, ki posnema naravno zunajcelično ogrodje (ECM). Ob poškodbah ali različnih patoloških stanjih namreč pride do sprememb ECM in celic, ki se morajo

v procesu regeneracije obnoviti. Pogosto se zgodi, da je obnova ECM okrnjena ali motena. Prav v takšnih primerih je smotno uporabiti tkivne nadomestke, ki posnemajo naravni ECM, saj je smiselno pričakovati, da tkivo slednjega sprejme kot svoje in spodbudi lastno obnovo. Najobetavnejši primer analogov ECM so nanovlakna, ki s svojo vlaknasto nanometrsko strukturo posnemajo fibrilarne elemente ECM na najbolj pristen način (42, 43, 44) in številne druge.



**Slika 6:** Znanstveni, ekonomski in strokovni dejavniki, ki vplivajo na razvoj osebnih zdravil

## 6 Nove tehnike v nanotehnologiji

V zadnjem desetletju so razvili številne nove tehnike, ki omogočajo izdelavo, vrednotenje in udejanjanje novih idej na nanonivoju.

*Bionanorobotika* je nastajajoča podskupina nanotehnologije s ciljem inženirskega oblikovanja nanorobotov. Natančneje, nanorobotika je načrtovanje in izgradnja nanorobotov, torej naprav v velikosti od 0.1-10 mikrometrov, sestavljenih iz kovinskih delcev ali tudi bioloških komponent postavljenih na nanorazdaljah. Takšni programirani in nadzorovani nanoroboti bodo omogočili zdravnikom samodejno izvedbo terapevtskih in rekonstruktivnih postopkov v človeškem telesu na celični in molekularni ravni (45). Za opis tovrstnih nanonaprav se trenutno v raziskavah in razvoju uporabljajo različni izrazi - nanoids, nanorobots, nanites ali nanomites.

Danes so že znani tudi primeri nanosenzorjev, ki predstavljajo tehnične inovacije, kot na primer sprehajajoč nanotermometer v obliki fluorescentnih nanodelcev, ki vstopijo v celico z endocitozo, se vključijo v kisle organele, potujejo po mikrotubulih in prikazujejo temperaturne spremembe (46), biočipi za določen namen (47), imuno senzor za hitro diagnozo tuberkuloze (48, 49,50) in številne druge.

S pojavom nanotehnologije je mikrofluidika doživela korenite spremembe, ki zajemajo vse večje področje nanofluidikov. Prav slednje je pomembno z vidika izdelave »pametnih DDS« in analiznih možnosti. Nedavno so razvili mikrofluidne tehnike za spremljanje celic. Cilj teh mikro- ali nanofluidnih sistemov je posnemanje in vivo mikrookolja in občutljivo merjenje bioloških odzivov. Z ugodnimi lastnostmi, kot so

optična preglednost in sposobnost za avtomatizacijo protokolov, lahko gojijo različne vrste celic in jih spremljajo v realnem času, ter s tem sistematično raziskujejo njihovo rast, delitev, morfologijo in funkcije v dobro nadzorovanih pogojih kot odgovor na različne dražljaje (51, 52). Biomikrofluidika, predstavlja veliko različnih aplikacij do tkivnega inženirstva in celične biologije. Popolna integracija bioloških sestavin z elektrokemijskimi senzorji na čipih je ključnega pomena pri razvoju mikronaprav za analizo celic. V prihodnje se bodo Biomicrofluidics z Biosensorji naprave uporabljale za spremljanje odzivov celic na patogene, za preučevanje vnetnega ali drugih odgovorov, ali celo medcelično signalizacijo v celičnih kulturah, pač odvisno od senzorjev. Torej za najrazličnejše namene, kot so farmakološki ali toksikološki odziv, proučevanje mehanizmov bolezni ali zdravljenja, vedno pa ob minimalnih količinah reagentov in obremenjevanja okolja (51 - 54).

## 7 Regulatorni in toksikološki vidik nanodelcev

Življenjski cikel vsakega zdravila je proizvodnja, distribucija in transport, vnos in zdravljenje (farmakološki učinki, stranski učinki), klinična varnost in odpad. Uporaba v kliniki zajema le določene faze cikla nekega zdravila, medtem ko toksikološki vidik zajema vse stopnje. Dejstvo je, da zahtevata klinična preizkušanja in epidemiologija nanodelcev drugačne pristope kot so znani in preizkušeni pri klasičnih zdravilih, kar zahteva posebno načrtovanje in izvedbo. Predvsem je nujen zgodnji, odprt dialog med znanstveniki, kliniki, toksikologi in regulatornimi organi.

Glavna značilnost nanosistemov (tja do 1000 nm) ki se razlikuje od sistemov večjega reda velikosti je, da ti izkazujejo popolnoma drugačne fizikalne, kemijske in biološke lastnosti. Gre za velikostni razred samih biomolekul, ki so osnova naravnih procesov, zaradi česar je klinična uporabnost ogromna. Vrednost nanozdravil je tako v specifični zgradbi vse do molekularnega nivoja, kot tudi v mehanizmu delovanja (55).

Pred prihodom na trg morajo vsa zdravila, tudi nanozdravila, skozi stroge preskuse, da zadostijo zakonskim predpisom. Nanozdravila pa zaradi nanometrskih velikosti zahtevajo še dodatna testiranja, zlasti testiranje toksičnosti in varnosti. To naj bi potekalo vzporedno že v fazi raziskav in razvoja. Tako se mora toksikologija vključiti v vse cikle razvoja razvojne faze nanozdravila: od proizvodnje, preko predklinike in klinike, skozi obdobje uporabe do odpada in emisije v okolje. Proces je potrebno bolj natančno ovrednotiti v smislu toksičnih učinkov nanodelcev, ki pridejo v okolje kot polutanti ali kot proizvod v oblikovanju nanozdravil.

## 8 Od nanotehnologije skozi nanoindustrijo do nanozdravil

Pri raziskavah na področju nanotehnologije so tri osnovne potrebe: močna potreba po ustvarjanju novih konceptov z združevanjem različnih raziskovalnih področij, potreba po intenzivnem delu, usmerjenem proti točno določenim ciljem in potreba po tesnem sodelovanju med raziskovalci pod močnim vodstvom. Poleg nanotehnologije, materialov in proizvodnih postopkov se vključujejo tudi področja kot so informacijske tehnologije, naravoslovne znanosti, standardi ter metodologije in okoljevarstvena iniciativa, ki združuje raziskovalce iz različnih disciplin, torej tudi tiste zunaj področij nanotehnologije. Prav zato omogočajo razvoj popolnoma novih pristopov in postopkov z velikimi razvojnimi in

ekonomskimi možnostmi, ne le na področju zdravil, pač pa skoraj za vse veje zdravstvene dejavnosti (56, 57).

Industrija bo lahko izkoristila nova odkritja na področju nanotehnologije le, če ji bo uspelo združiti obstoječo mikro-elektroniko in mikro-tehnologijo (microfluidics) s specifičnimi zahtevami s področja nanozdravil. Če želimo zagotoviti ugodno okolje za razvoj nanoindustrije, se ne moremo več zanašati na obstoječe raziskovalne strukture in opremo, pač pa se je potrebno soočiti z dejstvi, da so procesi kompleksnejši, inovacije zahtevnejše, pogosto nezadostno znanje v razvojno raziskovalnih skupinah in večji stroški za raziskovalno in proizvodnjo opremo.

Področje trenutno predstavlja globalni izziv, kajti priča smo neštetim raziskavam priznanih inštitutov in univerz po vsem svetu, pa tudi državnim finančnim spodbudam in poslovnim pobudam privatnega ali privatno-javnega partnerstva, še posebej na nanomedicinskem področju. Odprta ostajajo vprašanja, katere vrste poslovnega modela najbolj ustrezajo tem podjetjem in strategije, ki bi jim omogočile trajnostno rast, ko bi uspešno prišli na trg, dosegli zadovoljivo tržni delež in gradili oz. vzdrževali konkurenčno prednost (58).

Izbor konkurenčnih dostavnih sistemov nanometrskih velikosti za ciljanje, raztapljanje ali privzem v tarčne celice je ključnega pomena za napredek zdravljenja. Klinične koristi nanozdravil, ki so povečana učinkovitost in varnost, morajo prevladati nad njihovim daljšim časovnim obdobjem razvoja, povečanimi stroški za razvoj in raziskave ter tudi tveganja v primerjavi z alternativnimi možnostmi zdravil (standardne tehnologije, materiali in farmacevtske oblike). Viden je napredek v novih indikacijskih področjih in trženju, ki je izrazito konkurenčno.

## 9 Prihodnost nanozdravil

- Uporaba tistih, ki so že v klinični rabi se bo stopnjevala v naslednjih letih (nanozdravila za zdravljenje raka, virusov, arterioskleroze, kroničnih pljučnih bolezni, diabetesa)
- V naslednjih 10 letih se pričakuje uporaba tistih, ki so v fazi kliničnih testiranj (za gensko zdravljenje, tkivno inženirstvo, tkivno/celično zdravljenje)
- Razvili bodo nano-pripomočke za vnos učinkovin, nova diagnostična sredstva pa tudi nanoelektronske biosenzorje

## 10 Zaključek

Trenutno smo v obdobju, ko se piše zgodovina o nanotehnologiji, interdisciplinarno področje nanomedicina pa se razvija hitreje kot so pričakovali. Obseg znanja se veča, prav tako raste nabor materialov, analizičnih metod, predpisov in izdelkov. Raziskovalci iz različnih znanstvenih disciplin se tako ali drugače ukvarjajo z nanodelci in drugimi oblikami nanozdravil, bodisi s sintezo materialov bodisi z učinki, ki jih doslej nismo poznali, saj tako majhnih struktur ni bilo možno proučevati. Argumenti, ki bodo pri izboru in izdelavi nanozdravil prevladali, bodo temeljili predvsem na stroških izdelave, varnosti materiala za človeka in okolje, pa tudi možnostih za prenos v industrijo in ceno, ki jo bo mogoče doseči na trgu.

Po vsem svetu so okrepli raziskovalna prizadevanja, pa tudi farmacevtska industrija je spoznala uporabnost nanotehnologije za razvoj zdravil, kot eno od obetavnih perspektiv. Poleg tega, v primerjavi z letom prej, je

področje nanomedicine precej povečalo interes investitorjev in zato prejema pozornost širše družbe. Dejansko je prepletanje med industrijo, akademskim svetom, politiko in regulatornimi organi spodbudno za razvoj nanomedicinskega področja v korist bolnika in družbe v celoti.

## 11 Zahvala

Pregledni članek je bil pripravljen v okviru projektov P1-01810 in J1-4236, ki jih finančno podpira Javni agenciji za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije.

## 12 Literatura

- Feynman R. Leighton, R. (contributor). Surely You're Joking, Mr. Feynman!: Adventures of a Curious Character, Richard Feynman. Edward Hutchings (editor), W.W. Norton. 1985
- Drexler K. Engines of Creation. In: Anchor Books, 1986, 65.
- Drexler K.E. Nanosystems: Molecular Machinery, Manufacturing, and Computation. Wiley, 1992: 125
- Freitas, R.A. Nanomedicine, Volume I, II, III: Basic capabilities. Austin, TX : Landes Bioscience, United States, 1999.
- Freitas, R.A. Exploratory Design in Medical Nanotechnology: A Mechanical Artificial Red Cell, Artif Cells Blood Subtit Immobil Biotech 1998; 26: 411-430
- Merkle RC. Nanotechnology and medicine. Adv Anti Aging Med 1996; 7: 277-286
- Shah V. et. al. The Pharmaceutical Sciences in 2020. Pharm Res 2010; 27: 396-399
- Hornyak GL et. al. Introduction to Nanoscience, CRS Press, 2008
- Lajos P. Balogh Why do we have so many definitions for nanoscience and nanotechnology? Nanomed-Nanotechnol 2010; 6: 397-398
- Bogunia-Kubik K. et. al. From molecular biology to nanotechnology and nanomedicine. Biosystems 2002; 65: 123-138
- Kocbek P. Novosti na področju farmaceutske tehnologije. Farm Vestn 63, 2012; 75-81.
- Cegnar M. Nanozdravila. Farm Vestn 63, 2012; 75-81.
- Freitas R.A. What is nanomedicine? Nanomed-Nanotechnol 2005; 1: 2-9
- www.nanobio-raise.org
- Catherine S. Nanomedicine transforms drug delivery. Drug Discovery Today 2005; 10: 1581-1582
- Farokhzad OC et.al. Nanomedicine. Adv Drug Del Rev 2006; 58: 1456-1459
- Challa S. et. al. Nanomaterials for Medical diagnosis and therapy, Wiley-VCH Verlag GmbH&Co. KGaA, 2007.
- Sahoo SK et. al. The present and future of nanotechnology in human health care. Nanomed-Nanotechnol 2007; 3: 20-31
- Mishra B. et. al. Colloidal nanocarriers: a review on formulation technology, types and applications toward targeted drug delivery. Nanomed-Nanotechnol 2010; 6: 9-24
- Tibbals HF. Medical Nanotechnology and Nanomedicine, CRS Press, 2011
- Jin Xie, Seulki lee, Xiaoyuan Chen. Nanoparticle-based theranostic agents. Adv Drug Del Rev, 2010; 62: 1064-1079
- Jinjun S. et.al. Nanotechnology in Drug delivery and Tissue Engineering: from discovery to applications. Nano Lett 2010; 10: 3223-3230
- Nataliya M. et. al. Liposomes: pH-Sensitive Liposomes Containing a trans-2-morpholino-cyclohexanol-Based Lipid That Performs a Conformational Flip and Triggers an Instant Cargo Release in Acidic Medium. Pharmaceutics 2011; 3: 379-405
- Kocbek P. et. al. Preparation and evaluation of nanosuspensions for enhancing the dissolution of poorly soluble drugs. Int J Pharm 2006; 312: 179-186
- Cegnar M. et. al. Intracellular delivery of cysteine protease inhibitor cystatin by polymeric nanoparticles. J Nanosci Nanotechnol 2006; 6: 3087-3094
- Kocbek P. et. al. Targeting cancer cells using PLGA nanoparticles surface modified with monoclonal antibody. J Control Release 2007; 120: 18-26
- Egle R. et. al. A novel gene delivery system for stable transfection of thiopurine-S-methyltransferase gene in versatile cell types. Eur J Pharm Biopharm 2008; 69: 23-30
- Kristl J. et. al. Improvements of cellular stress response on resveratrol in liposomes. Eur J Pharm Biopharm 2009; 73: 253-259
- Kristl J. et. al. Current view on nanosized solid lipid carriers for drug delivery to the skin. J Biomed Nanotechnol 2010; 6: 529-542
- Teskač K. et. al. A novel fluorescent probe for more effective monitoring of nanosized drug delivery systems within the cells. Int J Pharm 2011; 416: 384-393
- Nyström AM et. al. Safety assessment of nanomaterials: Implications for nanomedicine. J Control Release 2012; In Press
- Crielaard BJ et. al. Drug targeting systems for inflammatory disease: One for all, all for one. J Control Release 2011, In Press
- Kim B. et. al. Complexation phenomena in pH-responsive copolymer networks with pendant saccharides. Macromolecules 2002; 35: 9545-9550
- Huh AJ et. al. Nanoantibiotics: A new paradigm for treating infectious diseases using nanomaterials in the antibiotics resistant era. J Control Release 2011; 156: 128-145
- Teskač K. et. al. The evidence for solid lipid nanoparticles mediated cell uptake of resveratrol. Int J Pharm 2010; 390: 61-69
- Cegnar M. et. al. Nanoscale polymer carriers to deliver chemotherapeutic agents to tumours. Expert Opin Biol Ther 2005; 5: 1557-1569
- Teskač K. et. al. Mehanizmi vstopa nanodelcev v celice in njihov vpliv na dostavljanje učinkovin. Zdrav Vestn 2012; 81: 225-235
- Pan D. et. al. Nanomedicine: Perspective and promises with ligand-directed molecular imaging. Eur J Radiology 2009; 70: 274-285
- Fleiga E. et. al. Stimuli-responsive polymeric nanocarriers for the controlled transport of active compounds: Concepts and applications. Adv Drug Deliver Rev 2012; In Press
- Owens DE et. al. Opsonization, biodistribution, and pharmacokinetics of polymeric nanoparticles. Int J Pharm 2006; 307: 93-102
- Ioannis S. et. al. Nanomedicine and personalized medicine toward the application of pharmacotyping in clinical practice to improve drug-delivery outcomes. Nanomed-Nanotechnol 2011; 7: 11-17
- Tabata Y. Biomaterial technology for tissue engineering applications. J R Soc Interface 2009; 6: 311-24.
- Ji W, Sun Y, Yang F, van den Beucken JJ, Fan M, Chen Z, et al. Bioactive electrospun scaffolds delivering growth factors and genes for tissue engineering applications. Pharm Res 2011; 28: 1259-72.
- Wei G, Ma PX. Nanostructured biomaterials for regeneration. Adv Funct Mater 2009; 18 (22): 3566-82.
- Svennersten K. et. al. Organic bioelectronics in nanomedicine. Biochim Biophys Acta 2011; 1810: 276-285
- Oyama K. et. al. Walking nanothermometers: spatiotemporal temperature measurement of transported acidic organelles in single living cells. Lab Chip 2012; 12: 1591-1593
- Joon SS et. al. An on-chip whole blood/plasma separator using hetero-packed beads at the inlet of a microchannel Lab Chip 2012; 12: 863-866
- Kim JH et. al. Immunosensor towards low-cost, rapid diagnosis of tuberculosis. Lab Chip 2012; 12: 1437-1440
- Lehr CM et. al. Biological barriers – A need for novel tools in nanotoxicology and nanomedicine. Eur J Pharm Biopharm 2011; 77:
- Patel VF et. al. Advances in oral transmucosal drug delivery. J Control Release 2011; 153: 106-116
- Stratakis E, Ranella A., Fotakis C., Biomimetic micro/nanostructured functional surfaces for microfluidic and tissue engineering applications, Biomicrofluidics 2011; 5, 013411
- Huei-Wen Wu, Chun-Che Lin, and Gwo-Bin Lee, Stem cells in microfluidics, Biomicrofluidics 2011; 5, 013401
- Yu Huang, Basheal Agrawal, Dandan Sun, John S. Kuo, and Justin C. Williams, Microfluidics-based devices: New tools for studying cancer and cancer stem cell migration, Biomicrofluidics 2011; 5, 013412
- Jun Yan, Valber A P, Enomoto J, Simonian AL, Revzin A, Electrochemical biosensors for on-chip detection of oxidative stress from immune cells. Biomicrofluidics 2011; 5, 032008
- Kocbek P. et. al. Toxicological aspects of long-term treatment of keratinocytes with ZnO and TiO<sub>2</sub> nanoparticles. Small 2010; 6: 1908-1917
- Eaton AW. How do we develop nanopharmaceuticals under open innovation? Nanomed-Nanotechnol 2011; 7: 371-375
- Nijhara R. et. al. Bringing nanomedicines to market: regulatory challenges, opportunities, and uncertainties, Nanomed-Nanotechnol 2006; 2: 127-136
- Lulijten P. R, in drugi; Public-private partnership in translational medicine: concepts and practical examples. J Control. Rel 2012, in press.





# Chiesi

People and ideas for innovation in healthcare

 **ATIMOS**<sup>®</sup>

 **FOSTER**<sup>®</sup>

**Budi***air*<sup>®</sup> **Jet**

**RE***VIA*<sup>®</sup>

 **Orthokin**<sup>®</sup>

**CUROSURF**<sup>®</sup>



Chiesi Slovenija, d.o.o.

[www.torrex-chiesi.si](http://www.torrex-chiesi.si) [www.moja-astma.si](http://www.moja-astma.si) [www.orthokin.si](http://www.orthokin.si)

# Novosti na področju farmacevtske nanotehnologije

## Novelties in the field of pharmaceutical nanotechnology

Petra Kocbek

**Povzetek:** Farmacevtska nanotehnologija se intenzivno razvija že dobra štiri desetletja in ima pomemben vpliv na odkrivanje in zdravljenje številnih bolezni. Njen cilj je razviti sodobne nanodostavne sisteme, ki bodo povečali učinkovitost zdravljenja in zmanjšali pojav stranskih učinkov. Tako so rezultat razvoja »pametni« bioodzivni nanodostavni sistemi, nanosistemi za aktivno ciljanje in nanosistemi za ciljanje na subceličnem nivoju. Novi nanodostavni sistemi omogočajo premagovanje barier v organizmu in vnos učinkovin na mesta, ki so s klasičnimi farmacevtskimi oblikami nedostopna (npr. vnos v možgane). Novosti so tudi na področju metod za izdelavo nanosistemov, kjer so v ospredju metode, ki temeljijo na samozdruževanju gradnikov in omogočajo vgrajevanje sodobnih makromolekularnih učinkovin (peptidi, proteini, geni). Vse omenjene in še številne druge novosti na področju farmacevtske nanotehnologije obetajo boljše spremljanje in zdravljenje danes neozdravljivih ali težko ozdravljivih bolezni ob sočasno izboljšani kakovosti bolnikovega življenja.

**Ključne besede:** Nanovlakna, ciljana dostava učinkovin, nanoantibiotiki, nanoteranostiki

**Abstract:** Pharmaceutical nanotechnology has been under intensive development for more than four decades and shows a significant impact on the diagnosis and treatment of many diseases. Its main goal is development of modern nanodelivery systems for more effective therapy and reduced occurrence of side effects. The results of the current development are »smart« bioresponsive nanodelivery systems, nanosystems for active targeting and nanosystems for targeting on subcellular level. Novel nanodelivery systems can overcome barriers in the body and enable the drug delivery to the locations which are out of reach for classical formulations (e.g. brain delivery). New formulation methods have also emerged. The main focus being on self-assembly technologies, which enable incorporation of modern macromolecular drugs (peptides, proteins, genes). All these and many other innovations in the field of pharmaceutical nanotechnology promise better monitoring and therapy of nowadays incurable or poorly treatable diseases, resulting in improved patient's quality of life.

**Keywords:** Nanofibers, targeted drug delivery, nanoantibiotics, nanotheranostics

## 1 Uvod

Farmacevtska nanotehnologija se intenzivno razvija že dobra štiri desetletja in ima pomemben vpliv na odkrivanje in zdravljenje številnih bolezni. Prve nanodelce za vnos učinkovin in cepiv so razvili v skupini prof. Speiserja v poznih šestdesetih letih prejšnjega stoletja (1). Vse od takrat pa do danes potekajo raziskave in razvoj predvsem v smeri odkrivanja in načrtovanja novih nanodostavnih sistemov ter povečevanja njihove učinkovitosti in varnosti.

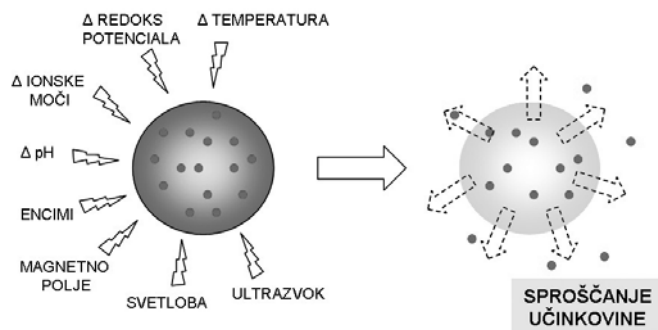
Na razvoj farmacevtske nanotehnologije v zadnjem desetletju pa lahko pogledamo z različnih zornih kotov. Z vidika bolezni je zagotovo največ novosti in raziskav povezanih z uporabo nanotehnologije za diagnostiko in zdravljenje rakavih obolenj (2-4). Z vidika premagovanja bioloških barier za učinkovito dostavo zdravilnih učinkovin je največji napredek na področju nanodostavnih sistemov za vnos učinkovin v možgane (5). Farmacevtska nanotehnologija se je v zadnjem obdobju usmerila tudi v razvoj zdravil za bolezni tretjega sveta – nanosistemi za zdravljenje malarije, tuberkuloze, okužb z virusom HIV (6, 7). Razvoj nanosistemov pa se uveljavlja tudi kot nov tehnološki pristop v boju proti odpornosti

bakterij na antibiotike (7). Med učinkovinami v razvoju je vse več biomakromolekul (peptidi, proteini, nukleinske kisline), zato so novost metode za izdelavo nanosistemov v milih pogojih, ki ne zmanjšajo biološke aktivnosti biomolekul (8-10). Takšni nanosistemi nastanejo s samozdruževanjem (*angl.* »self-assembly«) osnovnih gradnikov, ki so običajno amfifilni blok kopolimeri (10). Med novimi dostavnimi sistemi velja omeniti nanovlakna, ki poleg vnosa učinkovin omogočajo tudi učinkovito obnovo tkiv (11).

Novosti so tudi na področju uporabe nanotehnoloških pristopov za racionalizacijo zdravljenja tj. z vidika doseganja večje selektivnosti dostave učinkovin na tarčno mesto in posledično večje učinkovitosti zdravljenja z manj stranskimi učinki. To lahko dosežemo z razvojem nanodostavnih sistemov za pasivno in aktivno ciljanje (12). Pasivno ciljanje temelji na izkoriščanju anatomskih, patofizioloških in fizikalno-kemijskih pogojev na tarčnem mestu, medtem ko imajo nanosistemi za aktivno ciljanje na površini vezane specifične ligande, ki prepoznajo in se vežejo na tarčno mesto. Tako so že v osemdesetih in devetdesetih letih prejšnjega stoletja razvili vrsto različnih nanodostavnih sistemov za

pasivno ciljanje, ki za nalaganje na tarčnem mestu izkoriščajo učinek povečane prepustnosti in zadrževanja (EPR učinek – angl. »*enhanced permeability and retention effect*«) (13). Ta mehanizem izkoriščajo vsi na tržišču prisotni koloidni dostavni sistemi za zdravljenje in diagnostiko rakavih obolenj. Novost pa je pojav »pametnih« nanodostavnih sistemov, ki se odzivajo na pogoje v biološkem mikrookolju (14). Takšni nanosistemi omogočajo pasivno ciljanje in sproščanje učinkovin pod vplivom endogenih dejavnikov na tarčnem mestu (pH, T, redoks potencial, prisotnost encimov) ali zunanjih dražljajev (svetloba, magnetno polje, ultrazvok) (Slika 1) (15). Še korak naprej v razvoju nanosistemov za ciljanje je koncept aktivnega ciljanja in razvoj nanosistemov, ki omogočajo ciljanje na subceličnem nivoju (npr. ciljanje v jedro (16), mitohondrije (17), citosol (18)). Nenazadnje so lahko nanosistemi tudi multifunkcionalni – združujejo terapevtsko in diagnostično komponento v enem sistemu, kar je pripeljalo do razvoja nanoteranostikov (19).

Ker je novosti ob intenzivnem razvoju področja farmacevtske nanotehnologije ogromno, so v nadaljevanju prispevka predstavljeni le nekateri izbrani primeri.



**Slika 1:** Sproščanje učinkovine iz pametnega nanodostavnega sistema pod vplivom različnih endogenih in eksogenih dražljajev.

**Figure 1:** Drug release from smart nanodelivery system induced by various endogenous and exogenous stimuli.

## 2 Nanovlakna

Nanovlakna so trdna vlakna s premerom od nekaj deset do 1000 nm in teoretično neomejeno dolžino (20). Odras njihove nanovelikosti so specifične fizikalne in kemijske lastnosti, ki so razlog za njihovo uporabo na različnih področjih biomedicine (21). Nanovlakna so lahko izdelana iz polimerov sinteznega ali naravnega izvora; za uporabo v biomedicini pa je zaželeno, da so nanovlakna biokompatibilna in biorazgradljiva (11). V farmaciji predstavljajo nanovlakna sodobno možnost za povečevanje topnosti in hitrosti raztapljanja težko topnih učinkovin, za doseganje prirejenega sproščanja in za vgrajevanje biomakromolekul (22-24). Tako so v raziskavah v nanovlakna vgrajevali že vrsto različnih učinkovin kot so npr. antibiotiki (25, 26), lokalni anestetiki (25), kemoterapevtiki (27), imunosupresivi (28), protivnetne učinkovine (24), rastni dejavniki (29, 30) in vitamini (31). Nanovlakna odlikuje tudi dobra adhezivnost, ki je odraz velike površine in nanoporozne zgradbe. Ob stiku z mukosom pride do trenutne absorpcije vlage v nanopore vlaknen, kar je razlog za intenzivno adhezijo na površino sluznic, zato so nanovlakna obetaven mukoadhezivni dostavni sistem in dostavni sistem za dermalno uporabo (31, 32).

Poleg uporabe nanovlaknen kot dostavnih sistemov za vnos učinkovin je zelo aktualna tudi njihova uporaba v tkivnem inženirstvu za pripravo tkivnih nadomestkov (npr. regeneracija kosti, živčevja) (33-35). Nanovlakna posnemajo topografijo in strukturne lastnosti gradnikov naravnega zunajceličnega ogrodja (ECM, angl. »*extracellular matrix*«) in omogočajo učinkovito pritrdjanje, proliferacijo in diferenciacijo celic, kar vodi v učinkovito obnovo poškodovanega ali obolelega tkiva (33). Tretja možnost uporabe vlaknen na področju biomedicine je uporaba nanovlaknen kot sodobnih oblog za celjenje ran. Podobno kot v tkivnem inženirstvu, tudi v tem primeru nanovlakna posnemajo ECM, hkrati pa omogočajo drenažo izcedka iz rane, prepuščajo pline in rano ščitijo pred okužbami. Kadar so nanovlakna izdelana iz hidrofilnega materiala zagotavljajo vlažno okolje v rani, kar omogoča hitrejšo in popolnejšo celjenje (36). V proces celjenja in regeneracije pa lahko aktivno posežemo z učinkovinami, ki jih vgradimo v nanovlakna ali vežemo na njihovo površino (25, 29).

## 3 Aktivno ciljanje

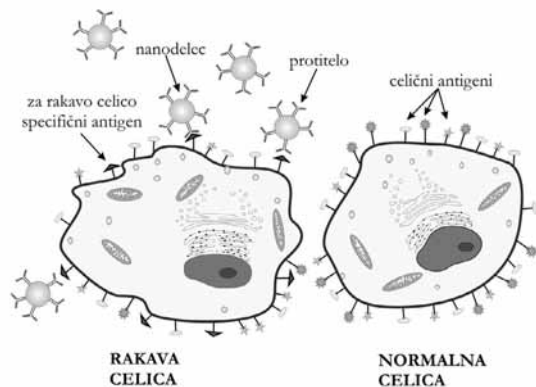
Koncept aktivnega ciljanja ni nov, ampak star že več kot sto let. Idejo o ciljani dostavi je prvi predstavil že leta 1906 nemški kemik Paul Erlich (37, 38). Tak, takrat imaginarni sistem, ki bi bil sposoben prepoznati in selektivno uničiti le tarčno mesto (tj. organizem, tkivo, celico), je poimenoval »magični izstrelak« (angl. »*magic bullet*«). Prav razvoj nanodostavnih sistemov za aktivno ciljanje predstavlja uresničitev Erlichove ideje o »magičnem izstrelku«. Takšni nanodostavni sistemi (npr. polimerni terapevtiki, miceli, liposomi, polimerni nanodelci, trdni lipidni nanodelci, nanosuspenzije) imajo na površini vezane specifične ligande, zato so sposobni razlikovati med tarčnimi in netarčnimi celicami (Slika 2) (39). Vezava ligandov poveča verjetnost interakcij s tarčnim mestom in s tem terapevtsko učinkovitost, saj ligand prepozna in se selektivno veže le na tarčne celice, tkiva ali organe v telesu. Aktivno ciljanje ne prispeva bistveno k porazdeljevanju nanodostavnega sistema v organizmu, izboljša pa njegovo zadrževanje na tarčnem mestu in vstop v celice, hkrati pa podaljša tudi čas zadrževanje v znotrajceličnem prostoru (40).

Predpogoj za aktivno ciljanje je ustrezna biološka porazdelitev in razpolovni čas nanodostavnega sistema. Po sistemskem vnosu mora nanodostavni sistem v krvnem obtoku ostati dovolj časa, da doseže tarčno mesto in se tam zadrži (izkorišča EPR učinek). Šele nato nastopi aktivno ciljanje. Podaljšan čas zadrževanja v krvnem obtoku dosežemo s hidrofilno površino nanodostavnega sistema (vezava polietilen-glikolskih verig (PEGiliranje) ali drugih hidrofilnih polimerov) (41). Površina nanodostavnega sistema mora biti hidrofilna, saj v nasprotnem primeru nastopi takoj po vstopu v krvni obtok opsonizacija, ki je signal za celice retikuloendotelnega sistema, da nanodostavni sistem odstranijo iz obtoka (42).

Aktivno ciljana dostava učinkovin na/v specifične celice izkorišča prisotnost različnih antigenov (proteinov, sladkorjev, lipidov) na površini tarčnih celic. Ti antigeni so lahko selektivno izraženi le na obolelih celicah ali pa je njihovo izražanje na obolelih in zdravih celicah različno. Primer takšnih antigenov so receptorji, ki so na tumorskih celicah izraženi v povečanem obsegu npr. transferinski receptorji, folatni receptorji, receptorji za rastne dejavnike. Ligandi so lahko nizkomolekularne spojine (npr. folna kislina) ali biomakromolekule (npr. protitelesa). V raziskavah pogosto uporabljajo za ciljanje folno kislino (43, 44), transferin (45), laktine (46), sladkorje (47), peptide (48), protitelesa (49, 50) in njihove



fragmente (51) ter aptamere (52, 53). Ligand je lahko na površino vezan nekovalentno ali kovalentno, njegova gostota in orientacija na površini dostavnega sistema pa morata biti takšni, da omogočata vezavo na tarčno mesto. Vezavi na tarčno mesto lahko sledi receptorska endocitoza in znotrajcelično sproščanje vgrajene učinkovine ali pa do vstopa v celice ne pride. Nanodostavni sistem ostane vezan na tarčno mesto in učinkovina se sprošča v zunajceličnem prostoru. Aktivno ciljanje izboljša učinkovitost zdravljenja, saj poveča obseg privzema v tarčne celice in čas zadrževanja dostavnega sistema znotraj celic, hkrati pa zmanjša potencialne stranske učinke, ki so posledica neselektivnega vnosa in delovanja zdravilnih učinkovin na netarčna tkiva.



Slika 2: Shema aktivnega ciljanja z imunonanelci.

Figure 2: Scheme of active targeting with immuno-nanoparticles.

## 4 Nanodostavni sistemi za vnos učinkovin v centralni živčni sistem

Krvno-možgansko bariero lahko prehajajo le lipofilne, nizkomolekularne učinkovine (< 400–500 Da), zato je nabor učinkovin za zdravljenje bolezni ČŽS zelo omejen. Razvoj novih tehnoloških pristopov za vnos učinkovin v ČŽS je, ob staranju prebivalstva in zato vse večji pojavnosti nevrodegenerativnih bolezni, nujen (54). Prav nanodostavni sistemi predstavljajo nov, obetaven pristop na tem področju, če izpolnjujejo naslednje osnovne zahteve (5):

- velikost < 100 nm,
- netoksičnost, biorazgradljivost in biokompatibilnost,
- stabilnost v krvnem obtoku,
- neimunogenost,
- podaljšan čas zadrževanja v krvnem obtoku (nanosistem ni tarča celic retikuloendotelnega sistema),
- izražena afiniteta do krvno-možganske bariere,
- omogoča dostavo nizkomolekularnih učinkovin, peptidov, proteinov ali nukleinskih kislin,
- omogoča nadzorovano sproščanje.

Nanodostavni sistemi vstopajo v interakcije s krvno-možgansko bariero na molekularnem nivoju in izkoriščajo fiziološke mehanizme za vstop v možgane (55). Zato morajo imeti na površini prisotne hidrofilne površinsko aktivne snovi (npr. polisorbitat 80), nabite molekule ali specifične ligande, ki omogočajo prehod čez krvno-možgansko bariero (56). Najpogosteje nanodostavni sistemi prehajajo z izkoriščanjem

mehanizmov adsorpcijske ali receptorske transcitoze (57). Adsorpcijska transcitoza temelji na elektrostatskih interakcijah med površino nanodostavnega sistema in nabito površino endotelijskih celic krvno-možganske bariere. Za izkoriščanje tega mehanizma prehoda običajno vežemo na površino nanodostavnega sistema peptide, ki prehajajo celično membrano (angl. »cell penetrating peptides«) (npr. TAT-peptidi) ali kationske proteine (npr. albumin) (55). Receptorska transcitoza poteče po vezavi funkcionaliziranega nanodostavnega sistema na receptorje, ki so izraženi na celicah krvno-možganske bariere in omogoča selektivni prenos nanodostavnih sistemov v možgane. Primeri takšnih transportnih molekul, ki lahko povečajo učinkovitost prehajanja v možgane, so rastni dejavniki (epidermalni rastni dejavnik, žilni endotelijski rastni dejavnik, bazični rastni dejavnik fibroblastov, inzulinu podoben rastni dejavnik), proteini, ki vežejo biotin (avidin, streptavidin, nevtravidin), inzulin, leptin, laktoferin, transferin in apolipoproteini (57-60).

Zdravljenje epilepsije (61), Alzheimerjeve bolezni (62, 63), Parkinsonove bolezni (64) in možganskih tumorjev (65, 66) so področja, kjer je razvoj nanosistemov za vnos v ČŽS trenutno najbolj intenziven. Sočasno z razvojem novih funkcionaliziranih nanodostavnih sistemov poteka tudi iskanje alternativnih poti vnosa v organizem, ki bi omogočile premagovanje fizioloških barrier za učinkovit vstop nanosistemov v možgane npr. nazalna aplikacija (67).

## 5 Nanoantibiotiki

Učinkovito zdravljenje infekcijskih bolezni ostaja, kljub velikim finančnim vložkom v raziskave in razvoj na tem področju, eden največjih izzivov v zdravstvu (7). Razvoj rezistence na poznane, danes dostopne antibiotike, prehitava odkrivanje in razvoj novih antibiotikov, zato so infekcijske bolezni, ki jih povzročajo odporni sevi, lahko grožnja človeštvu. V zadnjem času je zato velik poudarek na novih nanotehnoloških pristopih za doseganje večje učinkovitosti zdravljenja in preprečevanje pojavnosti rezistence mikroorganizmov. Govorimo o razvoju »nanoantibiotikov«. To so nanomateriali, ki imajo sami protimikrobni učinek (npr. nanodelci srebra), ali nanodostavni sistemi, ki omogočajo učinkovito dostavo antibiotikov na tarčno mesto, preprečijo pojav rezistence in zmanjšajo stranske učinke zdravljenja (7, 68). Zaradi velikega razmerja med površino in volumnom ter edinstvenih fizikalno-kemijskih lastnosti predstavljajo nanomateriali obetajoč nov pristop v boju z mikroorganizmi. Antibiotični učinek nanodelcev je posledica sočasnega delovanja po različnih mehanizmih, saj posegajo v različne biološke procese v mikroorganizmih, kar preprečuje razvoj odpornosti. Da bi se pojavila odpornost na antibiotični učinek takšnih nanodelcev, bi se moralo zgoditi več sočasnih mutacij (7).

Srebrovi nanodelci so že znan in uveljavljen primer nanodelcev s protimikrobnim učinkom. Vežejo se na površino mikroorganizmov, prehajajo pa tudi v znotrajcelični prostor, kjer vstopajo v interakcije s proteini in dednim materialom mikrobov. Hkrati se znotraj celic iz nanodelcev sproščajo srebrovi ioni, kar baktericidni učinek samih nanodelcev še poveča (68).

V raziskavah so že proučevali različne nanodostavne sisteme, ki vgrajen antibiotik ščitijo pred mehanizmi bakterijske rezistence (npr. razgradnja z  $\beta$ -laktamazami) in ga dostavijo v aktivni obliki do mesta delovanja (Tabela I). Znotrajcelični vnos antibiotikov z nanodostavnimi sistemi je učinkovit pristop zlasti za zdravljenje znotrajceličnih infekcijskih bolezni

npr. okužbe s klamidijo (69, 70). Nanodelci omogočajo združevanje večih neodvisnih in učinkovitih sinergističnih mehanizmov, ki povečajo protimikrobno učinkovitost tako, da preprečijo razvoj odpornosti mikroorganizmov na delovanje antibiotikov.

Pomembna novost na področju farmacevtske nanotehnologije so tudi nanodostavni sistemi za zdravljenje okužb z virusom HIV (71, 72), zdravljenje malarije (73) in tuberkuloze (74).

**Tabela I: Primeri nanosistemov za dostavo antibiotikov**

**Table I: Examples of nanosystems for delivery of antibiotics**

Zdravilna učinkovina	Nanodostavni sistem	Lit. vir
Ceftriakson	Hitosanski ND	(75)
Ciprofloksacin	PLGA ND	(76)
Ciprofloksacin	Eudragit/PLGA ND	(77)
Ciprofloksacin	Liposomi	(78)
Moksifloksacin	Polibutilcianoaktilatni ND	(79)
Penicilin	Poliaktilatni nanodelci	(80)
Penicilin, ciprofloksacin	Glikozilirani poliakrilatni ND	(81)
Rifampin, azitromicin	PLGA ND	(69)
Tilmikozin	Trdni lipidni ND	(82)
Vankomicin	ND zlata	(83)

ND – nanodelci; PLGA – kopolimer mlečne in glikolne kisline

Področje »nanoantibiotikov« je danes še v začetni fazi razvoja - sploh, če ga primerjamo z obsegom raziskav, ki poteka na področju nanotehnološki pristopov za zdravljenje raka. V prihodnje pa lahko utemeljeno pričakujemo intenzivnejši razvoj in več novosti tudi na področju »nanoantibiotikov«, ki obetajo rešitve za premagovanje odpornosti mikroorganizmov na antibiotike.

## 5 Nanoteranostiki

Teranostik je napredni dostavno-diagnostični sistem za uporabo v medicini. Združuje terapevtsko in diagnostično komponento ter omogoča sočasno diagnostiko in zdravljenje (19). Nanoteranostiki so teranostiki nanometerskih velikosti in predstavljajo novost na področju zdravljenja bolezni. Z njimi lahko dosežemo ciljano dostavo zdravilnih učinkovin le v tarčno populacijo celic, hkrati pa lahko neinvazivno spremljamo lokalizacijo nanodostavnega sistema v organizmu. Teranostiki se med seboj razlikujejo po zgradbi, obliki, velikosti, sposobnostih ciljanja in metodi, ki omogoča za vizualizacijo oz. spremljanja sistema v organizmu (Tabela II). Glavne sestavine vsakega teranostika so:

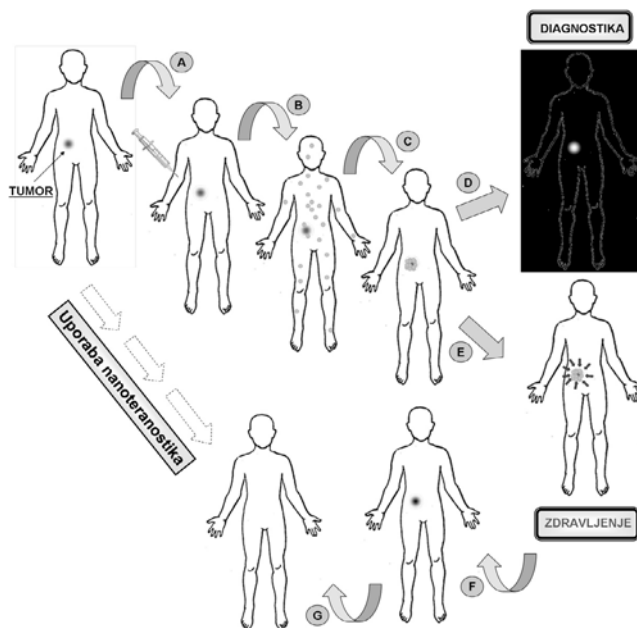
(I) **Diagnostična komponenta** omogoča neinvazivno spremljanje porazdeljevanja nanosistema v organizmu, vrednotenje obsega lokaliziranega nalaganja na tarčnem mestu in spremljanje sproščanja vgrajenih učinkovin (40). Diagnostična oz. kontrastna sredstva za *in vivo* slikanje so lahko optično aktivne majhne molekule, kovine in kovinski oksidi, ultrazvočna kontrastna sredstva ali radionuklidi (19). Pogosto v ta namen uporabljamo kovinske ali magnetne nanodelce, ki omogočajo slikanje z magnetno resonanco (MRI), fluorescentne spojine, ki omogočajo optično slikanje (fluorescenca, bioluminiscenca), ali radioizotope, ki omogočajo slikanje s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET) ali enofotonsko emisijsko računalniško tomografijo (SPECT) (19, 84-86). Nekateri teranostiki vključujejo dve ali celo tri diagnostične komponente, zato jih lahko v organizmu spremljamo s kombinacijo različnih detekcijskih metod (87). Najpogosteje so kot diagnostična

komponenta teranostikov v uporabi superparamagnetni nanodelci železovega oksida (SPIONI, angl. "supermagnetic iron oxide nanoparticles").

(II) **Dostavni sistem** ali obloga, ki obdaja diagnostično komponento, zagotavlja stabilnost koloidne disperzije teranostika, nudi funkcionalne skupine za reakcije biokonjugacije in omogoča vgrajevanje zdravilnih učinkovin.

(III) **Zdravilna učinkovina** je kovalentno ali nekovalentno vezana na dostavni sistem in se na tarčnem mestu v organizmu sprošča spontano ali pod vplivom različnih dražajev (Slika 1). Učinkovina je lahko fizikalno ujeta v ogrodje nanodostavnega sistema, vezana z elektrostatskimi interakcijami na gradnike teranostika ali kovalentno vezana neposredno na diagnostično komponento ali na sam nanodostavni sistem.

Danes potekajo intenzivne raziskave predvsem na področju uporabe nanoteranostikov za zdravljenje raka (Slika 3), v prihodnje pa nanoteranostiki veliko obetajo tudi na področju zdravljenja številnih drugih bolezni.



**Slika 3: Shema in vivo uporabe nanoteranostika za zdravljenje raka.**

(A) parenteralni vnos nanoteranostika, (B) sistemska porazdelitev nanoteranostika takoj po vnosu, (C) lokalno nalaganje in zadrževanje na območju tumorja (EPR učinek in aktivno ciljanje), (D) *in vivo* slikanje, (E) lokalno sproščanje vgrajene učinkovine, (F) uničenje tumorskih celic, (G) ozdravitev.

**Figure 3: Scheme of in vivo application of nanotheranostic for cancer treatment.** (A) parental administration, (B) systemic distribution of nanotheranostic immediately after administration, (C) local accumulation and retention in the tumor (EPR effect and active targeting), (D) *in vivo* imaging, (E) local drug release, (F) destruction of tumor cells, (G) recovery.

**Tabela 2:** Primeri nanoteranostikov.

**Table 2:** Examples of nanotheranostics.

Diagnostična komponenta	Zdravilna učinkovina	Ligand za aktivno ciljanje	Nanodostavni sistem	Literaturni vir
Fluorescentno barvilo (dialkilkarbocianin)	Citokrom C	Folat	Polimerni ND	(88)
Kvantne pike (CdSe)	Docetaksel	Folat	Liposomi	(89)
Mikromehurčki (UZ kontrastno sredstvo)	Plazmidna DNA	/	Hibrid polipeks-mikromehurček	(90)
Paramagnetno kontrastno sredstvo Gd-DOTAMA(C <sub>18</sub> ) <sub>2</sub>	Prednizolon	/	Liposomi	(84)
SPIONi	Doksorubicin	Folat	Polimerni ND	(91)
SPIONi	Docetaksel	/	Polimerni ND	(92)
SPIONi	Paklitaksel	Lektin	Magnetni ND	(93)
SPIONi	Doksorubicin	Folat	Miceli	(94)
SPIONi, Kvantne pike (CdTe)	Adriamicin	Folat	Polimerni ND	(87)

ND – nanodelci; SPIONi – superparamagnetni nanodelci železovega oksida; UZ - ultrazvok

## 6 Sklep

Ob vseh odkritjih, novostih in napredku na področju farmacevtske nanotehnologije se postavlja vprašanje, zakaj tržišče ni preplavljeno z novimi, bolj učinkovitimi, naprednimi nanozdravili. Zelo verjetna razloga sta dva: (I) zapletena zgradba in tehnološki postopki izdelave nanodostavnih sistemov ter (II) omejena učinkovitost *in vivo*. Poleg tega ostaja odprto tudi vprašanje o njihovi varnosti, ki mora biti nedvoumno zagotovljena, pred uvedbo novih nanosistemov v klinično prakso. Tako danes prednosti, ki bi jih uvedba novih naprednih nanozdravil prinesla, ne odtehtajo njihovih pomanjkljivosti. Nerešena vprašanja, pomanjkljivosti in omejitve pa ostajajo izziv za nadaljni razvoj nanosistemov za ciljan in učinkovit vnos učinkovin in doseganje zelenih terapevtskih učinkov. V prihodnje lahko pričakujemo nadaljevanje intenzivnih raziskav in razvoja na tem področju ter čakamo na trenutke, ko bodo novosti dozorele in bodo pripravljene za prehod iz raziskav na tržišče.

## 7 Literatura

- Kreuter J. Nanoparticles—a historical perspective. *International Journal of Pharmaceutics*. 2007;331(1):1-10.
- Gallego Ó, Puentes V. What can nanotechnology do to fight cancer? *Clinical and Translational Oncology*. 2006;8(11):788-95.
- Ferrari M. Cancer nanotechnology: opportunities and challenges. *Nat Rev Cancer*. [10.1038/nrc1566]. 2005;5(3):161-71.
- Schroeder A, Heller DA, Winslow MM, Dahlman JE, Pratt GW, Langer R, et al. Treating metastatic cancer with nanotechnology. *Nat Rev Cancer*. [10.1038/nrc3180]. 2012;12(1):39-50.
- Olivier J-C. Drug transport to brain with targeted nanoparticles. *Neurotherapeutics*. 2005;2(1):108-19.
- Look M, Bandyopadhyay A, Blum JS, Fahmy TM. Application of nanotechnologies for improved immune response against infectious diseases in the developing world. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2010;62(4-5):378-93.
- Huh AJ, Kwon YJ. "Nanoantibiotics": A new paradigm for treating infectious diseases using nanomaterials in the antibiotics resistant era. *Journal of Controlled Release*. 2011;156(2):128-45.
- Shu S, Zhang X, Wu Z, Wang Z, Li C. Delivery of protein drugs using nanoparticles self-assembled from dextran sulfate and quaternized chitosan. *Journal of Controlled Release*. 2011;152, Supplement 1(0):e170-e2.
- Howard KA. Delivery of RNA interference therapeutics using polycation-based nanoparticles. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2009;61(9):710-20.
- Wiradharma N, Zhang Y, Venkataraman S, Hedrick JL, Yang YY. Self-assembled polymer nanostructures for delivery of anticancer therapeutics. *Nano Today*. 2009;4(4):302-17.
- Venugopal J, Ramakrishna S. Applications of polymer nanofibers in biomedicine and biotechnology. *Applied Biochemistry and Biotechnology*. 2005;125(3):147-57.
- Danhier F, Feron O, Préat V. To exploit the tumor microenvironment: Passive and active tumor targeting of nanocarriers for anti-cancer drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 2010;148(2):135-46.
- Maeda H. Tumor-Selective Delivery of Macromolecular Drugs via the EPR Effect: Background and Future Prospects. *Bioconjugate Chemistry*. 2010 2010/05/19;21(5):797-802.
- Liechty WB, Peppas NA. Expert opinion: Responsive polymer nanoparticles in cancer therapy. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2012;80(2):241-6.
- Phillips MA, Gran ML, Peppas NA. Targeted nanodelivery of drugs and diagnostics. *Nano Today*. 2010;5(2):143-59.
- Sui M, Liu W, Shen Y. Nuclear drug delivery for cancer chemotherapy. *Journal of Controlled Release*. 2011;155(2):227-36.
- Weyland M, Manero F, Paillard A, Grée D, Viault G, Jarnet D, et al. Mitochondrial targeting by use of lipid nanocapsules loaded with SV30, an analogue of the small-molecule Bcl-2 inhibitor HA14-1. *Journal of Controlled Release*. 2011;151(1):74-82.
- Vasir JK, Labhasetwar V. Biodegradable nanoparticles for cytosolic delivery of therapeutics. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2007;59(8):718-28.
- Janib SM, Moses AS, MacKay JA. Imaging and drug delivery using theranostic nanoparticles. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2010;62(11):1052-63.
- Rošic R, Kocbek P, Baumgartner S, Kristl J. Electro-spun hydroxyethyl cellulose nanofibers: the relationship between structure and process. *Journal of drug delivery science and technology*. 2011;21(3):229-36.
- Huang Z-M, Zhang YZ, Kotaki M, Ramakrishna S. A review on polymer nanofibers by electrospinning and their applications in nanocomposites. *Composites Science and Technology*. 2003;63(15):2223-53.
- Ignatious F, Sun L, Lee C-P, Baldoni J. Electrospun Nanofibers in Oral Drug Delivery. *Pharmaceutical Research*. 2010;27(4):576-88.
- Jiang H, Hu Y, Li Y, Zhao P, Zhu K, Chen W. A facile technique to prepare biodegradable coaxial electrospun nanofibers for controlled release of bioactive agents. *Journal of Controlled Release*. 2005;108(2-3):237-43.
- Shen X, Yu D, Zhu L, Branford-White C, White K, Chatterton NP. Electrospun diclofenac sodium loaded Eudragit® L 100-55 nanofibers for colon-targeted drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. 2011;408(1-2):200-7.



25. Thakur RA, Florek CA, Kohn J, Michniak BB. Electrospun nanofibrous polymeric scaffold with targeted drug release profiles for potential application as wound dressing. *International Journal of Pharmaceutics*. 2008;364(1):87-93.
26. Zamani M, Morshed M, Varshoshaei J, Jannesari M. Controlled release of metronidazole benzoate from poly  $\epsilon$ -caprolactone electrospun nanofibers for periodontal diseases. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2010;75(2):179-85.
27. Ma G, Liu Y, Peng C, Fang D, He B, Nie J. Paclitaxel loaded electrospun porous nanofibers as mat potential application for chemotherapy against prostate cancer. *Carbohydrate Polymers*. 2011;86(2):505-12.
28. Holan V, Chudickova M, Trosan P, Svobodova E, Krulova M, Kubinova S, et al. Cyclosporine A-loaded and stem cell-seeded electrospun nanofibers for cell-based therapy and local immunosuppression. *Journal of Controlled Release*. 2011;156(3):406-12.
29. Choi JS, Leong KW, Yoo HS. In vivo wound healing of diabetic ulcers using electrospun nanofibers immobilized with human epidermal growth factor (EGF). *Biomaterials*. 2008;29(5):587-96.
30. Yan S, Xiaoqiang L, Lianjiang T, Chen H, Xiumei M. Poly(l-lactide-co- $\epsilon$ -caprolactone) electrospun nanofibers for encapsulating and sustained releasing proteins. *Polymer*. 2009;50(17):4212-9.
31. Taepaiboon P, Rungsardthong U, Supaphol P. Vitamin-loaded electrospun cellulose acetate nanofiber mats as transdermal and dermal therapeutic agents of vitamin A acid and vitamin E. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2007;67(2):387-97.
32. Meinel AJ, Germershaus O, Luhmann T, Merkle HP, Meinel L. Electrospun matrices for localized drug delivery: Current technologies and selected biomedical applications. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. (0).
33. Barnes CP, Sell SA, Boland ED, Simpson DG, Bowlin GL. Nanofiber technology: Designing the next generation of tissue engineering scaffolds. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2007;59(14):1413-33.
34. Sill TJ, von Recum HA. Electrospinning: Applications in drug delivery and tissue engineering. *Biomaterials*. 2008;29(13):1989-2006.
35. Bini TB, Gao S, Wang S, Ramakrishna S. Poly(l-lactide-co-glycolide) biodegradable microfibers and electrospun nanofibers for nerve tissue engineering: an in vitro study. *Journal of Materials Science*. 2006;41(19):6453-9.
36. Zahedi P, Rezaeian I, Ranaei-Siadat S-O, Jafari S-H, Supaphol P. A review on wound dressings with an emphasis on electrospun nanofibrous polymeric bandages. *Polymers for Advanced Technologies*. 2010;21(2):77-95.
37. Fahmy TM, Fong PM, Goyal A, Saltzman WM. Targeted for drug delivery. *Materials Today*. 2005;8(8, Supplement):18-26.
38. Strebhardt K, Ullrich A. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress. *Nat Rev Cancer*. [10.1038/nrc2394]. 2008;8(6):473-80.
39. Lammers T, Hennink WE, Storm G. Tumour-targeted nanomedicines: principles and practice. *Br J Cancer*. 2008;99(3):392-7.
40. Calderera-Moore ME, Peppas NA. Responsive Theranostic Systems: Integration of Diagnostic Imaging Agents and Responsive Controlled Release Drug Delivery Carriers. *Accounts of Chemical Research*. 2011 2011/10/18;44(10):1061-70.
41. Owens lii DE, Peppas NA. Opsonization, biodistribution, and pharmacokinetics of polymeric nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics*. 2006;307(1):93-102.
42. Mahon E, Salvati A, Baldelli Bombelli F, Lynch I, Dawson KA. Designing the nanoparticle-biomolecule interface for "targeting and therapeutic delivery". *Journal of Controlled Release*. (0).
43. Garcia-Diaz M, Nonell S, Villanueva Á, Stockert JC, Cañete M, Casadó A, et al. Do folate-receptor targeted liposomal photosensitizers enhance photodynamic therapy selectivity? *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*. 2011;1808(4):1063-71.
44. Liang C, Yang Y, Ling Y, Huang Y, Li T, Li X. Improved therapeutic effect of folate-decorated PLGA-PEG nanoparticles for endometrial carcinoma. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2011;19(13):4057-66.
45. Chang J, Jallouli Y, Kroubi M, Yuan X-b, Feng W, Kang C-s, et al. Characterization of endocytosis of transferrin-coated PLGA nanoparticles by the blood-brain barrier. *International Journal of Pharmaceutics*. 2009;379(2):285-92.
46. Wang C, Ho PC, Lim LY. Wheat germ agglutinin-conjugated PLGA nanoparticles for enhanced intracellular delivery of paclitaxel to colon cancer cells. *International Journal of Pharmaceutics*. 2010;400(1-2):201-10.
47. Jain A, Agarwal A, Majumder S, Lariya N, Khaya A, Agrawal H, et al. Mannosylated solid lipid nanoparticles as vectors for site-specific delivery of an anti-cancer drug. *Journal of Controlled Release*. 2010;148(3):359-67.
48. Danhier F, Vroman B, Lecouturier N, Crockart N, Pourcelle V, Freichels H, et al. Targeting of tumor endothelium by RGD-grafted PLGA-nanoparticles loaded with Paclitaxel. *Journal of Controlled Release*. 2009;140(2):166-73.
49. Kocbek P, Obermajer N, Cegnar M, Kos J, Kristl J. Targeting cancer cells using PLGA nanoparticles surface modified with monoclonal antibody. *Journal of Controlled Release*. 2007;120(1-2):18-26.
50. Manjappa AS, Chaudhari KR, Venkataraju MP, Dantuluri P, Nanda B, Sidda C, et al. Antibody derivatization and conjugation strategies: Application in preparation of stealth immunoliposome to target chemotherapeutics to tumor. *Journal of Controlled Release*. 2011;150(1):2-22.
51. Talelli M, Rijcken CJF, Oliveira S, van der Meel R, van Bergen en Henegouwen PMP, Lammers T, et al. Nanobody — Shell functionalized thermosensitive core-crosslinked polymeric micelles for active drug targeting. *Journal of Controlled Release*. 2011;151(2):183-92.
52. Levy-Nissenbaum E, Radovic-Moreno AF, Wang AZ, Langer R, Farokhzad OC. Nanotechnology and aptamers: applications in drug delivery. *Trends in Biotechnology*. 2008;26(8):442-9.
53. Aravind A, Varghese S, Veeranarayanan S, Mathew A, Nagaoka Y, Iwai S, et al. Aptamer-labeled PLGA nanoparticles for targeting cancer cells. *Cancer Nanotechnology*. 1-12.
54. Kabanov AV, Gendelman HE. Nanomedicine in the diagnosis and therapy of neurodegenerative disorders. *Progress in Polymer Science*. 2007;32(8-9):1054-82.
55. Re F, Gregori M, Masserini M. Nanotechnology for neurodegenerative disorders. *Maturitas*. (0).
56. Wilson B, Samanta MK, Santhi K, Kumar KPS, Paramakrishnan N, Suresh B. Poly(n-butylcyanoacrylate) nanoparticles coated with polysorbate 80 for the targeted delivery of rivastigmine into the brain to treat Alzheimer's disease. *Brain Research*. 2008;1200(0):159-68.
57. Bhaskar S, Tian F, Stoeger T, Kreyling W, de la Fuente J, Grauz V, et al. Multifunctional Nanocarriers for diagnostics, drug delivery and targeted treatment across blood-brain barrier: perspectives on tracking and neuroimaging. *Particle and Fibre Toxicology*. 2010;7(1):1-25.
58. Lu W, Zhang Y, Tan Y-Z, Hu K-L, Jiang X-G, Fu S-K. Cationic albumin-conjugated pegylated nanoparticles as novel drug carrier for brain delivery. *Journal of Controlled Release*. 2005;107(3):428-48.
59. Hu K, Li J, Shen Y, Lu W, Gao X, Zhang Q, et al. Lactoferrin-conjugated PEG-PLA nanoparticles with improved brain delivery: In vitro and in vivo evaluations. *Journal of Controlled Release*. 2009;134(1):55-61.
60. Hu K, Shi Y, Jiang W, Han J, Huang S, Jiang X. Lactoferrin conjugated PEG-PLGA nanoparticles for brain delivery: Preparation, characterization and efficacy in Parkinson's disease. *International Journal of Pharmaceutics*. 2011;415(1-2):273-83.
61. Bennewitz M, Saltzman W. Nanotechnology for delivery of drugs to the brain for epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2009;6(2):323-36.
62. Roney C, Kulkarni P, Arora V, Antich P, Bonte F, Wu A, et al. Targeted nanoparticles for drug delivery through the blood-brain barrier for Alzheimer's disease. *Journal of Controlled Release*. 2005;108(2-3):193-214.
63. Sahni JK, Doggui S, Ali J, Baboota S, Dao L, Ramassamy C. Neurotherapeutic applications of nanoparticles in Alzheimer's disease. *Journal of Controlled Release*. 2011;152(2):208-31.
64. Wen Z, Yan Z, Hu K, Pang Z, Cheng X, Guo L, et al. Odorranalectin-conjugated nanoparticles: Preparation, brain delivery and pharmacodynamic study on Parkinson's disease following intranasal administration. *Journal of Controlled Release*. 2011;151(2):131-8.
65. Blasi P, Giovagnoli S, Schoubben A, Ricci M, Rossi C. Solid lipid nanoparticles for targeted brain drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2007;59(6):454-77.
66. Béduneau A, Saulnier P, Benoit J-P. Active targeting of brain tumors using nanocarriers. *Biomaterials*. 2007;28(33):4947-67.
67. Mistry A, Stolnik S, Illum L. Nanoparticles for direct nose-to-brain delivery of drugs. *International Journal of Pharmaceutics*. 2009;379(1):146-57.
68. Rai M, Yadav A, Gade A. Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. *Biotechnology Advances*. 2009;27(1):76-83.

69. Toti US, Guru BR, Hali M, McPharlin CM, Wykes SM, Panyam J, et al. Targeted delivery of antibiotics to intracellular chlamydial infections using PLGA nanoparticles. *Biomaterials*. 2011;32(27):6606-13.
70. Briones E, Isabel Colino C, Lanao JM. Delivery systems to increase the selectivity of antibiotics in phagocytic cells. *Journal of Controlled Release*. 2008;125(3):210-27.
71. Gunaseelan S, Gunaseelan K, Deshmukh M, Zhang X, Sinko PJ. Surface modifications of nanocarriers for effective intracellular delivery of anti-HIV drugs. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2010;62(4-5):518-31.
72. Gupta U, Jain NK. Non-polymeric nano-carriers in HIV/AIDS drug delivery and targeting. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2010;62(4-5):478-90.
73. Santos-Magalhães NS, Mosqueira VCF. Nanotechnology applied to the treatment of malaria. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2010;62(4-5):560-75.
74. Sosnik A, Carcaboso ÁM, Glisoni RJ, Moreton MA, Chiappetta DA. New old challenges in tuberculosis: Potentially effective nanotechnologies in drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2010;62(4-5):547-59.
75. Zaki N, Hafez M. Enhanced Antibacterial Effect of Ceftriaxone Sodium-Loaded Chitosan Nanoparticles Against Intracellular *Salmonella typhimurium*. *AAPS PharmSciTech*. 1-11.
76. Jeong Y-I, Na H-S, Seo D-H, Kim D-G, Lee H-C, Jang M-K, et al. Ciprofloxacin-encapsulated poly(dl-lactide-co-glycolide) nanoparticles and its antibacterial activity. *International Journal of Pharmaceutics*. 2008;352(1-2):317-23.
77. Dillen K, Vandervoort J, Van den Mooter G, Ludwig A. Evaluation of ciprofloxacin-loaded Eudragit® RS100 or RL100/PLGA nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics*. 2006;314(1):72-82.
78. Wong JP, Yang H, Blasetti KL, Schnell G, Conley J, Schofield LN. Liposome delivery of ciprofloxacin against intracellular *Francisella tularensis* infection. *Journal of Controlled Release*. 2003;92(3):265-73.
79. Kisich KO, Gelperina S, Higgins MP, Wilson S, Shipulo E, Oganasyan E, et al. Encapsulation of moxifloxacin within poly(butyl cyanoacrylate) nanoparticles enhances efficacy against intracellular *Mycobacterium tuberculosis*. *International Journal of Pharmaceutics*. 2007;345(1-2):154-62.
80. Turos E, Reddy GSK, Greenhalgh K, Ramaraju P, Abeylath SC, Jang S, et al. Penicillin-bound polyacrylate nanoparticles: Restoring the activity of  $\beta$ -lactam antibiotics against MRSA. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2007;17(12):3468-72.
81. Abeylath SC, Turos E, Dickey S, Lim DV. Glyconanobiotics: Novel carbohydrate nanoparticle antibiotics for MRSA and *Bacillus anthracis*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2008;16(5):2412-8.
82. Wang XF, Zhang SL, Zhu LY, Xie SY, Dong Z, Wang Y, et al. Enhancement of antibacterial activity of tilimicosin against *Staphylococcus aureus* by solid lipid nanoparticles in vitro and in vivo. *The Veterinary Journal*. 2012;191(1):115-20.
83. Gu H, Ho PL, Tong E, Wang L, Xu B. Presenting Vancomycin on Nanoparticles to Enhance Antimicrobial Activities. *Nano Letters*. 2003/09/01;3(9):1261-3.
84. Cittadino E, Ferrareto M, Torres E, Maiocchi A, Crielaard BJ, Lammers T, et al. MRI evaluation of the antitumor activity of paramagnetic liposomes loaded with prednisolone phosphate. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2012;45(4):436-41.
85. Xiao Y, Hong H, Javadi A, Engle JW, Xu W, Yang Y, et al. Multifunctional unimolecular micelles for cancer-targeted drug delivery and positron emission tomography imaging. *Biomaterials*. 2012;33(11):3071-82.
86. Debbage P, Jaschke W. Molecular imaging with nanoparticles: giant roles for dwarf actors. *Histochemistry and Cell Biology*. 2008;130(5):845-75.
87. Xie J, Chen K, Huang J, Lee S, Wang J, Gao J, et al. PET/NIRF/MRI triple functional iron oxide nanoparticles. *Biomaterials*. 2010;31(11):3016-22.
88. Santra S, Kaittanis C, Perez JM. Cytochrome c Encapsulating Theranostic Nanoparticles: A Novel Bifunctional System for Targeted Delivery of Therapeutic Membrane-Impermeable Proteins to Tumors and Imaging of Cancer Therapy. *Molecular Pharmaceutics*. 2010/08/02;7(4):1209-22.
89. Muthu MS, Kulkarni SA, Raju A, Feng S-S. Theranostic liposomes of TPGS coating for targeted co-delivery of docetaxel and quantum dots. *Biomaterials*. 2012;33(12):3494-501.
90. Sirsi SR, Hernandez SL, Zielinski L, Blomback H, Koubaa A, Synder M, et al. Polyplex-microbubble hybrids for ultrasound-guided plasmid DNA delivery to solid tumors. *Journal of Controlled Release*. 2012;157(2):224-34.
91. Wang H, Wang S, Liao Z, Zhao P, Su W, Niu R, et al. Folate-targeting magnetic core-shell nanocarriers for selective drug release and imaging. *International Journal of Pharmaceutics*. (0).
92. Ernsting MJ, Foltz WD, Undzys E, Tagami T, Li S-D. Tumor-targeted drug delivery using MR-contrasted docetaxel – Carboxymethylcellulose nanoparticles. *Biomaterials*. 2012;33(15):3931-41.
93. Singh A, Dilnawaz F, Sahoo SK. Long Circulating Lectin Conjugated Paclitaxel Loaded Magnetic Nanoparticles: A New Theranostic Avenue for Leukemia Therapy. *PLoS ONE*. 2011;6(11):e26803.

# Nanozdravila

## Nanomedicines

Mateja Cegnar, Janez Kerč

**Povzetek:** Nanotehnologija spreminja klasične načine zdravljenja, saj so prvi nanotehnološki izdelki že v redni klinični uporabi. V EU in/ali ZDA je registriranih že več kot trideset nanozdravil. Ta vsebujejo liposome, nanodelce, nanokristale in polimerne terapevtike, namenjene zdravljenju težkih infekcij in novotvorb ter zaviranju ali spodbujanju imunskega odziva (imunomodulatorji). Poleg prednosti prinašajo nanozdravila tudi tveganja, saj lahko zaradi svojstvenih lastnosti neželeno vplivajo na kakovost in varnost tovrstnih zdravil. Specifične zakonodaje za nanozdravila trenutno ni. Potreba po implementiranju specifičnih smernic je spodbudila regulatorne organe za formiranje ekspertnih skupin, da pridobijo nujno potrebna znanja s tega področja. Ureditev zakonodaje je eden ključnih dejavnikov, ki omejujejo razvoj nanotehnologije v farmacevtski industriji. Največ znanja prihaja iz akademskih krogov, farmacevtska industrija pa je previdna in zadržano spremlja napredek, preden se odloči za investiranje. Kljub začetnemu skepticizmu si nanotehnologija utira pot v industrijo, predvsem preko specializiranih manjših in »spin-off« podjetij ali preko licenčnih pogodb in sodelovanja z manjšimi nanotehnološkimi partnerji. Zato lahko pričakujemo skokovito rast trga nanotehnoloških izdelov v zdravstvenem sektorju. Sodelovanje akademskih in raziskovalnih institucij, regulatornih organov, farmacevtske industrije ter ostalih interesnih skupin je zato ključno, da bomo lahko izkoristili prednosti, ki jih nudi nanotehnologija ter se obvarovali vseh pasti, ki jih prinaša.

**Ključne besede:** nanotehnologija, nanozdravila, industrija, regulativa

**Abstract:** Nanotechnology is changing the way of traditional treatment, since the first nanotechnology products already entered the common clinical use. More than thirty nanomedicines are found on the EU and/or USA market. These include liposomes, nanoparticles, nanocrystals and polymer therapeutics mainly related to anti-infectives, anti-neoplastic and immuno-modulating agents. Beside benefits nanomedicines bring also treats due to their inherent properties adversely affecting the safety and quality of these drugs. Currently, there are no regulatory guidelines specifically tailored to nanomedices. The need for implementing specific guidelines has prompted regulatory authorities to establish groups of experts to gain an adequate knowledge in this field. Clear regulatory status is one of the key parameters hindering investments in nanotechnology in pharmaceutical industry. Most knowledge comes from academia. The pharmaceutical industry is more conservative and tracks the progress before investing. Despite the initial scepticism nanotechnology is paving the way to enter industry mainly through the emergence of specialized small and "spin-off" companies, or through licensing agreements and cooperation with smaller nanotechnology partners. The global nanotechnology healthcare market is forecasted to grow exponentially. Academic and research institutions, regulatory authorities, pharmaceutical industry and other stakeholders will have to work closely to reap the benefits that are offered by nanotechnology and bypass all the threats.

**Key words:** nanotechnology, nanomedicines, industry, regulatory

## 1 Uvod

Nanotehnologija v zdravstvu obsega področja oblikovanja in vnosa zdravil, diagnostike, biokompatibilnih materialov in oblog ter regenerativne medicine v smislu oskrbe in celičnega zdravljenja (1). Najintenzivneje potekajo raziskave in razvoj nanotehnoloških zdravil (nanozdravil) ter neinvazivnih, specifičnih in visoko občutljivih sistemov za diagnostiko in monitoriranje. Nanotehnologija v medicini pomeni posebej načrtovano izdelavo in uporabo materialov v velikostnem razredu nanometra, z namenom, da se doseže specifičen terapevtski učinek (1, 2). Nanomateriali ali nanosistemi imajo svojstvene lastnosti, kot so izredna majhnost, velika specifična površina in visoka reaktivnost, zaradi česar so njihove fizikalno-kemijske in farmakokinetične lastnosti (obnašanje in porazdeljevanje nanosistema v organizmu) bistveno drugačne v primerjavi s sistemi na makro in mikro nivoju (»bulk« materiali). Po strogi definiciji so nanodelci veliki od 1 do 100 nanometrov,

vendar bomo kot nanozdravilo obravnavali sisteme z velikostjo delcev do 1000 nm, kot jih najdemo na tržišču.

## 2 Prednosti nanodostavnih sistemov (nanozdravil)

Velik potencial nanozdravil se kaže v številnih prednostih, ki jih imajo ta zdravila pred običajnimi klasičnimi zdravili (3-6):

### a) Povečana topnost in biološka uporabnost ter zmanjšanje stranskih učinkov

Veliko učinkovin je slabo topnih, zato imajo nizko biološko uporabnost, slabo dostopnost do tarčnih tkiv oziroma je njihova učinkovitost povezana z nepričakovanimi toksičnimi učinki, ki so največkrat posledica uporabe organskih topil ali solubilizatorjev, potrebnih za doseg ustreznega raztapljanja učinkovine. Tovrstne slabosti je mogoče premostiti z

oblikovanjem nanodelcev (nanosuspenzij). Z zmanjševanjem velikosti učinkovine do nanometra se površina stika učinkovine z medijem drastično poveča, kar posledično pospeši hitrost raztapljanja učinkovine in poveča njeno topnost. Izboljšana biološka uporabnost, enakomernost odmerka ter zmanjšanje stranskih učinkov vodijo v boljši klinični izid zdravljenja.

### **b) Enak terapevtski učinek pri nižjem odmerku zdravila**

Zaradi izredne majhnosti in velike specifične površine so nanodelci zelo reaktivni, kar se odraža v intenzivnih interakcijah z biološkimi sistemi. Z nanodelci lahko dosežemo enak terapevtski odziv pri nižjem odmerku v primerjavi z mikrodenci. Te lastnosti nanodelcev pripomorejo k hitrejšemu nastopu delovanja zdravila.

### **c) Podaljšan razpolovni čas učinkovine in manjše število odmerkov**

Po vstopu molekule učinkovine v krvni obtok se ta hitro izloča iz organizma skozi ledvice ali se – v primeru hidrofobne učinkovine – veže na plazemske proteine in nadalje razgradi v jetrih. Z vključevanjem učinkovine v nosilno ogrodje nanodelca učinkovino delno zaščitimo pred encimsko razgradnjo, prav tako upočasnimo njeno izločanje skozi ledvice, saj so nanodelci bistveno večji v primerjavi s prosto molekulo učinkovine. Znano je, da se skozi ledvice lahko izločajo molekule do velikosti 5,5 nanometra (7). Čas zadrževanja nanodelcev v krvi je odvisen od njihovih lastnosti kot so velikost, površinske lastnosti (kemizem) ter naboj na površini. Največkrat se nanodelci v krvi opsonizirajo in odstranijo z makrofagi oz. celicami retikuloendotelnega sistema (RES), ki odnašajo fagocitirane nanodelce v jetra, vranico in kosti mozeg (organi limfnega tkiva) (7, 8). S spremembo površinskih lastnosti lahko tovrstno porazdeljevanje nanodelcev v organizmu bistveno spremenimo. Dokazano je, da se lahko dovolj majhni nanodelci, ki imajo nevtralno in hidrofilno površino, izognejo celicam RES. Primer predstavljajo nanosistemi, ki imajo na svoji površini vezane verige polietilenglikola (PEG), inertnega in hidrofilnega polimera, ki okoli nanodelca tvori sterični plašč, s čimer onemogoča vezavo s plazemskimi proteini in prepoznavnost za celice imunskega sistema. Pegilirani nanodelci izkazujejo večjo fizikalno stabilnost, kar dodatno podaljša čas zdrževanja v krvnem obtoku (7, 8).

### **d) Velika prodornost (difuzivnost) in zmožnost ciljanja v težko dostopna tarčna mesta**

Omejena velikost por žilnega endotelija predstavlja primarno bariero za prehodnost nanodelcev iz krvi v okolna tkiva. Majhne molekule učinkovine lahko prosto difundirajo skozi stene kapilar, medtem ko nanodelci lahko prehajajo endotelno steno le v primeru povečane prepustnosti žilnega endotelija. Diskontinuiran endotelij z velikimi vrzelmi med posameznimi celicami je značilen za določena patološka stanja, kot so vnetje, rakava tkiva, različna očesna obolenja (diabetična retinopatija, starostna degeneracija rumene pege) idr., ki jih spremljata pospešena angiogeneza in tvorba nove žilne mreže (neovaskularizacija) s spremenjeno oz. poškodovano strukturo žilnega endotelija (8). Ker so te vrzeli v nekaterih primerih velike med 380 in 780 nm (značilno za tumorje), lahko skozi njih prehajajo tudi nanodelci in se na ta način kopičijo v ciljnih tkivih (9). Omenjeno prehodnost in zadrževanje nanosistemov v določenih tkivih predstavlja princip pasivnega ciljanja z nanodelci (EPR

učinek, »Enhanced Permeation and Retention«). Pri aktivnem ciljanju učinkovine na tarčni organ pa izkoriščamo specifične interakcije med ligandom, ki je vezan na nanodelec z učinkovino, in receptorjem na površini tarčnega organa.

Zaradi lastne prodornosti lahko nanodelci prehajajo v organizem tudi neparenteralno, mimo krvnega obtoka. Pomembne biološke bariere za vstop delcev so pljučni alveoli, mukozne sluznice (oralna, nosna sluznica idr.) ter z mukozo asociirani limfni vodi (npr. Peyerjeve poti v prebavnem traktu). Mnogo študij poroča o absorpciji nanodelcev, čeprav mehanizem še ni popolnoma razjasnjen in verjetno obsega več procesov, kot so dobro prodiranje in zadrževanje v mukusu, prehajanje med celicami (paracelularna pot) ter privzem v same celice oz. prehodnost skozi njih (transcelularna pot). Slednje so potrdili z dokazi o prehodnosti nanodelcev skozi celice (M celice) Peyerjevih poti v steni prebavne cevi (3). To odpira možnosti za drugačno pot vnosa zdravila v telo, ki lahko nadomesti parenteralno aplikacijo. S sluznicami so pogosto povezane limfne poti, zato bi to mesto lahko bila potencialna pot za dostavo vakcin in imunomodulatorjev. Tudi koža predstavlja potencialno mesto vnosa učinkovine v telo, predvsem skozi lasne mešičke, vendar se ta pot zdi manj primerna za sistemsko terapijo.

## **3 Registrirana nanozdravila**

Prva nanotehnološka zdravila na tržišču so bili liposomski pripravki s protitumornimi učinkovinami antraciklini, kot so liposomi z daunorubicinom (DaunoXome) in doksorubicinom (Myocet) ter pegilirani liposomi z doksorubicinom (Doxil in Caelyx) (preglednica 1). Antraciklini so eni najučinkovitejših kemoterapevtikov za zdravljenje različnih malignih tvorbo. Dajejo se parenteralno, vendar je njihova uporaba omejena zaradi neselektivnega delovanja in kardiotoksičnosti. Slednja je posledica direktnega delovanja antraciklinov na miocite preko kompleksiranja z železom in tvorbo prostih radikalov ter reaktivnih kisikovih spojin. V primerjavi s prosto obliko antraciklinov imajo liposomski pripravki bistveno boljši terapevtski indeks, ki se odraža v večji specifičnosti do tumorskega tarčnega tkiva (EPR učinek) z bistveno manj stranskimi učinki. Proste zdravilne učinkovine je v krvi bistveno manj, prav tako se ta iz liposomov sprošča počasneje. Pri posebej modificiranih t.i. »stealth« liposomih je razpolovni čas še daljši, kar dodatno poveča kopičenje v tumorskem tarčnem tkivu (10-12).

Podaljšano sproščanje in delovanje učinkovine je še posebej prednostno v primerih, ko je vnos zdravila tehnično zelo zahteven, kot v primeru intratekalnega ali intraventrikularnega vnosa citarabina. Razvoj Depocyta (multilamelarni liposomi s citarabinom) je bistveno izboljšal klinični izid zdravljenja in kakovost življenja pacientov z limfomatoznim meningitisom. Multilamelarni liposomi zadržano sproščajo učinkovino in vzdržujejo terapevtske koncentracije v cerebrospinalni tekočini vse do 14 dni v primerjavi s 24 urami pri klasični prosti obliki (13). Podobne prednosti lahko pripišemo tudi liposomom za epiduralni vnos morfina, DepoDur-u.

Med prvimi nanodostavnimi sistemi na tržišču so tudi lipidni sistemi za vnos amfotericina B, protiglivične učinkovine, ki jo uporabljamo za zdravljenje težkih sistemskih glivičnih infekcij, še posebej v primerih, ko je oslabiljen imunski sistem (kemoterapija pri raku, presaditev kostnega mozga, HIV obolenja). Je zelo učinkovit širokospektralni fungicid z amfoterno strukturo, ki se lahko dobro vključi v celično membrano gliv, kjer se veže s steroli in tvori pore, kar posledično vodi v celično smrt.



Učinkovina je le delno selektivna in škodi tudi sesalskim celicam. Slabost učinkovine je tudi slaba vodotopnost, zato klasične formulacije vključujejo potencialno nevarne površinsko aktivne snovi (deoksiholat), ki učinkovino solubilizirajo in omogočijo intravenski vnos. Tovrstno terapijo spremljajo resni stranski učinki, kot so nefrotoksičnost in okvara ledvične funkcije, ter neželene reakcije zaradi infuzije. Pogosto zato ni mogoče uporabiti velikih, udarnih odmerkov amfotericina B. Ker ima učinkovina naravno afiniteto do membranskih lipidov, je pričakovano šel razvoj v smeri novih, na lipidih osnovanih dostavnih sistemov. Registrirani so lipidni nanokompleksi (Abelect), lipidni nanodelci (Amphotec) ter liposomi (Ambisome) (14). Formulacije se razlikujejo v sestavi, farmakokinetičnem in toksikološkem profilu, vse pa izkazujejo izboljššan terapevtski indeks, predvsem zaradi večje varnosti zdravila. Sistemi so v manjši meri izpostavljeni ledvicam in se v glavnem izločajo preko fagocitiranja z makrofagi (celice RES) v jetra in vranico. Ker je amfotericin v teh sistemih že vezan z lipidi, ne izkazuje hemolitičnega delovanja. Študije poročajo tudi o večji učinkovitosti tovrstnih sistemov, ker naj bi jih makrofagi in celice RES odnašali prav na mesto infekcije (14).

Na tržišču najdemo tudi liposome za dostavo vakcin, Epaxal, Inflflex V in Invivac. Njihova prednost je predvsem v tem, da ciljajo v makrofage, kar vodi v večji imunski odziv. Gre za t.i. rekonstituirane virosome gripe (IRIV – immunopotentiating reconstituted influenza virosome), kjer virusne glikoproteine vključijo v strukturo liposoma (15, 16).

Visudyne, liposomski pripravek z verteporfinom, se uporablja za odpravo novonastajajočih nenormalnih krvnih žil v očesu (neovaskularizacija), značilnih pri degeneraciji rumene pege. Verteporfin je derivat benzoporfirina, na svetlobo občutljive spojine, ki se uporablja za fotodinamično terapijo, kjer po aktivaciji učinkovine z laserjem nastanejo reaktivni radikali, ki vodijo v celično smrt. Zdravilo se daje intravensko. Poleg podaljšanega delovanja je prednost liposomov tudi večja vezava na lipoproteinske receptorje, ki so zelo pogosti na novonastajajočem žilnem endoteliju (17).

Nanometrski dostavni sistemi so zanimivi tudi za vnos učinkovine skozi kožo. Primer predstavlja Estrasorb (Novavax), kjer je v micelarne strukture vključen estradiol. Gre za emulzijski tip pripravka, ki vsebuje olja in površinsko aktivne snovi, ki tvorijo delce z velikostjo pod 100 nm. Prednost formulacije je neinvazivna in lokalna dostava učinkovine v višjih odmerkih, ki obide prehod skozi prebavila in se izogne predsistemskemu metabolizmu (2, 5).

Naslednja velika skupina naprednih nanodostavnih sistemov so polimerni terapevtiki, kamor prištevamo aktivno delujoče polimere in konjugate polimerov z učinkovino ali peptidi/proteini. Nekateri štejejo tovrstne sisteme za nove kemijske entitete in ne kot dostavne sisteme. Ne glede na poimenovanje imajo ti sistemi skupne ključne lastnosti nanozdravil, čeprav je po strogi definiciji nanozdravilo sistem, ki vsebuje več kot le eno komponento (18, 19).

Aktivno delujoči polimeri na tržišču so Copaksone, Welchol in Renagel (19). Copaxone je biološko aktivni polipeptid, ki se daje subkutano pri zdravljenju multiple skleroze. Natančen mehanizem še ni znan, najverjetneje pa polimer posnema bazični mielinski protein in zmanjšuje avtoimune reakcije na mielin. Ostali peroralni večvalentni polimeri se uporabljajo kot adsorbenti. Zelo atraktivna skupina novih polimerov so dendrimeri in dendronizirani polimeri. Vivagel (topikalni vaginalni gel), ki je tik pred lansiranjem na tržišče, je aktivno delujoči dendrimer s

protimikrobnim in protivirusnim delovanjem, primeren za zdravljenje spolno prenosljivih boleznih, genitalnega herpesa in HIV infekcije (20, 21). Prednost dendrimerja je v tem, da izkazuje večvalentne interakcije s tarčnim mestom, npr. z več receptorji na površini virusa, kar vodi v mnogo večji biološki učinek, npr. onemogoči vstop virusa v celico. Razvijajo tudi analoge heparina s povečanim antitrombotičnim delovanjem, med novejšimi so analogi heparina na osnovi dendritskih poliglicerol-sulfatov (21).

Pravi polimerni konjugati so prišli v klinično uporabo že leta 1990. Adagen in Oncospar predstavljata pegilirani obliki encimov adenozin deaminaze in asparaginaze. Prvi konjugat se uporablja pri pomanjkanju imunosti zaradi genske okvare, drugi pri levkemijah, kjer encim razgrajuje za tumor potrebne aminokisljine. Po njunem prihodu na tržišče je sledilo veliko pegiliranih peptidov in proteinov, ki predstavljajo pomembno skupino zdravil. Slabost peptidov/proteinov so namreč kratka razpolovna doba, nestabilnost in imunogenost, zato so dolgo raziskovali različne pristope za izboljšanje pomanjkljivosti teh bioloških zdravil. Že v letu 1970 so Davis, Abuchovski in sodelavci predvideli možnosti, ki jih nudi konjugacija polietilenglikola na protein. Tehnika pegiliranja je danes že dobro vpeljana in nudi proteinu boljše topnost in stabilnost, zmanjša njegovo imunogenost in mu podaljša razpolovni čas, saj je bistveno manjše izločanje skozi ledvice in odstranjevanje s celicami RES (20, 21). Registriranih je veliko število pegiliranih proteinov, dajejo se parenteralno v odmerkih, ki so bistveno manjši in manj pogosti v primerjavi z nepegiliranimi proteini, kar nudi pacientu bolj prijazno zdravljenje in boljši klinični izid. Primeri so: PEG-interferon- $\alpha$ -2b (PegIntron), PEG-interferon- $\alpha$ -2a (Pegasys), pegvisomat (Somavert), PEG-G-CSF oz. pegfilgrastim (Neulasta), PEG-anti VEGF aptamer oz. pegaptanib (Macugen), PEG-eritropoietin (Mircera), PEG-anti TNF Fab (Cimzia) in PEG-urikaza oz. peglotikaza (Krystexxa) (20). Pegiliranje majhnih molekul učinkovin ni tako obetavno, saj so odmerki teh učinkovin višji, dostava učinkovine s PEG pa omejena na eno do dve molekuli. Za te učinkovine so zato bolj obetavni polimeri z več funkcionalnimi skupinami, npr. poliglutaminska kislina, hidroksipropil metakrilamid idr. Namen tovrstnih konjugatov ni v povečanju stabilnosti temveč doseganju celične specifičnosti in tarčne znotrajcelične dostave učinkovine. Sistem ponavadi vključuje bioodzivni polimer in vezni člen, ki po ciljani dostavi učinkovino ob določenem stimulusu sprosti. Največ polimernih konjugatov, ki so v fazah kliničnih testiranj, so namenjeni dostavi kemoterapevtikov (18, 20).

Nanotehnološke pristope oblikovanja zdravil izkoriščajo tudi za podaljšanje življenjskega cikla že poznanih zdravil (2). Najdemo štiri reformulacije slabotopnih učinkovin, kjer so z zmanjševanjem velikosti delcev učinkovine pod 1000 nm pripravili nanosuspenzije oz. nanokristale učinkovin. Gre za peroralne oblike zdravil, ki imajo zaradi velike specifične površine in hitrega raztapljanja učinkovine povečano biološko uporabnost. Primeri so sirolimus (Rapamune), aprepitant (Emed), fenofibrat (Tricor, Triglide) in megestrol acetat (Megace ES) (4, 23).

Abraxane so nanodelci za parenteralni vnos v kri v obliki liofiliziranega praška, ki ga pred aplikacijo rehidriramo s fiziološko tekočino. Nanodelci protitumorne učinkovine – paklitaksela so obloženi z albuminom. Tehnologija je zaščitena pod imenom »nab technology« (nanoparticle albumin-bound technology), ki izkorišča naravno lastnost albumina za dostavo učinkovine v tumorsko tkivo, ki izloča za albumin specifični receptor (t.i. SPARC receptor). Formulacija ne vsebuje neželenih

**Preglednica 1:** Registrirana nanozdravila (EMA / FDA / Nacionalni organi za zdravila).

**Table 1:** Approved nanomedicines (EMA / FDA / National Competent Authorities for medicines).

Ime zdravila	Sestava/ formulacija	Indikacija	Originator	Leto registracije
<i>Liposomi in miceli</i>				
DaunoXome	Liposomi z daunorubicinom	Kaposijev sarkom	Gilead	1996
Myocet	Liposomi z doksorubicinom	Rak dojke	Zeneus	2000
Doxil / Caelyx	PEG-Liposomi z doksorubicinom	Kaposijev sarkom, rak dojke, rak jajčnikov	Ortho Biotech, Shering-Plough	1995
Depocyt	Multilamelarni liposomi s citarabinom	Limfomatozni meningitis	SkyePharma, Enzon	2001
Abelect	Lipidni kompleksi z amfotericinom B	Glivične infekcije	Enzon	1996
Amphotec	Lipidni nanodelci z amfotericinom B	Glivične infekcije	InterMune	1996
Ambisome	Liposomi z amfotericinom B	Glivične infekcije	Gilead, Fujisawa	1997
Epaxal	Rekonstituiran virosom	Hepatitis A	Berna Biotech, Crucell	1997
Inflexal V	Rekonstituiran virosom	Influenca	Berna biotech, Crucell	2001
Invivac	Rekonstituiran virosom	Influenca	Solvay	2004
Visudyne	Liposomi z verterporinom	Starostna degeneracija rumene pege	QLT, Novartis	2000
DepoDur	Liposomi z morfinom	Pooperativna bolečina	SkyePharma, Enzon	2004
Estrasorb	Miceli z estradiolom	Terapija menopavze	Novavax	2003
<i>Polimerni terapevtiki</i>				
Copaxone	Kopolimer Ala, Lys, Glu, Tyr	Multipla skleroza	Teva Pharmaceuticals	2001
Renagel	Polialilamin	Odповed ledvic, vezava fosfata	Genzyme	2000
Welchol	Polimer ki veže holesterol holesevelam	Za zniževanje LDL	Genzyme	2009
Adagen	PEG-adenosin deaminaza	Bolezni z zmanjšano imunostjo	Enzon	1990
Oncaspar	PEG-asparaginaza	Akutna limfoblastna levkemija	Enzon	1994
Pegasys	PEG-interferon- $\alpha$ -2a	Hepatitis C	Nektar, Hoffman-La Roche	2002
PegIntron	PEG-interferon- $\alpha$ -2b	Hepatitis C	Shering-Plough	2000
Somavert	PEG-hGH antagonist	Akromegalija	Pfeizer	2002
Neulasta	PEG-G-CSF (pegfilgrastim)	Nevtropenija zaradi kemoterapije	Amgen	2002
Macugen,	PEG-anti VEGF aptamer (pegaptanib)	Starostna degeneracija rumene pege	OSI Pharmaceuticals	2004
Mircera	PEG-eritropoietin	Anemija zaradi kronične odpovedi ledvic	Hoffmann-La Roche	2007
Cimzia	PEG-anti TNF Fab (certolizumab pegol)	Revmatoidni artritis in kronova bolezen	UCB Pharma	2008
Krystexxa,	PEG- urikaza (peglotikaza)	Protin	Savient Pharmaceuticals.	2010
<i>Nanokristali</i>				
Rapamune	Nanokristali sirolimusa	Imunosupresiv pri transplantacijah	Elan /Wyeth	2000
Emend	Nanokristali aprepitata	Antiemetik, proti slabosti pri kemoterapiji	Elan/Merck	2003
Tricor	Nanokristali fenofibrata	Hiperholesterolemija in hipertrigliceridemija	Elan /Abbott	2004
Triglide	Nanokristali fenofibrata	Hiperholesterolemija in hipertrigliceridemija	SkyPharma	2005
Megace ES	Nanokristali meggestrol acetata	Anoreksija, motnje hranjenja	Elan / Par Pharm.	2005
<i>Obloženi nanodelci</i>				
Abraxane	Nanodelci paclitaksela obloženi z albuminom	Metastazni rak dojke	Abraxis BioScience	2005
<i>Magnetni nanodelci</i>				
Feraheme	Superparamagnetni nanodelci železovega oksida v dekstranu	Anemija s pomanjkanjem železa pri kronični odpovedi ledvic	Amag Pharm.	2009
NanoTherm	Superparamagnetni nanodelci železovega oksida obloženi z aminosilanom	Maligni možganski tumor (multiformni glioblastom)	MagForce	2010

organskih topil (npr. hidrogenirano ricinusovo olje, etanol), ki so pri klasični obliki (Taxol) potrebna za doseganje ustrezne topnosti v vodi slabo topnega paclitaksela, zato je mnogo manj stranskih učinkov. Abraxane je bistveno izboljšal zdravljenje s paclitakselom, saj omogoča lažje

apliciranje, anafilaktičnih reakcij je bistveno manj, biološka uporabnost pa mnogo večja, saj se z nanodelci dostavi 50 % več učinkovine v tumor kot z običajno raztopino (23, 24).

Med novjšimi nanotehnološkimi zdravili je Feraheme (ferumoxytol), ki vsebuje superparamagnetne nanodelce železovega oksida v kompleksu z modificiranimi polisaharidi. Zdravilo se daje intravensko v obliki raztopine za injiciranje pri anemijah s pomanjkanjem železa pri kronični odpovedi ledvic. Nanodelce privzemajo makrofagi in celice RES, ki jih dostavljajo v jetra, vranico in kostni mozeg. V lizosomih se polisaharidni ovoj razgradi, železo pa nato skladišči znotraj celice (ferritin) ali se veže na transferin in dostavlja do eritroidnih celic, kjer se vgradi v hem (24).

Na tržišče prihajajo tudi nanodelci NanoTherm za lokalno zdravljenje trdnih tumorjev; odobreno je zdravljenje malignega možganskega tumorja (multiformni glioblastom). Gre za superparamagnetne nanodelce železovega oksida z velikostjo 15 nm, obloženih z aminosilanom, ki jih aplicirajo direktno v tumor. Z induciranjem magnetnega polja povzročijo oscilacijo nanodelcev, ki pri tem sproščajo toploto in na ta način uničijo oz. oslabijo tumor za uspešnejšo nadaljnjo radio/kemoterapijo (25, 26).

### 4 Regulatorni vidiki

Nanozdravila prinašajo bistvene prednosti v zdravljenju, a hkrati njihove specifične lastnosti kot so velikost, oblika, težnja po agregiranju/aglomeriranju, površinske lastnosti in reaktivnost porajajo zaskrbljenost glede kakovosti in varnosti uporabe tovrstnih zdravil. Trenutno še ni specifične zakonodaje, ki bi urejala področje nanozdravil. V mednarodnih institucijah so prišli do zaključka, da nimajo dokazov o tem, da bi bila nanotehnološka zdravila bolj rizična kot klasična zdravila, zato veljajo skupni splošni zakonodajni predpisi. Na podlagi podatkov o učinkovitosti, kakovosti in varnosti nanozdravila s strani proizvajalca, regulatorni organi presodijo tveganja in koristi za odobritev vsakega posameznega nanozdravila (»case-by-case« pristop). Ker pa se zavedajo specifičnosti omenjenega področja in nujnosti po sistematičnem pristopu ocenjevanja nanozdravil, oblikujejo t.i. ad-hoc skupine ekspertov, da bi pridobili nova znanja o nanozdravilih in njihovem obnašanju v biološkem okolju ter poenotili nomenklaturu, testne metode in vrednotenje nanodelcev. Predvsem želijo vzpostaviti zgodnjo komunikacijo s proizvajalci nanozdravil, jasno opredeliti informacije, ki jih proizvajalec mora zagotoviti regulatornim organom, ter v katerih primerih nanozdravilo zahteva specifičen pristop obravnave. Tudi smernice dobre proizvodne prakse ne obravnavajo specifičnih postopkov zagotavljanja kakovosti nanotehnoloških zdravil ter varovanja delovnega osebja pred morebitnimi nevarnostmi nanodelcev. Glavne aktivnosti predlagajo na področjih izobraževanja delovnega osebja, uvedbi specifičnih postopkov dela z nanodelci ter nadzora nad kontaminacijo z nanodelci (2, 4, 10).

### 5 Industrijski vidiki in prihajajoči izzivi

Navdušenje in spodbujanje za razvoj nanotehnoloških izdelkov prihaja v prvi vrsti iz akademskih krogov, kjer iščejo podporo pri investiranju v nove tehnologije, a največkrat skozi javne mreže in razpise. Farmaceutvska industrija je bolj konservativna in zadržana glede prihodnosti nanotehnologije in budno spremlja napredek na akademskem področju preden se odloči za investiranje. Kljub temu si nanotehnologija utira pot v industrijo, saj smo priča številnim novim nanozdravilom na trgu, ki večinoma prihajajo iz manjših in srednje velikih t.i. »spin-off« podjetij (1, 2). Tudi večja industrijska podjetja se zavedajo novoprihajajočih tehnologij in jih zato vključujejo v svoj portfelj raziskav skozi raziskovalna

in razvojna sodelovanja ter sklepanja licenčnih pogodb z različnimi nanotehnološkimi partnerji. Po ocenah naj bi bila skupna stopnja rasti trga nanotehnoloških izdelkov v zdravstvu 20,4 % v letih od 2009 do 2014 (1). To je še toliko pomembnejše, ker naj bi se predvidoma gospodarska rast v farmaceutvi industriji upočasnila, ker se srečuje z vse večjimi stroški proizvodnje zdravil, novih razvojnih projektov in lansiranje novih učinkovin pa je vse manj. Temu botrujejo še vse bolj zahtevna regulativa, vse pogostejši odpoklici zdravil s trga, iztek številnih ključnih patentov, cenejši generiki, neuspešne zahtevne klinične študije idr. (2). Farmaceutvska industrija je zato primorana iskati nove strategije investiranja. Glavne priložnosti, ki jih nudi nanotehnologija, so na področjih reformuliranja zdravil, učinkovitejših diagnostičnih sredstev, novih načinov sledenja bolezni/terapiji (»point-of-care« diagnostika) ter personaliziranih zdravil (2).

Za večji razmah nanotehnoloških izdelkov pa bo potrebno jasno definirati zakonodajne predpise, pridobiti zadostno število podatkov o varnosti nanodelcev pri dolgotrajni uporabi, vzpostaviti multidisciplinarno mrežo sodelovanja (nacionalno in mednarodno) in podatkovnih baz, zagotoviti ustrezno sprejemljivost s strani javnosti, nuditi ustrezno zaščito intelektualne lastnine (patentibilnost novih tehnologij), jasno dokazati prednosti pred že obstoječimi (mikro)tehnologijami, spremeniti strategijo razvoja novih zdravil, obvladati proizvodnjo, ponovljivost procesov in stroškov izdelave nanozdravil ter zagotoviti komercialno uspešnost nanozdravila. Ne glede na navdušenje ali dvom, doba nanotehnologije je tukaj. Edino vprašanje je, kako hitro in v kakšnem obsegu bo farmaceutvska industrija vključila nanotehnologijo v svoj raziskovalni in razvojni portfelj.

### 6 Sklep

Ob upoštevanju strogih predpisov zdravstvenega sektorja je potrebno 10-15 let, da napredne tehnologije pridejo na trg in v klinično uporabo. Glede na veliko vložene truda v bazične raziskave na področju nanomedicine je pričakovati, da bo število nanozdravil in ostalih nanotehnoloških izdelkov bistveno poraslo. Več kot trideset nanozdravil je že v klinični uporabi ter še mnogo več v različnih fazah kliničnih testiranj. Registrirana nanozdravila vsebujejo liposome in micle, polimerne terapevtike, nanokristale, obložene nanodelce in magnetne nanodelce, v katerih so najpogostejše učinkovine kemoterapevtiki, anti-infektivni, imunomodulatorji, cepiva idr. Manjša, srednje-velika ter »spin-off« podjetja vse bolj raziskujejo uporabo nanotehnologije za nove pristope zdravljenja in potrjujejo inovativne koncepte zdravljenja. Pričakujemo lahko, da bodo tudi večja podjetja vstopila na to področje in omogočila realizacijo najbolj obetavnih tehnologij. Kako in kateri nanotehnološki pristopi zdravljenja bodo prinesli resnično dodano vrednost, pa bo pokazal prihodnji čas.

### 7 Literatura

1. Merchant M. Nanotechnology in healthcare: Market outlook for application, tools and materials, and 40 company profiles. Business Insight, 2010; 1-218.
2. Barton CL. Nanotechnology: Revolutionizing R&D to develop smarter therapeutics and diagnostics. Business Insight, 2008; 1-186.
3. Vauthier C, Couvreur P. Nanomedicines: A New Approach for the Treatment of Serious Diseases. J Biomed Nanotechnol 2007; 3 (3): 223-234.
4. Hock SC, Ying YM, Wah CL. A Review of the Current Scientific and Regulatory Status of Nanomedicines and the Challenges Ahead. PDA J Pharm Sci Technol 2011; 65 (2): 177-195.

5. Zhang L, Gu FX, Chan JM, Wang AZ, Langer RS, Farokhzad OC. Nanoparticles in medicine: therapeutic applications and developments. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83 (5): 761-769.
6. Barrett E, Rabinow BE. Nanosuspensions in drug delivery. *Nature Rev Drug Discover* 2004; 3: 785-796.
7. Li SD, Huang L. Pharmacokinetics and biodistribution of nanoparticles. *Mol Pharm* 2008; 5 (4):496-504.
8. Alexis F, Pridgen E, Molnar LK, Farokhzad OC. Factors affecting the clearance and biodistribution of polymeric nanoparticles. *Mol Pharm* 2008; 5 (4):505-515.
9. Hobbs SK, Monsky WL, Yuan F, Roberts WG, Griffith L, Torchilin VP, Jain RK. Regulation of transport pathways in tumor vessels: role of tumor type and microenvironment. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95 (8): 4607-4612.
10. Wagner V, Dullaart A, Bock AK, Zweck A. The emerging nanomedicine landscape. *Nature Biotechnology* 2006; 24: 1211 – 1217.
11. Rahman AM, Wamique Yusuf S, and Ewer MS. Anthracycline-induced cardiotoxicity and the cardiac-sparing effect of liposomal formulation. *Int J Nanomedicine* 2007; 2 (4): 567–583.
12. O'Shaughnessy JA. Pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2003; 4 (5): 318-28.
13. Pui CH. Toward optimal use of intrathecal liposomal cytarabine. *Leuk Lymphoma* 2007; 48 (9): 1672-1673.
14. Bekersky I, Fielding RM, Buell D, Lawrence I. Lipid-based amphotericin B formulations: from animals to man. *Pharm Sci Technol Today* 1999; 2 (6): 230-236.
15. Maurer N, Fenske DB, Cullis PR. Developments in liposomal drug delivery systems. *Expert Opin Biol Ther* 2001; 1 (6): 923-947.
16. Glück R, Metcalfe IC. New technology platforms in the development of vaccines for the future. *Vaccine* 2002; 20 (20): Suppl 5: B10-16.
17. Schmidt-Erfurth U, Hasan T. Mechanisms of action of photodynamic therapy with verteporfin for the treatment of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000; 45 (3): 195-214.
18. Duncan R. The dawning era of polymer therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2 (5): 347-360.
19. Vicent MJ, Ringsdorf H, Duncan R. Polymer therapeutics: clinical applications and challenges for development. *Adv Drug Deliv Rev* 2009; 61 (13): 1117-1120.
20. Duncan R. Polymer therapeutics as nanomedicines: new perspectives. *Curr Opin Biotechnol* 2011; 22 (4): 492-501.
21. Haag R, Kratz F. Polymer therapeutics: concepts and applications. *Angew Chem Int Ed Engl* 2006; 45 (8): 1198-1215.
22. Pasut G, Veronese FM. State of the art in PEGylation: The great versatility achieved after forty years of research. *J Control Release* 2011; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.10.037>
23. Bawarski WE, Chidlowsky E, Bharali DJ, MousaSA. Emerging nanopharmaceuticals. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* 2008; 4 (4): 273-282.
24. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm> (16.03.2012)
25. <http://www.magforce.de/en/produkte.html> (16.03.2012)
26. Maier-Hauff K, Ulrich F, Nestler D, Niehoff H, Wust P, Thiesen B, Orawa H, Budach V, Jordan A. Efficacy and safety of intratumoral thermotherapy using magnetic iron-oxide nanoparticles combined with external beam radiotherapy on patients with recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 2011; 103 (2): 317–324.



# Koristi in tveganja uporabe nanotehnologij v živilski industriji

## The benefits and potential risks of the use of nanotechnology in food industry

Metka Filipič

**Povzetek:** Napredek nanotehnologij prinaša številne koristi v celotni prehranski verigi glede novih postopkov, materialov in aplikacij za učinkovito proizvodnjo in predelavo hrane; izboljšanja okusov in teksture živil, uporabe manj maščob, soli in konzervansov; boljše absorpcije hranil in dopolnil; in inovativnih načinov embaliranja živil. Kljub temu, da nanotehnologije prinašajo živilski industriji in potrošnikom številne koristi, pa lahko prinašajo tudi potencialna tveganja za zdravje ljudi in okolje. Zato so predstavljene tudi možne posledice uporabe proizvedenih nanomaterialov v živilih za varnost potrošnikov.

**Ključne besede:** nanotehnologija, nanoživilo, zdravje, živilska industrija

**Abstract:** Advancements in nanotechnologies are bringing numerous benefits to the whole food chain, in terms of new processes, materials and applications for efficient food production and processing; improved food tastes and textures; less use of fat, salt, and preservatives; improved absorption of nutrients and supplements; and innovative packaging concepts. Despite all the benefits that nanotechnologies are bringing to food industry and consumers, they may bring also potential risks for human health and environment. Thus potential implications of the use of engineered nanomaterials in food products for consumer safety are also presented.

**Key words:** nanotechnology, nanofood, health, food industry

### 1 Uvod

Nanotehnologije so ena najobetavnejših, hitro razvijajočih se ved na področju raziskav in industrijskih inovacij. Beseda nanotehnologija zajema načrtovanje, sintezo, manipulacijo in nadzor na nanometrijski ravni, kar omogoča izdelavo materialov s povsem novimi in specifičnimi lastnostmi. Nanomaterial je definiran kot »material, ki ima eno ali več dimenzij v nano- metrskem območju ali, ki je sestavljen iz nano struktur« (1). Uporaba nanotehnologij je na področjih elektronike, konstrukcijskih materialov, barv in prevlek, tekstila, kozmetike, farmacije ter biotehnologije že realnost, vse bolj pa se uveljavlja tudi na področju proizvodnje in predelave hrane. Uporaba nanotehnologij v živilski industriji obeta številne novosti in izboljšave proizvodnih procesov, ki bodo dali proizvode z novimi in boljšimi funkcionalnimi lastnostmi (Tabela 1). Kljub temu, da je uporaba nanotehnologij v živilski industriji danes večinoma še v fazi raziskav in razvoja, pa marketinške projekcije napovedujejo v naslednjih letih hitro rast tržišča nanoživil. Pojem »nanoživilo« ali »nanohrana« se nanaša na živila oz. hrano, ki je proizvedena, predelana ali embalirana z uporabo nanotehnologij ali pa so ji bili dodani proizvedeni nanodelci.

Kljub temu, da nanotehnologije prinašajo industriji in potrošnikom številne koristi, pa lahko prinašajo tudi potencialna tveganja za zdravje ljudi in okolje. O potencialnih tveganjih, ki jih prinaša uporaba nanotehnologij na splošno, še posebej pa v živilstvu, za sedaj vemo zelo malo. To povzroča zaskrbljenost tako znanstvenikov, kot tudi potrošnikov in morda pojasnjuje, zakaj se uporaba nanotehnologij v živilstvu udejanja počasneje in previdneje kot na drugih področjih.

### 2 Potencialne koristi in pomembnejše uporabe nanotehnologij v živilstvu

Uporaba nanotehnologij na področju proizvodnje in predelave živil in prehranskih dopolnil obeta razvoj živil z novimi okusi in teksturo, bolj zdrave proizvode z manj soli, sladkorja ali maščob ter povečano vsebnostjo vitaminov in hranil. Na področju embalaže za živila se obetajo novi materiali, ki bodo močnejši a tanjši in lažji, s čemer naj bi se zmanjšale količine odpadne embalaže živil. Poleg tega naj bi na nanotehnologiji temelječe embalaže bolje preprečevale prehod plinov in vlage in/ali vsebovale aktivne

**Preglednica 1:** Uporaba nanotehnologij v živilski industriji: koristi in tveganja

**Table 1:** Application of nanotechnologies in food industry: benefits and risks

Tehnologija	Koristi	Uporaba/primeri	Možna tveganja
Izboljšani in aktivni polimerni nano-kompoziti	Izboljšanja elastičnost, mehanska trdnost, temperaturna stabilnost neprepustnost za pline in vlago	Embalaža za živila; steklenice za pivo z nanoglino; folija s silicijevimi nanodelci	Možna je migracija netopnih nanodelcev v živilo.
Nano-kompoziti z naravnimi biološko razgradljivimi polimeri	Izboljšanje organoleptičnih lastnosti živil	Biorazgradljiva embalaža; Nosilci nutrientov in funkcionalno aktivnih snovi	-
Polimerni nano-kompoziti z vgrajenimi nanodelci s protimikrobnim delovanjem (Ag, ZnO..)	Zaščita pred mikrobo kontaminacijo, daljša obstojnost živil, večja varnost živil	Embalaža za živila; Plastične posode z nano srebrom; folije za živila z cinkovim oksidom	Možna je migracija netopnih nanodelcev v živilo.
Biosenzorske nanotehnologije, npr. aptamere, »lab-on-chip«...	Sledljivost, zaznavanje kontaminacij, prisotnosti toksinov, alergenov...; varnost hrane	»Pametna« embalaža	-
Nano-enkapsulacija sestavin, aditivov in dopolnil; liposomi, micelle, proteinski prenašalni sistemi	Prikrivanje okusa, zaščita pred razgradnjo, povečana biološka dostopnost, nadzorovano sproščanje, koristnost za zdravje	Dostava hranil, aditivov in dopolnil v živila in pijače (npr. vitamini, ω-3 maščobne kisline, izoflavoni..)	Večja biološka dostopnost nano enkapsuliranih sestavin lahko privede do predoziranja.
Nano-strukturiranje živil (različne tehnologije: nano micelle, membranska filtracija..)	Novi okusi, izboljšana tekstura, manjša uporaba maščob, koristno za zdravje	Sladoledi, majoneze, namazi...	Majhno. Nanostrukture se bodo presnovile. Možnost sprememb biološke razpoložljivosti hranil.
Proizvedeni nano aditivi in dopolnila	Boljša razpršljivost v živilu, ojačen okus in aroma, večja absorpcija in biološka razpoložljivost	Mineralna dopolnila, vitamini, barvila, arome; Nano-sol.	Potencialna izpostavljenost netopnim, biološko obstojnim nanodelcem. Toksikološke lastnosti niso dovolj raziskane.

nanodelce s proti mikrobnim delovanjem in s tem podaljšale obstojnost živil tudi pri normalnih temperaturah okolja. V embalažo naj bi bilo mogoče vgrajevati tudi različne nano senzorje, ki bodo zaznali in opozorili na kvar živila, kar bo povečalo varnost hrane in zmanjšalo odpadke.

Raziskave in razvoj nanotehnologij v živilski industriji so usmerjene predvsem v razvoj novih materialov za embalažo živil, nano-enkapsuliranih sestavin in aditivov in nano nosilcev za dostavo hranil in prehranskih dopolnil. Večina uporab nanotehnologij na področju živil je za sedaj v fazi raziskav in razvoja. Izjema je njihova uporaba za embalažo za živila oziroma materiale, ki pridejo v stik z živilo (eng. Food Contact Materials FMC), ki je že realnost (2).

## 2.1 Inovativna embalaža za živila

S pomočjo nanotehnologije so razvili izboljšane materiale za embalažo glede elastičnosti, preprečevanja prehoda plinov in odpornosti na temperaturo in vlago. Primeri so polimerni kompoziti z nanoglino (ovira za pline), silicijevim dioksidom (odpornost na obrabo), titanijevim oksidom (absorbpcija UV) in titanijevim nitridom (mehanska trdnost). Na tržišču so že polietilenske steklenice za pivo z vgrajeno nanoglino, ki so zelo trdne ter minimalno prepuščajo prehod ogljikovega dioksida in kisika kar podaljša njegovo obstojnost na več kot šest mesecev. Razvili so tudi folijo za živila s silicijevimi nanodelci (Bayer Polymers, Nemčija), ki preprečuje vstop kisika in drugih plinov ter izstop vlage.

Veliko uporabnih prednosti imajo nanokompoziti z naravnimi biološko razgradljivimi polimeri. Embalaža izdelana iz nanokompozitov narejenih iz naravnih polimerov, kot sta škrob in beljakovine ohrani boljše organoleptične lastnosti živil (3). Prednost naravnih biopolimerov je tudi

ta, da so lahko nosilci nutrientov in funkcionalno aktivnih snovi (4). Razvili so tudi tehnologijo za izdelavo bio razgradljive folije iz hitina, ki ima močna nanovlakna s protimikrobnimi lastnostmi (5).

Tako imenovana »aktivna« embalaža z vgrajenimi nanodelci kovin ali kovinskih oksidov (npr. srebro, titanijev oksid, cinkov oksid, magnezijev oksid), ima protimikrobne lastnosti (6, 7). Preprečevala naj bi rast mikroorganizmov na površini plastike in s tem ščitila živila. Na tržišču so že posode za shranjevanje živil iz plastike z nano srebrom in folije za živila s cinkovim oksidom, ki ščitijo živila pred mikrobo kontaminacijo.

Za embalažo za živila se uporabljajo tudi samočistilne nano-prevleke, ki odbijajo umazanijo. Takšne prevleke se uporabljajo tudi v živilsko predelovalnih proizvodnih obratih.

Tako imenovana »pametna« embalaža ima vgrajene nano senzorje, ki lahko spremljajo stanje živila med transportom in skladiščenjem. Posebno zanimivi so pokazatelji varnosti in kakovosti, ki jih je mogoče uporabiti kot etikete ali prevleke. Ti lahko na primer spremljajo tesnjenje vakuumske embalaže z zaznavanjem puščanja, ali zaznajo primere zamrzovanja, tajanja in ponovnega zamrzovanja z zaznavanjem sprememb temperature v časovnem obdobju, zaznavajo lahko tudi kvarjenje živila. Razvijajo tudi bolj specifične nano bio senzorje, ki bodo omogočali zaznavanje prisotnosti specifičnih patogenov, toksinov in alergenov (8).

## 2.2 Nano-strukturirane sestavine in nano aditivi

Velikost in strukturiranost sestavin živila vpliva na njegovo funkcionalnost s tem, da določa okus, teksturo in stabilnost. Nanotehnologija omogoča

boljšo manipulacijo velikosti in strukture sestavin živila in tako omogoča razvoj nano strukturiranih živil, kot so kreme, majoneze, jogurt in sladoled. Nano-strukturirane sestavine naj bi živilu dale nove okuse, boljšo teksturo, konsistenco in stabilnost emulzij v primerjavi s konvencionalno obdelanimi proizvodi ter omogočile manjšo uporabo maščob. Tipični proizvodi bi bili nano-strukturirani sladoledi, majoneze ali namazi, ki bi vsebovali malo maščobe a bi bili enako »kremasti«, kot polnomastna različica. Takšen proizvod bi bil za potrošnika bolj »zdrav« a še vedno okusen. Trenutno takšnih proizvodov še ni na tržišču so pa nekateri v fazi raziskav in razvoja (2). Na primer majoneza, ki je sestavljena iz nanomicel znotraj katerih so kapljice vode. Ta majoneza naj bi bila enakega okusa in podobne strukture, kot polnomastna, vendar z znatno nižjo vsebnostjo maščobe (9). Nestle in Unilever pa naj bi na osnovi nanoemulzije razvijala sladoled z nizko vsebnostjo maščob, ki ohranja bogato teksturo in okus.

Naslednje področje vključuje uporabo prehranskih aditivov proizvedenih v nano velikostih. Prednost naj bi bila boljša razpršljivost v vodi netopnih aditivov v živilu brez uporabe dodatnih maščob ali surfaktantov. Zaradi velike specifične površine naj bi imeli nano-aditivi ojačan okus in aromo. Primer je nano-sol, ki naj bi dala soljenim proizvodom, kot je na primer čips, ustrezen okus slanosti ob manjši uporabljeni količini soli. Poleg tega naj bi se nano-aditivi bolje absorbirali in imeli večjo biološko razpoložljivost v primerjavi s konvencionalnimi oblikami. Na tržišču so že na voljo nekateri tovrstni proizvodi z nano oblikami vitaminov, barvil, arom in konzervansov.

V živilstvu se uveljavlja tudi uporaba anorganskih nano-aditivov kot so srebro, železo, titan, kalcij, magnezij, selen in silicij. Nameni so različni. Titanijev oksid ( $\text{TiO}_2$ ; E171) se v živilstvu že dolgo uporablja kot barvilo in je dovoljen aditiv hrani, vendar pa pri tem ni opredeljeno v kakšni obliki (10). Naše raziskave so na primer pokazale, da je genotoksičnost  $\text{TiO}_2$  odvisna tako od velikosti delcev, kot tudi od njihove kristalne oblike (11, 12). Nano-srebro se sicer največ uporablja za embalažo, se pa pojavljajo ideje, da bi bil uporaben kot protibakterijsko sredstvo tudi v nekaterih živilih. Na primer vložen je bil patent za pšenično moko z dodatkom nano-srebra (13).

### 2.3 Nano-enkapsulacija in dostava hranil

Nano-enkapsulacija je tehnološka različica mikro-enkapsulacije, ki se v živilski industriji že dolgo uporablja. Nano-enkapsulacija naj bi bila boljša od mikro-enkapsulacije glede ohranjanja sestavin in aditivov med obdelavo in skladiščenjem, prikrivanja neželenih okusov in arom, nadzorovanega sproščanja hranil in bioaktivnih sestavin, kot tudi povečanega vnosa enkapsuliranih hranil in dopolnil v samo živilo. Za dostavo hranil, aditivov in bioaktivnih snovi v različna živila in pijače so razviti postopki nano-enkapsulacije v obliki nanomicel, liposomov in prenašalnih sistemov na osnovi beljakovin. Kazein so uporabili za pripravo nanomicel, ki so uporabne za dostavo občutljivih hidrofobnih nutracevitičnih snovi, kot je npr. vitamin D2, v živila (14). Fernandez in sod. (15) so z metodo elektrospininga uspešno enkapsulirali beta karoten v nanovlakna zeina (protein iz koruze). Tako enkapsuliran beta karoten je bil na svetlobi obstojnejši, s čemer so avtorji predstavili nov način uporabe nanotehnologije za razvoj nutracevitičnih formulacij in bioaktivne embalaže. Razvili so tudi samo-sestavljive nanocevrke iz hidroliziranega alfa-laktalbumina, ki so uporabne za nanoenkapsulacijo za dostavo hranil, dopolnil in tudi zdravil (16).

Nanotehnologije omogočajo razvoj tako imenovanih interaktivnih živil, ki omogočajo uporabniku, da živilo po želji spremeni glede hranilnosti ali

okusa. Koncept temelji na tem, da so v živilu nanokapsule, ki vsebujejo arome ali barvila ali dodane hranilne elemente, ki ostanejo v mirujočem stanju, dokler jih uporabnik ne sproži (17).

## 3 Potencialne nevarnosti in zdravstveno tveganje pri uporabi nanotehnologij v živilstvu

Hitro prodiranje nanotehnologij v uporabne proizvode, posebno živila, pa je sprožilo tudi zaskrbljenost in številna vprašanja glede varnosti nanoživil za potrošnike.

Nekatero fizikalno kemijske lastnosti, obnašanje in reaktivnost materialov se v območju nano velikosti povsem spremeni, to pa lahko vpliva tudi na spremenjeno reagiranje z biološkimi sistemi. Številne toksikološke raziskave so pokazale, da se profil toksičnega delovanja mnogih nanodelcev bistveno razlikuje od profila večjih delcev iste kemijske sestave (18). Raziskave so tudi pokazale, da je najpogostejša posledica izpostavljenosti bioloških sistemov nanodelcem tvorba reaktivnih kisikovih zvrsti (18). Odvisno od obsega in trajanja izpostavljenosti lahko povečana tvorba reaktivnih kisikovih zvrsti privede do oksidativnega stresa in vnetnih reakcij.

Pot vnosa nanodelcev v organizem z nanoživila je oralna prek prebavnega trakta. Vendar zelo malo vemo o absorpciji, distribuciji, metabolizmu in izločanju (ADME) nanodelcev pri oralni izpostavljenosti. Znano je, da nanodelci lažje prehajajo prek bioloških barier, kot večji delci (19). To pomeni, da je možno, da prosti netopni in biološko obstojni delci dosežejo mesta v organizmu, katera večji ne morejo. Ugotovili so, da je translokacija nanodelcev iz prebavnega trakta večja kot translokacija večjih delcev (20), ter, da se po oralnem dajanju kovinski delci porazdelijo v različne organe in tkiva (21-23). Raziskave so tudi pokazale, da nanomateriali lahko reagirajo z različnimi komponentami, npr. proteini (24), kar lahko spremeni njihov vnos in porazdelitev po telesu (25-27).

Upoštevati je potrebno tudi, da v živilih in tudi prebavilih nanomateriali lahko preidejo različne preobrazbe. Lahko aglomerirajo, reagirajo ali se vežejo na druge sestavine živila, lahko jih raztopi želodčna kislina ali pa prebavni encimi ali pa se izločijo. Zaradi takšnih preobrazb je možno, da v živilu in v prebavnem traktu niso v prosti obliki in se zato ne translocirajo iz prebavil v krvni obtok. Tveganje je torej odvisno od tega ali nanomaterial dodan živilu ostane (ali postane) razpoložljiv v prebavilih v prosti in netopni obliki. Nanostrukture, ki so prebavljive ne predstavljajo kakšne posebne zaskrbljenosti glede varnosti. Če so aditivi živilom dodani v nano-nosilcih in se sprostijo v prebavilih, ko se nosilni sistem presnovi, potem tveganje, ki ga predstavljajo ne bo nič drugačno od tveganja konvencionalnih oblik. Če pa nano-nosilec ostane nedotaknjen in dostavi substanco v krvni obtok, bo lahko porazdelitev enkapsulirane substance drugačna od porazdelitve konvencionalne različice. Če bi se moral nanonosilec v prebavilih presnoviti, pa se iz kakršnega koli razloga ne, lahko deluje kot »Trojanski konj« in omogoči prenos enkapsulirane substance ali pa drugih tujih primesi v nepredvidene dele telesa. Nanomateriali radi adsorbirajo in na svojo površino vežejo različne substance (24) in lahko po telesu prenašajo potencialno nevarne kemikalije. Glavno nevarnost za potrošnika predstavljajo netopni nanomateriali, ki so lahko v telesu biološko obstojni. Ker se lahko porazdelijo po telesu v različne celice in tkiva, kjer lahko povzročijo

oksidativni stres in vnetne reakcije (28, 29), lahko pride do tveganj za zdravje uporabnikov. Nekateri nanomateriali, ki vsebujejo kovinske okside delujejo protibakterijsko, vendar pa ni nikakršnih podatkov ali lahko vplivajo na črevesno mikrofloro pri dolgotrajnem uživanju prek hrane in pijač.

Ker lahko nano-sestavine nanoživil lažje prehajajo prek črevesne stene lahko povečana absorpcija in biološka razpoložljivost privede do večje izpostavljenosti z višjimi koncentracijami v plazmi. Pride lahko do spremenjenega profila hranil v telesu zaradi povečane absorpcije določenih nano-sestavlin ali pa do povečane absorpcije nekaterih nano-aditivov (npr. konzervansov). Oboje ima lahko tudi zdravstvene posledice.

Tveganja, ki izhajajo iz nano-embalaže bodo odvisna od migracije nanodelcev iz embalaže in njihovega obnašanja. Rezultati dosedanjih, sicer maloštevilnih študij (30) ter ocene na osnovi modeliranj (24) kažejo, da je migracija nanomaterialov iz polimerov zelo malo verjetna. To daje določena zagotovila o varnosti nanotehnološko izdelanih materialov, ki pridejo v stik z živilom.

Poudariti je treba, da so tveganja uporabnikov nanoživil odvisna od številnih dejavnikov, kot so koncentracija nanodelcev v danem živilu, količina in pogostnost uživanja takšnih živil ter fizikalno kemijskih lastnosti, vnosa, translokacije in biološke razpoložljivosti zaužitih nanodelcev. Trenutno so še precejšnje vrzeli v poznavanju obnašanja, interakcij, usode in toksičnih učinkov nanodelcev v prebavilih in izven njih. Zelo verjetno je, da večina nanodelcev dodanih živilom ne bo ostala v prosti obliki zaradi aglomeracije, vezave na druge komponente živila ali pa reakcij z želodčno kislino ali encimi.

Večina sedanjih dokazov o škodljivih učinkih nanodelcev izhaja iz študij inhalacijske izpostavljenosti in *in vitro* raziskav. Zaradi tega ne moremo okarakterizirati njihove nevarnosti pri uživanju s hrano in pijačo. Zato je nujno, da vzporedno z razvojem nanoživil potekajo tudi raziskave, ki bodo omogočile oceno njihove varnosti.

## 4 Zaključki

Pregled razvoja in uporabe nanotehnologij na področju živilske industrije kaže, da te prinašajo številne potencialne koristi. Na nanotehnologijah temelječ razvoj novih materialov in njihova uporaba bodo omogočili učinkovitejšo proizvodnjo in predelavo hrane; izboljšanje okusa in teksture živil, bolj zdravo hrano z uporabo manj soli, maščob in konzervansov; izboljšano absorpcijo hranil in prehranskih dodatkov; nove embalaže. Kljub temu, da se predvideva hiter razvoj tega področja je večina uporab nanotehnologij v živilstvu še v fazi raziskav in razvoja. Še vedno obstajajo velike vrzeli v razumevanju lastnosti, obnašanja in učinkov nanomaterialov v živilih, kar otežuje oceno tveganj za potrošnike. Vendar, tehten premislek o naravi nanomateriala in njegovi uporabi daje neko osnovo za konceptualno oceno tveganja. Na primer, proizvode, ki vsebujejo naravne nanostrukture živila naj ne bi bilo potrebno tako podrobno oceniti kot tiste, ki vsebujejo netopne biološko obstojne nanomateriale.

## 5 Literatura:

1. British Standard Institute's Publicly Available Specification PAS 136: 2007 <http://www.bsigroup.com/upload/Standards%20&%20Publications/Nanotechnologies/PAS%20136.pdf>.

2. Chaudhry Q, Scotter M, Blackburn J, Ross B, Boxall A, Castle L, Aitken R, Watkins R, Applications and implications of nanotechnologies for the food sector. *Food Addit Contam* 2008;25: 241-258.
3. Zhao RX, Torley P, Halley PJ, Emerging biodegradable materials: starch- and protein-based bio-nanocomposites. *J Mater Sci* 2008;43: 3058-3071.
4. Rhim JW, Ng PKW, Natural biopolymer-based nanocomposite films for packaging applications. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2007;47: 411-433.
5. Kriegel C, Kit KM, McClements DJ, Weiss J, Influence of Surfactant Type and Concentration on Electrospinning of Chitosan-Poly(Ethylene Oxide) Blend Nanofibers. *Food Biophys* 2009;4: 213-228.
6. Jones N, Ray B, Ranjit KT, Manna AC, Antibacterial activity of ZnO nanoparticle suspensions on a broad spectrum of microorganisms. *FEMS Microbiol Lett* 2008;279: 71-76.
7. Sondi I, Salopek-Sondi B, Silver nanoparticles as antimicrobial agent: a case study on E-coli as a model for Gram-negative bacteria. *J Colloid Interface Sci* 2004;275: 177-182.
8. Valdes MG, Gonzalez ACV, Calzon JAG, Diaz-Garcia ME, Analytical nanotechnology for food analysis. *Microchim Acta* 2009;166: 1-19.
9. Celgg SM, Knight AI, Beeren C.J.M., Wilde PJ, Fat reduction while maintaining the sensory characteristics of fat using multiple emulsions. 5th International Symposium on Food Rheology and Structure (ISFRS) 2009: pp. 238-241.
10. Skocaj M, Filipic M, Petkovic J, Novak S, Titanium dioxide in our everyday life; is it safe? *Radiol Oncol* 2011;45: 227-247.
11. Petkovic J, Kuzma T, Rade K, Novak S, Filipic M, Pre-irradiation of anatase TiO<sub>2</sub> particles with UV enhances their cytotoxic and genotoxic potential in human hepatoma HepG2 cells. *J Hazard Mater* 2011;196: 145-152.
12. Petkovic J, Zegura B, Stevanovic M, Drnovsek N, Uskokovic D, Novak S, Filipic M, DNA damage and alterations in expression of DNA damage responsive genes induced by TiO<sub>2</sub> nanoparticles in human hepatoma HepG2 cells. *Nanotoxicology* 2010;5: 341-353.
13. Park KH, Preparation method of antibacterial wheat flour by using silver nanoparticles. In: (KIPO) KIPo ed. South Korea, 2006.
14. Semo E, Kesselman E, Danino D, Livney YD, Casein micelle as a natural nanocapsular vehicle for nutraceuticals. *Food Hydrocolloids* 2007;21: 936-942.
15. Fernandez A, Torres-Giner S, Lagaron JM, Novel route to stabilization of bioactive antioxidants by encapsulation in electrospun fibers of zein prolamine. *Food Hydrocolloids* 2009;23: 1427-1432.
16. Graveland-Bikker JF, de Kruijff CG, Unique milk protein based nanotubes: Food and nanotechnology meet. *Trends Food Sci Technol* 2006;17: 196-203.
17. Neethirajan S, Jayas DS, Nanotechnology for the Food and Bioprocessing Industries. *Food Bioprocess Technol* 2011;4: 39-47.
18. Nel A, Xia T, Madler L, Li N, Toxic potential of materials at the nanolevel. *Science* 2006;311: 622-627.
19. Geiser M, Rothen-Rutishauser B, Kapp N, Schurch S, Kreyling W, Schulz H, Semmler M, Im Hof V, Heyder J, Gehr P, Ultrafine particles cross cellular membranes by nonphagocytic mechanisms in lungs and in cultured cells. *Environ Health Perspect* 2005;113: 1555-1560.
20. Hoet PH, Bruske-Hohlfeld I, Salata OV, Nanoparticles - known and unknown health risks. *J Nanobiotechnology* 2004;2: 12.
21. Hillyer JF, Albrecht RM, Gastrointestinal persorption and tissue distribution of differently sized colloidal gold nanoparticles. *J Pharm Sci* 2001;90: 1927-1936.
22. Frohlich E, Roblegg E, Models for oral uptake of nanoparticles in consumer products. *Toxicology* 2012;291: 10-17.
23. Schleh C, Semmler-Behnke M, Lipka J, Wenk A, Hirn S, Schaffler M, Schmid G, Simon U, Kreyling WG, Size and surface charge of gold nanoparticles determine absorption across intestinal barriers and accumulation in secondary target organs after oral administration. *Nanotoxicology* 2012;6: 36-46.
24. Simon P, Joner E, Conceivable interactions of biopersistent nanoparticles with food matrix and living systems following from their physicochemical properties. *J Food Nutr Res* 2008;47: 51-59.
25. Lynch I, Dawson KA, Protein-nanoparticle interactions. *Nano Today* 2008;3: 40-47.
26. Cedervall T, Lynch I, Foy M, Berggard T, Donnelly SC, Cagney G, Linse S, Dawson KA, Detailed identification of plasma proteins adsorbed on copolymer nanoparticles. *Angew Chem-Int Edit* 2007;46: 5754-5756.
27. Michaelis K, Hoffmann MM, Dreis S, Herbert E, Alyautdin RN, Michaelis M, Kreuter J, Langer K, Covalent linkage of apolipoprotein E to albumin nanoparticles strongly enhances drug transport into the brain. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;317: 1246-1253.
28. Donaldson K, Stone V, Tran CL, Kreyling W, Borm PJ, *Nanotoxicology. Occup Environ Med* 2004;61: 727 - 728.
29. Oberdorster G, Toxicology of ultrafine particles: in vivo studies. *Philos Trans R Soc Lond Ser A-Math Phys Eng Sci* 2000;358: 2719-2739.
30. EFSA, Scientific Opinion of the Scientific Committee on a request from the European Commission on the Potential Risks Arising from Nanoscience and Nanotechnologies on Food and Feed Safety. *The EFSA Journal* 2009; 958, 1-39.



# Bolezni grla in diagnostika

## Laryngeal diseases and diagnosis

Irena Hočevar Boltežar

**Povzetek:** Bolezni grla povzročajo glasovne motnje, kašelj, težave z dihanjem in požiranjem. Lahko so odraz bolezenskega dogajanja v grlu samem ali pa posledica sprememb v sosednjih organskih sistemih oziroma patofizioloških dogajanj v celotnem organizmu. Natančen diagnostičen postopek je nujen za postavitve pravilne diagnoze in za odločitev za čim bolj uspešno zdravljenje. Poleg medikamentoznega in kirurškega zdravljenja je za izboljšanje bolnikovih težav velikokrat potrebna tudi glasovna terapija in psihološka obravnava bolnika.

**Ključne besede:** grlo, patološke spremembe, simptomi, ugotavljanje bolezni, zdravljenje

**Abstract:** Laryngeal diseases cause voice disorders, cough, breathing and swallowing problems. A laryngeal disease can be a result of a pathological lesion in the larynx, in the adjacent organs or of a systemic pathophysiological process. The exact diagnostic procedure is essential for the determination of the correct diagnosis and the most successful treatment mode. Besides medicinal and surgical treatment, voice therapy and psychological treatment are necessary for the improvement of the patient's problems in many cases.

**Keywords:** larynx, pathology, symptoms, diagnostics, treatment

### 1 Uvod

Bolezni grla so dokaj pogoste v vsakdanjem življenju. Na grlo zamejena bolezenska sprememba je lahko posledica dogajanja v grlu samem, bolezni sosednjih anatomskih področij (npr. granulom zaradi gastroezofagealnega refluksa) ali pa posledica sistemskih bolezni ali razvad (npr. akutni ali kronični laringitis). Spremembe v grlu lahko nastanejo kot posledice funkcionalnih motenj v delovanju grla (npr. vozlički na glasilkah), hkrati pa vsaka organska sprememba povzroči spremenjene biomehanske lastnosti glasilk in posledično spremenjeno funkcijo (1, 2).

Med boleznimi grla štejemo prirojene anomalije, vnetja, benigne in maligne spremembe na sluznici grla, funkcionalne glasovne motnje ter nevrogeno pogojene bolezni. Najpogostejši simptomi bolezni grla so glasovne motnje, kašelj, težave z dihanjem ali požiranjem (1, 2).

### 2 Prirojene anomalije grla

Prirojene anomalije grla so redke. Jadrasta opna lahko zapira le sprednji del grla ali pa celo celotno svetlino grla. V takih primerih pride do akutne dihalne stiske takoj po rojstvu otroka.

Druga redka prirojena anomalija grla je laringomalacija, pri kateri se nenormalno mehak in podajen supraglotisni del grla ugreza v svetlino grla med vdihom in povzroča inspiratorni stridor, glasnejši v ležečem položaju. Z rastjo in razvojem otroka v večini primerov težava izgine (1).

Vzrok inspiratornemu stridorju je lahko tudi subglotisni hemangiom, ki sicer običajno že v prvih letih življenja polagoma regresira in izgine. Zdravljenje je potrebno pri manjšem delu otrok (1).

### 3 Vnetja grla

Vnetje grla je lahko kataralno ali gnojno, akutno ali kronično, lahko prizadene celotno grlo ali pa je najbolj izraženo na delu grla. Povzročajo ga mikrobi (virusi, streptokoki, stafilokoki, pnevmokoki, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, glive - *Candida albicans*), različni inhalatorni in prehrabeni alergeni, dražeče snovi iz okolja ali gastroezofagealni refluks. Vsi omenjeni dejavniki povzročijo vnetno zadebelitev sluznice v grlu, povečano ali spremenjeno izločanje sluzi, kar je vzrok za najpogostejša simptoma akutnega in kroničnega laringitisa - kašelj in hripavost (3). Zaradi zadebeljene sluznice na glasilkah se poveča njuna masa in s tem spremenijo biomehanske lastnosti grla. Porušijo se ustaljeni avtomatizirani motorični vzorci aktivnosti mišic, ki sodelujejo pri fonaciji, tako da je njihovo delovanje nenormalno in neuskkljeno. Glasilki pri fonaciji ne nihata več časovno in amplitudno usklajeno s primerno dolgo odprto in zaprto fazo, pojavi se hripav glas (2, 4, 5).

Akutni laringitis je največkrat posledica virusne okužbe zgornjih dihal. Kronični laringitis je posledica dolgotrajnega draženja sluznice grla - na prvem mestu s cigaretним dimom, lahko tudi z dražečimi snovmi na delovnem mestu. Velika večina bolnikov s kroničnim laringitisom v ožjem smislu je moških srednjih let, pri njih sta glasilki rožnati, pordeli, zadebeljeni, usnjati, lahko celo rahlo neravni, s keratotičnimi oblogami. Pri alergijskem kroničnem laringitisu je videz glasilk povsem drugačen, glasilki sta motno blede, nabrekli, obloženi s sluzjo, pojavlja se pri ženskah in moških. Zdravljenje akutnega laringitisa je simptomatsko, kroničnega pa etiološko, včasih celo kirurško za odstranitev spremenjene sluznice (1, 2).

Vnetje poklopca in subglotisni laringitis sta okužbi dihal z možno zaporo dihalne poti, ki ogrožata bolnikovo življenje (3, 6). Akutno vnetje poklopca pri otrocih v več kot 75 % povzroča *Haemophilus influenzae* tip b (5). Večina bolnikov je dečkov, starih 1 leto do 6 let, epiglottitis se redkokdaj pojavi pri odraslih. Pojavijo se povišana telesna temperatura, hude bolečine pri požiranju (odinofagija), tako da kaj kmalu otrok ne more požirati niti sline in se mu ta cedi iz ust. Slišen je inspiratorni stridor, otrok diha s pomožnimi dihalnimi mišicami. Glas ni hripav, ampak pridušen. Tudi pri odraslih so v ospredju bolečine pri požiranju, nezmožnost požiranja sline, težave pri dihanju in hripavost. Stridorja običajno ni (3, 6-8).

Virusni subglotisni laringitis oziroma laringotraheitis je najpogostejši vzrok za obstrukcijo dihalnih poti infekcijske etiologije pri otrocih in sicer kar v 90 % (7). Najpogostejši povzročitelji so virusi parainfluence tipa I, II in III, virusi influence tipa A in B, respiratorni sincicijski virus, adenovirusi in reovirusi, izjemoma ga povzročajo bakterije (9). Otroci obolevajo najpogosteje v pozno jesenskih in zimskih mesecih. Večina bolnikov je stara od 3 mesece do 4 leta, več je dečkov (3, 7). Za bolezen je značilno, da se začne kot kataralno vnetje zgornjih dihal (rinitis), ki se mu po 12 do 48 urah pridružijo tipični znaki subglotisnega laringitisa (napad lajajočega kašlja, težko dihanje, inspiratorni stridor). Napad se pojavi običajno zvečer ali celo zbudi otroka iz spanja. Subglotisni laringitis se lahko ponavlja, dokler otrokova dihalna pota (predvsem subglotisni predel) ne zrastejo do take velikosti, da oteklina v subglotisnem predelu ne predstavlja več bistvene zožitve (3, 6-8).

## 4 Benigne spremembe na grlu

Spremembe na sluznici grla, predvsem na glasilkah, ali motena gibljivost glasilk so vzrok za njihovo nepravilno nihanje in s tem hripav glas. Velikokrat nastanejo zamejene sluznične spremembe na glasilkah kot posledica nepravilne, prevelike rabe glasu ali celo glasovne zlorabe (2, 4, 5). Zadnjo tretjino glasilke predstavlja hrustančni vokalni odrastek aritenoidnega hrustanca, tako da pri fonaciji v glavnem nihata sprednji tretjini glasilke. Največje amplitude pri nihanju ter največje sile ob udarjanju glasilke ob glasilko pri fonaciji so prav v sredini nihajočega predela – na meji med sprednjo in srednjo tretjino glasilke, to je t.i. »tipično mesto«. Zaradi mehanskih sil, ko nihajoči glasilki pri fonaciji udarjata druga ob drugo, ter strižnih sil v sluznici med nihanjem, se na tipičnem mestu poškoduje epitel, pod bazalno membrano v povrhnjem delu lamine proprije sluznice pa nastane oteklina (5, 10, 11). Zaradi mehanske poškodbe povrhnjega dela lamine proprije pride do poškodbe tam ležečih žil, do njihove povečane prepustnosti s prehajanjem vsebine žil v stromo. Če se nepravilna in/ali prevelika raba glasu nadaljuje, mehanska poškodba sluznice glasilke pa stopnjuje, oteklina lahko prične fibrozirati (brazgotiniti). V fibrin, ki je izstopil iz poškodovanih žil, se vrašča novo žilje (12). Na ta način nastajajo benigne zamejene sluznične spremembe na glasilkah, ki so vzrok za hripav glas, utrudljivost pri govoru, nezadostno glasnost, zmanjšan glasovni obseg pri bolniku.

Med benigne spremembe na glasilkah, ki so posledica funkcionalne glasovne motnje spadajo vozlički na glasilkah, polip, Reinkejev edem, granulom, kontaktna razjeda in krvavitev v glasilko (2).

Vozlička na glasilkah nastaneta na tipičnem mestu obeh glasilk, nista pa vedno enake velikosti. Najprej ju sestavlja le oteklina, ob daljši preobremenitvi glasilk pa lahko začneta fibrozirati. Vozlički na glasilkah

nastajajo v veliki večini pri otrocih in ženskah, pri moških so redki. Vzrok za to sta krajši glasilki pri ženskah in otrocih, ki nihata z večjo frekvenco. Poleg tega imajo moški v sluznici glasilk več hialuronske kisline, ki deluje kot dušilec mehanskega stresa. Nagnjenost k nastanku sluzničnih lezij na glasilkah (predvsem vozličev) je lahko tudi genetsko pogojena, odvisna od sestave predelov tik pod bazalno membrano epitela. 90% vozličev izgine po izboljšanju glasovne tehnike in zmanjšanju glasovne obremenitve (2, 13, 14).

Polip na glasilki nastane običajno na tipičnem mestu na eni glasilki kot posledica fonotravme, to je zlorabe glasu. Še pogosteje pa nastane v grlu oseb, ki prebolevajo respiratorni infekt, močno kašljajo ali pa se s hripavim glasom silijo govoriti. Polip je po svoji histološki zgradbi lahko brazgotinsko spremenjen (fibroziran, hialiniziran), zelo pogosto pa najdemo v njem razširjene žilice. Polip moti stik pri fonaciji in pravilno nihanje glasilk. Bolnik bi moral začeti z glasovno terapijo že pred operacijo, po mikrolaringoskopiji z odstranitvijo polipa in 14-dnevnom glasovnem počitku pa se mora glasovna terapija nadaljevati, dokler bolnik ne obvlada ustrezne tehnike (2, 4, 5).

Reinkejev edem predstavlja oteklino ob prostem robu in predvsem na zgornji ploskvi glasilk. Pogosteje se pojavlja pri ženskah med 40 do 60 leti, kar kaže na morebiten vpliv hormonskih sprememb na pojav otekline. Med znane ali možne etiološke dejavnike za nastanek otekline spadajo kajenje, prevelika ali nepravilna raba glasu, laringofaringealni refluks želodčne vsebine, draženje sluznice z alergenimi ali pa kemikalijami in prašnimi delci ter izpostavljanje sluznice stalnim temperaturnim spremembam na delovnem mestu. V zdravljenju mora bolnik aktivno sodelovati, saj mora opustiti kajenje in spremeniti govorne navade. Ker je v glasilkah zelo malo limfnih žil, medikamentozno in glasovno zdravljenje največkrat ne zadošča, potrebna je operacija za izboljšanje bolnikovega glasu (2, 4, 5).

Granulom grla in posteriorni laringitis sta posledica gastroezofagealnega refluksa do nivoja grla, kjer sestavine želodčne vsebine povzročajo neinfektivno vnetje, najbolj izraženo v zadnjem delu grla. Pri nastanku granuloma ima pomembno mesto tudi mehansko draženje zaradi npr. v zadnjem delu ležeče cevke za dihanje pri dolgotrajni intubaciji bolnika ali agresivnega načina govorjenja, kašljanja s trkanjem vokalnih odrastkov skupaj. Granulom namreč nastane kot belkasta ali rožnata, redkeje rdečkasta sprememba na zadnji tretjini glasilke na vokalnem odrastku aritenoidnega hrustanca. Za posteriorni laringitis sta poleg občutka tujka v grlu značilna tudi pogostega odkašljevanja (»čiščjenja grla«) in kašelj. Zdravljenje je predvsem medikamentozno, s pravilnim načinom prehranjevanja in učenjem pravilne glasovne tehnike, kirurško zdravljenje pride v poštev le pri zelo velikih granulomih (2, 4, 5).

Kontaktna razjeda (ulkus) na glasilki nastane na zadnji tretjini glasilke kot posledica funkcionalne glasovne motnje in sicer zelo energične fonacije, pomembno vlogo pa ima tudi gastroezofagealni refluks. Ulkus je rožnato rdečkasta sprememba, privzdignjena nad nivo sluznice z razjedo v sredini. Zdravimo refluks, glasovna terapija pomaga izboljšati tehniko fonacije. Velika večina razjed se bo že po tem zdravljenju zacelila. Če se ne zaceli in če zaradi spremenjenega videza obstaja sum na maligno spremembo, se odločimo za odstranitev ob mikrolaringoskopiji (1, 2).

Krvavitev v glasilko nastane zaradi fonotravme, počni razširjena žilica (varica), ki se pojavi npr. pred menstruacijo ali ob velikih glasovnih obremenitvah. Krvavitev v glasilko se lahko resorbira brez posledic, lahko

pa povzroči brazgotinjenje glasilke. Slednje vidimo predvsem pri tistih, ki ob že prisotni krvavitvi v glasilko (hematomu) nadaljujejo z glasovno obremenitvijo (5).

Cista nastane najpogosteje na tipičnem mestu glasilke, kjer se izvodilo žleze, ki so sicer redko prisotne na glasilkah, zapre, sluz zastaja v žlezi in jo napihne v cisto. Redkokdaj je cista na glasilkah prava epidermoidna cista. Cista lahko ovira stik med prostim robom obeh glasilk ali pa dela težave zaradi svoje mase, saj zaradi nje prizadeta glasilka drugače niha kot zdrava. Za ozdravitev je največkrat potrebno kirurško zdravljenje (2, 4, 5).

Papilomi grla so rožnati resičasti izrastki (bradavičke), ki nastanejo kot posledica okužbe s enim od tipov humanega papiloma virusa (HPV). V grlu najpogosteje povzročata papilome HPV tipa 6 in 11. Pri otrocih s papilomi najverjetneje pride do okužbe pri rojstvu pri prehodu otroka skozi okužen porodni kanal. Način okužbe pri tistih, pri katerih se pojavijo papilomi v grlu šele v odrasli dobi, še niso točno odkrili, možen je prenos pri oralno-genitalnih spolnih odnosih. Pri otrocih se papilomatoza grla kaže z napredujočo hripavostjo, stridorjem pri dihanju ter vedno težjim dihanjem. Pri odraslih je hripavost najpogostejši simptom. Še vedno najbolj uspešno zdravljenje papilomatoze grla je kirurško. Pri agresivni obliki bolezni se poleg kirurgije uporabljajo adjuvantna zdravila, od virostatikov, interferona, do inhibitorjev protonske črpalke (1, 2, 15).

Možnih etioloških dejavnikov za nastanek slabše gibljivosti ali negibljivosti glasilke je več: okvara krikoaritenoidnega sklepa zaradi vnetnega procesa (npr. revmatoidnega artritisa) ali poškodbe, mišična okvara grlnih mišic (npr. miozitis, miopatije), okvara živčno-mišičnega stika (npr. miastenija gravis) ali pa okvara živcev, ki oživčujejo grlne mišice. Motena gibljivost glasilke je lahko posledica okvare v centralnem živčevju (npr. možganske kapi) ali pa perifernih živcev zaradi okužbe, mehanske okvare, nevropatije ali metabolne motnje. Najpogosteje je vzrok spremenjeni gibljivosti ene ali obeh glasilk okvara grlnih živcev, predvsem spodnjega grlnega živca (*n. laryngeus recurrens*). Za izboljšanje gibljivosti glasilke poskušamo odstraniti vzrok, sicer pa ima prvo mesto v zdravljenju kirurgija (izrezanje dela glasilke ali ojačitev glasilke oziroma sprememba njenega položaja) (2, 4, 16, 17).

## 5 Maligne spremembe na grlu

Incidenca raka grla je v obdobju 2000-2004 znašala za moške 10,7/100.000 oseb in za ženske 1,1/100.000 oseb. Pri 53% bolnikov je bil rak zamejen na mesto vznika (lokaliziran), pri ostalih pa regionalno razširjen (18). Etiološki dejavnik za nastanek raka na glasilkah je kajenje, pri nastanku supraglotisnega raka pa ima pomembno vlogo tudi prekomerno uživanje alkohola. Bolniki z rakom na glasilkah dokaj hitro poiščejo zdravniško pomoč, ker postanejo hripavi, hripavost se celo stopnjuje. Pri supraglotisnem raku pa pogosto pridejo bolniki k zdravniku z napredujočim štadijem raka, ki povzroča ne samo hripavost, pač pa tudi težave pri požiranju ali dihanju. Neredko imajo tudi zasevke v bezgavkah na vratu (18,19).

Zdravljenje raka grla je v začetni obliki bolezni lahko kirurško ali obsevalno, pri raku glasilk so uspehi obeh načinov zdravljenja primerljivi. Pri bolj napredovalem raku je zaenkrat še vedno najuspešnejše kirurško zdravljenje, čeprav so v zadnjem desetletju intenzivno potekale raziskave o možnosti kombiniranega zdravljenja raka grla z obsevanjem in kemoterapijo (19, 20).

Pri nekaterih bolnikih z rakom grla, ki še ni zajel celotnega grla, je za ozdravitev možna ohranitvena operacija grla. Pri napredovali obliki raka grla je pogosto potrebna laringektomija (odstranitev grla) skupaj z odstranitvijo vseh vidnih bezgavk z vratu skupaj z vsemi limfatičnimi strukturami. Pri večjih tumorjih in pa pri vseh, kjer je rak že napredoval v bezgavke, je potrebno še pooperativno obsevanje predela tumorja in zasevkov na vratu, ki ga včasih kombinirajo s kemoterapijo (19, 18). Zaradi izgube tkiv v zgornji dihalni in prebavni poti po kirurškem zdravljenju raka grla so spremenjene številne bolnikove funkcije (govor, požiranje, kašelj, vohanje), zato je potrebna multidisciplinarna rehabilitacija teh funkcij (21).

## 6 Funkcionalne glasovne motnje

Funkcionalna glasovna motnja pomeni hripavost, za katero ob pregledu ne najdemo očitne organske podlage. Danes med funkcionalne glasovne motnje štejemo primarno psihogeno pogojene motnje in tiste s preveliko in neuskajano aktivnostjo grlnih mišic pri fonaciji - mišično tenzijsko disfonijo (MTD) (2). Vzroke za nastanek funkcionalnih glasovnih motenj bi lahko razdelili v tri podskupine. Prvo predstavljajo psihološki in osebnostni dejavniki, pri psihogenih motnjah so tudi najpomembnejši vzrok za nastanek hripavosti. Za bolnike z MTD so ugotavljali višje stopnje introvertiranosti, nevrotičnosti, zaskrbljenosti, napetosti, reakcije na stres in depresije (22, 23). Druga skupina vzrokov za MTD so prevelika in napačna raba glasu ter napačna aktivacija mišic, ki sodelujejo pri fonaciji in oblikovanju glasu v žrelu in ustni votlini. MTD pa lahko nastane tudi kot kompenzacija na neko organsko motnjo npr. sluznično spremembo na grlu, laringofaringealni refluks, spremenjen hormonski status, starostne spremembe grla, okužbo zgornjih dihal. Možno je, da se spremenjeni motorični vzorec fonacije, ki nastane zaradi npr. okužbe dihal, tudi po ozdravitvi vnetja ohrani in avtomatizira (2, 22, 24, 25).

## 7 Diagnostični postopki za ugotavljanje bolezni grla

Bolniki z boleznimi grla so hripavi, zmanjkuje jim glasu, njihov glas je lahko previsok ali prenizek, se jim lomi, čutijo utrujenost pri govoru, bolečine, imajo občutek tujka v predelu grla in vratu, odkašljejuje se. Težave se lahko stopnjujejo z daljšim govorjenjem in se zmanjšajo po glasovnem počitku (2). Drugi pogosti simptom bolezni grla je kašelj, suh dražeč ali pa produktiven s sputumom različne kvalitete. Zaradi bolezni grla imajo bolniki lahko tudi težave z dihanjem in / ali požiranjem (1, 2).

V diagnostičnem postopku je najpomembnejša vloga otorinolaringologa, če pa gre za funkcionalne glasovne motnje pa v diagnostiki sodeluje skupina strokovnjakov (foniater, logoped, psiholog), katerih delo se prepleta in dopolnjuje. Še vedno velja pravilo, da mora otorinolaringolog pregledati vsakega bolnika z glasovno motnjo, ki traja več kot mesec dni (2).

Osnova vsakega diagnostičnega postopka je natančna anamneza, ki velikokrat že nakaže vzroke za bolnikove težave. Otorinolaringolog - foniater opravi razširjen otorinolaringološki pregled. Indirektno laringoskopijo dopolni z videoendostroboskopijo ter transnazalno fiberoptično laringoskopijo, tako da lahko oceni delovanje - nihanje glasilk med fonacijo oziroma opazuje delovanje grla v fiziološkem položaju. Palpatorno oceni napetost mišic na vratu in oceni položaj grla

na vratu v mirovanju in pri fonaciji. Aerodinamične preiskave (merjenje vitalne kapacitete, fonacijskega volumna, maksimalnega fonacijskega časa, srednjega pretoka zraka skozi grlo pri fonaciji) osvetlijo aerodinamični aspekt fonacije (2, 5, 24).

Foniatier in/ali logoped ocenjuje bolnikov glas subjektivno (stopnja hripavosti, zadihanost, ter hrapavost glasu) ali pa objektivno s pomočjo računalniško podprtega analizatorja glasu in govora (npr. Computerized Speech Laboratory, Multi - Dimensional Voice Program, Kay Pentax, ZDA) (2, 5, 24).

Logoped ocenjuje govorno dihanje, ustreznost višine glasu, glasovni nastavek, tempo govora, pravilnost artikulacije ter nosne resonance (2, 24, 25).

Psiholog oceni možne psihogene vzroke za glasovno motnjo (2, 24, 25).

## 8 Zdravljenje

Zdravljenje bolezni grla mora biti vedno etiološko. Ugotoviti moramo vzroke za nastanek bolezni grla in jih v čim večji meri odpraviti ali vsaj omiliti. Zdravljenje bi lahko razdelili na postopke za izboljšanje funkcije grla, medikamentozno, obsevalno in kirurško zdravljenje. Postopki za izboljšanje tehnike tvorbe in oblikovanja glasu pomenijo seznanjanje bolnika s principi skrbi za glas. Bolnik na podlagi pridobljenih informacij spremeni svoje govorno vedenje in obnašanje nasploh in tako pripomore k boljši kvaliteti svojega glasu. Drugi funkcionalni postopki so različne oblike glasovne terapije, včasih sočasno z vedenjsko kognitivno terapijo (2, 22, 24, 26, 27). Uspešnost vseh teh postopkov je pogojena z aktivnostjo bolnika samega (2, 5).

Medikamentozno zdravimo vse bolezni, ki bi lahko povzročile ali poslabšale glasovno motnjo, kašelj, težave s dihanjem ali požiranjem (npr. okužbe, alergijo, gastroezofagealni refluks). Kot medikamentozno zdravljenje bi lahko šteli tudi inhalacije zdravil, uporabo lokalnega vbrizgavanja anestetika v predel grla oziroma botulinusnega toksina v grlne mišice (5, 25, 26).

Kirurško zdravljenje pride v poštev, kadar je potrebno iz grla odstraniti benigno ali maligno spremembo, ki je povzročila spremembo biomehaničnih lastnosti grla in s tem spremenjeno aktivnost mišic, ki sodelujejo pri nastanku in oblikovanju glasu, ali pa je vzrok za težko dihanje ali požiranje (1, 2, 22, 25, 26).

V primeru dihalne stiske je potrebna vzpostavitev primerne dihalne poti ali s pomočjo intubacije ali pa s konikotomijo oziroma traheotomijo. Če gre za raka grla, ki povzroča hripavost, težave s dihanjem in požiranjem, ga zdravimo kirurško ali z obsevanjem oziroma kombinacijo teh dveh načinov s kemoterapijo (19, 21).

## 9 Zaključek

Bolezni grla so relativno pogoste, predvsem vnetja grla so neredko vzrok za kašelj in hripavost. V diagnostično-terapevtskem postopku sodeluje z otorinolaringologom skupina strokovnjakov različnih profilov, za uspeh zdravljenja pa je predvsem pri funkcionalnih glasovnih motnjah potrebna tudi zavzetost in velika aktivnost bolnika samega.

## 10 Literatura

1. Probst R, Grevers G, Iro H. Basic Otorhinolaryngology: A Step-By Step Learning Guide. Stuttgart, New York: Thieme, 2005, pp 337-405.
2. Mathieson L. Greene and Mathieson's The voice and its disorders. 6<sup>th</sup> Ed. London and Philadelphia: Whurr Publishers; 2001.
3. Hočevar Boltežar I, Arnež M. Vnetja grla in kašelj. Krka Med Farm 2004; 25 (37): 38-47.
4. Child DR, Johnson TS. Preventable and nonpreventable causes of voice disorders. Semin Speech Lang 1991; 12: 1-12.
5. Sataloff RT, Spiegel JR. Care of professional voice. Otolaryngol Clin North Am 1991; 24: 1093-1124.
6. Čižman M, Arnež M. Okužbe, ki življenjsko ogrožajo otroka. Med Razgl 1994; 33: 191-213.
7. Stroud RH, Friedman NR. An update on inflammatory disorders of the pediatric airway: epiglottitis, croup, and tracheitis. Am J Otolaryngol 2001; 22: 268-275.
8. Wick F, Ballmer PE, Haller A. Acute epiglottitis in adults. Swiss Med Wkly 2002; 132: 541-547.
9. Freeland AP. Acute laryngeal infections in childhood. In Evans JGN ed. Pediatric otolaryngology. London: Butterworths and Co Ltd, 1987: 449-465.
10. Dejonckere P, Kob M. Pathogenesis of vocal fold nodules: new insights from a modelling approach. Folia Phoniatr Logop 2009; 61: 171-179.
11. Tietze IR. Principles of voice production. Engelwood Cliffs, NJ: Prentice Hall, 1994, pp 307-329.
12. Barnes L. Diseases of the larynx, hypopharynx, and trachea. In: Barnes L, ed. Surgical pathology of the head and neck. 3rd ed. Vol. 1. New York: Informa Healthcare, 2009, pp 109-200.
13. Gray SD. Cellular physiology of the vocal folds. Otolaryngol Clin North Am 2000; 33: 679-697.
14. Hammond TH, Zhou R, Hammond EH, Pawlak A, Gray SD. The intermediate layer: a morphologic study of the elastin and hyaluronic acid constituents of normal vocal folds. J Voice 1997; 11: 59-66.
15. Goon P, Sonnex C, Jani P, Stanley M, Sudhoff H. Recurrent respiratory papillomatosis: an overview of current thinking and treatment. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2008; 265: 147-151.
16. Lichtenberger G. Endo-extralaryngeal needle carrier instrument. Laryngoscope 1983; 93: 1348-1350.
17. Damrose EJ, Berke GS. Advances in the management of glottic insufficiency. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2003; 11: 480-484.
18. Incidenca raka v Sloveniji. Poročilo RR št. 46, Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana: Register raka za Slovenijo 2007.
19. Župevc A. Rak grla. In: Smrkolj V (ed). Zbornik predavanj XXXVI. podiplomskega tečaja kirurgije za zdravnike družinske medicine. Ljubljana: Kirurška klinika, Klinični center: Katedra za kirurgijo, Medicinska fakulteta, 2000:179-185.
20. Šmid A, Budihna M, Zakotnik B, Šoba E, Strojani P, Fajdiga I, et al. Postoperative concomitant irradiation and chemotherapy with mitomycin C and bleomycin for advanced head-and-neck carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;56:1055-1062.
21. Casper JK, Colton RH. Clinical manual for laryngectomy and head and neck cancer rehabilitation. San Diego, California: Singular Publishing Group, INC, 1993.
22. Van Houtte E, Van Lierde K, Claeys S. Pathophysiology and treatment of muscle tension dysphonia: a review of the current knowledge. J Voice 2011; 25: 202-207.
23. Roy N, Bless DM. Personality traits and psychological factors in voice pathology: a foundation for future research. J Speech Lang Hear Res 2000; 43: 737-748.
24. Koufman JA. Approach to the patient with a voice disorder. Otolaryngol Clin North Am 1991; 24: 989-998.
25. Hočevar Boltežar I. Mišično tenzijska disonija. Zdrav Vestn 2004; 73: 605-607
26. Prater RJ. Voice therapy. Techniques and applications. Otolaryngol Clin North Am 1991; 24: 1075-1092.
27. Murry T, Rosen CA. Outcome measurements and quality of life in voice disorders. Otolaryngol Clin North Am 2000; 33: 905-916.



# Vnetje srednjega ušesa in zapleti

## Middle ear infection and complications

Anton Gros

**Povzetek:** Pri otrocih je akutno vnetje srednjega ušesa še zmeraj eden najpogostejših vzrokov za obisk pri zdravniku. Uporaba antibiotikov je znižala pogostost nastanka zapletov, ki lahko spremljajo vnetje srednjega ušesa. Zapleti vnetja srednjega ušesa lahko nastanejo kot posledica akutnega in kroničnega vnetja. Glede na mesto nastanka zaplete delimo na eksokranialne in endokranialne. Eksokranialni zapleti so bolj pogosti. Perforacija bobniča lahko nastane po prebolelem akutnem gnojnem vnetju srednjega ušesa ali po vstavitvi timpanalne cevke pri izlivnem otitisu. Resnejši eksokranialen zaplet je mastoiditis. Iz mastoida se vnetje lahko razširi tudi endokranialno in tako nastanejo endokranialni zapleti. Pojav endokranialnih zapletov je redek. Najpogostejša endokranialna zapleta sta epiduralen absces, ter tromboza in vnetje sigmoidnega sinusa. Vse zaplete vnetja srednjega ušesa zdravimo kirurško, seveda s sočasno ciljano antibiotično terapijo.

**Ključne besede:** vnetje srednjega ušesa, zapleti, zdravljenje

**Abstract:** Acute middle ear infection is still one of the leading cause of doctor visits among children. The use of antibiotics has decreased the rate of complications that can accompany otitis media. Complications of otitis media can result from both acute chronic infections. They are classified as either exocranial or endocranial complications. Exocranial complications are more common. Eardrum perforation can occur in the wake of acute suppurative otitis media or after the insertion of tympanostomy tubes in cases of otitis media with effusion. Mastoiditis is a more serious exocranial complication. From the mastoid, infections can spread to the endocranium and cause endocranial complications. The occurrence of endocranial complications is rare. The most common endocranial complications are epidural abscess and sigmoid sinus thrombosis and phlebitis. All complications of otitis media are treated surgically, in conjunction with simultaneous target antibiotic treatment.

**Keywords:** middle ear infection, complications, treatment

### 1 Uvod

Pri dojenčkih in majhnih otrocih je najpogostejši vzrok za obisk pri zdravniku akutno vnetje srednjega ušesa. Vnetje srednjega ušesa pa se lahko razvije tudi pri odraslih. Znano je, da 80% otrok v otroški dobi preboli vsaj enkrat akutno vnetje srednjega ušesa in da 40% otrok preboli akutno vnetje srednjega ušesa v prvih treh letih življenja najmanj trikrat (1). Okužba srednjega ušesa in njegovo slabo prezračevanje sta v tesni povezavi za nastanek vnetnih bolezenskih sprememb struktur srednjega ušesa, ki pogojujejo nastanek vrste zapletov vnetij srednjega ušesa, pri katerih moramo kirurško posredovati (2).

Uporaba antibiotikov za zdravljenje akutnega vnetja srednjega ušesa je v preteklosti znižala incidenco nastanka akutnega gnojnega mastoiditisa, ki je eden najpogostejših zapletov vnetij srednjega ušesa. Prav uporaba antibiotikov za zdravljenje akutnega vnetja srednjega ušesa je v zadnjem času področje kliničnih raziskav, katerih rezultati naj bi dali nove smernice. Spremenjene smernice priporočajo predvsem zmanjšano uporabo antibiotikov v začetku zdravljenja akutnega vnetja srednjega ušesa. Znano je, da je incidenca akutnega gnojnega mastoiditisa dvakrat pogostejša v deželah, kjer predpišejo antibiotik v začetku zdravljenja bolezni v manj kot 76% primerov, v primerjavi z deželami kjer antibiotik predpišejo v 96% ali več. Čeprav je pogostost nastanka akutnega mastoiditisa majhna (4 primeri na 100 000 otrok) je ugotovljeno, da je z opustitvijo začetnega zdravljenja akutnega vnetja srednjega ušesa z antibiotikom pričakovati porast števila primerov s tovrstnim zapletom (3).

### 2 Zapleti vnetja srednjega ušesa

Zapleti vnetja srednjega ušesa se lahko razvijejo pri akutnem ali kroničnem vnetju. Pogosteje se zapleti vnetja srednjega ušesa razvijejo pri kroničnem holesteatomskem vnetju srednjega ušesa, ki je posebna oblika kroničnega vnetja. Glede na to, kam se iz srednjega ušesa širi bolezenski proces, delimo zaplete na eksokranialne in endokranialne (Tabela 1). Včasih nastopijo hkrati eni in drugi (4).

### 3 Eksokranialni zapleti

Po prebolelem akutnem vnetju srednjega ušesa ali odstranitvi timpanalne cevke po zdravljenju izlivnega otitisa lahko nastane "suha" perforacija bobniča. Perforacija nima znakov spontanega zaraščanja in v srednjem ušesu ni znakov prisotnega vnetja. Celjenje perforacije navadno ovira prisotnost ploščatega epitela na robovih perforacije. Mnenja kdaj pri otroku perforacijo operativno zapreti so različna. Odločilno vlogo pri odločitvi za operativni poseg imata starost in velikost perforacije. Majhna in suha perforacija bobniča pri otroku s ponavljajočim izlivnim vnetjem srednjega ušesa ima enako vlogo kot vstavljena timpanalna cevka. Obe preprečujeta nastanek retrakcijskega žepa bobniča in posledičnega nastanka holesteatoma v tistih primerih, kadar je delovanje Evstahijeve tube moteno. Za operativno zaprtje perforacije bobniča se odločimo šele tedaj, ko otrok nima več epizod ponavljajočega

vnetja srednjega ušesa in ocenimo, da je delovanje Evstahijeve tube zadovoljivo (5,6).

**Tabela 1: Zapleti vnetja srednjega ušesa**

**Table 1: Complications of otitis media**

Eksokranialni zapleti	Endokranialni zapleti
perforacija bobnične membrane	ekstraduralni ognjok
erozija slušnih koščic	subduralni ognjok
vnetje bradavičnika (mastoiditis)	vnetje in tromboza esaste krvničke
pareza in paraliza obraznega živca	meningitis
vnetje notranjega ušesa	ognjok velikih in malih možgan
vnetje vrha piramide	
subperiostalni ognjok na planumu mastoidea in nad ličnico	
Bezoldov absces	

Kirurška tehnika zaprtja perforacije bobniča pri otroku je enaka kot pri odraslem. Operativni pristop je lahko skozi sluhovod ali z rezom izza uhlja. Za kakšen pristop se odločimo je odvisno od velikosti in mesta perforacije ter od širine zunanega sluhovoda. Za zaprtje perforacije največkrat uporabimo fascijo temporalne mišice, lahko pa se uporabi tudi pohrustančnica hrustanca tragusa ali pa maščevje lobulusa uhlja. Med operativnim posegom moramo natančno pregledati strukture srednjega ušesa, da ne prezremo morebitnih bolezenskih sprememb, ki bi lahko vplivale na uspeh operacije (7).

Kronično gnojno vnetje srednjega ušesa pogosto spremlja prevodna naglušnost, ki je posledica perforacije bobniča, polipozno zadebeljene sluznice bobnične votline in zaradi vnetja erodiranih slušnih koščic. Koščice so najpogosteje erodirane na mestu dolgega kraka nakovalca in obeh krakov stremenca. Kladičve je redkeje prizadeto. Ustrezno zdravljenje teh sprememb je operacija - timpanoplastika. Pri timpanoplastiki odstranimo bolezenske spremembe sluznice srednjega ušesa, rekonstruiramo verigo slušnih koščic z avtolognimi transplantati ali s protezami in zapremo perforacijo bobniča. Za uspešnost timpanoplastike je nujno, da je Evstahijeva tuba prehodna in funkcija notranjega ušesa ohranjena (4, 8).

Akutno vnetje bradavičnika (akutni mastoiditis) nastane predvsem kot zaplet akutnega gnojnega vnetja srednjega ušesa. Prva klinična znamenja mastoiditisa opažamo ponavadi po drugem tednu akutnega vnetja srednjega ušesa. Značilno za akutno vnetje bradavičnika je hiperemija sluznice pnevmatičnih celic senčnične kosti katerih lumen zapolni gnoj. V primeru trdovratnega vnetja se lahko razvije osteitis kostnih medceličnih pregrad, ki med seboj ločijo posamezne pnevmatične celice. S propadom medceličnih pregrad se v senčnični kosti razvije votlina izpolnjena z gnojem. V primeru, da se vnetni proces razvije do te točke je nujno potrebno kirurško ukrepati, saj se lahko vnetni proces razširi v sosednja področja in razvijejo se zapleti katerih posledice so nevarne. Otrok z mastoiditisom ima značilne znake bolnika z akutnim vnetjem srednjega ušesa: zvišano telesno temperaturo, bolečino v prizadetem ušesu, prevodno naglušnost, v primeru perforacije bobniča je v sluhovodu prisoten gnojni izcedek. Pri pregledu je vidna rdečina in oteklina področja izza uhlja prizadetega ušesa, pri otoskopiji pa je poleg značilnih znakov akutnega gnojnega vnetja še vidna spuščena zgornja in zadnja sluhovodna stena. Računalniška tomografija (CT) senčnične kosti je optimalna preiskava s katero lahko potrdimo klinično diagnozo. V

primeru, da klinično ugotovimo akutni mastoiditis pred rentgenskim slikanjem, je potrebno narediti miringotomijo in takoj pričeti z antibiotičnim zdravljenjem (3,9).

V primeru, da vnetni proces napreduje in se gnojno vnetje razširi izven senčnične kosti, lahko gnoj odrine pokostnico in nastane subperiostalni absces. Absces se formira predvsem nad planumom senčnične kosti in nad ličnico (10). Narediti moramo mastoidektomijo. Pri kirurškem posegu je potrebno odstraniti vnetne spremembe iz senčnične kosti in odstraniti vse bolezenske spremembe, ki bi lahko ovirale drenažo mastoidne votline skozi aditus ad antrum v srednje uho. Prav tako moramo omogočiti dobro drenažo navzven skozi operativno rano. Ob pravem času in pravilno napravljena mastoidektomija za bolnika nima nobenih posledic, sluh je po operaciji tak, kot je bil pred začetkom bolezni (11).

Periferna pareza in paraliza obraznega živca je lahko zaplet akutnega in kroničnega vnetja srednjega ušesa. Pri akutnem vnetju srednjega ušesa se ohromitev včasih pojavi hkrati z vnetjem ušesa, najbrž zaradi toksičnega nevrinitisa ali pa zaradi edema živca. Tak zaplet lahko zdravimo z antibiotikom, narediti pa moramo miringotomijo. Ohromelost navadno izveni v nekaj dneh. Kadar pa v nekaj dneh ni izboljšanja, moramo narediti mastoidektomijo. Ohromitev, ki pri akutnem vnetju srednjega ušesa nastane v drugem tednu ali kasneje je posledica ostiitičnega procesa v perifacialnih celicah in v Fallopijevem kanalu. V takem primeru moramo narediti mastoidektomijo in če v treh tednih po tej operaciji ni izboljšanja, moramo živec kirurško razbremeniti (dekompresija) (12, 13, 14).

Gnojno vnetje notranjega ušesa (labirintitis) je zelo redek zaplet vnetja srednjega ušesa in nastane zaradi prodora gnojnega vnetja skozi ovalno ali okroglo okence v notranje uho, ali pa pot vnetju omogoča zaradi holesteatoma povzročena labirintna fistula. Anatomsko je perilimfatski prostor notranjega ušesa preko kohlearnega akvedukta povezan z likvorskim prostorom in tako se lahko vnetje razširi v endokranij - razvije se gnojni meningitis. Tudi pri gnojnem vnetju notranjega ušesa moramo narediti mastoidektomijo. Izpraznitev notranjega ušesa (labirintektomijo) je utemeljena samo v primerih, kadar je uho popolnoma gluho in se gnojno vnetje notranjega ušesa kljub zdravljenju z antibiotiki razširi v endokranij (15, 16).

Kadar se gnojno vnetje srednjega ušesa širi proti vrhu piramide, govorimo o petrositisu z značilno klinično sliko, ki jo je leta 1904 opisal Gradenigo: gnojno vnetje srednjega ušesa, nevalgija trivejnega živca in ohromelost abducensa. Pri tem zapletu je potrebno narediti mastoidektomijo in izprazniti vse celice prizadete z gnojnimi vnetjem. V primeru, da je uho gluho, si s translabyrintharnim pristopom omogočimo natančen pregled celic vrha piramide (4, 17).

Kadar se gnojno vnetje srednjega ušesa širi proti notranji strani vrha mastoidea, se oblikuje ognjok na notranji strani narastišča mišice obračalke - Bezoldov absces. Tak zaplet je zelo redek. Tudi v tem primeru je potrebno narediti mastoidektomijo in absces drenirati (4, 18).

## 4 Endokranialni zapleti

Najpogostejši endokranialni zaplet je ekstraduralni ognjok, ki se formira med kostjo in trdo možgansko opno srednje ali zadnje možganske kotanje. Razvije se zaradi napredovelega gnojnega mastoiditisa ali širjenja kroničnega kostnega vnetnega procesa do dure. Poleg

bolezenskih znamenj akutnega ali kroničnega vnetja ušesa ekstraduralen absces nima posebnih bolezenskih znamenj. Bolezen je bila v preteklosti navadno odkrita šele med operacijo, ko smo našli ognjok in bolezensko spremenjeno kost prav do trde možganske opne. Danes pa bolezen prepoznamo že pred operacijo s pomočjo računalniške tomografije (CT) in magnetne resonance (MRI). Zdravljenje ekstraduralnega abscesa je kirurško. Odstraniti je treba vso ostitično spremenjeno kost in trdo možgansko opno razkriti do zdravega (19, 20).

Subduralni ognjok je manj pogosten, vendar mnogo hujši zaplet. Absces se razvije med žilnico in pajčevnico, to je v subarahnoidalnem prostoru, ki je izpolnjen z likvorjem. Bolezen prepoznamo s CT in MRI. Prisotni so znaki meningitisa, lahko pa se bolezen kaže tudi s klotiščnimi znaki: afazija, epileptični napadi, hemiplegija. Bolezen se zdravi le kirurško. Absces je potrebno izprazniti, potrebno pa je tudi odstraniti vse bolezenske spremembe iz srednjega ušesa in senčnične kosti (19).

Tromboza in vnetje esaste krvnice je poleg ekstraduralnega abscesa najpogostejši zaplet vnetja srednjega ušesa. Tromboflebitis nastane s širjenjem ostitičnega procesa proti endokraniju. Sinusna stena se zaradi širjenja ekstraduralnega abscesa vname ali pa ostitični proces neposredno zajame sinus. Na vneti sinusni steni se razvije strdek, ki lahko izpolni vso svetlino in se lahko širi retrogradno in anterogradno. Znamenja tromboze sinusa so navadno burna, predvsem ob razsoju strdka nastane lahko sepsa, prisotni so znaki meningitisa. Kadar se bolezen širi v bulbus vene jugularis, se na vratu pojavi boleča otekline. Bolezen lahko prepoznamo poleg kliničnih znakov še s CT in MRI. MRI venografija nam je v pomoč pri oceni razširjenosti strdka v venoznem sistemu (21).

Zdravljenje tromboze in vnetja esaste krvnice je le kirurško in z velikimi odmerki antibiotikov. Pri operativnem posegu moramo odstraniti vse vnetne spremembe na kosti in na mehkih delih ter sinus odkriti vse do njegove zdrave površine. Če pri punkciji sinusa ugotovimo, da je tromboziran, moramo sinus odpreti in strdek odstraniti. V primeru, da sega strdek globoko v veno jugularis, jo moramo podvezati, da preprečimo nadaljnji razsoj septičnih delcev. Veni jugularis zmeraj podvezemo pod izlivom vene facialis, ki jo prav tako podvezemo, da preprečimo razsoj v kavernozi sinus. Uporaba antikoagulantnih sredstev je pri zdravljenju tromboze sigmoidnega sinusa še zmeraj vprašljiva (21, 22).

Gnojni otogeni meningitis je najpogostejši endokranialni zaplet vnetja srednjega ušesa. Vnetje srednjega ušesa se lahko razširi do centralnega živčevja po različnih poteh: direkten prodor skozi z vnetnim procesom erodirano kost, skozi okroglo okence preko notranjega ušesa in kohlearnega akvedukta do likvorskega prostora in preko tromboflebitično prizadetega sigmoidnega sinusa. Glede na to, da se po teh poteh vnetje iz srednjega ušesa širi na področje med notranjim ušesom in meningami, so navadno poleg znakov meningitisa prisotni še znaki drugih zapletov vnetja srednjega ušesa. Pri bolniku je potrebno narediti MRI s katerim ugotovimo mesto žarišča iz katerega se širi vnetje proti centralnemu živčevju. Lumbalno punkcijo naredimo lahko šele potem, ko z MRI izključimo morebitno prisotnost možganskega abscesa ali hidrocefalusa zaradi nevarnosti vkleščanja možganov (4, 23).

Otogeni gnojni meningitis poleg uporabe antibiotikov zdravimo kirurško. Odstraniti je potrebno žarišče iz katerega se širi vnetje. Navadno pa otogeni gnojni meningitis spremljajo še drugi zapleti vnetja srednjega

ušesa (mastoiditis, labirintitis, petrozitis). Zato moramo sočasno ustrezno zdraviti tudi te zaplete.

Absces velikih ali malih možgan je zelo redek zaplet navadno kroničnega vnetja srednjega ušesa. Razvije se s hematogenim ali tromboflebitičnim širjenjem ekstraduralnega vnetja. Formira se šele v nekaj dneh ali celo tednih po prebolelem akutnem encefalitisu. Absces se navadno razvije na isti strani kot so znaki vnetja srednjega ušesa (24).

Absces centralnega živčevja se zdravi kirurško v sodelovanju nevrokirurga in otokirurga. Potem, ko je absces formiran in je zamejen s kapsulo, ga moramo izprazniti, odstraniti pa moramo tudi vse vnetne spremembe v senčnični kosti (23).

## 5 Zaključek

Vnetje srednjega ušesa je ena najpogostejših boleznih v otroški dobi, pojavi pa se lahko tudi pri odraslih. Zaradi pravočasne prepoznavne boleznih in ustreznega zdravljenja je zapletov vnetja srednjega ušesa malo in so praviloma obladljivi. Kljub temu, pa moramo vedeti kakšni zapleti lahko spremljajo vnetja srednjega ušesa in jih pravočasno prepoznati, saj se le tako lahko izognemo nastanku posledic, ki so lahko težke. Vedeti moramo tudi kdaj kirurško ukrepati, da bo zdravljenje uspešno.

## 6 Literatura

1. Teele DW, Klein JO, Rosner B. Epidemiology of otitis media during the first years of life in children in greater Boston: a prospective cohort study. *J Infect Dis*. 1989; 160: 83 – 94.
2. Zupalac JS, Billings KR, Schwade ND, Roland PS. Suppurative complications of acute otitis media in the era of antibiotic resistance. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128: 660 – 63.
3. Hope JE, Koster S, Bootz F, Niethammer D. Acute mastoiditis – relevant once again. *Infection* 1994; 22: 178 – 82.
4. Lin WJ, Prased M, Selesnick SH. Complications of otitis media. In: Hughes GB, Pensak ML, ed. *Clinical Otolaryngology*. New York, Stuttgart: Thieme; 2007. p. 250 – 57.
5. Farrow JB. Risks and complications of tympanoplasty. In: Weit RJ, ed. *Ear and temporal bone surgery*. New York, Stuttgart: Thieme 2006. 58 – 70.
6. Manning SC, Cantekin EI, Kenna MA. Prognostic value of Eustachian tube function in pediatric tympanoplasty. *Laryngoscope* 1987; 97: 1012 – 6.
7. Farrow JB. Incisions in tympanoplasty: anatomic considerations and indications. *Laryngoscope* 1983; 93: 75 – 86.
8. Pinar E, Sadullahoglu K, Calli C, Oncel S. Evaluation of prognostic factors and middle ear risk index in tympanoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 139: 386 – 90.
9. Nussinovitch M, Yoely R, Elishkevitz K, Varsano I. Acute mastoiditis in children: epidemiologic, clinical, microbiologic, and therapeutic aspect over past years. *Clin Pediatr (Phila)* 2004; 43: 261 – 67.
10. Thorne MC, Chewaproug L, Elden LM. Suppurative complications of acute otitis media: changes in frequency over time. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135: 638 – 41.
11. Benetti M, Warren F, Haynes D. Indications and technique in mastoidectomy. *Otolaryngol Clin North Am* 2006; 39: 1095 – 113.
12. Popovtzer A, Raveh E, Bahar G, Oestreicher-Kedem Y, Feinmesser R, Negeris BI. Facial palsy associated with acute otitis media. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005; 132: 327 – 9.
13. Selesnick SH, Jackler RK. Facial paralysis in suppurative ear disease. Operative techniques. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 3: 61 – 8.
14. Yeter S, Tosun F, Kazkayasi M. Facial nerve paralysis due to chronic otitis media. *Otol Neurotol* 2002; 23: 5080 – 8.
15. Tarlow M. Otitis media: pathogenesis and medical sequelae. *Ear Nose Throat J* 1998; 77 (Suppl): 3 – 6.

16. Cureoglu S, Schachern PA, Paparella MM, Lindgren BR. Cochlear changes in chronic otitis media. *Laryngoscope* 2004; 114: 622 – 6.
17. Goldstein NA, Casselbrant ML, Bluestone CD, Kurs-Lasky M. Intratemporal complications of acute otitis media in infants and children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 119: 444 – 54.
18. Marioni G, de Filippis C, Treqnaqhi A, Marchese-Ragona R, Staffieri A. Bezold's abscess in children: case report and review of the literature. *Int J Pediatr Otorinolaryngol* 2001; 61: 173 – 7.
19. Kangsanarak J, Navacharoen N, Foonant S, Ruchphaopunt K. Intracranial complications of suppurative otitis media : 13 years' experience. *Am J Otol* 1995; 16: 104 – 9.
20. Wanna GB, Dharamsi LM, Moss JR, Bennett ML, Thompson RC, Haynes DS. Contemporary management of intracranial complication of otitis media. *Otol Neurotol* 2010; 31: 111 – 7.
21. Johnston DR, Bloedon E, States LJ, O'Reilly RC. Sigmoid sinus thrombosis as a complication of otitis media. *Otol Neurotol* 2007; 28: 988-9
22. Bento R, de Brito R, Ribas GC. Surgical Management of intracranial complications of otogenic infection. *Ear Nose Throat J* 2006; 85: 36 – 9.
23. Bernardini GI. Diagnosis and management of brain abscess and subdural empyema. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004; 4: 448 – 56.
24. Alaani A, Coulson C, McDermott AL, Irving RM. Transtemporal approach to otogenic brain abscesses. *Acta Otolaryngol* 2010; 130: 1214 – 9.



# Izbrane učinkovine kemijskega izvora v terapiji vnetij nosu, obnosnih votlin, ušesa in grla

## Selected synthetic drugs for the treatment of rhinitis, sinusitis, ear and throat inflammation

Marko Anderluh

**Povzetek:** Med boleznimi ušes, nosu in grla prevladujejo alergijski rinitis ter infekcijske bolezni. V prispevku zato predstavljamo sintezne učinkovine v terapiji omenjenih bolezni, ki sodijo med novejšje antagoniste histaminskih  $H_1$  receptorjev, antagoniste levkotrienskih receptorjev, nazalne kortikosteroide in antibiotike.

**Ključne besede:** *alergijski rinitis, sinuzitis, otitis, laringitis, antagonisti  $H_1$  histaminskih receptorjev, antagonisti levkotrienskih receptorjev, nazalni kortikosteroidi, antibiotiki*

**Abstract:** Allergic rhinitis and infective sinusitis, otitis and laryngitis are among most common ear, nose and throat illnesses. The present paper deals with newest synthetic drugs classified  $H_1$  histamine antagonists, leukotriene receptor antagonists, intranasal corticosteroids, and antibiotics.

**Keywords:** *allergic rhinitis, sinusitis, otitis, laryngitis,  $H_1$  histamine antagonists, leukotriene receptor antagonists, intranasal corticosteroids, antibiotics.*

## 1 Uvod

Bolezni ušes, nosu in grla ali otolaringološke bolezni (bolezni ORL) so zelo heterogene bolezni, ki jih združuje skupno anatomsko področje (1). Velikokrat izzvenijo same ali ob samozdravljenju, nezdravljene kronične bolezni pa lahko povzročijo trajne poškodbe. Zaradi njihove pogostosti in velikega nabora zdravil, ki so na razpolago, zahtevajo posebno pozornost farmacevta, ki lahko s pravilnim svetovanjem značilno pripomore k ozdravitvi in pravilni terapiji. Med temi obolenji po pojavnosti prevladujejo alergijski rinitis ter infekcijske bolezni. Tako npr. v ZDA ocenjujejo, da je prevalenca alergijskega rinitisa v celotni populaciji med 8,8 in 16 odstotki (2). V nadaljevanju prispevka zato predstavljamo učinkovine v terapiji vnetij nosu, obnosnih votlin, ušesa in grla, ki sodijo med novejšje antagoniste histaminskih  $H_1$  receptorjev, antagoniste levkotrienskih receptorjev, nazalne kortikosteroide in novejšje antibiotike.

### 1.1 Rinitis

Rinitis ali vnetje nosne sluznice je zelo pogosto in etiopatogenetsko zelo raznoliko obolenje, ki ga v grobem ločimo na naslednje vrste:

- alergijski rinitis
- nealergijski rinitis
- infekcijski rinitis
- vazomotorni rinitis (1, 3).

Poleg te delitve, lahko vnetje nosne sluznice delimo še po trajanju na akutno in kronično. Akutno vnetje nastane hitro, ima izrazite znake, vendar se običajno tudi enako hitro pozdravi (ponavadi v času enega tedna). Kronično vnetje je dolgotrajno in nemalokrat prikrito, saj simptomi bolezni niso nujno izraziti, kot so zmerna bolečina ali gnojni izcedek iz nosu. Takšno kronično gnojno vnetje lahko nastane tudi po zdravljenju z antibiotiki, ki niso učinkovito odstranili patogenih bakterij z mesta okužbe (4).

### 1.2 Alergijski rinitis

Alergijski rinitis ločimo na sezonski alergijski rinitis ali seneni nahod in celoletni alergijski rinitis. Pri prvem gre za preobčutljivostno reakcijo na cvetni prah v spomladanskem času cvetenja rastlin, med tem ko celoletni alergijski rinitis lahko povzroča vrsta alergenov, ki niso povezani z letnim časom (3). Pogostokrat poteka sočasno z astmo in/ali atopičnim dermatitisom (4). Po diagnozi na osnovi klinične slike ali s kožnimi testi, začnejo zdravljenje običajno s prekinitvijo stika z alergenom (če je to seveda mogoče), čemur sledi farmakoterapija v odvisnosti od intenzivnosti obolenja. Blage do zmerne oblike alergijskega rinitisa zdravimo z antagonisti histaminskih  $H_1$  receptorjev, pri čemer lahko dodajamo lokalne ali sistemske dekongestive. Ob slabi odzivnosti na terapijo lahko dodajamo antagoniste levkotrienskih receptorjev ali nazalne kortikosteroide, izjemoma tudi sistemske kortikosteroide (5).

### 1.3 Vnetje nosu in obnosnih votlin, ušesa in grla

Sinuzitis je infekcijsko vnetje sluznice obnosnih votlin, ki navadno nastane s širjenjem vnetja iz nosne votline ob vnetju nosne sluznice. Spremljajo ga zamašen nos, izcedek iz nosu, občutek napetosti v glavi, bolečine in slabši voh (6). Gre za izjemno pogosto obolenje večinoma virusnega izvora. V 0,5 do 2 odstotkih primerov se prelevi v akutno gnojno vnetje, ki nastopi kot posledica okužbe z bakterijami: najpogosteje gre za okužbo s *Haemophilus influenzae* ali *Streptococcus pneumoniae*, manj pogosto pa za okužbo z  $\alpha$ - in  $\beta$ -hemolitičnimi streptokoki, *Staphylococcus aureus* ali z anaerobi (7, 8). Zdravljenje virusnega sinuzitisa je usmerjeno k zmanjšanju vnetnih znakov, zlasti nabrekliosti sluznice, k znižanju telesne temperature, dekongestiji in k izboljšanju prevodnosti nosu ter zato splošnega počutja. Poleg spiranja sluznice z raztopino natrijevega klorida, aplikacije nazalnih dekongestivov in šibkih analgetikov/antipiretikov ga lahko zdravimo tudi z antihistaminiki zaradi njihovega protivnetnega delovanja. Sinuzitise povzročene z bakterijami zdravimo z antibiotiki, včasih tudi kirurško. Priporočljivo je vzeti bris ter izbrati najustreznejši antibiotik na osnovi antibiograma, kar pa ni najpogostejša praksa. V večini primerov se predpisujejo antibiotiki širokega spektra (6, 8).

Vnetje ušesa lahko v grobem razdelimo na vnetje srednjega ušesa (otitis media), vnetje sluhovoda in vnetje notranjega ušesa (otitis interna, labirintitis) (9, 10). Vnetje ušesa je največkrat sinonim za vnetje srednjega ušesa, ki je pogosto predvsem pri otrocih zaradi bližine žrelnece. Ker je žrelnica povezana s srednjim ušesom preko evstahijeve cevi, se preko slednje okužbe lahko prenesejo v srednje uho. Okužbe povzročajo razni virusi ali bakterije, lahko pa nastopijo tudi mešane okužbe. Med bakterijami gre največkrat za okužbe povzročene s sevi *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* in *Moraxella catarrhalis* (10). Okužbe zdravimo z antibiotiki, dekongestivi ter šibkimi

analgetiki/antipiretiki. Antihistaminiki so ravno tako uporabni, saj zmanjšajo simptome vnetja, predvsem otekline in izcejanje. Odrasli pogosteje zbolejajo za vnetjem kože sluhovoda. Vnetje notranjega ušesa je nevarno, a na srečo razmeroma redko in prizadane lahko tako otroke kot odrasle. Zdravijo ga bolnišnično z visokimi odmerki antibiotikov (9).

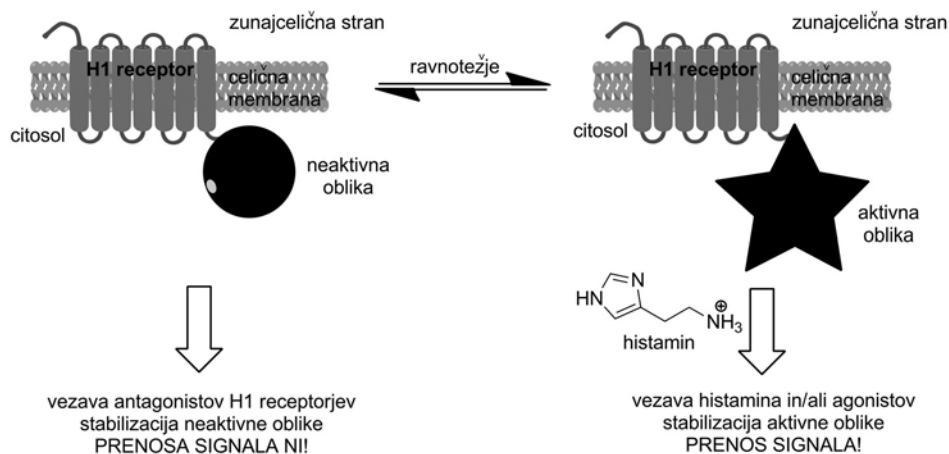
Laringitis je vnetje grla, ki ga povzročajo večinoma virusi (rinovirusi, virusi influence in parainfluence, adenovirusi, koronavirusi) in bakterije (predvsem *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* ali streptokoki) in se kaže z bolečino, hripavostjo, vročino in afonijo (11). Lahko nastopi tudi zaradi fizikalnih in kemičnih vzrokov: pretirano glasen govor ali petje, kajenje, pitje žganih ali mrzlih pijač. Pri milih simptomih zdravljenje ni potrebno, ob močnejših simptomih pa poteka z antibiotiki, vendar le v primeru bakterijske okužbe (12).

## 2 Antagonisti H<sub>1</sub> histaminskih receptorjev

Antagoniste H<sub>1</sub> histaminskih receptorjev uporabljamo za zmanjšanje ali odpravo posledic perifernega delovanja vnetnega mediatorja histamina, ki se sprošča med alergijsko reakcijo. Imenujemo jih tudi antihistaminiki (ali tudi H<sub>1</sub> antagonisti), pri čemer se ta termin nanaša samo na antagonist H<sub>1</sub> receptorjev, četudi poznamo tudi antagonist H<sub>2</sub> histaminskih receptorjev (13).

### 2.1 Mehanizem delovanja antagonistov H<sub>1</sub> histaminskih receptorjev

Pri tipu I alergijske preobčutljivostne reakcije gre za vezavo alergenih antigenov z IgE protitelesi na površini mastocitov in bazofilcev. Kompleks mastocit(bazofilcev)-protitelo-antigen vodi v kompleksen niz dogodkov vodi v celici, katerega posledica je degranulacija in sproščanje histamina in drugih kemičnih mediatorjev iz mastocitov ali bazofilcev. Histamin



**Slika 1:** Poenostavljen model učinka histamina na H<sub>1</sub> histaminske receptorje: H<sub>1</sub> receptorji so konstitutivno aktivni, saj obstaja ravnotežje med aktivno in neaktivno obliko receptorja tudi ob odsotnosti liganda. Histamin stabilizira aktivno obliko, z antagonisti H<sub>1</sub> receptorjev zavremo konstitutivno aktivnost, saj po vezavi stabilizirajo neaktivno obliko receptorja H<sub>1</sub>.

**Figure 1:** A simplified model of the effect of histamine on histamine H<sub>1</sub> receptors: they are constitutively active, as there is a balance between active and inactive form of the receptor in the absence of ligand. Histamine stabilizes the active form of histamine, while H<sub>1</sub> antagonists abolish constitutive activity completely, as they stabilize an inactive form of the receptor.



**Slika 2:** Multipotentnost delovanja antagonistov H<sub>1</sub> histaminskih receptorjev. **a)** Terapevtski učinki: preko H<sub>1</sub> histaminskih receptorjev, kalcijevih kanalčkov ter posredno z inhibicijo jedskega dejavnika NF-κB; **b)** stranski učinki: preko cele vrste receptorjev, kot so H<sub>1</sub> histaminski, muskarinski, α-adrenergični in serotoninski receptorji ter hERG kalijevi kanalčki v srčni mišici (15).

**Figure 2:** Multipotency of histamine H<sub>1</sub>-receptor antagonists. **a)** Positive therapeutic effects: through H<sub>1</sub> histamine receptors, calcium channels, and indirectly by inhibiting nuclear factor NF-κB, **b)** side effects: through a variety of receptors, like histamine H<sub>1</sub>, muscarinic, α-adrenergic and serotonin receptors, and the hERG potassium ion channels in myocardium (15).

deluje na 4 tipe receptorjev: H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub> in H<sub>4</sub> histaminske receptorje, ki so razširjeni tako na periferiji kot v centralnem živčevju (14). Simptomi vnetne reakcije nastopijo predvsem zaradi delovanja histamina na periferne histaminske receptorje H<sub>1</sub>. Sproščen histamin preko histaminskih receptorjev H<sub>1</sub> poveča prepustnost žilja in zato povzroča kongestijo, poleg tega pa še vazodilatacijo, hipotenzijo, zardevanje, tahikardijo, bronhokonstrikcijo in potenciranje bolečine (15).

Histaminski receptorji H<sub>1</sub> so metabotropni ali s proteinom G sklopljeni receptorji, ki v notranjost tarčnih celic posredujejo signale preko aktivacije fosfolipaze C. Ta katalizira biosintezo sekundarnih glasnikov inozitol trifosfata in diacilglicerola. Zanimivo je, da enake sekundarne glasnike inducira aktivacija adrenergičnih α<sub>1</sub>-receptorjev, četudi povzročajo popolnoma nasprotno učinke, kot je krčenje žilne gladke muskulature in zato povišanje krvnega tlaka. Histaminski receptorji H<sub>1</sub> imajo konstitutivno intrinzično aktivnost, saj tudi ob odsotnosti histamina posredujejo signale v notranjost celice. To si lahko razlagamo z obstojem dveh oblik receptorja – aktivno in neaktivno (Slika 1). Antagonisti H<sub>1</sub> histaminskih receptorjev se vežejo na H<sub>1</sub> receptorje, stabilizirajo njihovo neaktivno obliko in zato zavrejo tudi njihovo konstitutivno aktivnost. Poimenovanje »antagonisti« je torej delno zmotno, saj so po mehanizmu delovanja inverzni agonisti H<sub>1</sub> receptorjev (Slika 1) (16).

Večina antagonistov H<sub>1</sub> receptorjev ne deluje zaviralno le na H<sub>1</sub> receptorje, temveč tudi na kalcijeve kanalčke ter posredno na jedski dejavnik NF-κB. Poleg tega stranski učinki lahko nastopijo kot posledica delovanja na muskarinske, α-adrenergične in serotoninske receptorje ter hERG kalijeve kanalčke v srčni mišici (Slika 2) (15).

## 2.2 Predstavniki antagonistov H<sub>1</sub> histaminskih receptorjev

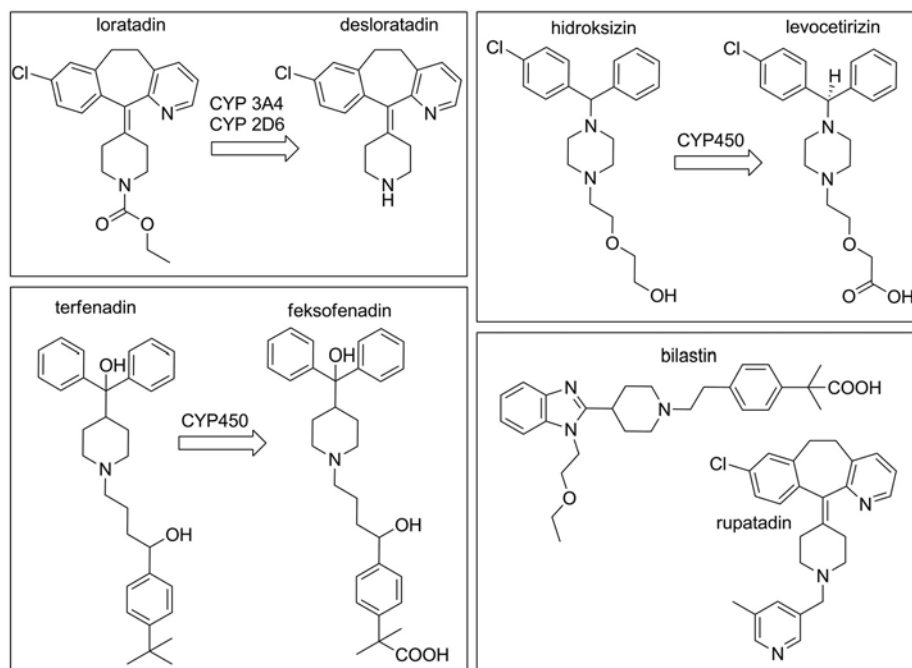
Antagoniste H<sub>1</sub> histaminskih receptorjev ali antihistaminike delimo po kemizmu v 6 skupin: etanolamini, etilendiamini, alkilamini, piperazini, piperidini in fenotiazini (16). S stališča farmakodinamskega delovanja je bolj uporabna delitev na 1. in 2. generacijo; predstavniki 1. generacije prehajajo hematoencefalno bariero in povzročajo stranske učinke zaradi delovanja v centralnem živčevju, med tem ko predstavniki 2. generacije ne prehajajo hematoencefalne bariere v znatni meri, zato je tudi pojavnost in intenziteta stranskih učinkov na centralno živčevje močno zmanjšana (Preglednica 1). Določeni avtorji novejših učinkovine, kot so levocetirizin, feksofenadin, desloratadin, rupatadin in bilastin uvrščajo v 3. generacijo antagonistov H<sub>1</sub> histaminskih receptorjev, vendar obstajajo deljena mnenja o smotnosti te delitve (3).

Predstavniki 2. generacije so večinoma učinkoviti metaboliti predstavnikov 1. generacije ali predhodnikov iz 2. generacije. Tako je cetirizin učinkovit

**Preglednica 1:** Razdelitev antagonistov  $H_1$  histaminskih receptorjev po kemijskih razredih in generacijah (15).

**Table 1.** Classification of histamine  $H_1$  antagonists based on their chemical classes and generations (15).

Kemijski razred	Funkcionalna/časovna delitev	
	1. generacija	2. generacija
Alkilamini	klorfeniramin, dimetinden, feniramin, triprolidin	akrivastin
Piperazini	buciklizin, ciklizin, hidroksizin, meklizin, oksatomid	cetirizin, levocetirizin
Piperidini	azatadin, ciproheptadin, difenilpiralin, ketotifen	astemizol, loratadin, desloratadin, ebastin, terfenadin, feksofenadin, levokabastin, mizolastin, olopatadin, bepotastin, bilastin, rupatadin
Etanolamini	klemastin, dimenhidrinat, difenhidramin, doksilamin, feniltoloksamin	
Etilendiamini	antazolin, pirlamin, tripelenamin	
Fenotiazini	metdilazin, prometazin, tietilperazin	
Drugi	doksepin (registriran kot antidepresiv)	azelastin, emedastin, epinastin



**Slika 3:** Strukturne formule novejših antagonistov  $H_1$  histaminskih receptorjev in njihovih prekurzorjev ali učinkovitih enantiomerov.

**Figure 3:** Structural formulas of newer  $H_1$ -receptor antagonists and their precursors, or their effective enantiomers.

metabolit hidroksizina, desloratadin je učinkovit metabolit loratadina, feksofenadin pa učinkovit metabolit terfenadina (Slika 3).

Razlog za periferno selektivnost predstavnikov 2. generacije je v večini primerov dejstvo, da pri fiziološkem okolju s  $pH=7,4$  obstajajo v obliki ionov dvojčkov, kar je razvidno iz prisotnosti tako kislinskih kot bazičnih funkcionalnih skupin v njihovi strukturi. Loratadin in njegov metabolit desloratadin sicer ne vsebujeta kisle skupine, a sta substrat za P-glikoproteinsko črpalko na hematoencefalni barieri, zaradi česar jih ta uspešno črpa iz centralnega živčevja (16). Najnovejša antagonistista  $H_1$  histaminskih receptorjev sta rupatadin, prvič registriran v Španiji l. 2003 in bilastin, registriran v EU l. 2010 (17). Predvsem za bilastin velja, da je zelo varen, selektiven in učinkovit sistemski antagonist  $H_1$  histaminskih receptorjev s hitrim nastopom delovanja in nizko pojavnostjo stranskih učinkov (18).

S farmakokinetičnega stališča so antagonisti  $H_1$  histaminskih receptorjev zelo ugodne učinkovine (Preglednica 2) (15). Imajo visoko biološko uporabnost, začnejo učinkovati 1-3 ure po zaužitju, imajo pa tudi razmeroma dolge razpolovne čase. Temu primerno je trajanje njihovega učinka, ki traja vsaj 24 ur, zaradi česar jih apliciramo 1-krat dnevno.

Med predstavniki 2. generacije, so pri astemizolu in terfenadinu poročali o pojavu potencialno usodnega stranskega učinka na srce (21). Učinkovini namreč inhibirata hERG kalijeve kanačke, kar lahko pripelje do podaljšanja QT intervala in do potencialne smrti zaradi ventrikularne fibrilacije. Obe učinkovini sta zato bili umaknjeni s trga (15).

Med topikalne antihistaminike za intranazalno in oftalmično uporabo uvrščamo azelastin, levokabastin in olopatadin. Topikalni antihistaminiki delujejo bistveno hitreje kakor sistemsko delujoči, saj učinek nastopi v času nekaj minut, a jih moramo aplicirati večkrat dnevno (vsaj 2x dnevno)



**Preglednica 2:** Farmakokinetični in farmakodinamični parametri izbranih antagonistov H<sub>1</sub> histaminskih receptorjev (15, 19, 20).

**Table 2:** The pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of selected H<sub>1</sub>-receptor antagonists (15, 19, 20).

Učinkovina	T <sub>1/2</sub> [h]	Začetek delovanja/ trajanje [h]	Dnevni odmerek (DDD)/ odmerjanje	Prednost pred predhodnikom
loratadin	7,8	2/24	10 mg /1x dnevno	-
desloratadin	27	2/24	5 mg /1x dnevno	½ odmerka glede na loratadin - manj stranskih učinkov?
cetirizin	6,5-10	1/24	5-10 mg/1x dnevno	bolj polaren analog hidrosizina, manj ČŽS učinkov
levocetirizin	7 ± 1,5	1/24	5 mg /1x dnevno	levosučni enantiomer cetirizina, ½ odmerka
feksofenadin	14,4	2/24	60 mg /2x dnevno 120 ali 180 mg /1x dnevno	ni učinka na hERGkalijeve kanalčke
rupatadin	5,9	1/24	10 mg /1x dnevno	derivat loratadina s hitrejšim začetkom delovanja
bilastin	9,3	1/24	20 ali 40 mg/1x dnevno	strukturno podoben feksofenadinu, nizka toksičnost, ne interagira s CYP450

zaradi odplavljanja učinkovine iz nosne sluznice. Novejši učinkovini med topikalnimi antihistaminiki sta alkaftadin in bepotaetin (22).

## 2.3 Terapevtska uporabnost antagonistov H<sub>1</sub> histaminskih receptorjev

Antagonisti H<sub>1</sub> histaminskih receptorjev (antihistaminiki) zmanjšujejo simptome rinitisa, kot so srbenje nosu, voden izcedek iz nosu, kihanje in solzenje oči (23). Iz mehanizma sledi, da antagonisti H<sub>1</sub> receptorjev najbolje zavirajo simptome alergijske reakcije, če jih apliciramo pred stikom z alergenom, saj je ključno zaviranje perifernih učinkov histamina še preden do njih pride. V primeru hudih alergijskih reakcij, kot so anafilaksija in angioedem, učinek antihistaminikov ne zadostuje, zato je potrebna aplikacija adrenalina in/ali lokalnih ali sistemskih kortikosteroidov (3).

Prva generacija antagonistov H<sub>1</sub> histaminskih receptorjev se je pojavila v terapiji alergijskega rinitisa pred več kot pred 50-imi leti (3). Njihovo uporabo so omejevali razmeroma pogosti stranski učinki, kot so somnolenca ter zmanjšanje psihofizičnih sposobnosti kot posledica centralnih antiholinergičnih in antihistaminergičnih učinkov (24). Predstavniki 1. generacije, predvsem antihistaminiki piperazinskega tipa (ciklizin, klorciklizin, meklizin, buklizin in hidrosizin) so posledično uporabni proti morski boleznini, saj imajo ugoden centralni učinek proti vrtoglavici slabosti in bruhanju. Antihistaminiki 2. generacije so novejši učinkovine z bistveno večjo selektivnostjo za periferne receptorje H<sub>1</sub>, saj slabo prehajajo hematoencefalno bariero ter ne delujejo ali v manjši meri delujejo na holinergične receptorje. Omenjena selektivnost bistveno zmanjša pojav neželenih učinkov, medtem ko še vedno zagotavlja učinkovito lajšanje simptomov alergijskega rinitisa. Ravno zaradi tega so zdravila 1. izbora za terapijo blagih in srednje intenzivnih simptomov alergijskega rinitisa ter v kombinaciji z nazalnimi kortikosteroidi za terapijo hujših oblik alergijskega rinitisa. Zaradi pomanjkanja dekongestivnega učinka se antihistaminiki pogosto kombinirajo z nazalnimi dekongestivi z delovanjem na adrenergične receptorje. Antihistaminiki so dokazano učinkovitejši od kromoglikata ali nedokromila v terapiji alergijskega rinitisa. Obstajajo trdni dokazi o njihovi učinkovitosti na temelju obsežnih kliničnih študij (23). Občasno slabši terapevtski učinek antihistaminikov je povezan z dejstvom, da ob alergijski reakciji sočasno deluje veliko dejavnikov vnetja kot so npr. levkotrieni, zato je smotrna sočasna terapija z antagonisti levkotrienskih receptorjev, ki so terapevtsko ekvivalentni antihistaminikom (25). Za težje primere alergijskega rinitisa uporabljajo

lokalne ali redkeje sistemske kortikosteroide (3, 15). Čeprav poročajo o uporabi antihistaminikov za odpravljanje simptomov infekcij zgornjega respiratornega trakta (npr. v terapiji prehlada), pri otitisih in sinusitisih ter tudi pri astmi, literatura tega ne podpira v celoti, vendar obstajajo razlike med avtorji (23). Tako so v klinični študiji ob sočasni terapiji alergijskega rinitisa in astme s kortikosteroidi ali/in antihistaminiki ugotovili, da se zmanjša pogostost hudih napadov astme in zato potreba po hospitalizaciji (26).

V Republiki Sloveniji so trenutno registrirani pripravki z naslednjimi antihistaminiki: dimenhidrinat, klemastin, dimetinden, tietilperazin, cetirizin in njegov levosučni evtomer levocetirizin, feksofenadin, loratadin in njegov metabolit desloratadin ter rupatadin (27). Med topikalnimi antihistaminiki sta registrirana azelastin in levokabastin. Po podatkih Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS), je v letu 2011 bil daleč najpogosteje predpisovan loratadin (5.053.632 DDD; »defined daily dose« ali definiran dnevni odmerek), nato desloratadin (3.625.140), cetirizin (1.887.672) in levocetirizin (1.879.880) (podatki ZZZS). Pri tem velja omeniti, da klinične študije, ki so primerjale različne antihistaminike 2. generacije, dokazujejo njihovo terapevtsko ekvivalentnost, saj ni opaziti signifikantnih razlik v učinkovitosti odpravljanja simptomov alergijskega rinitisa med posameznimi predstavniki (15, 22). Izbira antihistaminika 2. generacije je tako prepuščena zdravnikovi odločitvi predvsem z vidika varnosti oz. potencialnih stranskih učinkov, farmakokinetičnih parametrov in dostopnosti zdravila.

## 3 Antagonisti levkotrienskih receptorjev

Antagonisti levkotrienskih receptorjev so novejši učinkovine indicirane predvsem v terapiji astme, po novih smernicah pa je montelukast indiciran v terapiji tako senenega nahoda kot celoletnega alergijskega rinitisa (28).

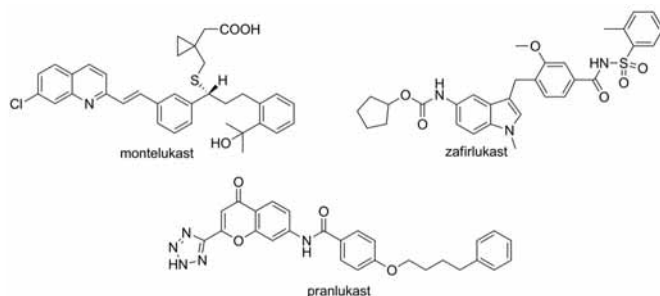
### 3.1 Mehanizem delovanja antagonistov levkotrienskih receptorjev

Levkotrieni (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> in LTE<sub>4</sub>) so vnetni mediatorji, ki nastajajo iz arahidonske kisline po 12- ali 5-lipooksigenazni poti predvsem v aktiviranih celicah imunskega sistema, kot so nevtrofilci, makrofagi, eozinofilci, bazofilci in mastociti (29). Vežejo se na vsaj 2 podtipa levkotrienskih receptorjev CysLT1 in CysLT2, med katerimi je

pomembnejši CysLT1. CysLT1 receptor je metabotropni receptor sklopljen s proteinom G, ki aktivira adenilatno ciklazo in zato ob poveča znotrajcelično koncentracijo sekundarnega prenašalca cikličnega adenozinmonofosfata (cAMP). Aktivacija levkotrienskih receptorjev tako povzroča krčenje gladkih mišic bronhijev, izločanje sluzi v sluznici zgornjih dihal, edem dihalnih poti, migracijo eozinofilcev in sledečo poškodbo na sluznici dihal. Z zaviranjem 5-lipooksigenazne poti (zaviralec zileuton) ali antagonizmom na levkotrienskih receptorjih CysLT1 tako zaviramo zgoraj omenjene procese, kar je ugodno v terapiji astme in/ali alergijskega rinitisa, bronhospazma povzročena s povišano telesno aktivnostjo in urtikarije (29). Zaradi omenjenega mehanizma delovanja je ugodno, če zdravljenje začnemo pred nastopom rinitisa in/ali akutnih epizod astme.

### 3.2 Predstavniki antagonistov levkotrienskih receptorjev

Poznamo 3 predstavnike antagonistov levkotrienskih receptorjev; montelukast, zafirlukast in pranlukast (Slika 4). Slednji je registriran le na Japonskem (29), prva dva pa sta registrirana tudi v Republiki Sloveniji (27).



Slika 4. Strukturne formule antagonistov levkotrienskih receptorjev.

Figure 4. Structural formulae of leukotriene receptor antagonists.

Poročajo, da so vsi trije predstavniki ekvivalentni po svoji učinkovitosti, a obstajajo ključne razlike v jakosti delovanja in v farmakokinetičnih lastnostih (30, 31). Iz podatkov v Preglednici 3 lahko zaključimo, da montelukast omogoča le 1-krat dnevno odmerjanje, kar je ugodno s stališča compliance. Poleg tega je doseganje ustreznih plazemskih nivojev pri pranlukastu bolj podvrženo dnevnim fluktuacijam (31).

Preglednica 3: Farmakokinetični in farmakodinamični parametri izbranih antagonistov levkotrienskih receptorjev (28, 30, 31, 32).

Table 3: The pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of selected leukotriene receptor antagonists (28, 30, 31, 32).

Učinkovina	T <sub>1/2</sub> [h]	Dnevni odmerek (DDD)/ odmerjanje
zafirlukast	12-20	20 mg/2x dnevno
montelukast	2,7-5,5	4, 5, 10 mg /1x dnevno
pranlukast	1,5	225 mg/2x dnevno

### 3.3 Terapevtska uporabnost antagonistov levkotrienskih receptorjev

Antagonisti levkotrienskih receptorjev so novejšje učinkovine indicirane predvsem v terapiji astme, po novih smernicah pa je montelukast indiciran tudi v terapiji tako senenega nahoda kot celoletnega alergijskega rinitisa, kar pa ne velja za zafirlukast in pranlukast (28). V Republiki Sloveniji je v letu 2011 bil montelukast po porabi daleč pred zafirlukastom (120.930 proti 603 DDD, podatki ZZS). Poleg 1-krat dnevnega odmerjanja in širšega nabora indikacij, je ugodna lastnost montelukasta tudi relativna odsotnost stranskih učinkov (28). Montelukast je v terapiji alergijskega rinitisa po učinkovitosti ekvivalenten antagonistom H<sub>1</sub> histaminskih receptorjev. Ker je primarno indiciran v terapiji astme, ga nekateri avtorji priporočajo v primeru sočasne astme in alergijskega rinitisa kot monoterapijo ali v kombinaciji z antagonisti H<sub>1</sub> histaminskih receptorjev (28). Kljub temu FDA ni ugodila vlogi Schering-Plough-a in Merck-a za trženje pripravka s kombinacijo učinkovin loratadin in montelukast za zdravljenje alergijskega rinitisa (33).

### 4 Nazalni kortikosteroidi

Nazalni kortikosteroidi so učinkovine prvega izbora pri hujših oblikah alergijskega rinitisa ali dopolnilna terapija ob sočasni aplikaciji antagonistov H<sub>1</sub> histaminskih receptorjev (3).

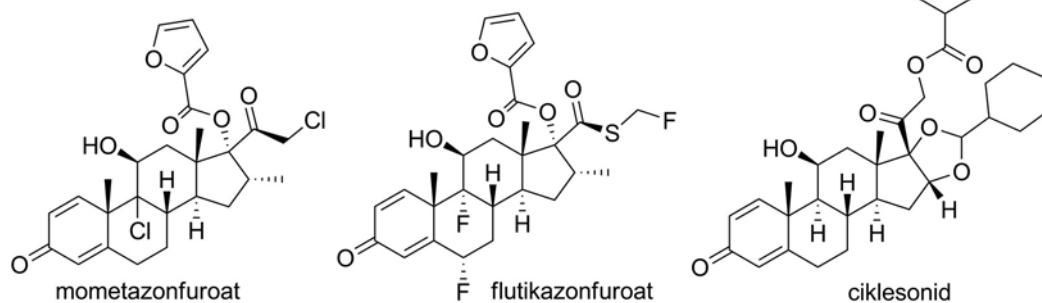
#### 4.1 Mehanizem delovanja nazalnih kortikosteroidov

Kortikosteroidi ali glukokortikoidi so sintezni analogi kortizola, endogenega glukokortikoida, ki ga izloča nadledvična žleza. Spekter učinkov kortizola je obsežen, saj deluje sistemsko na številne metabolne, imunske, kardiovaskularne, razvojne in homeostatske mehanizme (34). Kortizol in njegovi sintezni analogi izražajo svoje učinke preko vezave na glukokortikoidne receptorje; gre za citosolne ali jedrne proteine, ki po vezavi kortikosteroidov dimerizirajo in sodelujejo pri regulaciji genske transkripcije. Zaradi omenjenega mehanizma učinek kortikosteroidov nastopi šele nekaj ur po aplikaciji, a je zato dolgotrajen. V terapiji alergijskega rinitisa izkoriščamo imunosupresivno in protivnetno delovanje kortikosteroidov. Njihov imunosupresivni učinek pri alergijskem rinitisu je povezan predvsem z zaviralnim delovanjem na migracijo eozinofilcev in ostalih celic vnetnega odgovora, poleg tega pa zavirajo izločanje vnetnih citokinov, ki vodijo v zmanjšan humoralni odziv (3). Njihovo protivnetno delovanje je povezano z zmanjšano ekspresijo ciklooksigenaze in s povečano ekspresijo lipokortina-1, ki deluje zaviralno na sproščanje arahidonske kisline iz fosfolipidov ter tako po dveh poteh zavirajo biosintezo prostaglandinov in levkotrienov (34).

#### 4.2 Predstavniki nazalnih kortikosteroidov

Kortikosteroidi so dolgo časa znane učinkovine, novejši kortikosteroidi pa temeljijo na tvorbi estrov že znanih učinkovin. Tako sta flutikazon furoat in mometazon furoat estra flutikazona in mometazona s furan-2-karboksilno kislino (Slika 5).

Omenjena estra sta metabolno stabilna z nizko stopnjo systemskega učinka po nazalni aplikaciji. Ciklesonid je predzdravilo, s katerim so zmanjšali pojavnost systemskih stranskih učinkov na naslednji način: ciklesonid je izrazilo lipofilen, zato se ob prehodu v plazmo močno veže



Slika 5: Strukturne formule novjših kortikosteroidov.

Figure 5: Structural formulae of recent corticosteroids.

na plazemske proteine in težko oddifundira, v nosni sluznici pa se lokalno ob delovanju esteraz v epitelijalnih celicah sprosti njegov metabolit desciklesonid (35). Najnovejši kortikosteroid ciklesonid je na področju EU bil prvič registriran leta 2004 v Veliki Britaniji za terapijo obstruktivnih pljučnih bolezni, leta 2006 pa je bil v ZDA registran za terapijo alergijskega rinitisa v obliki nazalnega aerosola (36).

Preglednica 4: Farmakokinetični in farmakodinamični parametri izbranih kortikosteroidov (27, 28, 37).

Table 4: The pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of selected corticosteroids (27, 28, 37).

Učinkovina	Jakost – večkratnik učinka hidrokortizona	Dnevni odmerek (DDD)/ odmerjanje
flutikazon	12-20	0,4 mg/1x ali 2x dnevno
flutikazon furoat	3000	27,5-55 µg/1x dnevno
mometazon furoat	~100	50-100 µg/1x dnevno
budezonid	~100	50-100 µg/1x ali 2x dnevno
ciklesonid	1200	40, 80, 160 µg/1x dnevno

V razvoju so selektivni agonisti glukokortikoidnih receptorjev za topikalno aplikacijo, ki bi ob enaki jakosti učinka kot kortikosteroidi imeli manj stranskih učinkov. Učinkovina maprakorat je selektiven agonist glukokortikoidnih receptorjev v 2. fazi kliničnih testiranj (38).

### 4.3 Terapevtska uporabnost nazalnih kortikosteroidov

Nazalni kortikosteroidi so najučinkovitejša alternativa pri odpravljanju simptomov alergijskega rinitisa. Lahko jih uporabljamo neprekinjeno za preventivo ali na osnovi potrebe, pri čemer zadnji način uporabe ni tako učinkovit (39). Študije štirih različnih nazalnih kortikosteroidov (budezonid, flutikazon propionat, mometazon furoat, triamcinolon acetamid) niso dokazale signifikantnih razlik pri učinku odpravljanja simptomov alergijskega rinitisa, četudi obstajajo razlike v jakosti delovanja (39). Ob upoštevanju 1-krat dnevnega odmerjanja je pojavnost stranskih učinkov majhna, pa vendar moramo biti pozorni na tanjšanje nosne sluznice in možnost predrtja nosnega septuma (3). Zaradi tega svetujejo uporabo nazalnih kortikosteroidov v omejenem času od 5-7 dni, oziroma le ob pojavu hudih simptomov alergijskega rinitisa. V Republiki Sloveniji so registrirani pripravki za nazalno uporabo z naslednjimi učinkovinami: budezonid, flutikazon, flutikazonfuroat in mometazon (27).

Po podatkih ZZS se največ predpisuje zdravilo z mometazonom, opazen pa je trend naraščanja porabe zdravila s flutikazonfuroatom.

## 5 Antibiotiki za zdravljenje okužb nosu, obnosnih votlin, ušes in grla

Bakterijska vnetja nosu in obnosnih votlin, ušesa in grla zdravimo z antibiotiki. Okužbe lahko povzročijo tako po Gramu pozitivne in negativne bakterije, zato se ambulatno prepisujejo širokospektralni antibiotiki, ob pojavu rezistentnih sevov pa svetujejo izbiro antibiotika na osnovi antibiograma iz brisa sluznic (6).

### 5.1 Predstavniki antibiotikov

Pri zdravljenju bakterijskih vnetij nosu in obnosnih votlin, ušesa in grla pogosto predpisujejo znane antibiotike iz skupine penicilinov (amoksicilin, amoksicilin v kombinaciji s klavulansko kislino), tetraciklinov (doksiciklin), makrolidov (eritromicin, azitromicin, klaritromicin), ketolidov (telitromicin), cefalosporinov (cefepodoksime, cefprozil, cefuroksim aksetil, cefdinir) in fluorokinolonov (ciprofloksacin, gatifloksacin, levofloksacin, moksifloksacin) (8). Novejše učinkovine v terapiji od leta 2000 so predstavljene v Preglednici 5 in vključujejo: linezolid, telitromicin, daptomicin, tigeciklin, retapamulin, ceftobiprol, telavancin, besifloksacin in ceftarolin fosamil (40, 41). Med temi učinkovinami je le telitromicin bil eksplicitno indiciran v terapiji sinuzitisa (FDA je to indikacijo umaknila) (40), pri ostalih pa indikacije večinoma obsegajo okužbe kože, mehkih tkiv in pljučnice. Kljub temu lahko pričakujemo, da se bo pri večini omenjenih antibiotikov razširilo terapevtsko področje, saj ima večina učinkovin ugodne farmakokinetične lastnosti, kar omogoča njihovo sistemsko rabo za zdravljenje infekcij na različnih anatomsko oddaljenih področjih telesa.

Od omenjenih novjših antibiotikov sta le telitromicin in linezolid registrirana v Republiki Sloveniji (27).

### 5.2 Terapevtska uporabnost antibiotikov

Akutne okužbe zgornjih dihal so predvsem virusnega izvora, poškodovana sluznica pa predstavlja dobro osnovo za naknadni razvoj bakterijskih okužb (8, 42). Pri tem je izjemnega pomena pravilna diagnoza, vendar ločevanje med virusno in bakterijsko okužbo ni enostavno, parv tako je težavno ločevanje otroškega infekcijskega in alergijskega rinitisa. Ob pravilni diagnozi svetujejo v ZDA terapijo s širokospektralnimi penicilini, tudi s doksiciklinom in kombinacijo

**Preglednica 5:** Izbrani novejši antibiotiki (27, 40, 41).

**Table 5:** Selected new antibiotics (27, 40, 41).

Učinkovina	Leto 1. registracije (EMA ali FDA)	Farmakološko-kemijska skupina	Dnevni odmerek (DDD)/ odmerjanje	Indikacija	Spekter
linezolid	2000	oksazolidinon	1200 mg/2x dnevno	okužbe kože, mehkih tkiv, pljučnice	večina G+ bakterij, tudi MRSA, VRE
telitromicin	2001	ketolid	800 mg/1x dnevno	akutni sinusitis, respiratorne infekcije	večina G+ in nekatere G- bakterije
daptomicin	2003	lipopeptid	4-6 mg/kg /1x dnevno	okužbe kože, mehkega tkiva, endokarditis	G+ bakterije, tudi MRSA, VRE
tigeciklin	2005	tetraciklin	100 mg bolus + 50 mg/2x dnevno IV	okužbe kože, abdominalna	zelo širokospektralni, večina G+ in G- bakterij
retapamulin	2007	pleromutilin	topikalna aplikacija/2x dnevno	okužbe kože, impetigo	večina G+ bakterij, tudi MRSA,
doripenem	2007	karbapenem	500 mg/3x dnevno IV	abdominalne infekcije, pljučnice, infekcije urinarnega trakta	zelo širokospektralni, večina G+ in G- bakterij
ceftobiprol	2008, umaknjen s trga	cefalosporin 5. generacije	/	/	širokospektralni, večina G+ (tudi MRSA) in nekatere G- bakterije
telavancin	2009	lipoglikopeptid	10 mg/kg /1x dnevno IV	okužbe kože in podkožja	G+ bakterije, tudi MRSA
besifloksacin	2009	fluorokinolon	oftalmološka uporaba/kapljice za oči	okužbe oči - konjuktivitis	večina G+ in nekatere G- bakterije
ceftarolin (fosamil)	2010	cefalosporin 5. generacije	400-600 mg/2x dnevno IV	okužbe kože, pljučnice	širokospektralni, večina G+ (tudi MRSA) in G- bakterij

sulfametoksazol-trimetoprim. Slednja je pri nas indicirana za infekcije urogenitalnega trakta. V primeru perzistentnih okužb se svetuje sprememba antibiotika na osnovi antibiograma, pri čemer svetujejo azitromicin, levofloksacin ali visoke odmerke kombinacije amoksicilina in klavulanske kisline (8). Posebna previdnost je potrebna pri rabi antibiotikov zaradi razvoja rezistence, zaradi česar so predstavljene novejši učinkovine zadnja obrambna vrsta pred okužbami z rezistentnimi sevi.

## 6 Zaključek

V tekočem spomladanskem času sta alergijski ali infekcijski rinitis zelo pogosti obolenji. S tem namenom so bile predstavljene novejši učinkovine s povdankom na terapiji alergijskega rinitisa z določenimi parametri, ki lahko olajšajo izbiro primerne terapije. Predstavljeni so bili uveljavljeni in tudi novejši antibiotiki, ki bodo šele našli svoje mesto v terapiji nosu, obnosnih votlin, ušesa in grla.

## 7 Literatura

- Kambič V. Otorinolaringologija. Ljubljana: Mladinska knjiga 1984: 90-108.
- Plaut M, Valentine MD. Allergic Rhinitis. N. Engl. J. Med. 2005; 353: 1934-1944.
- Becker W., Naumann H.H., Pfaltz C.R. Ear, Nose and Throat Diseases. New York: Thieme Medical Publishers, Inc., 1994: 207-253.
- Bruni FM, De Luca G, Venturoli V, Boner AL. Intranasal Corticosteroids and Adrenal Suppression. Neuroimmunomodulation 2009; 16: 353-362.
- Viva: Alergijski rinitis. Dostopno na: <http://www.viva.si/Bolezni/Alergije/4021/Alergijski-rinitis>.
- Viva: Vnetje sinusov. Dostopno na: <http://www.viva.si/Uho-grlo-nos-Otorinolaringologija/2355/Vnetje-sinsov>.
- Gwaltney JM Jr, Sydnor AJ Jr, Sande MA. Etiology and antimicrobial treatment of acute sinusitis. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 1981; 90: 68-71.
- Picirillo JF. Acute Bacterial Sinusitis. N. Engl. J. Med. 2004; 351: 902-910.

- Viva. Vnetje ušesa. Dostopno na: <http://www.viva.si/Uho-grlo-nos-Otorinolaringologija/2410/Vnetje-ušesa?index=3>.
- Hendley JO. Otitis Media. N. Engl. J. Med. 2002; 347: 1169-1174.
- Slovenski medicinski e-slovar. Elektronska izdaja v1.0. Lek d.d., Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani.
- Viva. Vnetje ušesa. Dostopno na: <http://www.viva.si/Bolezni/Uho-grlo-nos-Otorinolaringologija/4476/Akutno-vnetje-grla-Laryngitis-acute>.
- In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12 Ed. The McGraw-Hill Companies, 2011: Chapter 32.
- Akdis CA, Blaser K. Histamine in the immune regulation of allergic inflammation. J. Allerg. Clin. Immunol. 2003; 112: 15-22.
- Simons FE. Advances in H1-antihistamines. N. Engl. J. Med. 2004; 351: 2203-2217.
- Leurs R, Church MK, Tagliabue M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. Clin. Experiment. Allergy 2002; 32(4): 489-498.
- Bronson J, Dhar M, Ewing W, Lonberg N. Chapter 26, To Market, To Market-2010. Annu. Rep. Med. Chem. 2011; 46: 433-502.
- Jáuregui I, García-Lirio E, Soriano AM, Gamboa PM, Antépara I. An overview of the novel H1-antihistamine bilastine in allergic rhinitis and urticaria. Expert Rev. Clin. Immunol. 2012; 8(1) :33-41.
- Picado C. Rupatadine: pharmacological profile and its use in the treatment of allergic disorders. Expert Opin. Pharmacother. 2006; 7: 1989-2001.
- Spletne strani proizvajalca bilastina, dostopno na: <http://www.faes.es/faes-farma.lasso?LANG=en&FA=a0e97f70983a4b24>.
- Roy M, Dumaine R, Brown AM. HERG, a primary human ventricular target of the non-sedating antihistamine terfenadine. Circulation. 1996 Aug 15;94(4):817-23.
- Simons FER, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: Celebrating a century of progress. J. Allergy Clin. Immunol. 2011; 128: 1139-1150.
- Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol 2001;108: Suppl 5:S147-S334.
- Kay GG. The effects of antihistamines on cognition and performance. J. Allergy Clin. Immunol. 2000; 105: S622-7.
- Meltzer EO, Malstrom K, Lu S et al. Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. J. Allergy Clin. Immunol. 2000; 105: 917-922.



26. Corren J, Manning BE, Thompson SF, Hennesy S, Strom BL. Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: A case-control study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113: 415-419.
27. Pečar-Čad S. Register zdravil Republike Slovenije XII. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke in Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, 2010.
28. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI et al. The diagnosis and management of rhinitis: An updated practice parameter. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2008; 122: S1-S84.
29. Peters-Golden M, Henderson WR. Leukotrienes. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 1841-1854.
30. Coreno A, Skowronski M, Kotaru C, McFadden ER Jr. Comparative effects of long-acting beta2-agonists, leukotriene receptor antagonists, and a 5-lipoxygenase inhibitor on exercise-induced asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000;106(3): 500-506.
31. Brocks DR, Upward JW, Georgiou P e tal. The single and multiple dose pharmacokinetics of pranlukast in healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1996; 51: 303-308.
32. Odmerjanje pranlukasta. Dostopno na: <http://www.rad-ar.or.jp/siori/english/kekka.cgi?n=1410>.
33. Merck, objava za javnost: Schering-Plough/Merck Pharmaceuticals Receives Not-Approvable Letter from FDA for Loratadine/Montelukast. Dostopno na: [http://www.merck.com/newsroom/news-release-archive/research-and-development/2008\\_0425.html](http://www.merck.com/newsroom/news-release-archive/research-and-development/2008_0425.html).
34. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids - new mechanisms for old drugs. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1711-1723.
35. Mutch, E; Nave R, McCracken N, Zech K, Williams FM. The role of esterases in the metabolism of ciclesonide to desisobutryl-ciclesonide in human tissue. *Biochem Pharmacol.* 2007; 73: 1657-1664.
36. FDA; FDA Approves New Treatment for Allergies. Dostopno na: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108773.htm>.
37. New Perspectives on Nasal Corticosteroids. Medscape Allergy & Immunology © 2006 Medscape, LLC. Dostopno na: <http://www.medscape.org/viewarticle/549744>.
38. Cavet ME, Harrington KL, Ward KW, Zhang JZ. Mapracorat, a novel selective glucocorticoid receptor agonist, inhibits hyperosmolar-induced cytokine release and MAPK pathways in human corneal epithelial cells". *Mol. vision* 2010; 16: 1791-1800.
39. Comparison of Once-Daily Intranasal Corticosteroids for the Treatment of Allergic Rhinitis: Are They All the Same? *Medscape General Medicine.* 2006; 8(1): 23. Dostopno na: <http://www.medscape.org/viewarticle/521067>.
40. FDA portal – podatki o zdravilnih učinkovinah. Dostopno na: <http://www.fda.gov/Drugs/default.htm>.
41. EMA portal – podatki o zdravilnih učinkovinah. Dostopno na: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/home/Home\\_Page.jsp&mid=](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/home/Home_Page.jsp&mid=)
42. Meneghetti A. Upper Respiratory Tract Infection. Dostopno na: <http://emedicine.medscape.com/article/302460-overview>.

# Izbrana zdravila naravnega izvora za zdravljenje bolezni ORL

## Selected herbal medicinal products in otolaryngology

Samo Kreft

**Povzetek:** Zdravilne rastline se zelo pogosto uporabljajo za zdravljenje obolenj ušes, nosu in grla. Največ indikacij se nanaša na kašelj ter vnetja in rane ustne sluznice, njihova učinkovitost pa je verjetna in izhaja iz tradicionalne uporabe. Te indikacije so sistematično obdelane v tako imenovanih rastlinskih monografijah evropske skupnosti. Indikacij, katerih učinkovitost temelji na kvalitetnih kliničnih študijah je manj. V tem prispevku obravnavamo novejšo raziskavo uporabe ginka pri tinitusu, ter dve slovenski klinični raziskavi (list bršljana in kombinacija korenine rumenega svišča, cveta jegliča s čašico, zeli kislice, cveta črnega bezga in zeli navadnega sporiša pri akutni okužbi dihal).

**Abstract:** Medicinal plants are very often used to treat diseases of ears, nose and throat. Most indications are related to cough and inflammation and wounds of oral mucosa and their efficiency is plausible and based on traditional use. These indications are systematically discussed in the so called herbal monographs of the European Communities. There are fewer indications where efficacy is based on the clinical studies of high quality. In this paper we discuss recent research on the use of ginkgo for tinnitus, and two Slovenian clinical trials: *Hederae folium* and a combination of 5 herbs (elder (*Sambucus nigra*) flowers, primrose (*Primula veris*) flowers with calyx, common sorrel (*Rumex acetosa*) herb, European vervain (*Verbena officinalis*) herb and gentian (*Gentiana lutea*) root) for acute respiratory infection.

## 1 Uvod

Med obolenji ušes, nosu in žrela je kar nekaj takih, pri katerih ljudje pogosto uporabljajo zdravila naravnega izvora.

Med bolniki s prehladom jih kar 66% uporablja zdravila rastlinskega izvora, med bolniki z gripo pa 38%, kar sta največja deleža med vsemi obolenji. Bolniki z drugimi obolenji redkeje uporabljajo zdravila naravnega izvora. Prehladu in gripi sledijo prebavne motnje, glavobol in nespečnost s po 25% (Schilcher 1998).

Raziskava, ki je bila narejena z intervjuvanjem 204 zeliščarjev v Bosni in Hercegovini, ki uporabljajo 293 vrst zdravilnih rastlin, je pokazala, da je največji del uporabe (16%) nanaša na zdravljenje obolenj dihal (Šarić-Kundalić 2010) in urogenitalnega trakta (16%), sledijo pa gastrointestinalni trakt (14%), koža (11%), krvnožilni sistem (9%), živčni sistem (7%), itd.

## 2 Monografije evropske skupnosti

Evropska skupnost je zaradi harmonizacije zdravil rastlinskega izvora z direktivo 2001/83 ustanovila pri Evropski agenciji za zdravila poseben odbor, ki med drugim pripravlja tako imenovane rastlinske monografije evropske skupnosti. V njih za vsako rastlinsko snov (drogo) ugotovi, kateri učinki so dokazani s kliničnimi raziskavami in za katere namene se ta rastlinska snov tradicionalno uporablja ter pri obeh načinih uporabe še kakšni so pripravki (izvlečki), odmerki, opozorila... Sprejete monografije

morajo nacionalne Agencije za zdravila obvezno upoštevati (shall be taken into account), niso pa pravno zavezujoče.

Odbor je do sedaj sprejel 172 monografij med katerimi jih 28 obravnava rastline, ki se uporabljajo za različna bolezenska stanja ust in grla ter za prehlad in kašelj (Tabela 1). Za večino rastlinskih snovi je odbor na podlagi dolgoletne uporabe ugotovil, da je njihova učinkovitost verjetna. Le pri dveh je učinkovitost dokazana s kvalitetnimi kliničnimi raziskavami (zel škrlatnega ameriškega slamnika in list bršljana). Večina indikacij se nanaša na kašelj, nekaj pa tudi na vnetja in rane ustne in žrelne sluznice ter dlesni (stomatitis, gingivitis). Med končanimi monografijami se nobena ne nanaša na indikacije povezane z alergijskimi obolenji.

## 3 Ginko pri tinitusu

Nekatere bolezni srednjega ušesa, kot so tinitus in Menierova bolezen, se lahko zdravijo tudi z izvlečki listov ginka.

Tinitus je občutek zvenenja oz. piskanja v glavi ali v ušesih. Zaradi narave te težave je učinek placeba zelo izrazit, terapevtski učinek pa težko merljiv. V Cochranovi metaanalizi so pregledali 12 kliničnih raziskav vpliva ginka na tinitus, vendar so jih zaradi metodoloških nepravilnosti 10 izključili iz metaanalize (Hilton in Stuart, 2004). Preostali dve raziskavi

**Tabela 1:** Pregled rastlinskih snovi, za katere je Odbor za zdravila rastlinskega izvora pri Evropski agenciji za zdravila pripravil monografije in se uporabljajo za bolezni ušes, nosu in grla. TU: tradicionalna uporaba; WEU: dobro uveljavljena medicinska uporaba.

**Table 1:** Overview of herbal substances for which the Committee on Herbal Medicinal Products, at the European Medicines Agency established the monographs and are used for diseases of ear, nose and throat. TU: traditional use; WEU: a well-established medicinal use.

Št. monografije	Droga	Indikacija (originalna navedba, kot je zapisana v monografiji)	Tip dokazov učinkovitosti
EMA/HMPC/98717/2008	Althaea officinalis L., RADIX	symptomatic treatment of oral or pharyngeal irritation and associated dry cough	TU
EMA/HMPC/179281/2007 Corr.	Calendula officinalis L., FLOS	symptomatic treatment of minor inflammations in the mouth or the throat	TU
EMA/HMPC/96911/2010	Commiphora molmol Engler, gummi-resina	treatment of minor ulcers and inflammation in the mouth (stomatitis and gingivitis).	TU
EMA/HMPC/332350/2008	Echinacea pallida (NUTT.) NUTT., RADIX	supportive treatment of common cold	TU
EMA/HMPC/104945/2006 Corr.	Echinacea purpurea (L.) MOENCH, HERBA RECENS	short-term prevention and treatment of common cold.	WEU
EMA/HMPC/577784/2008	Echinacea purpurea (L.) Moench, radix	supportive treatment of common cold	TU
EMA/HMPC/434894/2010	Filipendula ulmaria (L.) Maxim., flos	supportive treatment of common cold.	TU
EMA/HMPC/434881/2010	Filipendula ulmaria (L.) Maxim., herba	supportive treatment of common cold.	TU
EMA/HMPC/263292/2006	Foeniculum vulgare MILLER SUBSP. vulgare VAR. vulgare, AETHEROLEUM	expectorant in cough associated with cold	TU
EMA/HMPC/137428/2006 Corr	Foeniculum vulgare MILLER SUBSP. vulgare VAR. vulgare, FRUCTUS	expectorant in cough associated with cold	TU
EMA/HMPC/263293/2006 Corr.	Foeniculum vulgare MILLER SUBSP. vulgare VAR. dulce (MILLER) THELLUNG, FRUCTUS	expectorant in cough associated with cold	TU
EMA/HMPC/114586/2008	Hamamelis virginiana L., FOLIUM	mouthwash and gargles for relief of minor inflammation of mucous membranes of the oral cavity	TU
EMA/HMPC/349466/2006	Mentha x piperita L., AETHEROLEUM	relief of symptoms in coughs and colds	TU
EMA/HMPC/263273/2006	Pimpinella anisum L., AETHEROLEUM	expectorant in cough associated with cold	TU
EMA/HMPC/137423/2006 Corr	Pimpinella anisum L., FRUCTUS	expectorant in cough associated with cold	TU
EMA/HMPC/437858/2010	Plantago lanceolata L., FOLIUM	demulcent for the symptomatic treatment of oral or pharyngeal irritations and associated dry cough.	TU
EMA/HMPC/600668/2007	Polypodium vulgare L., RHIZOMA	expectorant in cough and cold.	TU
EMA/HMPC/5513/2010	Potentilla erecta (L.) Raeusch., RHIZOMA	symptomatic treatment of minor inflammations of the oral mucosa	TU
EMA/HMPC/64684/2007	Primula veris L. AND Primula elatior (L.) HILL, FLOS	expectorant in cough associated with cold	TU
EMA/HMPC/143370/2006	Primula veris L. AND Primula elatior (L.) HILL, RADIX	expectorant in cough associated with cold	TU
EMA/HMPC/295338/2007	Salix, CORTEX	relief of fever associated with common cold	TU
EMA/HMPC/331653/2008	Salvia officinalis L., FOLIUM	symptomatic treatment of inflammations in the mouth or the throat.	TU
EMA/HMPC/283166/2007	Sambucus nigra L., FLOS	relief of early symptoms of common cold	TU
EMA/HMPC/534924/2010	Syzygium aromaticum (L.) Merril et L. M. Perry, floris AETHEROLEUM	symptomatic treatment of minor inflammations in the mouth or the throat temporary relief of toothache due to a dental cavity.	TU
EMA/HMPC/234113/2006	Thymus vulgaris L. AND Thymus zygis L., HERBA	expectorant in cough associated with cold.	TU
EMA/HMPC/131901/2009	Thymus vulgaris L., Thymus zygis Loeff. ex. L., AETHEROLEUM	expectorant in cough associated with cold. relief of symptoms in coughs and colds.	TU
EMA/HMPC/395213/2007	Verbascum thapsus L., V. densiflorum BERTOL. AND V. phlomoides L., FLOS	relieve symptoms of sore throat associated with dry cough and cold.	TU
EMA/HMPC/289430/2009	Hedera helix L., folium	expectorant in cough associated with cold expectorant in case of productive cough	TU WEU

pa nista pokazali signifikantne učinkovitosti ginka pri odpravljanju tinitusa. Po opravljeni metaanalizi je bila narejena še ena klinična raziskava (Morgenstern 2002), ki je pokazala, da terapija z ginkom že po 4 tednih zmanjša občutek zvenenja za 6 dB (pri placebo za 0 dB). Učinek se s časom zmanjšuje, tako da se zvenenja po 8 tednih zmanjša le za 3 dB (pri placebo 1,3 dB). Učinki niso veliki, so pa statistično značilni. Terapija z ginkom ne izboljša sluha.

Pred kratkim je bil opravljen še en sistematični pregled vseh kliničnih študij, pri katerem so upoštevali še vrsto izvlečka, ki je bila uporabljena v študiji (Von Boetticher 2011). Njihov zaključek je bil, da učinek dokazan v vseh študijah, ki so uporabljale standardiziran ekstrakt. V študijah z drugačnimi ekstrakti učinek ni bil boljši od placeba, kar pa je lahko tudi posledica neustrezne zasnove študije in ne kaže nujno na neučinkovitost teh drugačnih izvlečkov.

## 4 Raziskave v Sloveniji

Učinkovitost in varnost zdravil z izvlečkom listov bršljana sta bili preverjeni v več randomiziranih, dvojno slepih s placebo kontroliranih raziskavah. Kljub temu smo se odločili preveriti uporabo še v Sloveniji (Beden et al. 2011). Raziskava ni imela placebo kontrole, torej je bila po zasnovi namenjena predvsem potrditvi varnosti sirupa z izvlečkom listov bršljana pri slovenskih otrocih z akutno okužbo dihal, pri kateri je prisotno vnetje s povečano tvorbo izločkov v dihalnih poteh, ter ugotoviti potek zdravljenja. V prospektivno, neinterventno raziskavo smo vključili 193 otrok, starih od 2 do 14 let, ki so zboleli z znaki akutne okužbe dihal. Otroci so bili zdravljeni 7 dni. Delež otrok s produktivnim kašljem je bil pri prvem obisku 44 %, pri drugem pa 85 %. Delež otrok s tekočim sputumom je bil pri prvem obisku 16 %, pri drugem pa 58 %. Delež otrok ki so kašljali samo podnevi je bil pri prvem obisku 21 %, pri drugem pa 75 %. Pogostost kašljanja se je zmanjšala, intenziteta pa se ni spremenila. Vse to kaže, da izvleček iz listov bršljana ni klasičen ekspektorans, ki bi bil primeren le za produktivni kašelj, ampak ga lahko koristno uporabimo tudi pri neproduktivnem kašlju. 66 % bolnikov se je zdravilo izključno z izvlečkom listov bršljana, 21 % jih je sočasno prejelo sistemske antibiotike, 13 % pa druga zdravila (največ antipiretike). Pri enem od otrok se je razvila urtikarija kot neželeni pojav.

V drugi raziskavi (Boršoš et al. 2012) smo raziskovali kombinacijo korenine rumenega svišča, cveta jegliča s čašico, zeli kislice, cveta

črnega bezga in zeli navadnega sporiša (zdravilo Sinupret) pri bolnikih z akutnimi ali ponavljajočimi se okužbami zgornjih dihalnih poti. Tudi učinkovitost in varnost tega zdravila je bila že prej preiskavana z mnogimi kvalitetni kliničnimi študijami, ta raziskava pa ni vsebovala placebo kontrole in je bila torej namenjena potrjevanju varnosti na slovenskih bolnikih in raziskovanju poteka bolezni med terapijo. Kot nadomestno merilo učinkovitosti je bila uporabljena bolnikova in zdravnikova primerjava učinkovitosti terapije s predhodnimi zdravljeni enake bolezni pri istem bolniku. 74 % zdravnikov in 80 % bolnikov je ocenilo, da je bila terapija s kombinacijo teh 5 zdravilnih rastlin uspešnejša od predhodnih terapij brez tega kombiniranega rastlinskega zdravila. Izmed 178 bolnikov jih je 80 (55 %) prejelo sočasno zdravljenje, od tega največ analgetike/antipiretike (47) in antibiotike (20). Delež bolnikov, ki so sočasno z zdravilom Sinupret prejeli še drugo/a zdravilo/a, pa se med zdravniki signifikantno razlikoval (hi-kvadrat  $p < 0,0001$ ). Izmed 18 zdravnikov vključenih v raziskavo je 5 zdravnikov sočasno zdravljenje predpisalo skoraj vsem svojim bolnikom (90% ali več), 6 zdravnikov pa je sočasno zdravljenje predpisalo manj kot 20% svojim bolnikom. Še večje so bile med zdravniki razlike v predpisovanju analgetikov/antipiretikov. Pet zdravnikov je sočasno zdravljenje z analgetiki predpisalo 80% ali več bolnikom, dvanajst zdravnikov pa je sočasno zdravljenje z analgetiki predpisalo le 20% ali manj bolnikom.

## 5 Literatura

1. Šarić-Kundalić B. (2010) Traditional Medicine of the Balkans with Identification and Examination of the Collected Material. PhD thesis. University of Vienna. [http://othes.univie.ac.at/10358/1/2010-05-11\\_0105949.pdf](http://othes.univie.ac.at/10358/1/2010-05-11_0105949.pdf)
2. Schilcher H. (1998) The Phytotherapy Situation in the Republic of Germany. Munchener Medizinische Wochenschrift. Feb 1998.
3. Hilton M, Stuart E. Ginkgo biloba for tinnitus. Cochrane Database Syst Rev. 2004(2):CD003852.
4. Von Boetticher A.: Ginkgo biloba extract in the treatment of tinnitus: a systematic review. Neuropsychiatr Dis Treat. 2011;7:441-7.
5. Morgenstern C, Biermann E. The efficacy of Ginkgo special extract EGb 761® in patients with tinnitus. Int J Clin Pharmacol Ther. 2002;40(5):188-197
6. Beden, A. B.; Perko, J.; Terčelj, R.; Kreft, S. Potek zdravljenja akutne okužbe dihal pri slovenskih otrocih s sirupom, ki vsebuje izvleček listov bršljana. Zdravniški Vestnik 2011 Vol. 80 No. 4 pp. 276-284.
7. Boršoš I: Rinitis, sinusitis, otitis media – povezave med obolenji. 15. Schrottovi dnevi, 16. in 17. marec 2012, Ljubljana.



# Sodobna cepiva proti vnetju srednjega ušesa

## Novel vaccines against otitis media

Borut Štrukelj

**Povzetek:** V zadnjem desetletju so bila razvita s pomočjo sodobnih biotehnoloških metod tri konjugirana cepiva proti okužbam, ki jih povzročata bakterija *Streptococcus pneumoniae*. Tehnologija razvoja zajema tri bistvene faze: osamitev površinskih polisaharidnih antigenov iz najbolj patogenih serotipov bakterije, izražanje rekombinantnega proteinskega nosilca oziroma alternativno osamitev proteinskega nosilca iz drugih bakterijskih virov in kemijsko ali encimsko pripetje polisaharida na proteinsko ogrodje. Tako pridobljena nova cepiva predstavljajo korak naprej v varnosti in učinkovitosti in jih uporabimo za zaščito pred okužbo pri dojenčkih, mladini in odrasli populaciji.

**Ključne besede:** konjugirana, cepljenje, vnetje srednjega ušesa, Synflorix, Prevenar

**Abstract:** During the latest decade three conjugate vaccines against infection with *Streptococcus pneumoniae* were developed by using up-to-date biotechnological methods. The technology is composed of three main steps: isolation of polysaccharide antigens from the most pathogenic serotypes, expression of recombinant or naive protein carrier and chemically or enzymatically driven conjugation. The new technology represents more safe and efficacious bioproduction of vaccines used in infants, adolescents or mature population.

**Key words:** conjugate, vaccination, otitis media, Synflorix, Prevenar

### 1 Cepiva: da ali ne?

V zadnjem desetletju se v strokovnih in laičnih medijih velikokrat postavlja vprašanje smiselnosti in varnosti cepljenja. Brez dvoma je glavna prednost cepljenja preprečevanje okužb, saj z vnosom antigenov, ki so lahko naravnega, sinteznega ali rekombinantnega izvora, aktiviramo nastanek imunoglobulinov, ki nas začasno ali trajno zaščitijo pred patogeni mikroorganizmi. Pomislek pred cepljenji nastaja predvsem glede cepljenja dojenčkov, a nedvoumno je dokazano, da bi se z zmanjševanjem deleža cepljenih otrok na nekem področju nalezljive bolezni hitro razširile. Tako so s sistematičnim cepljenjem v razvitem svetu izjemno zmanjšali pojav davice, mumpsa, tetanusa, oslovskega kašlja, poliomielitisa, ošpic, rdečk, črnih koz, okužbe s hemofilus influenzae tipa B in hepatitisa B. prof.dr. Miha Likar v knjigi »Cepiva danes in jutri« ocenjuje, da pomeni cepljenje za preprečevanje nalezljivih bolezni celo večji uspeh farmacevtske in medicinske znanosti kot uporaba antibiotikov. Lep primer za uspešnost cepljenja je izkoreninjenje črnih koz, kje je bila zadnja epidemija leta 1976, ko je za črnimi kozami zbolelo petnajst milijonov ljudi in umrlo okoli milijon bolnikov, leta 1980 pa je Svetovna zdravstvena organizacija sporočila, da so črne koze izkoreninjene in je virus črnih koz prišten le v strogo zaščiteni referenčni laboratoriji (1). Zanimivi, a strokovno nedokazani so argumenti proti cepljenju, ki se sklicujejo na nedodelan sistem, na dojenčkov še nerazvit imunski sistem, na pomožne snovi, ki sebujejo organsko vezano živo srebro, fenolne spojine, aluminijeve soli, formaldehid, tuje proteine in nečistote. Jasno je, da sproži vnos tuje beljakovine v organizem reakcijo, ki sproži vnetni proces, da je na nekaj

stotisoč cepljenj en resen zaplet oziroma na nekaj milijonov odmerkov tudi kakšen smrtni primer. A pri nobenem zdravlilu razmerje med koristnostjo in tveganjem ni tako v prid uporabi, kot je to pri cepivih (3,4).

Podatke o neželenih stranskih učinkih, ki nastanejo po cepljenju, zbere vsako leto Institut za varovanje zdravja RS. Za leto 2008 podatki kažejo največ neželenih učinkov pri uporabi kombiniranih cepiv, predvsem pri uporabi pet valentnega cepiva proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, hemofilus influenci tipa B in poliomielitisu, kjer so v 46,6 % primerov opazili lokalno bolečino, rdečino in oteklino po vnosu antigena na mestu vboda, v 20% je prišlo do povišane telesne temperature, le pri enem, 4 mesečnem otroku je prišlo do pojava akutne mieloblastne levkemije. Deklica je poleg petvalentnega cepiva dobila tudi cepivo proti rotavirusu. Torej gre za en resen primer v celi generaciji cepljenih dojenčkov, kar lahko uvrstimo med varen način zaščite. V kolikor upoštevamo nujno reakcijo organizma po vnosu antigena, ki se kaže v bolečem, pordelem in oteklem tkivu na mestu vboda, lahko večino nepirjetnih učinkov uvrstimo med poglavitne, zdravilne učinke in ne med neželjene učinke, ki jih cepivo povzroči, saj je vnetni proces nujni odgovor organizma na vnos tujega antigena.

V aktivnostih skupin proti cepljenju omenjajo tudi resne neželjene učinke cepiv, kot je avtizem, razvoj avtoimunih bolezni in okvar možganov pri dojenčkih, česar pa IVZ v Sloveniji ne beleži in so verjetno posledica statistično nepreverjenih posameznih primerov, ki mogoče sploh niso v povezavi s prejetimi cepivi. Seveda pa lahko cepljenje zavrnilo v primeru alergij na sestavine cepiva oziroma zaradi pojave resnega

neželjenega učinka po predhodnem odmerku istega cepiva, o čemer odloči tričlanska komisija strokovnjakov, ki jo imenuje minister, odgovoren za zdravje, po obvestilu lečečega zdravnika (1).

## 2 Povzročitelji vnetja srednjega ušesa

Vnetje srednjega ušesa (Otitis media) nastane zaradi okužbe z bakterijami, virusi ali glivnimi patogeni. Vnetje oz. okužba srednjega ušesa je v otroštvu pogosta bolezen z različnimi etiologijami. Je eden najpomembnejših vzrokov za predpisovanje antibiotikov v razvitih državah. Odpornost pomembnih bolezenskih povzročiteljev, tudi *S. pneumoniae*, proti antibiotikom v številnih državah narašča. Ponavljajoče akutno vnetje srednjega ušesa pogosto zahteva kirurški poseg z vstavitvijo ušesne cevke skozi bobnič, kar omogoča prezračevanje in praznjenje srednjega ušesa. Pri dojenčkih in manjših otrocih je daleč najpogostejše vnetje zaradi bakterije *Streptococcus pneumoniae*, temu po pogostosti sledi okužba z bakterijama *Haemophilus influenzae* in *Pseudomonas aeruginosa*, medtem, ko pri starejših adolescentih in odraslih prevladuje okužba z bakterijskim patogenom *Haemophilus influenzae*. Med virusnimi okužbami najpogosteje zasledimo respiratorni sincicijski virus (RSV) in viruse, ki povzročajo običajna prehladna obolenja. Predvsem bakterija *H. influenzae* lahko povzroči obširno okužbo, ki lahko vodi v bakterijski meningitis ali bakterijsko pljučnico. Vnetju srednjega ušesa so večkrat podvrženi otroci z specifični genotipom v genih AP2B1 in CCL5 (2). Zdravljenje sestoji iz kratkotrajne uporabe primernih antibiotikov v primeru bakterijskega vnetja srednjega ušesa oziroma preventivnega cepljenja (5,6).

## 3 Konjugirana cepiva: korak naprej v učinkovitosti in varnosti

Čeprav je razvoj cepiv star že dobrih 100 let, je šele sodoben biotehnoški pristop, ki vključuje zmogljive kromatografske tehnike in metode genskega inženirstva, omogočil razvoj konjugiranih cepiv. Imenujemo jih tudi cepiva s prečiščenimi antigeni in v primerjavi z živimi (oslabljenimi) cepivi ali mrtvimi cepivi pomenijo večjo učinkovitost z vidika delovanja antigena in večjo varnost glede nečistot oziroma potencialnih sprožilcev bolezenskih stanj. Konvencionalni način proizvodnje cepiv z uporabo oslabljenih živih ali mrtvih cepiv velikokrat vodi do manj natančnega odmerjanja aktivne genske determinante, poleg tega pa predstavlja nek mikroorganizem nosilca več centrov, ki lahko reagirajo ne le z imunskim sistemom, ampak z različnimi tarčami v organizmu, kar lahko vodi do močnejše izraženih neželenih učinkov. Antigenske determinante, ki rezultirajo iz proteinskih površinskih antigenov posameznih mikroorganizmov, so močnejše podvržene mutacijam in s tem manjši učinkovitosti cepiv proti prvotnemu antigenu, kot sodobna uporaba konjugiranih cepiv, ki vsebujejo antigenske determinante le površinskih polisaharidnih antigenov. Žal pa čisti polisaharidi bistveno slabše aktivirajo T-celični imunski sistem, zato so raziskovalci v zadnjih 20 letih razvili konjugirana cepiva (7).

Konjugirana cepiva vsebujejo dobro prečiščene površinske polisaharidne ali glikoproteinske antigene, ki jih povežemo s proteinskih nosilcem. Tako pridobimo močnejše izražene antigenske lastnosti, saj je konjugat običajno veliko bolj imunogen kot sam polisaharid ali

glikoproteinski antigen, z vidika varnosti pa manj onečiščen z ostalimi komponentami mrtvega ali oslabljenega patogena.

Glede na učinkovitost konjugiranih cepiv je potrebno omeniti več dejavnikov. Prvi je vsekakor še razvijajoč imunski sistem dojenčkov in otrok pod dvema leti, kar onemogoča uporabo prečiščenih polisaharidnih cepiv ali celo mrtvih in oslabljenih živih cepiv, saj imunski sistem pri dojenčkih še ne odreagira na vnos polisaharidnega antigena dovolj močno, da bi lahko nudil zaščito ob kasnejši okužbi s patogeni. Zaradi haptenske narave konjugiranih cepiv pa že pri dojenčkih sprožimo aktivacijo T in B limfocitnega sistema (tabela 1). Nasprotniki cepljenja svarijo prav pred prezgodnjo aktivacijo imunskega sistema pri dojenčkih. Trenutno ni dokazov o škodljivosti prezgodnje aktivacije imunskega sistema pri dojenčkih, prednosti pa je veliko. Seveda velja biti pozoren, saj dolgoletnih izkušenj tu še nimamo. Predvsem bi morali biti pozorni na kasnejšo možno povezavo med razvojem avtoimunih bolezni in uporabo konjugiranih cepiv pri dojenčkih (8).

### Preglednica 1: Prednost konjugiranih cepiv pred polisaharidnim antigenom

Table 1: Comparison the superiority of conjugate vaccine among polysaccharide antigen

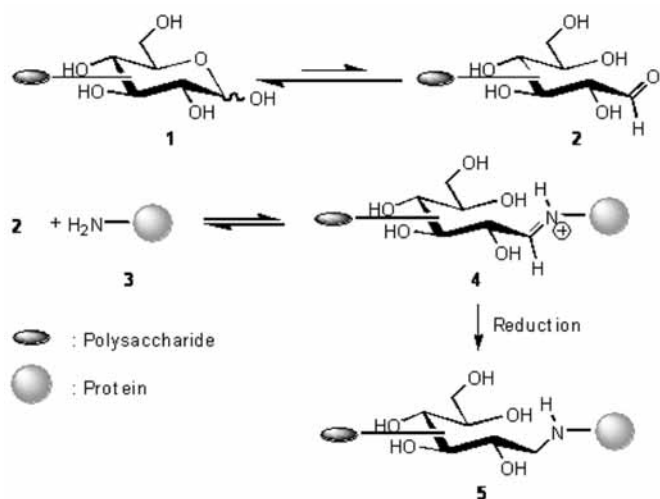
Lastnost	Polisaharidni antigen	Konjug. cepiva
Čistost antigena	majhna	velika
Imunogenost pri otrocih pod 2. leti	majhna	velika
B celični imunski odziv	Da	Da
T celični imunski odziv	Ne	Da
Imunski spomin	Ne	Da
Dolgotrajna zaščita	Ne	Da
Učinek „booster“	Ne	Da

### 3.1 Tehnologija priprave konjugiranih cepiv

Prvi korak pri pripravi konjugiranih cepiv je osamitev oziroma priprava antigena. Antigene, ki so največkrat površinski polisaharidi, glikoproteini ali proteini, lahko pridobimo na več načinov: z izolacijo iz patogenih mikroorganizmov in nadaljnjim čiščenjem, sintezno (v primeru peptidnih antigenov ali pa enostavnejših polisaharidov) ali pa s pomočjo rekombinantne tehnologije DNA (v primeru glikoproteinov ali proteinskih antigenov).

V drugem koraku moramo pripraviti stabilen antigenski proteinski nosilec, na katerega bomo pripeli pripravljene antigen. V ta namen največkrat uporabimo tehnologijo rekombinantne DNA in izrazimo proteinski nosilec v sesalskih celicah, v glivnih celicah ali bakteriji *E. coli* (9).

Sledi kovalentno pripetje polisaharida na proteinski nosilec, pri čemer moramo paziti, da ne podremo antigenskih determinant tako antigena, kot nosilca. Vsebnost polisaharida je zelo pomembna, saj premalo antigena ne daje dovolj močnega imunskega odziva, preveč polisaharida pa lahko vodi do neaktivnosti T-celičnega sistema. Temu sledi kemijska reakcija, ki je shematsko prikazana na sliki 1. V prvi vrsti gre za redukcijo do aldehidne skupine terminalnega oligosaharida, čemur sledi pripetje proste NH<sub>2</sub>-skupine proteinskega nosilca. Nastane iminski intermediat, ki ga reduciramo do primarnega amina.



**Slika 1:** Kovalentna vezava polisaharidnega antigena na proteinski nosilec

**Scheme 1:** Covalent binding of polysaccharide antigen to protein carrier

### 3.2 Registrirana cepiva proti vnetju srednjega ušesa

Na tržišču na območju EU so trenutno na voljo tri konjugirana cepiva proti vnetju srednjega ušesa: Synflorix, Prevenar in Prevenar 13.

#### Prevenar

Prevenar je bilo prvo konjugirano cepivo, odobreno kot cepivo za aktivno imunizacijo proti boleznim, ki jih povzroča *Streptococcus pneumoniae* serotipov 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F in 23F, ki vključuje sepso, meningitis, pljučnico, bakteriemijo in akutno vnetje srednjega ušesa). Polisaharidi

omenjenih serotipov so vezani na CRM197 nosilni protein. Uporablja se pri dojenčkih in otrocih od 2. meseca do 5. meseca. Po strokovnih ocenah so ti serotipi odgovorni za približno 54 % do 84 % invazivnih okužb dojenčkov in otrok, ki so mlajši od dveh let, in približno 62 % do 83 % invazivnih okužb otrok, ki so stari med dvema in pet let.

Učinkovitost zdravila Prevenar pri preprečevanju invazivne bolezni, ki jih povzroča bakterija *S. pneumoniae*, so raziskali pri skoraj 38 000 dojenčkih. Polovica dojenčkov je prejela zdravilo Prevenar, preostali pa so prejeli cepivo, ki ni učinkovito proti bakteriji *S. pneumoniae*. Cepljenje je bilo izvedeno v 2., 4., 6. in 12.–15. mesecu starosti. V študiji so preverjali število otrok, pri katerih se je v 3,5-letnem obdobju te študije pojavila invazivna bolezen zaradi bakterije *S. pneumoniae*. Razmerje med učinkovitostjo kontrolnega cepiva in cepiva Prevenar v preprečevanju pojava invazivne bolezni je bilo 1:5 v korist Prevenarja, kar kaže na njegovo veliko učinkovitost (8).

#### Synflorix

Synflorix je pnevmokokno cepivo druge generacije, ki se uporablja za cepljenje dojenčkov in otrok, starih od šest tednov do pet let, proti invazivni bolezni in akutnemu vnetju srednjega ušesa (otitis media), ki ga povzroči bakterija *S. pneumoniae*. Invazivna bolezen nastopi, kadar se bakterija razširi po telesu in povzroči resne okužbe, kot so septikemija (okužba krvi), meningitis (vnetje možganskih ovojnic in ovojnic hrbtnega mozga) in bakterijska pljučnica. Synflorix® je desetvalentno konjugirano cepivo, ki vsebuje naslednje pnevmokokne serotipe: 1,4,5,6B,7F,9V, 14,18C, 19F, 23F, ki po opisu v EPAR (10) povzročijo okoli 90% vseh okužb z bakterijo *Streptococcus pneumoniae*. Vsebuje torej tri serotipske polisaharide več od Prevenarja, prav tako pa so posamezni polisaharidi vezani na tri nosilne proteine: rekombinantni protein D iz netipiranega seva *Haemophilus influenzae*, na proteinski nosilec tetanusnega toksoida in na proteinski nosilec davičnega toksoida. Z ELISA testi proti posameznim antigenom so v klinični študiji, ki je vključevala skoraj 5000 dojenčkov, starih 3 mesece, dokazali, da je nastanek večje količine

**Preglednica 2:** Primerjava deleža oseb z odgovarjajočim titrom anti IgG protiteles proti posameznim serotipom med cepivoma Prevenar in Prevenar 13

**Table 2:** The comparison of the ratio of IgG antibodies against different serotypes among Prevenar and Prevenar 13

Serotipi	Prevenar 13 % (N+282-285)	7-valentni Prevenar % (N=277-279)	Razlika (95% CI)
Serotipi 7-valentnega cepiva Prevenar			
4	98.2	98.2	0.0 (-2.5; 2.6)
6B	77.5	87.1	-9.6 (-16.0; -3.3)
9V	98.6	96.4	2.2 (-0.4; 5.2)
14	98.9	97.5	1.5 (-0.9; 4.1)
18C	97.2	98.6	-1.4 (-4.2; 1.2)
19F	95.8	96.0	-0.3 (-3.8; 3.3)
23F	88.7	89.5	-0.8 (-6.0; 4.5)
Dodatni serotipi v cepivu Prevenar 13			
1	96.1	87.1*	9.1 (4.5; 13.9)
3	98.2	87.1	11.2 (7.0; 15.8)
5	93.0	87.1	5.9 (0.8; 11.1)
6A	91.9	87.1	4.8 (-0.3; 10.1)
7F	98.6	87.1	11.5 (7.4; 16.1)
19A	99.3	87.1	12.2 (8.3; 16.8)
Serotip v cepivu Prevenar z najnižjim deležem odziva v študiji 006 je bil 6B (87.1%)			

specifičnih protiteles proti vsem posameznim serotipom, razen proti serotipu 6B in 23F, kjer je bilo z imunskimi testi dokazana slabša imunogenost. Kljub temu, da poznamo več kot 90 različnih streptokoknih serotipov, pa je 10-15 tistih, ki povzročajo 90% vseh vnetij srednjega ušesa. Zatorej Synflorix serološko pokriva večji del spektra najbolj patogenih serotipov. V študiji so dojenčki prejeli dva odmerka. V skupini cepljenih otrok, primerjalno proti skupini, ki ni bila cepljena, so ugotovili signifikantni padec okužn srednjega ušesa, ki je posledica bakterijskega vnetja. Ker so okužbe srednjega ušesa med otroci do tretjega leta starosti najpogostejši vzrok za obisk pri zdravniku, je pomembno vsako zmanjšanje števila otrok z vnetjem srednjega ušesa (10).

### Prevenar 13

Prevenar 13 je sodobno konjugirano cepivo proti vnetju srednjega ušesa, oziroma proti boleznim, ki jih povzroča *Streptococcus pneumoniae* serotipov 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F in 23F, konjugirani na nosilni protein CRM197, ki vključuje sepso, meningitis, pljučnico in bakteriemijo. Prevenar 13 vsebuje najširši spekter patogenih pnevmokoknih serotipov, saj ima kar 6 več od Prevenarja, ki ga uvrščamo med konjugirana cepiva prve generacije. Od cepiva Synflorix se razlikuje po treh dodatnih pnevmokoknih polisaharidnih serotipih. Njegovo široko imunogenost prikazuje preglednica 2 (11):

Z vsemi tremi pnevmokoknimi cepivi: prevenar, Prevenar 13 in Synflorix imamo na voljo dovolj pestro izbiro sodobnih cepiv proti vnetju srednjega ušesa, ki je povzročeno z bakterijskimi patogeni. Cepljenje proti okužbam

patogenov, ki povzročajo vnetje srednjega ušesa je torej ekonomsko, etično in epidemiološko upravičeno.

## 4 Literatura

1. Miha Likar: Cepiva danes in jutri (2004). Arkadija, 12-23. (ISBN: 9616451065)
2. Casselbrant ML, Mandel EM, Jung J, Ferrell RE, Tekely K, Szatkiewicz JP, Ray A, Weeks DE (2009). "Otitis media: a genome-wide linkage scan with evidence of susceptibility loci within the 17q12 and 10q22.3 regions". *BMC Medical Genetics* 10: 85.
3. Rovers MM, Schilder AG, Zielhuis GA, Rosenfeld RM (2004). "Otitis media". *Lancet* 363: 564-573
4. Rosenfeld RM, Culpepper L, Yawn B, Mahoney MC (2004). "Otitis media with effusion clinical practice guideline". *Am Fam Physician* 69 : 2778-9
5. Cripps AW, Otczyka DC, Kydb JM. (2005) Bacterial otitis media: a vaccine preventable disease? *Vaccine*; 23:2304-2310.
6. Pichichero ME (2005). Evolving Shifts in Otitis Media Pathogens: Relevance to a Managed Care Organization. *Am J Manag Care*. 11:S192-S201.
7. Pollard A.J., Perrett K.R. Beverley P.C. (2009): Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. *Nature Reviews Immunology* 9, 213-220
8. Nossal G.J. Vaccines of the future. (2011). *Vaccine*. ;29 Suppl 4:D111-5.
9. Westerink MA, Schroeder HW Jr, Nahm MH. (2012): Immune Responses to pneumococcal vaccines in children and adults: Rationale for age-specific vaccination. *Aging Dis*. 3:51-67.
10. Prymula R, Schuerman L. (2009). 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* PD conjugate vaccine: Synflorix. *Expert Rev Vaccines*. 8:1479-500.
11. Prevenar 13 (2010) EPAR Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC)



# Parametri vključevanja konjugiranih pnevmokoknih cepiv v slovenski zdravstveni sistem

## Uptake parameters of pneumococcal conjugate vaccines into the Slovenian health care system

Andrej Janžič, Igor Locatelli, Andreja Devetak, Mitja Kos

**Potencialno navzkrižje interesov:** Avtorji so v letu 2011 izvedli Primerjalno raziskavo modelov namenjenih farmakoekonomski raziskavi konjugiranih pnevmokoknih cepiv v Sloveniji in sicer za GSK d.o.o., Ljubljana ter Pfizer Luxembourg SARL, Luksemburg, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana.

**Povzetek:** V Evropi je bilo 7 valentno cepivo (PCV-7), kot prvo konjugirano pnevmokokno cepivo, registrirano v letu 2001. Danes pa sta na tržišču prisotni tudi dve novejši cepivi, to sta 10-valentno cepivo (PHiD-CV) in 13-valentno cepivo (PCV-13). Ta cepiva so namenjena preprečevanju invazivnih pnevmokoknih okužb, pljučnice in akutnega vnetja srednjega ušesa, ki jih povzročata *Streptococcus pneumoniae*. Vključevanje cepiv v slovenski zdravstveni sistem poteka preko Zdravstvenega sveta, ki ima opredeljenih pet meril vrednotenja novih zdravstvenih programov. Kot najpomembnejše merilo je opredeljena zdravstvena učinkovitost. Pri ocenjevanju programa se vrednoti tudi obsežnost programa oziroma epidemiološki podatki o bolezni. Merila pa vključujejo tudi zdravstveno ekonomske parametre, med katerimi se vrednoti stroškovna učinkovitost in deloma tudi finančne učinke uvedbe programa cepljenja.

**Ključne besede:** konjugirana pnevmokokna cepiva, merila vključevanja, stroškovna učinkovitost, finančni učinki

**Abstract:** The 7-valent pneumococcal vaccine (PCV-7) was the first conjugated vaccine registered in Europe in 2001. It was followed by two other vaccines, the 10-valent vaccine (PHiD-CV) and the 13-valent vaccine (PCV-13). These vaccines are designed to prevent invasive pneumococcal infections, pneumonia and acute otitis media caused by *Streptococcus pneumoniae*. Uptake of vaccines into the Slovenian health system is being managed by the Health Council, which has identified five criteria for the evaluation of new health programs. The health effectiveness is defined as the most important criterion. The size of the problem or epidemiologic data of the disease is also considered. The criteria also include health economic parameters, with assessment of cost-effectiveness and to some extent also the budget impact of uptake of the vaccination program into the health system.

**Key words:** pneumococcal conjugate vaccines, vaccine uptake parameters, cost-effectiveness, budget impact

## 1 Uvod

Konjugirana pnevmokokna cepiva (PCV) so primarno namenjena preprečevanju invazivnih bolezni, pljučnice in akutnega vnetja srednjega ušesa, ki jih povzročata *Streptococcus pneumoniae* pri dojenčkih in otrocih starih do 2 oziroma do 5 let, odvisno od vrste cepiva. *S. pneumoniae* je grampozitivna bakterija, ki normalno kolonizira nosnožrelni prostor in najpogosteje povzroča akutno vnetje srednjega ušesa, akutni sinusitis in pljučnico. V manjšem obsegu pa tudi invazivne okužbe, ki imajo lahko hude zdravstvene posledice ali celo smrt. Več kot 80% pnevmokoknih

invazivnih okužb povzročata 11 seroloških tipov, medtem ko je poznanih že več kot 90 seroloških tipov te bakterije (1). Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije je *S. pneumoniae* vodilni vzrok smrti pri otrocih mlajših od 5 let, ki se lahko prepreči s cepljenjem (2).

Prvo konjugirano pnevmokokno cepivo, ki je bilo v Evropi registrirano v letu 2001, je bilo 7 valentno cepivo (PCV-7). PCV-7 vsebuje pnevmokokne polisaharide naslednjih serotipov: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F in 23F, ki so konjugirani na nosilni protein toksina davice t.i. protein CRM197 (3).

Na tržišču sta prisotni tudi dve novejši cepivi, in sicer 10 valentno PHiD-CV in 13 valentno cepivo PCV-13. PHiD-CV poleg že omenjenih pnevmokoknih polisaharidov sedmih različnih serotipov, ki jih vsebuje PCV-7, vsebuje še polisaharide serotipov 1, 5 in 7F. Večina polisaharidov (razen 18C in 19F) pa je konjugiranih na nosilno beljakovino D, ki je pridobljena iz netipabilnega seva *Haemophilus influenzae* (NTHi) (4). PCV-13 poleg polisaharidov serotipov 1, 5 in 7F, vsebuje še 3, 6A in 19A. V tem primeru so vsi polisaharidi konjugirani na protein CRM197 (5).

PCV-7 se je kot prvo konjugirano pnevmokokno cepivo pojavilo v rutinski uporabi, predvsem v državah z višjim dohodkom (6). Do leta 2008 je bilo cepivo PCV-7 že vključeno v nacionalni program cepljenja 26 držav, med katerimi je bilo 15 evropskih držav (7). Podatki kažejo, da so posamezne države pristopile k uvajanju cepiva na postopen način. Večina se je namreč najprej odločila za uporabo cepiva le pri otrocih s povečanim tveganjem, kot je npr. imunokompromitiranost, po nekajletni uporabi pa tudi za rutinsko cepljenje sicer zdrave populacije. V Sloveniji je v programu cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2011 za rizično skupino bolnikov priporočljivo cepljenje z ustreznim konjugiranim cepivom, ki se financira iz sredstev obveznega zdravstvenega zavarovanja (8). V nacionalnem programu še ni predvideno cepljenje za celotno populacijo otrok, na razpologo pa je prostovoljno-samoplačniško cepljenje s PCV.

## 2 Način umeščanja cepiv v Sloveniji

V Sloveniji imamo dva načina uvajanja novih zdravstvenih tehnologij v javni zdravstveni sistem. V osnovi bi ju lahko razdelili glede na predmet umeščanja. Zdravila oziroma njihovo umeščanje se vrši preko Komisije za razvrščanje zdravil, ki je oblikovana v okviru Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije. Umeščanje ostalih zdravstvenih tehnologij pa poteka preko Ministrstva za zdravje. Pri tem odigra osrednjo vlogo Zdravstveni svet, najvišji usklajevalni in posvetovalni organ ministra, pristojnega za zdravje (9). Med njegovimi nalogami je tudi obravnava predlogov in ocenjevanje novih programov. Ne glede na to, da spadajo cepiva v skladu z Zakonom o zdravilih pod zdravila, se cepiva obravnavajo kot programi cepljenja na Zdravstvenem svetu (10). Posebno vlogo v postopkih priprave ustreznega predloga umeščanja imajo tudi strokovne komisije v okviru Inštituta za varovanje zdravja, ki običajno pripravijo vlogo za Zdravstveni svet.

Merila za vrednotenje naj bi kar najbolje odražala strateške usmeritve Ministrstva za zdravje. Med petimi merili, po katerih se vloga ocenjuje, ima največjo utež zdravstvena učinkovitost. Pri tem se opredeli prioriteta vrste programa. Najvišjo prioriteto ima npr. akutna bolezen z grozečo smrtjo, pri kateri predlagana zdravstvena obravnava prinese popolno ozdravitev ali omogoča preživetje brez popolnega ozdravljenja. Kot drugo merilo se uporablja raven znanstvene utemeljenosti programa, pri kateri ocenjevalci ocenjujejo vrste, težo in število dokazov o učinkovitosti programa. Naslednje merilo je ekonomska učinkovitost programa oziroma kolikšni so stroški zdravljenja na osebo. Med merili najdemo tudi populacijski vidik, pri katerem se opredeli predvideno število pacientov, ki bi jih program zajel. Kot zadnje merilo se upošteva stroškovna učinkovitost programa, izražena kot razmerje prirastka stroškov glede na prirastek učinkovitosti (vrednost ICER). Pri tem je prirastek učinkovitosti definiran kot dodatno leto zdravstveno kakovostnega življenja (QALYG) (11).

## 3 Epidemiologija pnevmokoknih okužb

Med pnevmokoknimi okužbami, ki jih je mogoče preprečiti s cepljenjem s PCV, so najhujše invazivne okužbe, saj lahko povzročijo hude in dolgotrajne posledice. V Evropi zaradi pnevmokoknega meningitisa umre približno 11% zbolelih otrok, ki so stari manj kot 5 let, oziroma 4% pri otrocih mlajših od 2 let (12). Približno 10% preživelih otrok ima trajne nevrološke posledice, kot so umska zaostalost, krči in/ali pareze ter epileptični napadi (13, 14). Izguba sluha in naglušnost sta prisotni pri približno nadaljnjih 10% preživelih otrok. (13, 15).

Incidenca pnevmokoknega meningitisa v Sloveniji je majhna, zato so podatki o umrljivosti zaradi omenjene bolezni nezanesljivi. Po podatkih IVZ je bila v letu 2009 incidenčna stopnja pnevmokoknega meningitisa v Sloveniji 28/100.000 oseb (pri otrocih mlajših od dveh let) oziroma 39/100.000 oseb (pri otrocih mlajših od pet let). Pri starejših bolnikih je incidenca bistveno manjša. Če k incidenci pnevmokoknega meningitisa dodamo še incidenco ostalih invazivnih obolenj, kot je npr. pnevmokokna bakteriemija, je ocena incidenčne stopnje invazivnih pnevmokoknih okužb na 100.000 oseb takšna, kot je prikazana v preglednici 1.

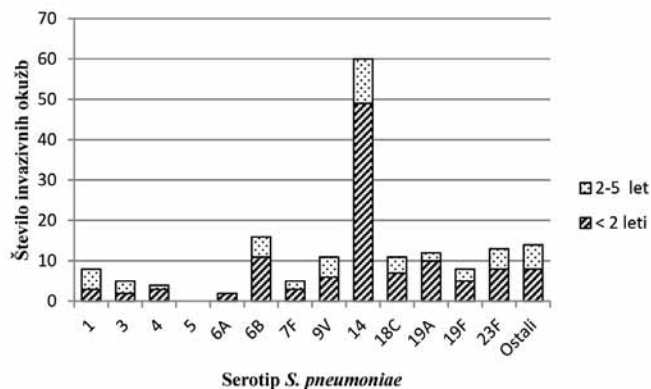
**Preglednica 1:** Starostno specifična incidenčna stopnja invazivnih pnevmokoknih okužb na 100.000 oseb.

Starostna skupina (leta)	Incidenčna stopnja na 100.000 oseb
0-1	106,3
2-4	32,5
5-9	5,5
10-14	3,3
15-19	1,4
20-24	0,9
25-44	3,2
45-64	9,0
> 65	24,7

Po podatkih Centra za laboratorijsko dejavnost na Inštitutu za varovanje zdravja je pri otrocih mlajših od 5 let, serotip 14 najpogostejši povzročitelj invazivnih pnevmokoknih okužb v Sloveniji. Porazdelitev seroloških tipov *S. pneumoniae*, ki povzročajo invazivne bolezni in so pomembni za zaščito s PCV pri otrocih, so prikazani na sliki 1.

Po podatkih IVZ je bilo v Sloveniji v letu 2009 7.386 obravnav v bolnišnicah, kjer je bila pljučnica navedena kot primarna diagnoza (MKB: J12-J18). V zunajbolnišnični zdravstveni dejavnosti so zabeležili 26.305 obiskov zaradi pljučnice. Specifičnih podatkov o povzročiteljih teh pljučnic ni na voljo, saj se v praksi pri diagnozi pljučnice povzročitelj le redko določa. Iz preglednice 2 lahko razberemo, da kar 84% primerov predstavlja pljučnica, kjer povzročitelj ni bil opredeljen. Po literaturnih podatkih je *S. pneumoniae* povzročitelj v 30-50% zunajbolnišničnih pljučnic (16).

**Slika 1:** Porazdelitev serotipov *Streptococcus pneumoniae*, ki so v letih 2007-2009 povzročile invazivne bolezni pri otrocih mlajših od 2 let in pri otrocih starih od 2 do 5 let.



Vnetje srednjega ušesa (OM) je eden izmed najpogostejših vzrokov za obisk ambulante na primarnem nivoju. V Sloveniji je na leto zabeleženih okrog 100.000 obiskov zaradi OM (17), od tega jih nekaj več kot polovico (50-55%) pripada otrokom mlajših od 5 let. To kaže na veliko pojavnost OM pri otrocih. Od vseh OM jih je le manjši del opredeljenih kot gnojno vnetje. Starostno specifično incidenco vnetja srednjega ušesa za leto 2009, razdeljeno po MKB šifrah, prikazuje preglednica 3.

Podobno kot za pljučnico, tudi pri OM določanje povzročitelja ne poteka rutinsko. Razmerje povzročiteljev je časovno in geografsko odvisno, vendar pa so izvedene raziskave razkrile, da so najpogostejši povzročitelji bakterijskega vnetja srednjega ušesa *S. pneumoniae* (37%), *NTHi* (32%) in *Moraxella catarrhalis* (19%) (18). V primeru okužbe s *S. pneumoniae* so najpogosteje prisotni serotipi 23F, 19F in 14 (19).

**Preglednica 2:** Število obiskov zdravnika v zunajbolnišnični zdravstveni dejavnosti po diagnozah pljučnice in starostnih skupinah za leto 2009.

Diagnoza	Virusna pljučnica, ki ni uvrščena drugje (MKB: J12)	Pljučnica, ki jo povzroča <i>Streptococcus pneumoniae</i> (MKB: J13)	Pljučnica, ki jo povzroča <i>Haemophilus influenzae</i> (MKB: J14)	Bakterijska pljučnica, ki ni uvrščena drugje (MKB: J15)	Pljučnica zaradi drugih povzročiteljev, ki ni uvrščena drugje (MKB: J16)	Pljučnica pri boleznih, uvrščenih drugje (MKB: J17)	Pljučnica, povzročitelj ni opredeljen (MKB: J18)	SKUPAJ
Starostna skupina								
<1 leto	12	1	0	16	1	0	214	244
1-3	102	1	1	242	5	1	1794	2146
4-5	83	3	0	158	8	1	1288	1541
6-9	79	0	1	111	4	0	810	1005
10-14	63	0	0	114	4	0	685	866
15-19	44	3	0	91	3	0	486	627
20-29	62	1	0	161	3	2	912	1141
30-39	97	4	1	217	3	2	1503	1827
40-49	89	6	0	187	6	6	1594	1888
50-59	105	9	1	307	6	7	2455	2890
60-64	46	2	1	138	3	1	1187	1378
65 +	206	20	6	1221	26	20	9253	10752
Skupaj	988	50	11	2963	72	40	22181	26305

**Preglednica 3:** Število obiskov zdravnika v zunajbolnišnični zdravstveni dejavnosti po diagnozah za vnetje srednjega ušesa in starostnih skupinah za leto 2009.

Diagnoza	Negnojno vnetje srednjega ušesa (MKB: H65)	Gnojno in neopredeljeno vnetje srednjega ušesa (MKB: H66)	SKUPAJ
Starostna skupina			
< 1 leto	4799	685	5484
1 - 3	27417	4426	31843
4 - 5	16192	2368	18560
6 - 9	9003	1173	10176
10 - 14	6668	785	7453
15 - 19	3407	384	3791
20 - 64	19922	3437	23359
65+	2618	13765	16383
Skupaj	90026	13765	103791

## 4 Učinkovitost cepljenja s konjugiranimi pnevmokoknimi cepivi

Učinkovitost PCV je odvisna tako od števila serotipov, ki jih vsebuje cepivo, kakor tudi od nosilnega proteina. Največ kliničnih raziskav je bilo opravljenih s prvim konjugiranim pnevmokoknim cepivom, torej s PCV-7. Manj raziskav je bilo izvedenih z novejšimi pnevmokoknimi cepivi, saj za registracijo takih cepiv zadostujejo že raziskave imunogenosti, ki dokazujejo primerljiv imunski odziv novega cepiva s PCV-7 (20, 21).

### 4.1 Invazivne pnevmokokne okužbe

V letu 2000 je bila prva objavljena raziskava o učinkovitosti pnevmokoknih konjugiranih cepiv proti invazivnim pnevmokoknim okužbam (22). Raziskava je bila izvedena v ZDA, vključenih je bilo skoraj 38.000 otrok, ki so bili cepljeni po shemi 3+1. Učinkovitost PCV-7, izražena kot zmanjšanje pojavnosti invazivnih pnevmokoknih okužb, je bila 94% (95% interval zaupanja (IZ): 78% - 98%) glede na posamezni serotip v cepivu. V letu 2009 je bil objavljen Cochranov sistematičen pregled učinkovitosti pnevmokoknih cepiv proti invazivnim pnevmokoknim okužbam (23). Vključene so bile randomizirane kontrolirane klinične raziskave, ki so primerjale PCV s placebom pri otrocih mlajših od dveh let, pri katerih je bil opazovan izid pojavnost invazivnih pnevmokoknih okužb. Avtorji Cochranovega sistematičnega pregleda so zaključili, da je učinkovitost za posamezni serotip v cepivu enaka 80% (95% IZ: 58% - 90%). Pri tem je potrebno poudariti, da so bile vključene tudi raziskave z različnimi shemami odmerjanja ter raziskave, ki so vključevale visoko rizične bolnike (npr. bolnike okužene s HIV). V slednjih raziskavah je bila učinkovitost PCV-7 bistveno nižja (24).

Delež zmanjšanja števila invazivnih pnevmokoknih okužb v Sloveniji lahko ocenimo z uporabo podatkov o učinkovitosti cepiva za posamezne serotipe in pokritosti serotipov s posameznim cepivom. Pokritost serotipov posameznega cepiva, ki je prikazano v preglednici 4, izhaja iz nacionalnih podatkov o porazdelitvi serotipov (slika 1).

**Preglednica 4:** Odstotek invazivnih pnevmokoknih okužb v letih 2007-2009 pri otrocih mlajših od 5 let v Sloveniji, ki jih povzročajo pnevmokokni serotipi zajeti v cepivu.

	PCV-7	PHiD-CV	PCV-13
Pokritost serotipov	76%	81%	93%

### 4.2 Pljučnica

Del že omenjenega sistematičnega pregleda je vključeval tudi učinkovitost PCV-7 proti pljučnici. Za razliko od učinkovitosti proti invazivnim pnevmokoknim okužbam je bila učinkovitost PCV proti pljučnici določena glede na diagnostiko. Učinkovitost pri rentgensko diagnosticirani pljučnici je bila 19% (95% IZ: 0% to 44%) (23). To pomeni, da se je v povprečju za 19% zmanjšala incidenca pljučnice pri cepljeni populaciji, ne glede na povzročitelja pljučnice. Ob izključitvi izstopajoče raziskave je bila dokazana učinkovitost cepiva 27% (95% IZ: 15% - 36%). Nižja učinkovitost, le 6% (95% IZ: 2% - 9%), je bila dokazana pri klinično diagnosticirani pljučnici (23). V opazovanih raziskavah, ki so bile izvedene po uvedbi cepljenja s PCV v nacionalne programe, so se obiski otrok zaradi pljučnice v bolnišnicah zmanjšali za 39% (95% IZ: 22% - 52%) (25), manj pa so zbolevali tudi starši cepljenih otrok (26). To je mogoče pripisati

učinku kolektivne zaščite, ki nastopi pri dovolj veliki precepljenosti populacije. Zaradi dovolj velikega obsega cepljenja se kolonizacija mikroorganizmov ali njihovih sevov zmanjša, kar posredno pomeni, da so zaščitene tudi osebe, ki niso bile neposredno cepljene. Kolektivna zaščita običajno nastopi šele po nekajletnem rutinskem cepljenju, vendar je takrat mogoče opaziti tudi morebitno zamenjavo povzročiteljev ali njihovih sevov, kar lahko zmanjša predvidene učinke cepljenja.

### 4.3 Akutno vnetje srednjega ušesa

Leta 2009 objavljen sistematični pregled učinkovitosti PCV pri preprečevanju akutnega vnetja srednjega ušesa (AOM) je identificiral 7 raziskav, ki so bile heterogene v smislu populacije, vključene v raziskavo, zato metaanaliza ni bila mogoča (27). V štirih raziskavah je bilo pnevmokokno cepivo aplicirano novorojenčkom, v treh pa starejšim otrokom. Med štirimi raziskavami, kjer je bilo cepivo aplicirano novorojenčkom, je v raziskavi NCKP (28) in FinOM (29) bilo uporabljeno cepivo PCV-7, v eni cepivo s polisaharidi sedmih serotipov konjugiranih na membranski proteinski kompleks pridobljenega iz *Neisseria meningitidis* serotipa B (30) in v raziskavi POET (31) cepivo s polisaharidi enajstih serotipov večinoma konjugiranih na protein D (pridobljen iz *NTHi*).

V raziskavi NCKP so ugotovili 7% (95% IZ: 4 - 9%), v raziskavi FinOM pa 6% (95% IZ: -4 - 16%) relativno zmanjšanje tveganja za AOM, neodvisno od povzročitelja. V raziskavi FinOM je bila učinkovitost proti serotipom zajetih v cepivo 57% (95% IZ: 44 - 67%). Podobno učinkovitost, 58% (95% IZ: 41 - 69%), so za serotipe zajete v cepivo dokazali tudi v raziskavi POET. Pri tem je potrebno upoštevati, da je v raziskavi POET cepivo vsebovalo polisaharide pnevmokoknih serotipov 1, 3, 5 in 7F, ki jih PCV-7 ne vsebuje. Vendar serotipi 1, 5 in 7F redko povzročajo AOM, zato PHiD-CV bistveno ne poveča pokritosti serotipov, medtem ko PCV-13 lahko poveča pokritost serotipov tudi do 28%, odvisno od države oziroma geografskega območja (32).

V raziskavi POET je cepivo izkazalo tudi 35% (95% IZ: 2 - 57%) zmanjšanje incidence AOM, ki ga povzroča *NTHi*. Relativno zmanjšanje tveganja za AOM, neodvisno od povzročitelja, je v raziskavi POET znašalo kar 34% (95% IZ: 21 - 44%). Razlika v načrtu raziskav (10-krat manjša incidenca AOM v POET raziskavi kot v FinOM) je tudi pripomogla k tako veliki razliki v preprečevanju AOM, saj razlike ni mogoče pojasniti samo z drugačno sestavo cepiva.

## 5 Stroškovna učinkovitost cepljenja s pnevmokoknimi cepivi

Stroškovna učinkovitost se tudi v Sloveniji upošteva pri vrednotenju zdravstvenih tehnologij in njihovem vključevanju v zdravstveni sistem. Za uporabnost raziskave stroškovne učinkovitosti je pomembno, da v najboljši možni meri posnema dejansko stanje in spremembe, ki bi se zgodile z vpeljavo nove tehnologije. Zato morajo biti pri izvedbi raziskave stroškovne učinkovitosti upoštevane specifične karakteristike okolja oziroma mora biti raziskava izvedena za dotično državo. Objavljenih je veliko raziskav, ki so ekonomsko ovrednotile cepljenje s PCV v različnih okoljih (33). Uporabljeni so bili različni farmakoekonomski modeli, ki so na specifične načine projicirali učinke cepljenja. Na Fakulteti za farmacijo smo izvedli raziskavo, v kateri smo primerjali dva izbrana modela za



ocenjevanje stroškovne učinkovitosti pnevmokoknih cepiv (34). Iz te raziskave je mogoče razbrati tudi stroškovno učinkovitost cepljenja v Sloveniji.

V osnovni analizi, kjer smo uporabili konservativni pristop, smo predpostavili shemo cepljenja 3+1 (trije primarni in en obnovitveni odmerek), kolektivna zaščita ni bila upoštevana, trajanje zaščite je bilo omejeno na minimalno 5 in maksimalno 10 let. Prav tako smo upoštevali enako ceno cepiv, ki je znašala 47,74 EUR na odmerek. Vrednost ICER v osnovni analizi je bila ocenjena med 53.000 in 94.000 EUR/QALYG. Odvisna je bila od modela, ki smo ga uporabili in seveda od vrste cepiva, ki smo ga vrednotili. Na vrednost ICER vplivajo tudi vhodni parametri v farmakoekonomskem modelu, ki nosijo določeno mero variabilnosti, kar se kaže v negotovi oceni stroškovne učinkovitosti. Negotovost lahko ovrednotimo s posameznimi analizami, v katerih spreminjamo ocene vhodnih parametrov. Na podlagi rezultatov številnih občutljivostnih analiz smo ugotovili, da imajo največji vpliv na stroškovno učinkovitost stroški cepljenja vključno s ceno cepiva, obseg kolektivne zaščite, umrljivost zaradi invazivnih pnevmokoknih okužb in učinkovitost cepiv za invazivne okužbe ter pljučnico. V analizi, v kateri smo upoštevali kolektivno zaščito za invazivne pnevmokokne okužbe in bolnišnično obravnavane pljučnice, smo ugotovili, da prihaja celo do prihrankov v zdravstveni blagajni.

Dodatno smo izvedli tudi analizo mejne vrednosti cene cepiv na predvideno shemo cepljenja 2+1. Zaradi konservativnega pristopa, ki je bil uporabljen v osnovni analizi tudi za parametre učinkovitosti, je v tej analizi upoštevana enaka učinkovitost cepiv kot pri shemi cepljenja 3+1. Ostali parametri in izhodišča se glede na osnovno analizo niso spreminjali. Določili smo ceno cepiv, pri kateri se vrednost ICER zmanjša pod 30.000 EUR/QALYG. Cene cepiv, pri katerih je po kriterijih zdravstvenega sveta cepljenje s PCV stroškovno učinkovito, so prikazane v preglednici 5.

## 6 Finančni učinki cepljenja s pnevmokoknimi cepivi

Analiza finančnih učinkov upošteva tako predvidene finančne izdatke kot tudi finančne koristi, ki jih prinaša uvedba nove zdravstvene tehnologije. V nasprotju s stroškovno učinkovitostjo je pri analizi finančnih učinkov ključnega pomena predvideno število oseb, ki so koristniki zdravstvene tehnologije. Poleg števila oseb pa skupne stroške programa cepljenja določajo še shema cepljenja oziroma število odmerkov na osebo, morebitni dodatni stroški aplikacije zdravila glede na že obstoječi program cepljenja predšolskih otrok in stroški cepiva.

V primeru vrednotenja programov na Zdravstvenem svetu je finančni učinek vsaj posredno opredeljen v dveh merilih, in sicer v populacijskem vidiku ter ekonomski učinkovitosti programa. V teh merilih pa niso upoštewane finančne koristi uvedbe zdravstvene tehnologije, kar je običajno zajeto v celoviti analizi finančnih učinkov.

V primeru cepljenja s PCV sta na voljo dve shemi. Osnovna shema cepljenja obsega tri odmerke v prvih 6 mesecih starosti in en obnovitveni odmerek običajno v starosti od 11. do 15. meseca (shema 3+1). Alternativna shema cepljenja pa obsega le dva primarna in en obnovitveni odmerek (shema 2+1). Imetniki dovoljenja za promet navajajo, da je shema 2+1 mogoča v primeru vključenosti cepljenja s PCV v že obstoječe programe cepljenja predšolskih otrok (3, 4, 5). Zaradi sočasnega cepljenja z drugimi cepivi se stroški pregleda pred cepljenjem zmanjšajo, posledično pa tudi celokupni stroški programa. Pomemben del stroškov programa predstavljajo tudi stroški za cepivo, ki so opredeljeni s ceno cepiva. V Sloveniji se za zdravila, med katere spadajo tudi cepiva, določi najvišja dovoljena cena zdravila glede na cene zdravila v referenčnih državah. Dejanska cena pa ni vnaprej določena in se v primeru cepiv izoblikuje šele z javnim razpisom. Znana dejanska cena uporabljenega konjugiranega pnevmokoknega cepiva pa omogoča dokončno oceno stroškovne učinkovitosti in finančnih učinkov programa cepljenja s PCV.

## 7 Zaključek

Vrednotenje cepiv in njihovo vključevanje v slovenski zdravstveni sistem poteka preko Zdravstvenega sveta, kar pa ne velja za ostala zdravila. V Sloveniji se po zgledu drugih držav razvijajo in nadgrajujejo formalni načini vrednotenja in vključevanja zdravstvenih tehnologij. V večji meri se pri tem vključuje informacije s področja zdravstvene ekonomike, kot je npr. stroškovna učinkovitost in finančni učinki, ki nadgrajujejo klasično informacijo o koristih novih zdravstvenih tehnologij.

## 8 Literatura

- Moffitt KL, Malley R. Next generation pneumococcal vaccines. *Curr Opin Immunol.* 2011 Jun;23 (3):407-13.
- Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization—WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2007 Mar 23;82(12):93-104.
- European Medicines Agency. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Prevenar. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000323/human\\_med\\_000987.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000323/human_med_000987.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). Dostop: 10.4.2012.
- European Medicines Agency. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Synflorix. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000973/human\\_med\\_001071.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000973/human_med_001071.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). Dostop: 10.4.2012.
- European Medicines Agency. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Prevenar 13. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001104/human\\_med\\_001220.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001104/human_med_001220.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). Dostop: 10.4.2012.
- O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet.* 2009 Sep 12;374(9693):893-902.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Progress in introduction of pneumococcal conjugate vaccine - worldwide, 2000-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008 Oct 24;57(42):1148-51.

**Preglednica 5:** Rezultati analize mejne vrednosti cene cepiv v primerjanih modelih.

Strategija 1	Strategija 2	Mejna vrednost	Najvišja vrednost cepiva / model A	Najvišja vrednost cepiva / model B
Brez cepljenja	PCV-7	ICER = 30.000EUR/QALYG	35,65 EUR	39,45 EUR
Brez cepljenja	PHiD-CV	ICER = 30.000EUR/QALYG	44,53 EUR	48,89 EUR
Brez cepljenja	PCV-13	ICER = 30.000EUR/QALYG	46,49 EUR	51,23 EUR

8. Ministrstvo za zdravje. Program cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2011. [http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/pravilniki/2011\\_objavljeno\\_v\\_UL/program\\_cepljenja\\_2011\\_okt\\_2011.pdf](http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/pravilniki/2011_objavljeno_v_UL/program_cepljenja_2011_okt_2011.pdf) Dostop: 10.4.2012
9. Ministrstvo za zdravje. Zdravstveni svet. [http://www.mz.gov.si/si/o\\_ministrstvu/zdravstveni\\_svet\\_in\\_rsk\\_ji/zdravstveni\\_svet/](http://www.mz.gov.si/si/o_ministrstvu/zdravstveni_svet_in_rsk_ji/zdravstveni_svet/) Dostop: 10.4.2012.
10. Zakon o zdravilih. [http://zakonodaja.gov.si/rpsi/r00/predpis\\_ZAKO4280.html](http://zakonodaja.gov.si/rpsi/r00/predpis_ZAKO4280.html) Dostop: 8.4.2012.
11. Ministrstvo za zdravje RS. Postopek ocenjevanja in vključevanja novih ali spremenjenih zdravstvenih programov in drugih novosti pri metodah dela v programe zdravstvene dejavnosti v Republiki Sloveniji. [http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/ZS\\_IN\\_RSK/zapisniki\\_2009/Postopek\\_uvodni\\_del\\_NOVI.pdf](http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/ZS_IN_RSK/zapisniki_2009/Postopek_uvodni_del_NOVI.pdf) Dostop: 10.4.2012
12. Isaacman DJ, McIntosh ED, Reinert RR. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. *Int J Infect Dis.* 2010 Mar;14(3):e197-209.
13. Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 1993 May;12(5):389-94.
14. Pomeroy SL, Holmes SJ, Dodge PR et al. Seizures and other neurologic sequelae of bacterial meningitis in children. *N Engl J Med.* 1990 Dec 13;323(24):1651-7.
15. Koomen I, Grobbee DE, Roord JJ et al. Hearing loss at school age in survivors of bacterial meningitis: assessment, incidence, and prediction. *Pediatrics.* 2003 Nov;112(5):1049-53.
16. Obaro SK, Monteil MA, Henderson DC. The pneumococcal problem. *BMJ.* 1996 Jun 15;312(7045):1521-5.
17. Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije. Zdravstveni statistični letopis 2009. [http://www.ivz.si/Mp.aspx?ni=45&pi=5&\\_5\\_id=1339&\\_5\\_PageIndex=0&\\_5\\_groupId=184&\\_5\\_newsCategory=&\\_5\\_action=ShowNewsFull&pl=45-5.0](http://www.ivz.si/Mp.aspx?ni=45&pi=5&_5_id=1339&_5_PageIndex=0&_5_groupId=184&_5_newsCategory=&_5_action=ShowNewsFull&pl=45-5.0) Dostop: 10.4.2012
18. Murphy TF, Bakaletz LO, Smeesters PR. Microbial interactions in the respiratory tract. *Pediatr Infect Dis J.* 2009 Oct;28(10 Suppl):S121-6.
19. Hausdorff WP, Yothers G, Dagan R et al. Multinational study of pneumococcal serotypes causing acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2002 Nov;21(11):1008-16.
20. World Health Organization. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines. World Health Organization 2009. <http://www.who.int/biologicals/vaccines/pneumococcal/en/> Dostop: 10.4.2012
21. Feavers I, Knezevic I, Powell M et al. Challenges in the evaluation and licensing of new pneumococcal vaccines, 7-8 July 2008, Ottawa, Canada. *Vaccine.* 2009 Jun 8;27(28):3681-8.
22. Black S, Shinefield H, Fireman B et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000 Mar;19(3):187-95.
23. Lucero MG, Dulalia VE, Nillos LT et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;(4):CD004977.
24. Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE et al. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med.* 2003 Oct 2;349(14):1341-8.
25. Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG et al. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet.* 2007 Apr 7;369(9568):1179-86.
26. Metlay JP, Fishman NO, Joffe M et al. Impact of pediatric vaccination with pneumococcal conjugate vaccine on the risk of bacteremic pneumococcal pneumonia in adults. *Vaccine.* 2006 Jan 23;24(4):468-75.
27. Jansen AG, Hak E, Veenhoven RH et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing otitis media. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Apr 15;(2):CD001480.
28. Fireman B, Black SB, Shinefield HR et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2003 Jan;22(1):10-6.
29. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, Takala A, Käyhty H, Karma P, Kohberger R, Siber G, Mäkelä PH; Finnish Otitis Media Study Group. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med.* 2001 Feb 8;344(6):403-9.
30. Eskola J, Kilpi T, Palmu A et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med.* 2001 Feb 8;344(6):403-9.
31. Prymula R, Peeters P, Chrobok V et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet.* 2006 Mar 4;367(9512):740-8.
32. Rodgers GL, Arguedas A, Cohen R et al. Global serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates causing otitis media in children: potential implications for pneumococcal conjugate vaccines. *Vaccine.* 2009 Jun 12;27(29):3802-10.
33. Chaiyakunapruk N, Somkruea R, Hutubessy R et al. Cost effectiveness of pediatric pneumococcal conjugate vaccines: a comparative assessment of decision-making tools. *BMC Med.* 2011 May 12;9:53.
34. Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo. Primerjalna raziskava modelov namenjenih farmakoeonomski raziskavi konjugiranih pnevmokoknih cepiv v Sloveniji. <http://www.ffa.uni-lj.si/o-fakulteti/katedre/katedra-za-socialno-farmacijo/hta-ffa.html> Dostop: 10.4.2012.

# Lekarniški farmacevt in bolezni ušes, nosu in grla

## Community pharmacist and diseases of ear, nose and throat

Mateja Cvirn Novak, Nataša Čater, Marina Urbanc, Tomaž Vovk

**Povzetek:** Vnetje ušes, nosu in grla je pogosta težava, zaradi katere se pacienti obrnejo na lekarniškega farmacevta. Njegovo poslanstvo je, da s pridobivanjem ustreznih informacij presodi ali se lahko pacient zdravi sam ali ga je potrebno napotiti k zdravniku. V ta namen uporabi pripravljen protokol in v procesu samozdravljenja posreduje verodostojne informacije o zdravljenju. V preglednem članku smo predstavili izbor zdravil, ki jih lahko lekarniški farmacevt priporoči za lajšanje težav pri vnetju ušes, pri izcedku iz nosu ali pri obolenju žrela. Pacienti, ki že jemljejo zdravila za zdravljenje kroničnih nenalezljivih bolezni, potrebujejo pregled uporabe zdravil. Pri tem lekarniški farmacevt pridobiva informacije o ustreznosti uporabe zdravil za samozdravljenje z namenom preprečevanja zapletov zaradi medsebojnih učinkov zdravil. Pacientom, ki že poročajo o težavah, povezanih z uporabo zdravil, je potrebno vzrok težav odkriti in ustrezno ukrepati.

**Ključne besede:** vnetje, uho, nos, grlo, lekarniški farmacevt

**Abstract:** The inflammation of ear, nose, and throat is common disease and patients very frequently address the community pharmacists to help them. Based on collected information regarding the patient disease pharmacist can decide whether the patient can be self-treated or he/she needs to visit the doctor. Protocols for self-treatment are a useful tool to lead the patient during self-treatment process. This article reviews the medicinal products chosen for self-treatment of the inflammation of ear, sore throat and runny nose. Patients using medicinal products for the chronic treatment of un-infectious diseases need medicinal product usage review. In this way patient therapy can be judged and appropriateness of self-treatment medicinal products can be assessed with the purpose to prevent complications and drug interactions. In patients that report difficulties connected to the medicinal products difficulties must be detected. Appropriate measures should be taken.

**Key words:** inflammation, ear, nose, throat, community pharmacist

## 1 Uvod

Bolezni ušes, nosu in grla razdelimo glede na vzrok obolenosti na virusna, bakterijska, glivična ter alergijska. Obolenje pa je lahko povzročeno tudi brez bolezenskih klic s kemijskimi parami, dimom ali vročino. Bolezni povzročene z bakterijami obravnava zdravnik, za nekatere simptome lahko lekarniški farmacevti svetujejo samozdravljenje (lajšanje simptomov, z namenom preprečevanja nadaljnjih zapletov). Težave so lahko akutne ali kronične, odvisno od trajanja obolenja. Skupno vsem opisanim boleznim je vnetni proces. V lekarni ima farmacevt pomembno vlogo pri prepoznavanju in ocenjevanju posameznega simptoma. Na osnovi informacij, ki jih dobi od pacienta, se odloči za svetovanje glede samozdravljenja ali pa napoti pacienta k zdravniku. Pri samozdravljenju prevzema odgovornost pacient sam. Lekarniški farmacevt pri tem zagotavlja posredovanje verodostojnih informacij in ponudbo zdravil za samozdravljenje, ki je urejena z zakonodajo (1). V prispevku želimo predstaviti posamezne protokole za obravnavanje pacienta s simptomi bolezni ušes, nosu in grla.

## 2 Obravnava pacienta z vnetjem srednjega ušesa

Težave s sluhom in bolečine v ušesu so razlog, da pacienti poiščejo pomoč pri lekarniškem farmacevtu. Moteno prezračevanje srednjega ušesa omogoči idealne pogoje za razvoj vnetja. Prezračevanje zmanjša povečana žrelnica, vsaka otekline, nabiranje gostega izcedka v nosu in epifarinksu, kar pripelje do vnetja srednjega ušesa. Zaradi izcedka iz nosu se zapre Evstahijeva cev, ki povezuje nosno votlino s srednjim ušesom. Navadno ta težava izzveni spontano, lahko pa se pojavi slabši sluh, kar je pogosto pri majhnih otrocih. Če se zaradi bolezni Evstahijeva cev zamaši, se zrak v srednjem ušesu posrka, zmožnost koščic za nihanje oslabi in sluh se poslabša, lahko nastane tudi zbadanje in šumenje v ušesih. Pri bakterijskem vnetju so prisotne še bolečine, vročina, slabše splošno počutje in pri predrtju bobniča tudi gnojni izcedek iz sluhovoda (2, 3). Največkrat gre za pnevmokokne okužbe srednjega ušesa in obnosnih votlin. Takšna obolenja zdravi zdravnik. Zdravljenje

bakterijskih vnetij je antibiotično. Bakterijsko ali pa virusno vnetje se stopnjuje lahko tudi do vnetja v notranjem ušesu, kjer pa se nahaja organ za ravnotežje in orientacijo v prostoru. Kadar gre za tovrstne težave, nastaneta vrtoglavica, moteno je ravnotežje in orientacija v prostoru (4). Takšni pacienti sodijo v obravnavo k zdravniku.

## 2.1 Samozdravljenje boleznii srednjega ušesa

Kadar gre za obolenja, ki so se razširila v srednje uho ter povzročajo samo slabši sluh, lekarniški farmacevti svetujemo čim hitrejšo vzpostavitev prezračevanja s spiranjem nosu z izotonično ali hipertonično raztopino natrijevega klorida, uporabo lokalnih dekongestivov (ksilometazolin, oksimetazolin, nafazolin) ter drugih snovi, kar je opisano v poglavju »Samozdravljenje vnetja sluznic nosa in obnosnih votlin«. Takšno stanje lahko sami zdravimo le tri dni. K zdravniku napotimo otroke stare manj kot 2 leti ter starejše od 65 let takoj, ko se pojavijo težave z ušesi, prav tako pa tudi nosečnice in doječe matere. Ko imamo prisotne bolečine, vročino, slabše splošno počutje in pri predrtju bobniča tudi gnojni izcedek iz sluhovoda, samozdravljenja osnovne težave ne moremo priporočati. Pacienta napotimo k zdravniku, lahko pa pomagamo z lajšanjem spremljajočih simptomov, kot so bolečina, vročina, nega sluhovoda in izpiranje nosu. Za nego sluhovoda uporabljamo pripravke, ki vsebujejo fiziološko tekočino. Bolečino in vročino, ki sta ob takem vnetju prisotni, lajšamo z analgetiki in antipiretiki kot so paracetamol, acetilsalicilna kislina, ibuprofen, natrijev naproksenat, acetilsalicilna kislina in kombinacije ter paracetamol in kombinacije.

Paracetamol lajša bolečine in znižuje povišano telesno temperaturo. Deluje tako, da vpliva na center za uravnavanje telesne temperature v možganih. Zaradi učinkovitosti in varnosti je paracetamol v priporočenih odmerkih posebno primeren za otroke. Proti bolečinam deluje že v 30 minutah do 2 urah in traja od 3 do 4 ure, učinek proti vročini pa nastopi po 2 do 3 urah in traja 6 ur. Priporočeni odmerek paracetamola smemo dajati v najmanj 4- do 6-urnih presledkih, vendar ne več kot 4 odmerkov na dan. Zaradi medsebojnega učinkovanja z nekaterimi drugimi zdravili se učinek paracetamola ali drugih sočasno uporabljenih zdravil lahko poveča ali zmanjša. To se zgodi pri sočasni uporabi z varfarinom, metoklopramidom, domperidonom, holestiraminom, barbiturati, protiepileptičnimi zdravili, rifampicinom in kloramfenikolom. Sočasno ne smemo jemati več zdravil, ki vsebujejo paracetamol. Ob jemanju priporočenih odmerkov so neželeni učinki redki in blagi. Med zdravljenjem s paracetamolom se odsvetuje pitje alkoholnih pijač.

Acetilsalicilna kislina lajša bolečine, znižuje povišano telesno temperaturo in deluje protivnetno. Zavira tudi agregacijo trombocitov in preprečuje nastanek krvnih strdkov. Uporabljamo jo za lajšanje glavobola, zobobola, vnetega žrela, ušesa, bolečin v hrbtu, v mišicah in sklepah ali med menstruacijo, blagih bolečinah zaradi vnetih sklepov ter za simptomatsko lajšanje bolečin in zniževanje zvišane telesne temperature pri prehladu ali gripi. Učinek nastopi po 10 do 20 minutah in je odvisen tudi od farmacevtske oblike zdravila. Interakcije se pojavljajo z drugimi nesteroidnimi protivnetnimi in protirevmatičnimi zdravili, glukokortikoidi, trombolitiki, antikoagulantni in zaviralci agregacije trombocitov, zdravili za zmanjševanje vrednosti glukoze v krvi in zdravili za povečanje izločanja sečne kisline. Pogost neželeni učinek je bolečina v trebuhu. Občasno se pojavijo zgaga, slabost, bruhanje in preobču-

tljivostne reakcije, na primer kožne reakcije. Acetilsalicilna kislina zmanjša agregacijo trombocitov, zato se lahko med njenim jemanjem poveča nevarnost krvavitve. Sočasno jemanje zdravila in uživanje alkohola odsvetujemo. Acetilsalicilna kislina lahko pri otrocih povzroči resen zaplet, ki ga imenujemo Reyev sindrom. Zato zdravil, ki vsebujejo acetilsalicilno kislino otrokom ne smemo dajati. Ibuprofen in natrijev naproksenat spadata med nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila. Zavirata sintezo prostaglandinov, ki nastajajo v večjih količinah v telesu ob procesih vnetja in bolečine. S tem blažita bolečino in vnetje. Lahko ju jemljejo otroci stari več kot 12 let ter odrasli. Interakcije nastajajo z varfarinom, acetilsalicilno kislino, z zdravili za zdravljenje diabetesa, z metotreksatom, z antihipertenzivi, z diuretiki, glukokortikoidi, litijem in ciklosporinom. Ob jemanju priporočenih odmerkov so neželeni učinki redki in blagi (1, 5).

## 3 Obravnavava pacienta z vneto sluznico nosu in obnosnih votlin

Nahod je akutno vnetje nosne sluznice in je spremljevalec prehlada, ki praviloma traja teden dni. Pri akutnem vnetju nosna sluznica nabrekne in pojavi se izcedek iz nosu, ki je na začetku bister, čez čas pa postane gnojen. Povzročata ga bodisi bakterijska ali virusna okužba bodisi alergija. Poleg izcedka se pojavi zamašenost nosu zaradi otekle sluznice, kar otežuje dihanje. Vnetje in otekla nosna sluznica lahko povzroči glavobol. Vztrajajoč, močan glavobol, katerega bolečina seva v predel obraza, je posledica akutnega vnetja sinusov. Glavobol se zaradi vnetja sinusov navadno poslabša, če se nagnemo naprej ali se uležemo ter ob kihanju in kašljanju. V takšnem primeru napotimo pacienta k zdravniku. Drugi znaki, ki zahtevajo obravnavo pri zdravniku so še motnje voha, smrčanje in otekline v obraznem delu (veke). V primerih, ko se pojavi povišana temperatura, nemir ali bruhanje, je potrebno obiskati zdravnika. Starejši od 65 let s pridruženimi boleznimi pogosto uporabljajo že številna zdravila za zdravljenje kroničnih nenalezljivih boleznii. Priporočamo pregled uporabe njihovih zdravil, da ocenimo smiselnost zdravljenja z zdravili za samozdravljenje. Opozoriti je potrebno na pozorno spremljanje znakov, ki bi lahko nastali kot posledica stopnjevanja boleznii, saj je pri njih tveganje za naknadno okužbo povečano. Pri znakih, ki kažejo na takšen zaplet, pacienta napotimo k zdravniku. Z zdravnikom se morajo posvetovati tudi nosečnice in doječe matere. Za daljšo uporabo in nego nosne sluznice je primerno izpiranje nosu s fiziološko raztopino. Izcedek iz nosu se lahko pojavi zaradi alergije na cvetni prah, zato so prisotni še srbenje v nosu, zbadanje v očeh, solzenje, oči so pordele, prisotno je tudi kihanje. Sprostitev dihanja skozi nos in dobra drenaža obnosnih votlin je najboljša metoda za preprečevanje ponovitve oz. kronične oblike vnetja nosne sluznice kot tudi obnosnih votlin. Vnetje obnosnih votlin je še vedno pogosta, vendar ne več tako nevarna bolezen. Najpogosteje so prizadete čeljustne votline, redkeje sitka, čelne votline ali zagozdnična votlina. Če po 7-ih dneh samozdravljenja vnete sluznice nosu in obnosnih votlin ni zboljšanja, napotimo pacienta k zdravniku. Pri otrocih se bolezenski znaki vnetja obnosnih votlin precej razlikujejo od boleznii pri odraslem, ker so sinusi šele v razvoju in imunski sistem deluje slabše. Prevladujejo splošni znaki, na primer povišana temperatura, izguba teka in prebavne težave, zaradi katerih starši peljejo otroka k zdravniku (6).



### 3.1 Samozdravljenje akutnega in kroničnega vnetja sluznice nosa in obnosnih votlin

Različna zdravila za lajšanje težav pri zamašenem nosu lahko vsebujejo enako učinkovino, zato obstaja tveganje, da se odmerek učinkovine podvoji. Pri kroničnih oblikah vnetja je nega sluznice nosu in obnosnih votlin je še posebej pomembna. Sluznico spiramo s fiziološko raztopino, ki jo lahko nanašamo v obliki kapljic ali v obliki pršila za nos. Fiziološka raztopina ima vlogo vlaženja in čiščenja sluznice. Deluje tako, da redči gosto sluz in omogoča njeno lažje izločanje. Pri majhnih otrocih priporočamo uporabo kapljic. Po mnenju nekaterih pediatrov in otorinolaringologov je potrebna pri uporabi fiziološke raztopine v obliki pršila previdnost, saj lahko pri tem potiskamo gosto sluz globoko v nosno votlino in onemogočimo čiščenje.

### 3.2 Učinkovine za samozdravljenje vnete sluznice nosu in obnosnih votlin

Za samozdravljenje akutnega vnetja nosne sluznice priporočamo uporabo fiziološke raztopine, katere vloga je vlaženje sluznice in redčenje gostega izcedka ter lajšanje izločanja. Med učinkovinami priporočamo lokalne dekongestive (ksilometazolin, oksimetazolin, nafazolin), ki so na voljo v obliki kapljic ali pršila za nos, razen pri atrofičnem alergijskem rinitisu, kjer je takšna uporaba kontraindicirana. Ti v terapevtskih odmerkih nimajo pomembnih interakcij, velja pa opozoriti na posledice pretirane in nepravilne uporabe zdravil. Izrazijo se lahko neželeni učinki in nosna sluznica se izsuši. Pogosti in dolgotrajni uporabi tega zdravila se moramo izogibati, saj se lahko zmanjša terapevtski učinek, pojavi se reakcijska kongestija nosne sluznice. Nепretrgano se sme uporabljati največ dva do tri tedne, za samozdravljenje pa ne dlje kot pet do sedem dni, in to le v navedenih odmerkih. Zdravila ne dajemo otrokom do drugega leta starosti. Posledica prepogostega odmerjanja je nastanek sistemskega učinka, zato povzroči enake zaplete kot dekongestiv s sistemskim delovanjem, kot npr. psevdoefedrin. Skupina dekongestivov je predstavljena v preglednici 1. Zaradi prehajanja učinkovine v mleko, je uporaba pri doječih materah kontraindicirana. Izraženi so bolj ali manj pogosti neželeni učinki na centralni živčni sistem, ter povečano potenje, vročinski valovi, spremenjen okus, suha usta, motnje delovanja solznih žlez, šumenje v ušesih, palpitacije, tahikardija, krvavitev iz nosu, faringitis, rinitis, zaprtost, slabost, motnje uriniranja, pruritus, glavobol in mrzlica. Zaradi teh psevdoefedrina ali drugih derivatov efedrina ne priporočamo pri pacientih z glavkomom, hipertenzijo, hipertiroidizmom ter pri boleznih srca in ožilja, boleznih jeter in pri

povečani prostati. Psevdoefedrin je na seznamu substanc, katerih prisotnost v urinu je pri športnikih lahko razlog za diskvalifikacijo. Interakcije nastajajo z antipsihotiki iz skupine fenotiazinov kot so promazin, flufenazin in tioridazin (7).

### 3.3 Primeri medsebojnega delovanje psevdoefedrina z drugimi učinkovinami

Sistemsko delujoči dekongestiv psevdoefedrin je sestavina mnogih zdravil za lajšanje znakov prehlada, zato moramo biti pozorni na vsebnost te učinkovine v kombiniranih zdravilih z namenom preprečevanja podvojenega zdravljenja. Poleg tega vstopa psevdoefedrin v interakcije z mnogimi učinkovinami. V lekarni z uporabo programa LexiComp pogosto naletimo na opozorila pri izdaji zdravila s psevdoefedrinom. Flufenazin, iz skupine fenotiazinov, lahko sproži aritmijo. Čeprav ni veliko poročil o tem zapletu, je smrtni izid v redkih poročilih dovolj tehten razlog za to, da se izognemo takšni kombinaciji. Pri sočasni uporabi te kombinacije je potrebno pacienta spremljati in paziti na znake pojava ventrikularnih aritmij. Prav tako nas je program pri uporabi razagilina in moklobemida iz skupine zaviralcev monoaminske oksidaze (MAO), v kombinaciji s psevdoefedrinom opozoril na dve interakciji stopnje X, kar pomeni, da je ta kombinacija kontraindicirana. Zaradi dolgotrajnega delovanja zaviralcev MAO je ta učinek prisoten še 14 dni po ukinitvi zdravljenja. Interakcije nastajajo tudi z zaviralci privzema monoaminov (maprotilin, amitriptilin, klomipramin, doksepin), protimikrobnimi učinkovinami (linezolid), z zdravili z delovanjem na novotvorbe (prokarbazin), z digitalisovi glikozidi (metildigoksinom) in z zdravili za zniževanje krvnega tlaka (metildopa, reserpin in gvanetid). Sočasna uporaba kombinacije loratidina in psevdoefedrina z lokalnimi dekongestivi, z zdravili za zmanjšanje teka (amfetamini), s tricikličnimi antidepresivi ali z zaviralci MAO, lahko zvišajo krvni tlak. Antacidi povečajo hitrost absorpcije psevdoefedrina. Psevdoefedrin lahko vpliva na zmanjšano učinkovitost zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni. Povzroči lahko hiperglikemijo, glukozno intoleranco, sproži sladkorno bolezen ali poslabša že obstoječo sladkorno bolezen. Priporočamo pogostejše spremljanje koncentracije glukoze v krvi. Prav tako moramo biti pozorni na pojav hipoglikemije, ki se lahko pojavi ob ukinitvi tega zdravila. Po potrebi se prilagodi odmerek zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni. Uporaba psevdoefedrina lahko pri pacientih, ki se zdravijo z digoksinom, poveča tveganje za pojav srčne aritmije. Mehanizem te interakcije ni znan. Poročali so o povečani ektopični aktivnosti spodbujevalca pri pacientih, ki so hkrati jemali digoksin in psevdoefedrin, zato je potrebno v takšnih primerih spremljanje pacienta z elektrokardiogramom (8).

**Preglednica 1:** Najpogosteje uporabljene učinkovine za zdravljenje bolezni ušes in nosu

Terapevtska skupina	Učinkovina	Kontraindikacije	Interakcije
Lokalni dekongestivi	Ksilometazolin	Atrofijsko vnetje nosne sluznice	Moklobemid, promazin, flufenazin, tioridazin, maprotilin, selegilin, linezolid, prokarbazin, metildigoksin, metildopa, antacidi
R01A	Oksimetazolin		
	Nafazolin		
Sistemske dekongestivi R01B	Psevdoefedrinijev sulfat	Nosečnice in doječe matere	Selegilin, moklobemid, promazin, flufenazin, tioridazin, maprotilin, linezolid, prokarbazin, metildigoksin, metildopa, antacidi

### 3.4 Alergijski rinitis

Izcedek iz nosu je pogost spremljevalec tudi alergijskega rinitisa. Farmacevt v pogovoru s pacientom oceni ali je zanj primerno samozdravljenje ali pa ga napoti k zdravniku. Pri alergijskem odzivu se sproščajo različni mediatorji, med katerimi je najpomembnejši histamin in zaradi katerih se razvijejo znaki preobčutljivosti. Znaki, ki zahtevajo obravnavo pri zdravniku so poleg izcedka iz nosu še težko dihanje, bolečine v ušesu, krvavitve iz nosu, jasni vzroki oziroma pogosto ponavljanje ali sezonsko pojavljanje. K zdravniku morajo tudi vsi pacienti, pri katerih v 7 dneh ni izboljšanja oziroma so težave po samozdravljenju še večje (1).

### 3.5 Samozdravljenje alergijskega rinitisa

V samozdravljenju imamo na razpolago antihistaminike, peroralne dekongestive, lokalne dekongestive in fiziološko raztopino. Zdravilo za samozdravljenje alergijskega rinitisa izberemo glede na lastnosti zdravila ter značilnosti bolnika in zdravstvene težave. Antihistaminiki zavirajo delovanje histamina in lajšajo simptome in znake preobčutljivosti, kot so srbenje, pordečitev, otekline, tudi izcedek iz nosu, in vnetje očesne veznice. Predstavniki so loratidin, dezloratidin, cetirizin, levocetirizin in feksofenadin. Pri sočasnem zdravljenju z zdravili za zdravljenje glivičnih obolenj (flukonazolom), z zdravilom za zdravljenje bakterijskih okužb (eritromicinom) ali z zdravilom za zdravljenje depresije (fluoksetinom) obstaja večja možnost, da se pojavijo neželeni učinki, kot so: glavobol, suha usta, utrujenost, zaspanost, vnetje žrela, omotica in slabost. Ob sočasnem pitju alkohola se lahko poveča zaspanost. Za lajšanje težav pri alergijskem rinitisu priporočamo uporabo lokalnih in sistemskih dekongestivov ter fiziološke raztopine (1).

## 4 Obravnava pacienta z vnetim žrelom

Najpogostejši povzročitelji vnetja žrela-faringitisa so virusi, ki sicer povzročijo prehlad in se posebno pogosto razširi na žrelo. Nekateri virusi, ki povzročijo sistemske bolezni tudi povzročijo faringitis: virus influence, HIV, adenovirus, skupina herpes virusov in drugi (9). Žrelna sluznica je otekla in rdeča, brez izcedka. Virusni faringitis zdravimo simptomatsko. Specifična zdravila za posamezne viruse se redkeje uporabljajo, ker povzročitelja faringitisa težko dokažemo.

Pri bakterijskem vnetju je prizadeta sluznica žrela in nebnice. Pacienti se slabo počutijo, imajo visoko telesno temperaturo, hude bolečine v žrelu, težave pri požiranju in boleče bezgavke na vratu. Bolezen zdravimo z antibiotiki (Preglednica 3), ki ne zdravijo zgolj okužbe, ampak tudi preprečuje zaplete bakterijskih faringitsov, ki so lahko življenjsko nevarni. Otroci zbolijo pogosteje kot odrasli, zato za otroke ne svetujemo samozdravljenja.

Glivice redkeje povzročajo faringitis, so posledica uporabe imunosupresivnih zdravil, dolgotrajnega jemanja antibiotikov in nepravilne uporabe pršilnikov s kortikosteroidi. Značilne za okužbo z glivami so sivobebe siraste ali kremaste obloge na sluznici žrela. Faringitis je akutnen in se pozdravi v nekaj dneh.

Občutek cmoka v žrelu, težko požiranje slin in hripavost je znak kroničnega faringitisa. Razlogov za kronični faringitis je lahko več npr. gastroezofagealni refluks, dihanje skozi usta, nepravilna prehrana,

pekoča hrana in nekatere začimbe, pijače z mehurčki, pomanjkanje vitaminov, škodljive razvade (alkohol, tobak). Tak pacient sodi k zdravniku, ki bo presodil o nadaljnjih preiskavah. Opisani znaki so tudi znaki rakastega obolenja.

Hripavost in izguba glasu je posledica in simptom vnetja glasilk ali laringitis, ki ga veliki večini povzročajo virusi, ki povzročijo prehlad (9). Pojavi se občutek nelagodja v grlu, ter suh in dražeč kašelj, ki ga spremljajo bolečine. Zdravimo jo simptomatsko.

Pogosteje zbolevalo predšolski otroci med 2. in 5. letom starosti. Laringitis je lahko vzrok za oteženo dihanje in ostale težave dihalnega sistema. Za otroke ne svetujemo samozdravljenja. Hujše oblike laringitisa zdravimo z lokalnimi in sistemskimi kortikosteroidi in bronhodilatatorji (Preglednica 3). Laringitis je lahko akutni in traja le nekaj dni ali kroničen in dolgotrajnejši, kar je posledica pretirane rabe glasu oz. močnega kašlja.

### 4.1 Samozdravljenje akutnega virusnega vnetja žrela

Za lajšanje simptomov pri navadnih virusnih vnetjih v žrelu lahko uporabimo tudi zdravila brez recepta. Ker je lahko bolečina v žrelu simptom kakšnega hujšega obolenja, mora biti pri svetovanju za samozdravljenje previdni. V izogib temu in zaradi varnosti pacienta vedno uporabimo komunikacijski protokol. Namen je ugotavljanje pomembnosti simptoma in boljše svetovanje pri samozdravljenju (1).

### 4.2 Zdravila za lokalno samozdravljenje vnete sluznice žrela

Zdravila, ki jih svetujemo za samozdravljenje bolečin v žrelu, ki so simptom vnetja imajo različno delovanje: pospešujejo celjenje sluznice, uničujejo mikroorganizme na sluznicah (antiseptiki), preprečujejo prenos bolečine na sluznicah (lokalni anestetiki), pospešujejo izločanje slin in tako odstranjevanje povzročiteljev vnetja iz sluznice (1).

#### 4.2.1 Učinkovine, ki pospešujejo celjenje sluznice in kože

V to skupino učinkovin spada kalcijev pantotemat, ki se po zaužitju v telesu spremeni v pantotensko kislino ali vitamin B5, snov, ki je za telo nujno potrebna, da lahko normalno gradi in obnavlja celice kože in sluznic. V procesu obnove celic je potreben za gradnjo koencima A, ki ima pomembno vlogo v celični presnovi.

Neželeni učinki so zelo redki, lahko pa se pojavi preobčutljivost.

#### 4.2.2 Učinkovine, ki uničujejo mikroorganizme na sluznicah - antiseptiki

Učinkovine, ki uničujejo bakterije, glive in viruse na koži in sluznicah imenujemo antiseptiki. To so različne farmacevtske učinkovine, ki bakterije, viruse in glive ubijejo ali zavrejo njihovo razmnoževanje in ne poškodujejo kože in sluznic. Njihovo delovanje je podobno, delujejo na bakterijsko steno, povečajo permeabilnost celične stene, kar ima za posledico smrt celice. Absorbicija antiseptikov pri lokalni uporabi je običajno zanemarljiva. Uporabljamo amilmetakrezol, benzidamin hidroklorid, cetilpiridinijev klorid, diklorobenzilalkohol, klorheksidin diglukonat in povidonjodid (Glej preglednica 2).

Amilmetakrezol in diklorobenzilalkohol sta antiseptika z antibakterijskim, fungicidnim in antivirusnim delovanjem. Diklorobenzilalkohol deluje tudi blago lokalno anestetično.

Benzidamin je nesteroidna protivnetna učinkovina z indolno strukturo. Ker je pri fiziološkem pH lipofilen, se veže na membrano, jo stabilizira ter deluje lokalno anestetično. Ne zavira ciklooksigenaze niti lipooksigenaze delno zavira fosfolipazo A2 in lizofosfatid aciltransferazo in pospešuje sintezo prostaglandina E2 v makrofagih. V fagocitih zavirajo nastanek reaktivnih kisikovih spojin, zavira degranulacijo in agregacijo fagocitov. Najmočnejši učinki in vitro se pojavijo pri zaviranju adhezije levkocitov na endotelij kapilar. Benzidamin deluje antitrombotično pri podganah, pri miših zmanjšuje umrljivost, ki jo povzroča trombocito aktivirajoči faktor. Sklepamo, da benzidamin ščiti kapilare, kar je posledica protivnetnega delovanja in preprečevanja poškodb kapilarnih sten, ki jih povzročajo aktivacija, adhezija ter prehajanje levkocitov skozi kapilarno steno. Ker zmanjšuje prepustnost kapilar zmanjšuje otekline. Med lokalnim zdravljenjem lajša simptome vnetja in oteženo požiranje ter ne povzroča pomembnih sistemskih učinkov. Benzidamin je zelo malo toksičen, ne poškoduje prebavil in nima teratogenega učinka.

Cetilpiridinijev klorid je antiseptik iz skupine kvaternih amonijevih spojin. Kvarterne amonijeveve spojine zavirajo encimske reakcije v mikroorganizmih in spremenijo prepustnost citoplazemske membrane. Ta postane prehodna za nizko molekularne sestavine, predvsem za kalijeve ione, kar povzroči okvaro celičnih funkcij in s tem smrt celice. Deluje baktericidno na po Gramu pozitivne in po Gramu negativne bakterije in na nekatere lipofilne viruse in glivice. Prodira v gube in žepke na sluznici, ker ima dobro omočljivost in majhno površinsko napetost. Kvarterne amonijeve spojine se slabo absorbirajo. Na splošno so kvarterne amonijeve spojine netoksične in ne dražijo kože in sluznic v koncentracijah, ki jih uporabljamo za doseganje antiseptičnega učinka.

Povidon-jod je znan kot močan antiseptik in dezinficiens širokega spektra delovanja. Mehanizem delovanja je nespecifičen, kar je tudi razlog za širok spekter delovanja joda. Različne organske snovi (npr. kri) zmanjšujejo učinkovitost joda.

Klorheksidin poškoduje celično membrano, zveča permeabilnost membrane, ker se veže na specifična mesta na bakterijski celični steni, ki vsebuje fosfate. Tako poškoduje bakterijo in jo uniči. Adsorbira se na negativno nabite površine zob, oblog ali ustne sluznice in tako ostane dlje časa v ustni votlini. Po izpiranju ustne votline ostane na sluznici 30% klorheksidina, ki se nato počasi sprošča v slino. Približno 4% ga pacient po lokalni uporabi pogoltne. Absorpcija klorheksidina je slaba, kot tudi vezava klorheksidina na plazemske beljakovine. V telesu se ne kopiči in se slabo presnavlja (10-15).

Če jih uporabljamo v obliki tablet za sesanje – pastil, pospešujejo izločanje sline, odplavljajo povzročitelje vnetij iz površine sluznic.

Ob predpisani uporabi so neželeni učinki blagi in redki, ob preseženih odmerkih se lahko pojavijo: preobčutljivostne reakcije, draženje sluznice v ustih, slabost, bruhanje, pekoč občutek ali zbadanje v ustih in žrelu, otekanje ust in žrela, izpuščaji na koži, želodčne in črevesne težave, pri daljši uporabi se lahko prehodno poslabša okušanje.

### 4.2.3 Učinkovine, ki preprečujejo prenos bolečine na sluznicah - lokalni anestetiki

Lokalni anestetiki so učinkovine, ki omrtvijo sluznico in preprečijo občutek bolečine na sluznici. So kemijsko različne snovi. Uporabljata se lidokain in benzokain.

Lidokain preprečuje nastajanje in prenos živčnih impulzov v senzornih, motornih in avtonomnih živcih. Na celični membrani blokira ionske kanale in zmanjša prepuščanje natrijevih ionov. Zviša prag električne vzdražljivosti, prevajanje impulzov se upočasni, kar skrči širjenje akcijskega potenciala in prevodnost se popolnoma pretrga. Lokalni anestetiki hitreje blokirajo avtonomna živčna vlakna, majhna nemielinizirana in mielinizirana vlakna, ki so odgovorna za občutek bolečine in temperature, manj pa velika mielinizirana vlakna, ki so odgovorna za občutek dotika in pritiska. Ker lidokain na molekularni ravni specifično blokira natrijeve ionske kanale, v neaktivnem stanju onemogoči nastanek akcijskega potenciala in zato po lokalni uporabi lidokain v bližini živcev prepreči prenos dražljajev. Redko povzročajo alergijske reakcije in imajo ugodno razmerje med učinkovitostjo in toksičnostjo.

Lidokain se s sluzničnimi membranami po lokalni uporabi delno absorbira, odvisno od prekrvljenosti in velikosti skupnega odmerka. Anestetično delovanje nastopi po lokalni uporabi čez 2 do 5 minut, učinek pa traja 30 do 45 minut. Anestezija je površinska in se ne razširi na submukozne strukture.

Ob preseženih odmerkih se lahko pojavijo neželeni učinki kot so izpuščaji na koži in sluznicah, nervoza, zehanje, vznemirjenost, motnje razpoloženja krči, močan padec krvnega pritiska in zaustavitev srca (16).

Zdravila za samozdravljenje pogosto vsebujejo kombinacijo antiseptikov, lokalnih anestetikov in sestavin, ki pospešijo izločanje sline.

V preglednici 2 so navedene učinkovine, ki se uporabljajo pri samozdravljenju bolečin v žrelu.

## 5 Pregled pogosto predpisanih učinkovin za zdravljenje boleznih ušes, nosu in grla

Za zdravljenje akutnih in kroničnih boleznih ušes, nosu in grla imajo pacienti predpisana zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb (antibiotike), ali za lajšanje težav pri kroničnih obolenjih. Pregled teh učinkovin je predstavljen v preglednici 3.

## 6 Zaključek

Za samozdravljenje vnetega ušesa, nosne sluznice in žrela je na tržišču na voljo množica zdravil, ki imajo znotraj terapevtske skupine enak mehanizem delovanja. Odločitve pri izbiri ustreznega zdravila temeljijo na več dejavnikih, na primer: pacientove izkušnje predhodnega zdravljenja z zdravilom, sočasna uporaba drugih zdravil in ocena zdravstvenega stanja pacienta. Pri pacientih, ki imajo kronično terapijo z zdravili, mora biti farmacevt pozoren na zdravila, ki vsebujejo kombinacijo učinkovin, med katerimi imajo nekatera nasprotno učinke od tistih, ki jih pacient že uporablja za zdravljenje kroničnih nenalezljivih boleznih. Prav tako lahko ugotovimo, da vstopajo učinkovine, ki so prisotne v številnih zdravilih za lajšanje težav pri vnetem ušesu, vneti nosni sluznici in žrelu v interakcijo z mnogimi učinkovinami, namenjenimi kronični terapiji (antipsihotiki, antihipertenzivi, antidiabetiki, hormonska kontracepcija) in lahko povzročijo lahko usodne zaplete pri sočasnem zdravljenju.

Preglednica 2: Učinkovine za samozdravljenje bolečin v žrelu

Zdravila razvrščena po ATC klasifikaciji	Učinkovina	Kontraindikacije	Interakcije
Antiseptiki RO2AA	Amilmetakrezol, RO2AA20	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prebčutljivost</li> <li>• nosečnost in dojenje</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• niso poznane</li> </ul>
	Diklorbenzilalkohol RO2AA20	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prebčutljivost</li> <li>• nosečnost in dojenje</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• niso poznane</li> </ul>
	Klorheksidin diglukonat RO2AA05	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nosečnice</li> <li>• preobčutljivost</li> <li>• mlajši od 2 let</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ostali antiseptiki</li> <li>• neostigmin</li> <li>• piridostigmin</li> </ul>
	Povidon jodid RO2AA15	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hipertireoza</li> <li>• nosečnost</li> <li>• dojenje</li> <li>• mlajši od 2 let</li> <li>• bolniki, ki uporabljajo litijeve pripravke</li> <li>• preobčutljivost</li> <li>• Dermatitis herpetiformis</li> <li>• pred in po zdravljenju z radiojodom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• klorheksidin</li> <li>• srebrovi in živosrebrovi pripravki</li> <li>• alkalne substance</li> </ul>
Stomatološki pripravki AO1A	Cetilpiridinijev klorid RO2AA06	<ul style="list-style-type: none"> <li>• preobčutljivost</li> <li>• nosečnost in dojenje</li> <li>• mlajši od 6 let</li> <li>• alkoholizem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mleko zmanjšuje protimikrobno učinkovitost cetilpiridinijevega klorida</li> <li>• površinsko aktivni anioni zmanjšajo učinkovitost cetilpiridinijevega klorida.</li> </ul>
Lokalni anestetiki NO1B	Benzokain DO4AB04	<ul style="list-style-type: none"> <li>• preobčutljivost na lokalne anestetike</li> <li>• alkoholizem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pri lokalni uporabi niso pomembne</li> </ul>
	Lidokain NO1BBO2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• preobčutljivost na lokalne anestetike amidnega tipa</li> <li>• mlajši od 12 let</li> <li>• nosečnice</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• interakcije lidokaina so klinično nepomembne, pri lokalni uporabi</li> </ul>
Vitami A11HA31	Kalcijev pantotemat A11HA31	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mlajši od 12 let</li> <li>• preobčutljivost</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• niso poznane</li> </ul>
Nesteroidne protivnetne učinkovine	Benzidamin hidroklorid AO1ADO2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• preobčutljivost</li> <li>• mlajši od 6 let</li> <li>• nosečnost in dojenje</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• niso poznane</li> </ul>
	Furbiprofen MO1AEO9	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nosečnost in dojenje</li> <li>• mlajši od 6 let</li> <li>• preobčutljivost</li> <li>• anamneza gastrointestinalne krvavitve ali perforacije</li> <li>• astma, bronhospazem</li> <li>• rinitis, angioedem ali urtikarija po predhodnem zdravljenju z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili</li> <li>• zadnje trimesečje nosečnosti</li> <li>• hudo srčno popuščanje</li> <li>• odpoved ledvic</li> <li>• odpoved jeter</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• druga nesteroidna protivnetna zdravila, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2</li> <li>• Acetilsalicilna kislina</li> <li>• Antikoagulantni</li> <li>• Alkohol</li> <li>• Antiagregacijska zdravila</li> <li>• Antihipertenzivi</li> <li>• Srčni glikozidi, ciklosporin</li> <li>• Kortikostroidi</li> <li>• Litij</li> <li>• Metotreksat</li> <li>• Mifepriston</li> <li>• Preoralni antidiabetiki</li> <li>• Fenitoin</li> <li>• Diuretiki, ki varčujejo s kalijem</li> <li>• Probenecid</li> <li>• Sulfinpirazon</li> <li>• Kinolonski antibiotiki</li> <li>• Takrolimus</li> </ul>



**Preglednica 3:** Pogosto predpisana zdravila za zdravljenje akutnih in kroničnih bolezni ušes, nosu in grla

Terapevtska skupina	Učinkovina	Kontraindikacije	Interakcije
Protimikrobna sredstva	Amoksicilin		Alopurinol, metildigoksin, kumarinska skupina antikoagulantov, metotreksat, peroralni hormonski kontraceptivi
J01C	Amoksicilin/ klavulanska kislina		
	Azitromicin		Antacidi, teofilin, varfarin, metildigoksin, ciklosporin, tiazolam, alfentanil
	Fenoksimetilpenicilin		
Antihistaminiki R016	Loratidin		Ketokonazol, eritromicin, cimetidin, učinkovine, ki se obsežno vežejo na plazemske beljakovine
	Dezloratidin		
	Cetirizin		
	Levocetirizin		
	Feksofenadin		Eritromicin, ketokonazol, antacidi
Dekongestivi in druga zdravila za lokalno zdravljenje nosne sluznice R01A	Mometazon	Lokalizirana okužba nosne sluznice, ki ni zdravljena, kirurški poseg ali poškodba nosne sluznice	
ATC R01AD08	Flutikazon - le za alergijski rinitis	Nosečnost, dojenje, glavkom, katarakta Lokalne okužbe Moteno delovanje nadledvičnih žlez	Zaviralci citokroma P450 Ritonavir Eritromicin V manjši meri ketokonazol Benzalkonijev klorid
Antitusiki R05D	Folkodin	Otroci mlajši od 12 let, pljučni edem, produktivni kašelj, alergija na opijate ali katerokoli drugo sestavino zdravila	Opioidni analgetiki, fenotiazini in drugi antipsihotiki, benzodiazepini, barbiturati, antihistaminiki, antidepresivi, zaviralci monoaminooksidaze, alkohol

## 7 Literatura

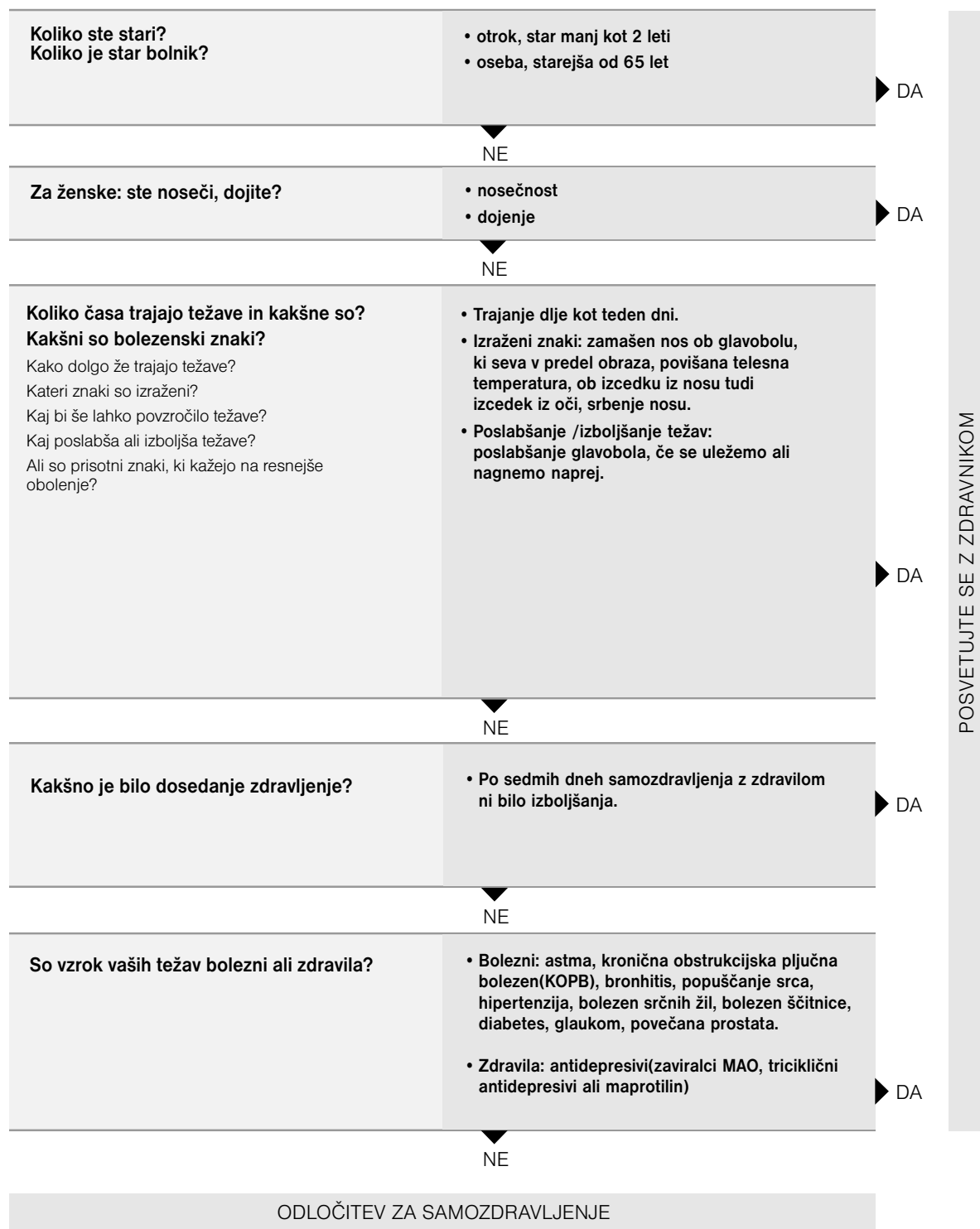
- Pisk N., et. al. Samozdravljenje – priročnik za bolnike. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo, 2011.
- Baršoš I.: Vnetje sluznice nosu, obnosnih votlin in srednjega ušesa – povezave med obolenji, Med razgl 2012; 51: 15-19.
- Vodopivec-Jamšek V. Pogostost pnevmokoknih okužb v ambulanti zdravnika družinske medicine, Med razgl 2012; 51: 175-181.
- Feldman C, Anderson R. New insights into pneumococcal disease. Respirology 2009;14(2):167-179.
- Baza podatkov o zdravilih. <http://www.zdravila.net/>. Dostop: 17-04-2012.
- <http://www.medenosrce.net/pogled.asp?ID=293>. Dostop: 17-04-2012.
- ClaritineCombo: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, <http://si.draagle.com/#!/browse/group/8OZJxC8ZtKZmbh-7VkJtW==/>, Dostop: 07-04-2012.
- Interakcije psevdoeffedrina z drugimi učinkovinami in s hrano: <http://lexi-comp>. Dostop: 07-04-2012.
- Čižman M., Beović B. Priročnik za ambulantno predpisovanje protimikrobnih zdravil, Ljubljana, Arkadia, 2002.
- Amilmetakrezol, <http://si.draagle.com/#!/drug/eu/?sub=600&group=30>, Dostop: 07-04-2012.
- Benzidamin hidroklorid, <http://si.draagle.com/#!/drug/bfc/?sub=600&group=30>, Dostop : 07-04-2012.
- Cetilpiridinijev klorid, <http://si.draagle.com/#!/drug/fe/?sub=600&group=30>, Dostop: 07-04-2012.
- Diklorobenzilalkohol, <http://si.draagle.com/#!/drug/eu/?sub=600&group=30> Dostop: 07-04-2012.
- Klorheksidin diglukonat, <http://si.draagle.com/#!/drug/ges/?sub=600&group=30>, Dostop: 07-04-2012.
- Povidonjodid: <http://si.draagle.com/#!/drug/knu/?sub=600&group=30>, Dostop: 07-04-2012.
- Lidokainijev klorid, <http://si.draagle.com/#!/drug/ges/?sub=600&group=30>, Dostop: 07-04-2012.

Informacije, ki so pomembne, ko se odločate za samozdravljenje alergijskega rinitisa, in bodo zanimale tudi lekarniškega farmacevta

<p><b>Koliko ste stari? Koliko je star bolnik?</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• manj kot 12 let</li> <li>• več kot 60 let</li> </ul>	▶ DA
▼ NE		
<p><b>Za ženske: ste noseči, dojite?</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nosečnost</li> <li>• dojenje</li> </ul>	▶ DA
▼ NE		
<p><b>Koliko časa trajajo težave in kakšne so? Kakšni so bolezenski simptomi in znaki?</b> Kako dolgo že trajajo težave? Ali so se težave pojavile prvič? Imate težave ves čas ali se pojavljajo le občasno? Ali se težave pojavljajo večkrat na leto? Kaj bi lahko povzročilo težave? Kakšne so bolezenske težave? Kateri simptomi/znaki prevladujejo? Kaj poslabša ali izboljša težave? Ali so prisotni simptomi/znaki, ki kažejo na resnejše obolenje? Ali težko dihate in čutite bolečine v prsih? Vas boli uho ali del obraza?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• trajanje dlje kot 7 dni</li> <li>• drugi spremljajoči znaki/simptomi: neprehodnost nosu brez izcedka, izguba voha, gost zelen ali rumen izcedek iz nosu, krvavitev iz nosu, bolečine v ušesu, težko dihanje.</li> </ul>	▶ DA
▼ NE		
<p><b>Kakšno je bilo dosedanje zdravljenje?</b> Ste že uporabili katero od zdravil brez recepta? Kolikšna je bila uspešnost zdravljenja? Ste že obiskali zdravnika? Vam je predpisal zdravilo na recept?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• po 7 dneh samozdravljenja z zdravilom ni izboljšanja</li> <li>• težave se ponovijo v nekaj dneh po končanem zdravljenju z zdravili</li> <li>• ponavljanje težav večkrat v letu</li> </ul>	▶ DA
▼ NE		
<p><b>So vzrok vaše bolečine bolezni ali zdravila?</b> Imate katero od kroničnih bolezni? Lahko so vzrok težav ali imajo podobne znake kot seneni nahod. Redno jemljete zdravila? Zdravilo ali medsebojni učinki več zdravil so lahko vzrok vaših težav. Imate ali ste imeli v preteklosti astmo? Imate v družini koga, ki je preobčutljiv (ima alergijo)?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• astma</li> </ul>	▶ DA
▼ NE		
ODLOČITEV ZA SAMOZDRAVLJENJE		

POSVETUJTE SE Z ZDRAVNIKOM

Informacije, ki so pomembne, ko se odločate za samozdravljenje vnetja sluznice nosu in obnosnih votlin in bodo zanimale tudi lekarniškega farmacevta



Informacije, ki so pomembne, ko se odločate za samozdravljenje vnetja srednjega ušesa in bodo zanimale tudi lekarniškega farmacevta

<p><b>Koliko ste stari? Koliko je star bolnik?</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• otrok, star manj kot 2 leti</li> <li>• oseba, starejša od 65 let</li> </ul>	▶ DA
▼ NE		
<p><b>Za ženske: ste noseči, dojite?</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nosečnost</li> <li>• dojenje</li> </ul>	▶ DA
▼ NE		
<p><b>Koliko časa trajajo težave in kakšne so? Kakšni so bolezenski znaki?</b> Kako dolgo že trajajo težave? Kateri znaki so izraženi? Kaj bi še lahko povzročilo težave? Kaj poslabša ali izboljša težave? Ali so prisotni znaki, ki kažejo na resnejše obolenje?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trajanje dlje kot 3 dni.</li> <li>• Slabši sluh, zbadanje, šumenje v ušesih več kot 3 dni</li> <li>• Bolečine v ušesu, povišana telesna temperatura, slabo počutje, gnojni izcedek iz sluhovoda</li> <li>• Vrtoglavica, moteno ravnotežje, motena orientacija v prostoru</li> </ul>	▶ DA
▼ NE		
<p><b>Kakšno je bilo dosedanje zdravljenje?</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Po 3 dneh samozdravljenja slabšega sluha, brez bolečin in vročine z zdravilom ni bilo izboljšanja.</li> </ul>	▶ DA
▼ NE		
<p><b>So vzrok vaših težav bolezni ali zdravila?</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kronične bolezni in bolezni, ki vstopajo v interakcijo s posameznim simptomom.</li> </ul>	▶ DA
▼ NE		
<p>ODLOČITEV ZA SAMOZDRAVLJENJE</p>		

POSVETUJTE SE Z ZDRAVNIKOM



Informacije, ki so pomembne, ko se odločate za samozdravljenje vnetega in bolečega žrela, in bodo zanimale tudi lekarniškega farmacevta

<p><b>Koliko ste stari? Koliko je star bolnik?</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• manj kot 2 leti</li> </ul>	<p>▶ DA</p>
▼		
NE		
<p><b>Za ženske: ste noseči, dojite?</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nosečnost</li> <li>• dojenje</li> </ul>	<p>▶ DA</p>
▼		
NE		
<p><b>Koliko časa traja bolečina in kakšna je? Kakšni so bolezenski znaki?</b> Kako dolgo že trajajo težave? Ali so se težave pojavile prvič? Ali se težave pojavljajo večkrat na leto? Kaj bi lahko povzročilo težave? Ste kadilec/-ka? Kakšne so bolezenske težave? Kaj poslabša ali izboljša težave? Ali so prisotni simptomi/znaki, ki kažejo na resnejše obolenje?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bolečine in vnetje v žrelu, ki ne minejo v enem tednu</li> <li>• težave se pojavljajo več kot štirikrat na leto, ne glede na letni čas, brez spremljajočih znakov prehlada</li> <li>• hripavost, ki traja več kot tri tedne</li> <li>• kadilci</li> <li>• močna bolečina, ki se pojavi nepričakovano, in težave pri požiranju</li> <li>• bele obloge na ustni sluznici</li> </ul>	<p>▶ DA</p>
▼		
NE		
<p><b>Kakšno je bilo doseganje zdravljenja?</b> Ste že uporabili katero od zdravil brez recepta? Kolikšna je bila uspešnost zdravljenja? Ste že obiskali zdravnika? Vam je predpisal zdravilo na recept?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bolečine kljub samozdravljenju z zdravilom trajajo dlje kot teden dni</li> <li>• po uporabi zdravil za samozdravljenje se težave povečajo</li> <li>• težave se ponovijo v mesecu dni po končanem zdravljenju</li> </ul>	<p>▶ DA</p>
▼		
NE		
<p><b>So vzrok težav druge bolezni ali zdravila?</b> Ali uporabljate katero od zdravil, izdanih na recept ali brez recepta? Imate katero od kroničnih bolezni? (Lahko so vzrok za vneto žrelo ali imajo podobne znake kot vneto žrelo.)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• uporaba zdravil na recept:</li> <li>• uporaba pršilnikov z glukokortikoidi za zdravljenje astme</li> <li>• uporaba zdravil za zdravljenje okužb</li> <li>• obolenja: slabokrvnost, bolezni belih krvnih celic, rakava obolenja krvi, resnejše virusne okužbe, bakterijske okužbe žrela, sladkorna bolezen, alergijski rinitis, vnetje sluznice požiralnika</li> </ul>	<p>▶ DA</p>
▼		
NE		
ODLOČITEV ZA SAMOZDRAVLJENJE		

POSVETUJTE SE Z ZDRAVNIKOM

# Usklajevanje zdravljenja z zdravili pri prehodih bolnikov med različnimi ravni zdravstvene oskrbe

## Medication reconciliation at patients transition across the healthcare interfaces

Petra Jančar, Lea Knez, Aleš Mrhar

**Povzetek:** Preprečevanje napak v zdravljenju z zdravili je med temelji zagotavljanja varne, učinkovite in kakovostne farmakoterapije. Slaba komunikacija med različnimi ravni zdravstvenega varstva predstavlja dodatno tveganje za napake v zdravljenju z zdravili, ki izvirajo iz pomanjkljive in netočne zgodovine zdravljenja z zdravili (ZZZ). Izvajanje usklajevanja zdravljenja z zdravili (UZZ) zmanjša število in resnost tovrstnih napak. Znotraj procesa UZZ pridobimo točno in popolno ZZZ, identificiramo neskladja med ZZZ in predpisano terapijo ter razrešimo tista, ki niso bila storjena namerno temveč so posledica pomanjkljivih informacij o bolnikovi ZZZ. Vse spremembe v bolnikovi terapiji in razloge zanje moramo ustrezno dokumentirati in zagotoviti, da bodo razumljive tako bolniku kakor tudi vsem zdravstvenim delavcem, ki sodelujejo v bolnikovem zdravljenju z zdravili. V tem prispevku opisujemo osnovne elemente UZZ in predstavljamo dokaze o potrebi po in vlogi UZZ pri zagotavljanju varnega in učinkovitega zdravljenja z zdravili.

**Ključne besede:** Usklajevanje zdravljenja z zdravili, neprekinjeno zdravljenje z zdravili, zgodovina zdravljenja z zdravili, farmacevtska skrb, klinična farmacija

**Abstract:** Medication errors threaten the safety, effectiveness and quality of drug therapy. Poor communication at healthcare interfaces increases the risk for medication errors due to incomplete and incorrect medication histories. Medication reconciliation has long been recognized as a mean to reduce the number and severity of those medication errors. Medication reconciliation requires i) the provision of a complete and correct medication history, ii) the identification of discrepancies with the prescribed drug therapy and iii) the resolution of any unintended discrepancy with the prescribing clinician. All changes to a patient's drug therapy have to be motivated and documented to ensure their understanding by the patient and all healthcare providers involved in their drug therapy. This paper describes the core elements of medication reconciliation and provides evidence on the need for and the role of medication reconciliation in guaranteeing the safety and effectiveness of drug therapy.

**Key words:** Medication reconciliation, seamless care, drug history, pharmaceutical care, clinical pharmacy

### 1 Uvod

Svetovno farmacevtsko združenje (*International pharmaceutical federation – FIP*) je na svetovni konferenci o prihodnosti bolnišnične farmacije (*Global Conference on the Future of Hospital Pharmacy*, Basel 2008) izpostavilo vlogo farmacevta pri zagotavljanju popolnosti informacij o zdravljenju z zdravili pri prehodu bolnika med različnimi ravni zdravstvene oskrbe (1). To nalogo farmacevti uresničujemo v okviru storitve usklajevanja zdravljenja z zdravili (UZZ, ang. *medication reconciliation*).

V bolnišničnem okolju je petina vseh neželenih dogodkov povezanih z zdravljenjem z zdravili (2, 3). Slaba komunikacija ob prehodu bolnika iz ene zdravstvene ravni v drugo je pogosto vzrok neželenim dogodkom, katere lahko preprečimo z izvajanjem UZZ. Zato ni presenetljivo, da je

UZZ vključen med osnovne zahteve mednarodnih organizacij za akreditacijo zdravstvenih sistemov kot eden izmed temeljev zagotavljanja varnosti bolnikov (4).

Največ izkušenj z izvajanjem UZZ imamo v bolnišničnem okolju, kljub temu ima UZZ pomembno vlogo na vseh ravneh zdravstvenega varstva in zahteva sodelovanje zdravstvenih delavcev iz različnih okolij. Iz raziskav, izvedenih v bolnišničnem okolju tako vemo, da napake pri zdravljenju z zdravili pogosto nastanejo ob sprejemu bolnika zaradi pomanjkljivih in netočnih informacij o zgodovini zdravljenja z zdravili (ZZZ; 5, 6) in ob odpustu zaradi neuskladitve sprememb v terapiji narejenih v času bolnišnične obravnave (npr. zdravilo, začasno prekinjeno v času bolnišničnega zdravljenja, ni ponovno predpisano ob odpustu; 7). Tako lahko neuskladeno zdravljenje z zdravili vodi v

prekinjeno ali v neustrezno zdravljenje bolnika (v prvem primeru npr. bolniku ni predpisano zdravilo, ki ga je jemal doma, v drugem pa je zdravilo predpisano v napačnem odmerku). Te napake pogosto niso prepoznane niti s strani izbranega zdravnika (8).

V tem prispevku želimo predstaviti storitev UZZ in njene ključne elemente ter prikazati izkušnje in rezultate, ki jih imajo z UZZ v svetu in v Sloveniji.

## 2 Kaj zajema usklajevanje zdravljenja z zdravili

Storitev UZZ je tristoletni proces pri katerem: i) pridobimo bolnikovo zgodovino zdravljenja z zdravili, ii) ugotovimo neskladja med ZZZ in predpisano terapijo in iii) v posvetu z odgovornim zdravnikom odpravimo tista neskladja, ki niso bila osnovana na strokovni odločitvi (nenamerna neskladja), ter v bolnikovi dokumentaciji zabeležimo namerne spremembe v terapiji in razloge zanje (7).

Izvajanje UZZ je enako pomembno tako v bolnišnici, in sicer ob sprejemu, premestitvi in odpustu bolnika, kot tudi ob obisku osebnega zdravnika oz. ob vrnitvi v oskrbo v dom starejših občanov (DSO) po pregledu pri specialistu ali po odpustu iz bolnišnice. Pogosto bolniki po pregledu pri specialistu ali po odpustu iz bolnišnice obiščejo lekarno še pred obiskom osebnega zdravnika. Zato so farmacevti v zunanjih lekarnah pogosto tisti zdravstveni delavci, ki morajo reševati težave zaradi neuskajene terapije. Bolniki se nanje obračajo z vprašanji, zakaj se je njihova terapija spremenila in kaj naj storijo s tistimi zdravili, za katera niso dobili nobenih navodil.

Ključ do uspešnega neprekinjenega zdravljenja z zdravili je zelo dobra komunikacija med zdravstvenimi delavci na različnih ravneh zdravstvenega sistema. Uskladitev terapije je ključna za zagotovitev varnosti bolnikov, zmanjšanje uporabe zdravstvenih storitev in napak pri zdravljenju z zdravili (9).

### 2.1 Zgodovina zdravljenja z zdravili

Zgodovina zdravljenja z zdravili (ZZZ, ang. *drug history*) predstavlja popolno informacijo o bolnikovem zdravljenju z zdravili pred prihodom v zdravstveno ustanovo. V sklopu ZZZ moramo zbrati informacije o zdravljenju in bolnikovih izkušnjah z zdravili, ki so bila bolniku predpisana na recept, in zdravili, ki jih je bolnik sam kupil v lekarni (OTC, ang. *over the counter*). Pomembne so tudi informacije o bolnikovem zdravljenju z rastlinskimi pripravki in prehranskimi dopolnili (6, 7). Pridobiti moramo tudi podatke o bolnikovi preobčutljivosti na zdravila, o pojavu morebitnih neželenih učinkov in drugih težavah povezanih z zdravili (6, 10). Preverimo tudi, kako bolnik sodeluje pri zdravljenju in upošteva navodila zdravnika (10).

V bolnišničnem okolju ZZZ pogosto ni mogoče pridobiti ob sprejemu bolnika in sicer zaradi njegovega nepoznavanja svojih zdravil, nezmožnosti pogovora z bolnikom ali pomanjkanja časa zaradi njegovega nujnega zdravstvenega stanja (5, 6). Zato ZZZ ne smemo enačiti z informacijo o zdravilih, ki jo v sklopu anamneze običajno pridobi zdravnik. Za pridobitev ZZZ je torej potreben ločen pogovor z bolnikom. Prvi vir informacij o ZZZ je vedno bolnik, ki nam med strukturiranim pogovorom pove, katera zdravila je jemal pred sprejemom v bolnišnico. Če bolnik svojih zdravil ne pozna, si lahko pomagamo z drugimi viri informacij: svojci, bolnikovim seznamom zdravil, zdravili prinesenimi v

bolnišnico, zgodovino izdaj zdravil zapisanih na kartici zdravstvenega zavarovanja (KZZ), preteklo bolnikovo dokumentacijo, napotno dokumentacijo ali osebnim zdravnikom (6, 10). Poudariti želimo, da moramo tudi pri uporabi teh virov preveriti veljavnost teh informacij z bolnikom. Pogosto se zgodi, da bolniki ne jemljejo posameznega zdravila, čeprav je to zdravilo v pretekli bolnikovi dokumentaciji ali je zapisano na seznamu zdravil, ki so bila bolniku izdana v lekarni: golo upoštevanje teh seznamov lahko vodi do novih napak v zdravljenju z zdravili (11). Pri pridobivanju ZZZ moramo biti še posebej pozorni na zdravila, ki jih bolniki pogosto ne prepoznajo kot zdravila (npr. inhalacijska zdravila, peroralna kontracepcija, antiagregacijska terapija, zdravila za spanje, transdermalni obliži, zdravila, ki jih bolnik jemlje 1x / teden ali 1x / mesec, kapljice za oko, mazila, idr.; 10, 12). Bolniki sami le redko navedejo zdravila iz naštetih skupin, če niso po njihovi uporabi izrecno vprašani. Za nekatera rizična zdravila pa moramo pridobiti še dodatne podatke. Za bolj natančne nasvete za pridobivanje ZZZ priporočamo članek Carolyn Gates (10).

Tudi izven bolnišničnega okolja zahteva pridobitev popolne in točne ZZZ izčrpen pogovor z bolnikom: pridobitev ZZZ moramo razumeti kot ločeno storitev, kateri moramo posvetiti dovolj časa. Zato ne moremo pričakovati, da bi ZZZ pridobili v sklopu sedaj uveljavljenih procesov dela (npr. ob izdaji recepta v lekarni ali ob bolnikovem obisku pri splošnem zdravniku), temveč zahteva njihovo nadgradnjo. V tujini se je izkazalo kot uspešno sodelovanje zdravnika in farmacevta na primarnem nivoju: izbrane bolnike splošni zdravnik naroči na pogovor k farmacevtu, ki pridobi ZZZ.

### 2.2 Identifikacija neskladij in farmakoterapijski pregled

V drugem koraku UZZ ugotovimo neskladja med ZZZ in terapijo, ki je bolniku predpisana. Neskladje je lahko npr. dodano zdravilo, ki ga bolnik pred tem ni jemal, izpuščeno zdravilo, ki ga je bolnik pred tem jemal, sprememba v odmerku ali režimu odmerjanja zdravila (6).

Sočasno z identifikacijo neskladij farmacevt naredi še farmakoterapijski pregled (ang. *medication review*). To ne sodi v sam proces UZZ, vendar je sočasen pregled terapije smiselni, da obenem preverimo še ustreznost zdravljenja vseh indikacij in odsotnost kontraindikacij, ustreznost odmerjanja in režima jemanja upoštevač tudi ledvično in jetrno funkcijo, prisotnost interakcij med zdravili, prisotnost neželenih učinkov zdravil (6).

### 2.3 Uskladitev terapije in svetovanje bolniku o spremembah terapije

Tretji korak UZZ je uskladitev terapije (ang. *medication reconciliation*) z odgovornim zdravnikom. Skupaj ugotovimo, ali je neskladje namerno, to pomeni osnovano na strokovni odločitvi, ali nenamerno. Slednje prepoznamo kot napake v zdravljenju z zdravili in jih v posvetu z zdravnikom odpravimo. Ključnega pomena je, da vzroke namernih neskladij ustrezno dokumentiramo in pojasnimo tako, da jih bodo lahko prepoznali tudi vsi ostali zdravstveni delavci, ki se bodo z bolnikom srečali v prihodnosti (6, 13). Vse spremembe v terapiji razložimo tudi bolniku v okviru svetovanja pred odhodom domov in mu jih tudi posredujemo v pisni obliki. To ni pomembno samo ob odpustu bolnika iz bolnišnice, ampak ob vseh prehodih bolnikov med različnimi zdravstvenimi ustanovami, bodisi pri ambulantnem obisku specialista ali pri bolnišničnem zdravljenju oskrbovanca DSO.

### 3 Dokazi o potrebi po in prednostih usklajevanja zdravljenja z zdravili

Številne raziskave so pokazale potrebo po uvedbi procesov UZZ v rutinsko klinično prakso in dokazale koristi tega procesa za izboljšanje varnosti zdravljenja z zdravili. V preteklih letih smo z raziskavami na področju UZZ umestili to problematiko tudi v slovenski prostor. Največ raziskav je bilo izvedenih v bolnišničnem okolju, zato je v nadaljevanju poudarek na teh.

Neskladja pri zdravljenju z zdravili v bolnišnici so številna. Bolj pogosta so ob sprejemu bolnika v bolnišnico, ko ima tudi nad 90% bolnikov zabeleženo vsaj eno neskladje (14), vendar teh neskladij ne moremo enačiti z napakami v zdravljenju z zdravili. Nekatere spremembe v terapiji so namreč nujno potrebne in jih je zdravnik storil namerno. Nekatere spremembe v terapiji pa so lahko posledica nepravilnih ali pomanjkljivih informacij o bolnikovi ZZZ, so storjene nenamerno in predstavljajo napake v zdravljenju z zdravili. Delež nenamernih neskladij oz. napak v terapiji, predpisani v bolnišnici, se v objavljeni literaturi zelo razlikuje in sega od treh do 75 % (5, 13, 14, 15, 16). Ta velika variabilnost je deloma posledica pristranosti načina ugotavljanja namernosti neskladja: študije, v katerih namernost določa raziskovalec sam, običajno precenijo število nenamernih neskladij, medtem ko študije, v katerih namernost določa odgovorni zdravnik, običajno podcenijo njihovo število. Omenjena neskladja pogosto izvirajo iz pomanjkljive ZZZ, ki zelo pogosto vsebuje nepopolne (tudi več kot v 90%) in netočne (čez 50%) informacije o bolnikovem zdravljenju z zdravili pred sprejemom v bolnišnico (12, 15, 17). Nenamerna neskladja ob sprejemu bolnika v bolnišnico lahko škodujejo bolnikovemu zdravju: to velja za več kot polovico neskladij (12, 13, 14, 15, 16) in pomeni, da je tudi več kot polovica bolnikov bila izpostavljenih takemu tveganju (18). Izvajanje UZZ po sprejemu bolnika v bolnišnico odkrije nenamerna neskladja in razreši napake v zdravljenju z zdravili preden se izrazijo v obliki neželenega dogodka zdravljenja z zdravili (5, 7). Študije, ki so primerjale zdravljenje z zdravili v skupini z in brez vpeljanega UZZ ob sprejemu bolnika, so pokazale značilno zmanjšanje števila napak v zdravljenju z zdravili (5, 9) in osmislile UZZ tudi s stroškovnega vidika, saj je razrešitev klinično pomembnega nenamernega neskladja več kot 30-krat manjši od stroška neželenega dogodka, ki bi ga ta lahko povzročil (7).

Kljub prepričljivim podatkom o prednostih UZZ ob sprejemu bolnika, pa vse študije dokazujejo, da le-to ni dovolj. Izvajanje UZZ ob sprejemu bolnika pomembno zmanjša število nenamernih neskladij ob odpustu bolnika, vendar jih ne more popolnoma preprečiti. Tako je tudi ob vpeljavi UZZ ob sprejemu v bolnišnico, do 15 % bolnikov deležnih najmanj enega nenamernega neskladja v odpustni terapiji (5, 14), ta delež pa preseže tudi 60% v okoljih, kjer UZZ ni vpeljan (5). Nenamerna neskladja v odpustni terapiji niso samo pogosta, ampak predstavljajo tudi veliko tveganje za bolnikovo zdravje, saj je z njimi bolnik odpuščen običajno v nenadzorovano domače okolje, kjer jih bo prejemal dlje časa (18). Aktivnosti UZZ ob odpustu bolnika so zmanjšale število neželenih dogodkov zdravljenja z zdravili (19) in ponovnih obiskov bolnišnic (20) ter izboljšale bolnikovo poznavanje predpisane terapije (5, 20, 21). Te aktivnosti običajno zajemajo pripravo novega seznama zdravil za bolnika, pri čemer bolnik dobi svojo kopijo seznama v roke pred odpustom, jo s farmacevtom skupaj pregleda in le-ta mu svetuje glede nadaljnje uporabe zdravil, pogosto pa je bolnikov seznam zdravil posredovan tudi osebnemu zdravniku in bolnikovi izbrani lekarni (22).

Stanje v slovenskem prostoru je podobno tistemu, opisanemu v objavljenih tujih študijah. V raziskavi, izvedeni v Univerzitetni kliniki Golnik v letu 2008, smo ocenjevali, ali tedanja klinična praksa zagotavlja neprekinjeno zdravljenje z zdravili ob sprejemu in odpustu bolnika iz bolnišnice (23, 24). Pri več kot 100 vključenih bolnikih smo terapijo, predpisano v bolnišnici in ob odpustu iz nje, primerjali z informacijo o ZZZ, ki jo je za namene študije pridobil farmacevt. Ugotovili smo, da so informacije o bolnikovem zdravljenju z zdravili pridobljene in zapisane v anamnezi v več kot 50% nepopolne (npr. manjka podatke o odmerku) in v več kot 70% netočne (npr. nepravilen podatek o odmerku; 23). Visok delež neskladnosti (okoli 70%), ki izvirajo iz nepopolne in netočne ZZZ, se ohranja tudi v predpisu terapije v bolnišnici in ob odpustu bolnika. Ti rezultati potrjujejo, da je potrebno informacije o zdravljenju z zdravili, pridobljene v sklopu anamneze, ponovno preveriti in dopolniti kmalu po sprejemu bolnika. Kot pokazano v številnih tujih študijah, smo farmacevti med zdravstvenimi delavci najbolj primerni za pridobitev popolnih in točnih informacij o ZZZ (5, 7, 13, 25, 26). Nujnost po vpeljavi UZZ v rutinsko klinično prakso potrjuje tudi primerjava informacije ZZZ s predpisano terapijo (24). Najmanj eno nenamerno razliko v terapiji, predpisani v času bolnišničnega zdravljenja, smo zabeležili pri tretjini bolnikov in pri skoraj petini bolnikov smo zabeležili vsaj eno klinično pomembno nenamerno razliko. Delež bolnikov je bil še večji pri primerjavi terapije, predpisane ob odpustu bolnika: pri več kot 80% bolnikih je bilo prisotno najmanj eno nenamerno neskladje, pri več kot 70% pa je bilo prisotno najmanj eno klinično pomembno nenamerno neskladje. Rezultati študije so nas spodbudili, da smo v letu 2010 v Univerzitetni kliniki Golnik začeli z uvajanjem principov UZZ v obliki pilotnega projekta in v letu 2011 v obliki klinične študije raziskali smotrnost in koristi izvajanja UZZ po sprejemu bolnika v bolnišnico (27). V študijo smo vključili 120 naključno izbranih internističnih bolnikov in jih randomizirali v študijsko skupino, ki je bila deležna storitve UZZ, in kontrolno skupino, ki je bila deležna standardne obravnave. Za obe skupini smo ugotovili visok delež neskladij (čez 60%) med predpisano terapijo in ZZZ. 30% izmed teh neskladij je predstavljalo napako v zdravljenju z zdravili in 20% izmed prepoznanih napak se je izrazilo kot neželeni dogodek zdravljenja z zdravili, ki je zahteval začasno aktivno zdravljenje. Med najpogostejšimi neželenimi dogodki zdravljenja z zdravili (NDZ) smo zaznali neurejeno bolečino kot posledico opustitve analgetične terapije, neurejen krvni tlak in krvni sladkor kot posledica opustitve ali predpisa napačnega odmerka zdravil, pojav odtegnitvenega sindroma ob nenadni ukinitvi benzodiazepinov, itd. Zgornji rezultati potrjujejo, da pomanjkljive in netočne informacije o ZZZ lahko ogrozijo varnost in učinkovitost bolnišničnega zdravljenja. Presenetljivo pa je, da vpeljava storitve UZZ v študijskem okviru ni zmanjšala niti števila napak, niti NDZ: čeprav so bila za bolnike intervencijske skupine neskladja v terapiji identificirana skozi proces UZZ, zdravniki pogosto niso upoštevali farmacevtovih predlogov po spremembi terapije. Ta rezultat jasno dokazuje, da zadanih ciljev ne moremo doseči zgolj z vpeljavo storitve UZZ, temveč zahtevajo sistemsko reševanje s prepoznavo resnosti problema s strani vseh zdravstvenih delavcev in njihovim zavzetim sodelovanjem v zdravljenju z zdravili.

### 4 Sklep

Dosedanje študije tako v domačem kakor tudi tujem okolju so pokazale potrebo po in koristi UZZ tako na nivoju kliničnih, humanističnih in ekonomskih izidov. Pomanjkljive informacije o bolnikovem zdravljenju z zdravili in neustrezna komunikacija sprememb v terapiji predstavljajo



tevanje za neželene dogodke zdravljenja z zdravili, zato bi zdravstveni sistem v Sloveniji, tako kot drugod po svetu, moral prepoznati in dati ustrezno prednost reševanju te problematike z vpeljavo UZZ.

## 5 Literatura

1. FIP: Proceeding of the Global Conference on the Future of Hospital Pharmacy. Am J Hosp Pharm 2009; Suppl 3: S 61-66.
2. Vries EN, Ramrattan MA, Smorenburg SM, et al. The incidence and nature of in-hospital adverse events: a systematic review. Qual Saf Health Care 2008; 17: 216-223.
3. Leape LL, Brennan TA, Laird N, et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice study II. N Engl J Med 1991; 324: 377-384.
4. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. Using medication reconciliation to prevent errors. Jt Comm J Qual Patient Saf 2006; 32: 230-232.
5. Pickrell L, Duggan C, Dhillon S. From hospital admission to discharge: an exploratory study to evaluate seamless care. The Pharmaceutical Journal 2001; 267: 650-653.
6. American Society of Health-System pharmacists. University of Wisconsin Hospital and Clinics Medication Reconciliation Education Packet. [http://www.ashp.org/s\\_ashp/docs/files/PS\\_Educating%20Nonpharmacists%20about%20MedRec.pdf](http://www.ashp.org/s_ashp/docs/files/PS_Educating%20Nonpharmacists%20about%20MedRec.pdf) (dostopano 30-3-2011).
7. Vira T, Colquhoun M, Etchells E. Reconcilable differences: correcting medication errors at hospital admission and discharge. Qual Saf Health Care 2006; 15: 122-126.
8. Mihovec K. Vrednotenje brezšivne oskrbe z zdravili pri bolnikih, odpuščenih iz Bolnišnice Golnik. Diplomaska naloga. Ljubljana, 2011.
9. Murphy EM, Oxencis CJ, Klaus JA, et al. Medication reconciliation at an academic medical center: Implementation of a comprehensive program from admission to discharge. Am J Health-Syst Pharm 2009; 66: 2126-2131.
10. Gates C. Drug history taking – avoiding the common pitfalls. Hospital pharmacist 2006; 13: 98-100.
11. Green CF, Burgul K, Armstrong DJ. A study of the use of medicine lists in medicines reconciliation: please remember this, a list is just a list. Int J Pharm Pract 2010; 18: 116-21.
12. Steurbaut S, Leemans L, Leysen T, et al. Medication history reconciliation by clinical pharmacists in elderly inpatients admitted from home or a nursing home. Ann Pharmacother 2010; 44: 1596-1603.
13. Cornish PL, Knowles SR, Marchesano R, et al. Unintended medication discrepancies at the time of hospital admission. Arch Intern Med 2005; 165: 424-429.
14. Climente-Martí M, García-Mañón ER, Artero-Mora A, et al. Potential risk of medication discrepancies and reconciliation errors at admission and discharge from inpatient medical service. Ann Pharmacother 2010; 44: 1747-1754.
15. Gleason KM, McDaniel MR, Feinglass J, et al. Results of the medications at the transitions and clinical handoffs (MATCH) study: analysis of medication reconciliation errors and risk factors at hospital admission. J Gen Intern Med 2010; 25: 441-447.
16. Tam VC, Knowles SR, Cornish PL, et al. Frequency, type and clinical importance of medication history errors at admission to hospital: a systematic review. JAMC 2005; 173: 510-515.
17. Nassaralla CL, Naessens JM, Chaudhry R, et al. Implementation of a medication reconciliation process in an ambulatory internal medicine clinic. Qual Saf Health Care 2007; 16: 90-94.
18. Pippins JR, Gandhi TK, Hamann C, et al. Classifying and predicting errors of inpatient medication reconciliation. J Gen Intern Med 2008; 23: 1414-1422.
19. Schnipper JL, Kirwin JL, Cotungo MC, et al. Role of pharmacist counselling in preventing adverse drug events after hospitalization. Arch Intern Med 2006; 166: 565-571.
20. Jack BW, Chetty VK, Anthony D, et al. A reengineered hospital discharge program to decrease rehospitalisation: a randomized trial. Ann Intern Med 2009; 150: 178-187.
21. Varkey P, Cunningham J, O'Meara J, et al. Multidisciplinary approach to inpatient medication reconciliation in an academic setting. Am J Health-Syst Pharm 2007; 64: 1-12.
22. Bayoumi I, Howard M, Holbrook AM, et al. Interventions to improve medication reconciliation in primary care. Ann Pharmacother 2009; 43: 1667-1675.
23. Režonja R, Knez L, Šuškovič S, et al. Comprehensive medication history: the need for implementation of medication reconciliation processes. Zdrav Var 2010; 49: 202-110.
24. Knez L, Šuškovič S, Režonja R, et al. The need for medication reconciliation: a cross-sectional observational study in adult patients. Respir Med 2011; 105: S60-S66.
25. Nickless G, Noble H. How to take accurate medication history when a patient is admitted. Clinical Pharmacist 2009; 1: 31-32.
26. Dawson P, Gray S. Clinical significance of pharmacist-obtained drug histories. Pharm J 1981; 227: 420.
27. Knez L, Šuškovič S, Primožič A, et al. Neželeni dogodki zdravljenja z zdravili – randomizirana klinična študija vpliva storitve usklajevanja zdravljenja z zdravili ob sprejemu v bolnišnico. 53. Tavčarjevi dnevi 2011. Zbornik prispevkov. V Ljubljani: Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino, 2011, str. 407-408.

# Usklajevanje zdravljenja z zdravili v Lekarnah Maribor

## Medication reconciliation in Community Pharmacy Maribor

Helena Pavšar

### 1 Uvod

Ob izdaji zdravil lekarniški farmacevti pogosto naletimo na težave povezane z zdravili (DRP), ki nastanejo zaradi napak ali nenamernih neskladij pri zdravljenju z zdravili, ki jih je bolnik uporabljal in zdravili, ki so bolniku na novo predpisana. Neskladja v terapiji bolnika, ki jih prepoznavamo v lekarnah nastajajo ob prehajanju bolnika med različnimi ravni zdravstvene oskrbe (npr. ob odpustu iz bolnišnice, po obisku specialista), lahko pa nastanejo tudi pri predpisu zdravil ob obisku osebnega zdravnika.

V Lekarnah Maribor smo v letu 2008 pričeli s projektom Aktivno izvajanje in beleženje farmacevtskih intervencij ob izdaji zdravil na recept. V okviru projekta želimo z aktivnim izvajanjem farmacevtskih intervencij ob izdaji zdravil preprečiti čim več DRP, izboljšati sodelovanje bolnikov pri pravilnem izvajanju terapije z zdravili in zmanjšati število napak pri predpisovanju zdravil. Pomemben del DRP, ki jih v okviru projekta preprečimo, predstavljajo tudi DRP zaradi nenamernih neskladij v terapiji. Zabeležene DRP in rezultate projekta spremljamo s pomočjo računalniškega programa, ki je namenjen beleženju DRP in izvedenih farmacevtskih intervencij ob izdaji zdravil na recept, ki smo ga v okviru projekta uvedli v delo farmacevta (1, 2, 3, 4).

Z ekonomsko analizo zabeleženih primerov smo prikazali, da lahko lekarniški farmacevti s prepoznavanjem in razreševanjem DRP, z aktivnim izvajanjem farmacevtskih intervencij bistveno pripomoremo k izboljšanju izidov zdravljenja in na ta način zmanjšamo pojavnost DRP ter kopičenje zdravil na domu in s tem povezano stroške (3, 4). Vsak vložen evro v farmacevtsko intervencijo lahko prihrani 7 evrov stroškov zdravljenja, pri čemer niso vključeni nekateri posredni učinki intervencij, kjer bi bili prihranki še veliko večji (3, 5).

V letih od 2009 do 2012 s projektom nadaljujemo in ga vsako leto nadgrajujemo (4). Projekt je v sklopu Javnih razpisov za promocijo zdravja v letih od 2008 do 2012 finančno podprl Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS).

### 2 Usklajevanje zdravljenja z zdravili v javni lekarni s primeri

Neskladja v terapiji ob prehajanju bolnika med različnimi ravni zdravstvene oskrbe običajno nastanejo zaradi pomanjkljivih in netočnih informacij o pacientovi zgodovini zdravljenja z zdravili, zaradi neuskrajene terapije (nezadostna navodila, s katerimi zdravili naj pacient nadaljuje zdravljenje in katera zdravila naj opusti), pa tudi zaradi napak pri predpisovanju zdravil (npr. napačno predpisana jakost ali odmerki zdravila).

#### Primer 1:

Gospa stara 65 let je bila odpuščena iz nefrološkega oddelka bolnišnice. Ob odpustu je dobila naslednje recepte:

- moksifloksacin tablete (tbl.) na 24 h 1 tbl.
- telmisartan/hidroklorotiazid tbl. 1x1 tbl.
- doksazosin tbl. s podaljšanim sproščanjem 1x1 tbl.
- kalcijev karbonat 1 g tbl. 1x1 tbl.
- natrijev hidrogenkarbonat kapsule (caps.) 500 mg 2 caps./dan
- simvastatin 20 mg 1x1 tbl.
- bromazepam 3 mg tbl. 1x1 tbl. po potrebi
- pantoprazol 40 mg 1x1 tbl.
- trospij tbl. 2x1 tbl. po potrebi
- acetihsalicilna kislina 100 mg 1x1 tbl.

Pri zdravilu z učinkovinama telmisartan/hidroklorotiazid zdravnik ni predpisal jakosti zdravila, torej bi morala farmacevtka izdati najnižjo jakost, ki je 40/12,5 mg. Zdravila je prišel iskati pacientkin sin, ki je farmacevtki pokazal odpustno pismo, vendar tudi v njem ni bilo podatka o predpisani jakosti zdravila. Farmaceutka je iz podatkov v bazi že izdanih zdravil ugotovila, da pacientka že dalj časa jemlje zdravilo v jakosti 80/12,5 mg, poklicala je zdravnika po telefonu, ki je želel, da gospa jemlje zdravilo v odmerku kot do sedaj (torej 80/12,5 mg).

Farmaceutka je opozorila sina, naj gospa jemlje moksifloksacin in kalcijev karbonat 1 g tbl. z razmikom 6-ih ur.

### Primer 2:

Gospa, rojena 05.1950, je prišla v lekarno z recepti:

- rosuvastatin 40 mg 1x1 tbl.
- atorvastatin 20 mg 1x1 tbl.
- trandolapril 2 mg 2x1 tbl.
- lacidipin 4 mg 1x1 tbl.
- bisoprolol 2,5 mg 2x1 tbl.
- metformin 1000 mg 2x1 tbl.

Gospa je bila pri specialistu v bolnišnici. Ta ji je spremenil terapijo z zdravili in ji za znižanje maščob namesto 20 mg atorvastatina predpisal 40 mg rosuvastatina. Po obisku specialista je pacientka odšla k osebni zdravnici in ji pokazala izvid specialista. Zdravnica ji je napisala recepte za zdravila, ki jih je pacientka jemala pred obiskom specialista, spremembo terapije pa je v naglici najverjetneje spregledala. Pacientka je prišla v lekarno z receptom specialista za rosuvastatin 40 mg in z recepti osebne zdravnice, med katerimi je bil tudi recept za atorvastatin 20 mg. Farmaceutka je poklicala zdravnico in se dogovorila, da bo izdala samo rosuvastatin 40 mg. S pacientko se je dogovorila, da bo recept za atorvastatin 20 mg vrnila osebni zdravnici in ji še enkrat pokazala izvide specialista.

Usklajevanje zdravljenja z zdravili je občasno potrebno tudi po predpisu zdravil pri osebnem zdravniku. Najpogosteje opažen vzrok, ki privede do potrebe po usklajevanju zdravljenja na tem nivoju so napake pri predpisovanju ali pa pomanjkanje komunikacije med zdravnikom in pacientom ali med zdravnikom in ostalimi zdravstvenimi delavci (npr. lekarno).

Lekarniški farmacevti nenamerna neskladja v terapiji ob izdaji zdravil prepoznamo iz predpisanih receptov (npr. podvajanja terapije) med pogovorom z bolnikom. Zelo pogosto bolniki ob prejemanju navodil za uporabo tudi sami opozorijo na nova nepoznana zdravila in na spremembe v režimu odmerjanja. V veliko pomoč pri pridobivanju podatkov o bolnikovi zgodovini zdravljenja z zdravili nam je zapis pacientu že izdanih zdravil v bazi podatkov ZZZS. Žal pa zapis izdanih zdravil ne podaja odmerjanja zdravil, farmacevtu pa prav tako niso dostopni podatki o bolnikovi diagnozi, kar bi zelo olajšalo svetovanje bolnikom v primeru nastalih DRP.

Ugotovljena nenamerna neskladja poskušamo lekarniški farmacevti razrešiti s pogovorom z zdravnikom, ki je zdravilo predpisal, v primerih, ko zdravnik ni dosegljiv pa pacienta napotimo k osebnemu zdravniku.

Z namenom, da bi pacienti bolje poznali svojo terapijo in da bi se izognili številnim težavam, ki nastanejo zaradi nezadostnih informacij o bolnikovi zgodovini zdravljenja z zdravili, v lekarni bolnikom predlagamo izdelavo osebne kartice zdravil (seznama zdravil), v katerega bolnik vpiše ime, namen uporabe in odmerjanje zdravil na recept in brez recepta ter prehranskih dopolnil in izdelkov rastlinskega izvora, ki jih uporablja. Obrazec namenjen izdelavi osebne kartice zdravil lahko bolniki dobijo v lekarni, farmacevti pa jim lahko pri izpolnjevanju kartice pomagamo. Osebno kartico zdravil mora bolnik ob spremembah terapije redno posodabljeti.

Veliko število težav, ki nastanejo zaradi neusklajenosti terapije bi v lekarni lažje razrešili, če bi imeli pacienti vedno pri sebi ob izdaji zdravil po odpustu iz bolnišnice ali po obisku specialista odpustno pismo ali izvid

zdravnika. Pogosto omenjeno dokumentacijo bolniki prejmejo na dom po pošti šele nekaj dni po odpustu ali pregledu. Prvi klinični primer v članku pa jasno kaže, da tudi odpustno pismo ali izvid zdravnika, zaradi neusklajenosti terapije pacienta ob odpustu iz bolnišnice ali po obisku specialista, pogosto nista zanesljiv vir informacij o pacientovem zdravljenju.

### Primer 3:

Gospod rojen leta 1953 je jemal naslednja zdravila:

- ketoprofen 100 mg 1x1 tbl. ob bolečinah
- bisoprolol 5 mg 1x1 tbl.
- perindopril/indapamid 4/1,25 mg 1x1 tbl. zjutraj
- rosuvastatin 10 mg 1x1 tbl. zvečer po zadnjem obroku
- diazepam 2 mg 1x1 tbl. zjutraj
- diazepam 5 mg 1x1 tbl. zvečer
- omeprazol 20 mg 1x1 tbl. zjutraj na tešče
- perindopril 4 mg 1x1 tbl. zvečer
- acetijsalicylna kislina 100 mg 1x1 tbl.
- gliceriltrinitrat sprej 1-2 vpiha pod jezik

Gospod je prišel v lekarno, ker je imel bolečine v mišicah, na koži pa izpuščaje in bulice. Po pogovoru s pacientom je farmacevt ugotovil, da je pacientu zdravnik pred kratkim na novo predpisal obnovljivi recept za rosuvastatin 10 mg. Pred tem je pacient eno leto uporabljal pravastatin 20 mg, vendar je ob jemanju dobil bolečine v mišicah, zato je zdravnik terapijo spremenil. Ker so bile tako bolečine v mišicah kot izpuščaji na koži (vir: povzetek temeljnih značilnosti zdravila) najverjetneje posledica zdravljenja z rosuvastatinom, je farmacevt pacientu svetoval, naj prekine z uporabo rosuvastatina in obišče zdravnika. Pacient se je čez nekaj dni vrnil v lekarno z receptom osebne zdravnice za rosuvastatin 20 mg drugega proizvajalca. Pacient je na novo predpisani rosuvastatin že jemal daljše obdobje brez težav že pred uporabo pravastatina. Zdravnik lekarne ni obvestil, da s predpisom zdravila rosuvastatin 20 mg ukinja obnovljivi recept za rosuvastatin 10 mg drugega proizvajalca (možnost podvajanja terapije). Ker se je farmacevt pacienta spomnil, je sam poklical zdravnika in se dogovoril za ukinitve obnovljivega recepta in nadaljevanje terapije z zdravilom rosuvastatin 20 mg. Farmaceut je opozoril pacienta, da se lahko tudi pri tem zdravilu kot neželen učinek zdravila pojavijo bolečine v mišicah in da je v tem primeru potrebno zdravilo prenehati jemati in obiskati zdravnika. Gospod se je čez kakšen mesec ponovno vrnil v lekarno, tudi po zdravilu rosuvastatin 20 mg je tokrat dobil bolečine v mečih. Zdravnik mu je sedaj predpisal simvastatin 40 mg in ga napolil v laboratorij. Po pogovoru s pacientom je farmacevt ugotovil, da je pacient ob zdravilu rosuvastatin 20 mg jemal tudi glukozamin. Farmaceut se je s pacientom dogovoril, da bo prekinil z jemanjem glukozamina in bo pozoren na ponovni pojav bolečin v mišicah ob terapiji s simvastatinom.

## 3 Zaključek

Lekarniški farmacevti predstavljamo pomemben člen pri zagotavljanju neprekinjenega zdravljenja z zdravili, vendar smo pri svojem ukrepanju pogosto omejeni, dostikrat zaradi pomanjkanja časa ob izdaji zdravil pa tudi zaradi nezadostnega dostopa do informacij o pacientovem zdravljenju.

V lekarni bi lahko prispevali bistveno več k zagotavljanju neprekinjenega zdravljenja z zdravili, preprečili ali razrešili bi lahko več DRP, če bi imel vsak »kronični« pacient izbrano lekarno, ki bi delovala po metodologiji farmacevtske skrbi, v kateri bi vodili dokumentacijo o vseh njegovih zdravilih (zdravilih predpisanih na recept, zdravilih za samozdravljenje, podatkih o zdravilih med bolnišničnim zdravljenjem) (5).

V veliko pomoč pri zagotavljanju neprekinjenega zdravljenja z zdravili bi bil zdravstvenim delavcem informacijski sistem, ki bi omogočal prenos podatkov med različnimi ravnmi zdravstvene oskrbe (elektronski recept, odpustnica, izvid). V podporo delovanju izbrane lekarnice pa bi bilo potrebno nadgraditi tudi informacijski sistem v lekarnah. Informacijski sistem bi moral združevati zapis pacientu predpisanih in izdanih zdravil na recept, izdanih zdravil brez recepta, prehranskih dopolnil in izdelkov rastlinskega izvora. Zagotavljati bi moral možnost pregleda interakcij med izdanimi izdelki, možnost vodenja evidence pri pacientu opravljenih kognitivnih storitev (farmakoterapijski pregled, pregled uporabe zdravil) ter evidenco prepoznanih in razrešenih DRP. Na predlagan način nadgrajen informacijski sistem bi omogočil vodenje lekarniške elektronske kartoteke pacienta in bi podpiral nadgradnjo farmacevtske obravnave pacienta v okviru izbrane lekarnice.

Zelo veliko lahko k zmanjšanju števila DRP, ki nastanejo zaradi napak ali nenamernih neskladij pri zdravljenju z zdravili prispeva dobra komunikacija tako med zdravstvenimi delavci kot zdravstvenimi delavci in pacienti in dodatna izobraževanja pacientov o pomenu dobrega poznavanja svojih zdravil in njihovih navodil za uporabo.

## 4 Literatura

1. Pavšar, H., Kognitivne storitve v lekarniški službi: Farmacevtske intervencije in pregled terapije. *Farm Vestn* 2009; **60**:127-134.
2. Pavšar, H., Lovišček, L., Predstavitve projekta: Aktivno izvajanje in beleženje farmacevtskih intervencij ob izdaji zdravil na recept v JZZ Mariborske lekarnice Maribor. *Bilten Recept* št. 1/2009, **22**:78-82.
3. Pavšar, H., Specialistična naloga: Vrednotenje farmacevtske intervencije v okviru lekarniških storitev, *Lekarniška zbornica Slovenije* (2009).
4. Pavšar, H., Aktivno izvajanje in beleženje farmacevtskih intervencij ob izdaji zdravil na recept. Z dokazi podprto javno zdravje: zbornik prispevkov simpozija Cvahtetovi dnevi javnega zdravja 2011, **7**:139-161.
5. Nacionalna strategija vključevanja lekarniške dejavnosti in lekarniških farmacevtov v nadaljnji razvoj slovenskega zdravstvenega sistema. Slovensko farmacevtsko društvo, februar 2011.



# Usklajevanje zdravljenja z zdravili v domu starejših občanov

## Medication reconciliation in nursing home

Karmen Bončina

### 1 Uvod

V gospodarsko razvitejših državah, kamor spada tudi Slovenija, se zaradi podaljševanja življenjske dobe in majhne rodnosti pojavlja problem staranja prebivalstva, ki ga imenujemo tiha epidemija (1).

Večina evropskih držav je zato že pred mnogimi leti organizirala službe ter dejavnosti socialnozdravstvenega varstva starih ljudi, med katere spada tudi domsko varstvo (2).

V ZDA so že dokazali, da je pri obravnavi starostnika, vključenega v institucionalno varstvo, uspešen le celovit geriatrični pristop s pravilno oceno geriatričnega tima, ki ga sestavljajo zdravnik, medicinska sestra in farmacevt konzultant (farmacevt zaposlen v Domu starejših občanov (DSO) s posebnimi znanji geriatrične farmacije) (3).

Naloga farmacevta v timu je izvajanje farmacevtske skrbi, ki zajema preprečevanje, prepoznavanje in reševanje težav, povezanih z zdravili in zdravjem, in izvajanje farmacevtskih intervencij (4). Ena izmed najpomembnejših odgovornosti farmacevta v zdravljenju starostnika z zdravili je, da mu zagotovi najprimernejšo, najučinkovitejšo, varno in neprekinjeno farmakoterapijo, kolikor je mogoče, in v skladu z indikacijo zdravila.

V domovih starejših občanov so namreč napake pri zdravljenju z zdravili zelo pogoste in vodijo v poslabšanje zdravja in številnih hospitalizacij. Vzroki so številni: starejši so slabotni, istočasno jemljejo veliko zdravil zaradi polimorbidnosti, mogoče šele z vstopom v DSO jemljejo vsa predpisana zdravila in v pravih časovnih razmakih in se posledično lahko šele tedaj pokažejo interakcije med zdravili.

### 2 Potreba po usklajevanju zdravljenja z zdravili

Usklajevanje zdravljenja z zdravili (UZZ) je treba izvajati ob vsakem prihodu oskrbovancev

v DSO, tako prvem, kot tudi po vsakem bolnišničnem zdravljenju. Zelo pomembno je, da se že ob prvem vstopu oskrbovanca ugotovi zgodovina zdravljenja z zdravili (ZZZ). Pomembne so tako informacije o jemanju zdravil predpisanih na recept, zdravil brez recepta, o zdravilih rastlinskega izvora, kot tudi prehranskih dopolnilih. Vir informacij so lahko oskrbovanci sami, sorodniki, zapisi izdanih zdravil na kartici zdravstvenega zavarovanja ali lekarniški farmacevti v primeru

nespominjanja uporabe zdravil na negativni listi ali prehranskih dopolnil. Naredi se še farmakoterapijski pregled in tako pridobljeno terapijo uskladi s terapijo, ki jo je bolniku predpisal domski zdravnik.

Preveri se ustreznost zdravljenja vseh indikacij, nezdravljene indikacije, prisotnost kontraindikacij, predpis neprimernih zdravil za starostnike in odkriva interakcije med zdravili, ki se lahko klinično izrazijo in predstavljajo velik delež težav povezanih z jemanjem zdravil. Ob vsakem prehodu oskrbovanca iz bolnišnične obravnave se terapijo ponovno uskladi, da ne bi prišlo do novih nenamernih neskladij.

UZZ je prepoznan kot zelo pomemben proces pri vseh prehodih, ki ga izvajajo farmacevti. Spremembe v terapiji je potrebno natančno dokumentirati in v pisni obliki priložiti dokumentaciji oskrbovanca, na primeren način seznaniti z njimi tako oskrbovanca, kot tudi negovalno osebje v DSO, ki deli zdravila. Tudi ob napatitvi oskrbovanca v bolnišnico poskrbimo, da je v napatni dokumentaciji napisana natančna terapija bolnika.

### 3 Primer sodelovanja farmacevta konzultanta pri usklajevanju zdravljenja z zdravili

#### 3.1 Opozorilo neprimerna zdravila za starostnike

Problemi povezani z jemanjem zdravil pri starostnikih so številni. Eden izmed njih lahko nastane zaradi predpisa zdravil, ki so neprimerna. Obstajajo različni kriteriji in na osnovi teh različni sezname zdravil, ki predstavljajo nevarnost za pojav resnih neželenih učinkov pri starostnikih ob dolgotrajni in vseživljenjski rabi določenih zdravil (Beersova merila, Kanadska merila, STOPP/START merila, PRISCUS list) (5, 6, 7).

Z natančnim pregledom farmakoterapije starostnikov v domu starejših občanov smo podali zdravilne učinkovine, ki so po Beersovih merilih, neodvisno od prisotnosti bolezenskih stanj (prvi seznam), neprimerna za dolgotrajno uporabo.

Praktični prikaz usklajevanja zdravljenja z zdravili za starostnike smo izvedli z izdelavo opozorilnih kartic (za alprazolam, amiodaron, antiholinergike, diazepam, doksazosin, fluoksetin, lorazepam, metildigoksin, tiklopidin in NSAR), namenjenih negovalnemu osebju (medicinski sestri), ki deli zdravila oskrbovancem in se dnevno z njimi

<p><b>OPOZORILO NESTEROIDNI ANTIREVMATIKI</b></p> <p>Bolnik _____ prejema _____.</p> <p>Dolgotrajno in redno jemanje tega zdravila je nevarno pri starejših zaradi neželenih učinkov.</p> <p><b>NEŽELENI UČINKI</b> navzea, driska, zaprtje, bolečine v trebuhu, občutek napetosti, glavobol, vrtoglavica, edemi</p> <p><b>RESNI NEŽELENI UČINKI</b> slabost, bruhanje, bolečine v epigastriju, omotičnost, hematemeza, krvavo blato, motnje zavesti, depresija dihanja, ledvična odpoved</p> <p><b>POSEBNA POZORNOST PRI ISTOČASNEM JEMANJU</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• litija</li> <li>• metildigoksina</li> <li>• diuretikov, ki zadržujejo kalij</li> <li>• acetilsalicilne kisline in antirevmatikov</li> <li>• ciklosporina in metotreksata</li> <li>• antihipertenzivov</li> </ul> <p><b>PRIPOROČILA</b> Občasna kontrola aktivnosti jetrnih encimov. Opazuj bolnika zaradi pojava neželenih učinkov. Sporoči zdravniku, če se pojavi katerikoli neželen učinek.</p> <p><b>Če imate katerikoli vprašanje, prosim, pokličite farmacevta konzultanta.</b></p>
---

Slika 1: Opozorilna kartica NSAR.

Figure 1: NSAID alert.

srečuje. Farmacevt konzultant ob pregledu terapije, in zaznavi zdravil, ki so neprimerna za doživljenjsko rabo pri starostnikih, izpolni kartico z imenom in priimkom oskrbovanca in navedbo zaščitene imena. Kartice naj bi bile priložene dokumentaciji starostnika in stalno na vpogled negovalnemu osebju.

### 3.2 Opozorilo interakcije med predpisanimi zdravili

Zaradi naraščajočega števila zdravil, predpisanih za posameznega starostnika (polifarmacija), so danes najpogostejši problemi, povezani z jemanjem zdravil, interakcije med zdravili. Interakcije med zdravili pomembno prispevajo k smrtnosti, večjemu številu hospitalizacij ali ponovnih sprejemov v bolnišnico (8).

S pomočjo farmakoterapijskega pregleda lahko farmacevt konzultant odkrije nevarne interakcije med zdravili ter identificira potencialne probleme. Na osnovi ugotovitev smo izdelali opozorilne kartice,

<p><b>OPOZORILO EPILEPTIČNI NAPADI</b></p> <p>Bolnik _____ prejema zdravilo tramadol.</p> <p>To zdravilo je potencialni nevarno zdravilo pri starejših, če se kombinira z zdravili, ki znižujejo prag vzdražnosti.</p> <p><b>ZNAK NEŽELENIH UČINKOV</b> epileptični napad</p> <p>Neželeni učinek je bolj verjeten ali bolj resen, če starejši prejema več zdravil z delovanjem na prag vzdražnosti.</p> <p>Ta bolnik prejema še naslednje zdravilo, ki deluje na prag vzdražnosti (označi):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SSRI</li> <li>• inhibitor MAO</li> <li>• atipični antipsihotik</li> <li>• klasični antipsihotik</li> <li>• opioid</li> <li>• TCA</li> <li>• holinergik</li> <li>• fluorokinolon</li> <li>• interferon</li> <li>• teofilin</li> </ul> <p><b>PRIPOROČILA</b> Potrebno je pozorno spremljati bolnika, kadar se jemlje tramadol s katerikoli zdravilno učinkovino, ki zmanjšuje prag vzdražnosti. Posebno pozorno spremljati pri starejših in bolnikih z anamnezo epilepsije ali z drugimi rizičnimi dejavniki (udarec v glavo, možganski tumorji, metabolne motnje, raba alkohola) Sporoči zdravniku, če se pojavi katerikoli znak epileptičnega napada ali povečane zaspanosti.</p> <p><b>Če imate katerikoli vprašanje, prosim, pokličite farmacevta konzultanta.</b></p>
---

Slika 2: Opozorilna kartica za epileptični napad.

Figure 2: Seizure alert

namenjene negovalnemu osebju, ki je v domu starejših občanov odgovorno za dajanje zdravil. Kartice naj bi bile priložene dokumentaciji starostnika, označene z imenom in priimkom in zdravili, ki vstopajo v interakcijo, in stalno na vpogled. V primeru zgodnje zaznave klinično izraženih neželenih učinkov interakcij med zdravili mora medicinsko osebje čim prej obvestiti lečečega zdravnika.

## 4 Zaključek

Farmaceutska skrb je nova strategija, ki prinaša spremembe, saj se klasična vloga v oskrbi z zdravili nadgrajuje na eni strani z večjo

odgovornostjo do posameznega bolnika, na drugi strani pa je namenjena tudi boljšemu sodelovanju z zdravniki in ostalimi zdravstvenimi delavci.

Po vzoru ameriških farmacevtov, ki so začeli Fleetwoodov projekt farmacevtske skrbi za starostnike v domovih starejših občanov, smo prikazali način vključitve farmacevta konzultanta v geriatrični tim, ki ga sestavljajo zdravnik, medicinska sestra in farmacevt konzultant. Naloga farmacevta v timu je, da vzpostavi komunikacijo med oskrbovancem, zdravnikom, medicinsko sestro. Z oskrbovanci vzpostavi farmakoterapevtski odnos, spremlja starostnikove simptome, svetuje in poučuje starostnike o njihovih zdravilih in zdravem načinu življenja, na drugi strani pa pomaga strokovnemu osebju (zdravniku, medicinski sestri) pri farmakoterapiji tako, da preprečuje, odkriva in razrešuje z uporabo zdravil povezane probleme. Izvaja usklajevanje zdravljenja z zdravili ob vstopu starostnika v DSO, tudi pri vsakem prehodu med različnimi ravni zdravstvene oskrbe ali pri odpustu iz DSO v domačo oskrbo, izdelava pa lahko tudi opozorilne kartice in farmakoterapijske izvide za zdravnika.

Zaradi večjega tveganja za neželene dogodke pri starostnikih in njihove obravnave na več ravneh zdravstvenega sistema bi morali na nivoju

države vzpostaviti s pomočjo nove tehnologije in posledično lažjega sodelovanja zdravstvenih delavcev take informacijske sisteme, ki bi zagotavljali čim manjše tveganje za pojav le-teh.

### 5 Viri:

1. Malačič J. Socialnoekonomske posledice staranja prebivalstva. Zdravniški vestnik 2008; 77: 793-8
2. Leskovic L. Domovi za stare – organizacija, delo, dosežki in problemi. Zdravniški vestnik 2004; 73: 737-42
3. Šabovič M. Bolezni starostnikov. Farmacevtski vestnik 2005; 56: 67-74
4. Pravilnik o pogojih za opravljanje lekarniške dejavnosti. Ur. l. RS št. 39/13.4.2006
5. [www.merck.com](http://www.merck.com)
6. [www.ascpfoundation.org](http://www.ascpfoundation.org)
7. Holt S, Schmiedl S, Thürman P.A. Potentially Inappropriate medications in the Elderly: The PRISCUS List. Deutsches Ärzteblatt International 2010; 107(31-32): 543-51
8. Trontelj J. Medsebojno delovanje zdravil pri starostnikih. Farmacevtski vestnik 2010; 61: 237-247

***"Iz Creda Johnson & Johnson, 1943:***

*Menimo, da smo najprej odgovorni zdravnikom, sestram in bolnikom, materam in očetom ter vsem drugim, ki uporabljajo naše izdelke in storitve.*

*Ko poskušamo zadostiti njihovim potrebam, mora biti zelo kakovostno vse, kar naredimo ..."*

*Sledimo poslanstvu Creda in z inovativnimi zdravili ustvarjamo boljšo prihodnost.*

Psihiatrija

Nevrologija

Onkologija

Bolečina

Dermatologija

Ginekologija

Virologija

Nefrologija

**Janssen**

PHARMACEUTICAL COMPANIES

OF **Johnson & Johnson**

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



# Ko kliče bolečina ... ... poiščite hitro rešitev.



## Hitra rešitev

Pri glavobolu, zobobolu, menstrualnih bolečinah, bolečinah v mišicah in sklepih.



Nalgesin® S hitro in za daljši čas odpravlja različne vrste bolečin, kot so glavobol, zobobol, menstrualne bolečine ter bolečine v mišicah in sklepih.

Slovenski farmacevti za samozdravljenje glavobola najpogosteje svetujejo Nalgesin® S.\*

Presenetite bolečino in imejte hitro rešitev vedno pri roki. Več informacij lahko poiščete na [www.nalgesin.si](http://www.nalgesin.si) ali na [www.lekarna-na-dom.si](http://www.lekarna-na-dom.si).

\* Raziskava o najpogosteje priporočenih izdelkih brez recepta v slovenskih lekarnah, FarmAsist, d. o. o., 2010.



Nalgesin S vsebuje naproksen natrij.

[www.krka.si](http://www.krka.si)

**KRKA**

*Naša inovativnost in znanje  
za učinkovite in varne  
izdelke vrhunske kakovosti.*

Pred uporabo natančno preberite navodilo!  
O tveganju in neželenih učinkih se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.